

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЗАСТРИЖНА МАРТА ЛЬВІВНА

УДК 615:616.1.615.3:633.8.616-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФЛЕБОТРОПНОЇ ДІЇ
ЕКСТРАКТУ ТРАВИ *SAPONARIA OFFICINALIS L***

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ М.Л. Застрижна

Наукові керівники: доктор медичних наук, професор
Волощук Наталія Іванівна
доктор фармацевтичних наук, професор
Цубанова Наталя Анатоліївна

Вінниця – 2026

АНОТАЦІЯ

Застрижна М.Л. Експериментальне дослідження флеботропної дії екстракту трави *Saponaria officinalis L.* – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2026.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальних проблем сучасної медицини та фармакології, оптимізації терапії хронічної венозної нежостатності. У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне вирішення актуальної наукової проблеми, що полягає в обґрунтуванні доцільності розробки нового фітозасобу з флебопротекторною дією на основі стандартизованого екстракту трави Мильнянки лікарської (ЕТМЛ).

ХВН є мультифакторним прогресуючим патологічним станом, що розвивається внаслідок тривалої декомпенсації функції венозної системи нижніх кінцівок, яка супроводжується венозною гіпертензією, порушенням мікроциркуляції та формуванням специфічних морфофункціональних змін у тканинах нижніх кінцівок. Фармакотерапія ХВН є складним і багатокомпонентним процесом, що передбачає використання різних груп препаратів для цілеспрямованого впливу на ключові патогенетичні ланки захворювання. Сучасні підходи до лікування ХВН визначають використання фармакологічних засобів, зокрема, венотонічні препарати, антикоагулянти, ангіопротектори, а також засоби рослинного походження, що демонструють високу ефективність і безпеку.

Перспективним об'єктом у контексті ефективної терапії ХВН є екстракт з трави *Saponaria officinalis L.* (мильнянки лікарської), який розроблено та надано для доклінічних досліджень науковцями Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського під

керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Марчишин С. М. За даними фармакогностичних досліджень, ЕТМЛ містить тритерпенові сапоніни (близько 4 %), гідроксикоричні кислоти (7,36 %) та флавоноїди (15,8 %), які можуть зумовлювати венотонічну, антикоагулянтну, антиоксидантну та мембранопротекторну дію

Метою дослідження було експериментальне обґрунтування доцільності застосування екстракту трави *Saponaria officinalis* L. як флеботропного засобу для фармакологічної корекції хронічної венозної недостатності на основі вивчення його впливу на основні патогенетичні ланки розвитку захворювання.

Об'єкт дослідження — фармакологічна корекція хронічної венозної недостатності. Предмет дослідження — фармакологічна активність екстракту трави *Saponaria officinalis* L. та його вплив на венозний кровообіг, систему гемостазу, запальні та оксидативні процеси, репаративні механізми, а також антимікробні властивості та показники гострої токсичності.

У роботі використано комплекс сучасних фармакологічних, біохімічних, гістологічних та мікробіологічних методів дослідження.

Отримані результати дозволили уточнити підходи до вибору ефективних доз стандартизованого густого екстракту мильнянки лікарської. У дослідженнях на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Ягером (5–50 мг/кг) встановлено чітку залежність мембраностабілізуючого ефекту від дози. Найбільш виражену активність проявили дози 10 та 20 мг/кг, які за ефективністю не поступалися препарату порівняння — токоферолу ацетату. На моделях запалення різного генезу (карагеніновий і зимозановий набряк) ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг проявляв потужну протизапальну дію, яка у перші дві години експерименту достовірно перевищувала ефекти диклофенаку натрію та кверцетину.

У ході дослідження токсикологічних властивостей встановлено відсутність токсичного ефекту екстракту трави *Saponaria officinalis* L. При внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам обох статей у дозі 5000 мг/кг, а також при внутрішньоочеревинному введенні щурам, досліджуваний

екстракт не викликав ознак токсичності, що дозволяє віднести його до V класу («практично нетоксичні речовини»).

Дістало подальшого розвитку вивчення флебопротекторних властивостей рослинних засобів: вперше встановлено, що екстракт у дозі 20 мг/кг за умов експериментального тромбофлебіту у кролів значуще зменшував розмір тромбу та площу крововиливу як порівняно з групою контрольної патології ($p < 0,01$), так і відносно препарату порівняння Ескувіту (у 1,2–25,7 разів; $p < 0,01$). При лікувально-профілактичному введенні екстракт сприяв нормалізації показників коагуляційного гомеостазу. ЕТМЛ проявляв виражену антиоксидантну дію, що супроводжувалася зниженням процесів перекисного окиснення ліпідів у 2,9 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології та у 2,2 рази ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння Ескувіту. Одночасно відмічено нормалізацію показників антиоксидантної системи: підвищення активності каталази на 122 % ($p < 0,05$) відносно контрольної патології та на 58 % ($p < 0,05$) відносно Ескувіту, а також збільшення вмісту відновленого глутатіону на 116 % ($p < 0,05$) і 59 % ($p < 0,05$) відповідно. Нормалізація балансу ПОЛ–АОС супроводжувалася зменшенням цитолітичних процесів.

За результатами гістологічних досліджень встановлено, що ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг при лікувально-профілактичному введенні чинить виражену венопротекторну дію, яка перевищує ефективність препарату порівняння Ескувіту. Це проявлялося значним зменшенням тромбоутворення у крайовій вені, розм'якшенням тромботичних мас, розвитком тромболізису та відсутністю облітеруючого характеру тромбу. При цьому на дослідженій ділянці вуха практично повністю відновлювався кровотік, а також спостерігалось збереження цілісності судинної стінки та зменшення запально-дегенеративних змін у навколишніх тканинах.

Підтверджено венотонізуювальну активність екстракту трави *Saponaria officinalis* L. у дозі 20 мг/кг за умов експериментального венозного застою у хвості щурів, яка достовірно перевищує ефективність препарату порівняння (Ескувіт) на 2, 3, 4 та 6 години гострої фази та на 17 годину фази інволюції.

Встановлено його здатність нормалізувати показники судинно-тромбоцитарного гемостазу (тромбіновий час, протромбіновий час, загальний час згортання крові) до фізіологічних меж та ефективно коригувати зсув у системі «згортання крові – фібриноліз».

Вперше встановлено виражену репаративну активність екстракту трави *Saponaria officinalis* L. на моделі лінійних різаних ран (40,1 %), що достовірно перевищує ефективність препаратів порівняння Ескувіт (14,8 %) та Календули мазь (27,2 %) ($p < 0,001$).

Вперше доведено антимікробну активність екстракту трави *Saponaria officinalis* L. щодо полірезистентних клінічних штамів мікроорганізмів. Встановлено, що найбільшу чутливість до екстракту проявляють грампозитивні бактерії, зокрема *Staphylococcus aureus* (МІК — $17,64 \pm 1,85 - 25,16 \pm 2,19$ мг/мл; МЦК — $22,56 \pm 2,29 - 36,64 \pm 2,95$ мг/мл), тоді як для *Pseudomonas aeruginosa* бактерицидну концентрацію не визначено навіть при 175 мг/мл.

У дисертаційній роботі вперше встановлено спектр фармакологічної дії досліджуваного екстракту трави *Saponaria officinalis* L., встановлена венотонізуюча, антиоксидантна, протизапальна, мембраностабілізуюча, антикоагулянтна, репаративна дії обумовлюють полімодальну флебопротекторну дію.

Таким чином БАР *Saponaria officinalis* можуть відігравати ключову роль у лікуванні ХВН завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним, венотонізуючим властивостям. Результати проведеного дослідження обґрунтовують перспективність подальшого вивчення екстракту трави *Saponaria officinalis* L. з метою створення нового ефективного та безпечного флебопротекторного засобу рослинного походження.

Результати проведеного дослідження розширюють теоретичні уявлення щодо фармакологічної корекції хронічної венозної недостатності та ролі рослинних флеботропних засобів у впливі на основні патогенетичні ланки її розвитку. У роботі теоретично обґрунтовано та експериментально доведено

доцільність застосування екстракту трави *Saponaria officinalis* L. для корекції порушень венозного кровообігу, гемостазу та репаративних процесів з метою підвищення ефективності фармакотерапії даної патології.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес провідних медичних закладів вищої освіти, а також отримано патент України на корисну модель № 156506 від 03.07.2024 р. «Спосіб одержання фармакологічно активної субстанції з мембраностабілізуючою дією».

У перспективі важливо визначити оптимальні дозування та тривалість застосування препаратів на основі екстрактів мильнянки, а також їхні можливі побічні ефекти та взаємодії з іншими лікарськими засобами. Це дозволить більш точно оцінити їхню роль у довготривалій терапії ХВН і зробить можливим їх широке застосування в клінічній практиці.

Ключові слова: хронічна венозна недостатність, тромбофлебіт, лікарські рослини, екстракт *Saponaria officinalis* L., флебопротекторна дія, антиоксидантна дія, протизапальна дія, гемостаз, гостра токсичність, репаративна дія, ранозагоювальна активність, антимікробна дія, гістологічна структура, щурі

ANNOTATION

Zastryzhna M.L. Experimental study of the phlebotropic effect of the extract of the herb *Saponaria officinalis* L. - Qualification research paper as a the manuscript.

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Care” in the specialty 222 “Medicine”. – Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2026.

The dissertation is devoted to solving current problems of modern medicine and pharmacology, particularly the optimization of therapy for chronic venous insufficiency. The dissertation presents a theoretical justification and experimental solution to an actual scientific problem, which consists in substantiating the feasibility of developing a new herbal medicinal product with phleboprotective action based on a standardized extract of *Saponaria officinalis* herb (SESO).

Chronic venous insufficiency (CVI) is a multifactorial progressive pathological condition that develops as a result of prolonged decompensation of the venous system of the lower extremities, accompanied by venous hypertension, microcirculatory disorders, and the formation of specific morphofunctional changes in the tissues of the lower extremities. Pharmacotherapy of CVI is a complex and multicomponent process involving the use of various groups of drugs to target key pathogenetic mechanisms of the disease. Modern approaches to CVI treatment include the use of pharmacological agents such as venotonics, anticoagulants, angioprotectors, as well as herbal remedies that demonstrate high efficacy and safety.

A promising object in the context of effective CVI therapy is an extract from *Saponaria officinalis* L. herb, developed and provided for preclinical studies by scientists of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University under the supervision of Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor S. M. Marchyshyn. According to pharmacognostic studies, extract contains triterpene saponins (about 4 %), hydroxycinnamic acids (7.36 %), and flavonoids (15.8 %), which may determine its venotonic, anticoagulant, antioxidant, and membrane-protective effects.

The aim of the study was to experimentally substantiate the feasibility of using *Saponaria officinalis* L. herb extract as a phlebotropic agent for pharmacological correction of chronic venous insufficiency based on studying its influence on the main pathogenetic mechanisms of the disease.

The object of the study is the pharmacological correction of chronic venous insufficiency. The subject of the study is the pharmacological activity of *Saponaria officinalis* L. herb extract and its effect on venous circulation, the hemostasis system, inflammatory and oxidative processes, reparative mechanisms, as well as antimicrobial properties and acute toxicity indicators.

A complex of modern pharmacological, biochemical, histological, and microbiological research methods was used in the work.

The obtained results made it possible to уточнить approaches to selecting effective doses of the standardized thick extract of *Saponaria officinalis*. In studies on a model of spontaneous hemolysis of erythrocytes according to Jager (5–50 mg/kg), a clear dose-dependent membrane-stabilizing effect was established. The most pronounced activity was observed at doses of 10 and 20 mg/kg, which were not inferior in effectiveness to the reference drug tocopherol acetate. In models of inflammation of different genesis (carrageenan- and zymosan-induced edema), SESO at a dose of 20 mg/kg demonstrated a powerful anti-inflammatory effect, which during the first two hours of the experiment significantly exceeded the effects of diclofenac sodium and quercetin.

In the course of toxicological studies, the absence of a toxic effect of the *Saponaria officinalis* L. extract was established. When administered intragastrically to rats and mice of both sexes at a dose of 5000 mg/kg, as well as intraperitoneally to rats, the studied extract did not cause signs of toxicity, which allows it to be classified as class V (“practically non-toxic substances”).

The study of phleboprotective properties of herbal agents was further developed: for the first time, it was established that the extract at a dose of 20 mg/kg under conditions of experimental thrombophlebitis in rabbits significantly reduced thrombus size and hemorrhage area both compared to the control pathology group

($p < 0.01$) and relative to the reference drug Escuvit (by 1.2–25.7 times; $p < 0.01$). With therapeutic and prophylactic administration, the extract contributed to normalization of coagulation homeostasis parameters. SESO exhibited pronounced antioxidant activity, accompanied by a 2.9-fold decrease ($p < 0.05$) in lipid peroxidation processes compared to the control pathology group and a 2.2-fold decrease ($p < 0.05$) compared to Escuvit. At the same time, normalization of antioxidant system parameters was observed: catalase activity increased by 122 % ($p < 0.05$) relative to the control pathology and by 58 % ($p < 0.05$) relative to Escuvit, as well as an increase in reduced glutathione content by 116 % ($p < 0.05$) and 59 % ($p < 0.05$), respectively. Normalization of the prooxidant–antioxidant system balance was accompanied by a decrease in cytolytic processes.

According to histological studies, it was established that extract at a dose of 20 mg/kg with therapeutic and prophylactic administration exerts a pronounced venoprotective effect exceeding the effectiveness of the reference drug Escuvit. This was manifested by a significant reduction in thrombus formation in the marginal vein, softening of thrombotic masses, development of thrombolysis, and absence of an obliterative nature of the thrombus. At the same time, blood flow in the examined ear area was almost completely restored, along with preservation of vascular wall integrity and reduction of inflammatory-degenerative changes in surrounding tissues.

The venotonic activity of *Saponaria officinalis L.* extract at a dose of 20 mg/kg under conditions of experimental venous stasis in the rat tail was confirmed, significantly exceeding the effectiveness of the reference drug (Escuvit) at 2, 3, 4, and 6 hours of the acute phase and at the 17th hour of the involution phase. Its ability to normalize parameters of vascular-platelet hemostasis (thrombin time, prothrombin time, total blood clotting time) to physiological limits and effectively correct the imbalance in the “blood coagulation – fibrinolysis” system was established.

For the first time, a pronounced reparative activity of *Saponaria officinalis L.* extract was established in a model of linear incised wounds (40.1 %), significantly

exceeding the effectiveness of the reference drugs Escuvit (14.8 %) and Calendula ointment (27.2 %) ($p < 0.001$).

For the first time, antimicrobial activity of *Saponaria officinalis* L. extract against multidrug-resistant clinical strains of microorganisms was proven. It was established that gram-positive bacteria, in particular *Staphylococcus aureus* (MIC — 17.64 ± 1.85 – 25.16 ± 2.19 mg/ml; MBC — 22.56 ± 2.29 – 36.64 ± 2.95 mg/ml), are the most sensitive to the extract, while for *Pseudomonas aeruginosa* the bactericidal concentration was not determined even at 175 mg/ml.

In the dissertation, for the first time, the spectrum of pharmacological action of the studied extract of *Saponaria officinalis* L. herb was established. The identified venotonic, antioxidant, anti-inflammatory, membrane-stabilizing, anticoagulant, and reparative effects determine its polymodal phleboprotective action.

Thus, biologically active substances of *Saponaria officinalis* may play a key role in the treatment of CVI due to their antioxidant, anti-inflammatory, and venotonic properties. The results of the study substantiate the перспективність of further investigation of *Saponaria officinalis* L. herb extract with the aim of creating a new effective and safe plant-based phleboprotective agent.

The results of the study expand theoretical understanding of the pharmacological correction of chronic venous insufficiency and the role of herbal phlebotropic agents in influencing the main pathogenetic mechanisms of its development. The work theoretically substantiates and experimentally proves the feasibility of using *Saponaria officinalis* L. herb extract to correct disorders of venous circulation, hemostasis, and reparative processes in order to increase the effectiveness of pharmacotherapy of this pathology.

The results of the study have been introduced into the educational process of leading medical higher education institutions, and a Ukrainian patent for a utility model No. 156506 dated July 3, 2024, “Method for obtaining a pharmacologically active substance with membrane-stabilizing action,” has been obtained.

In the future, it is important to determine optimal dosages and duration of use of preparations based on *Saponaria* extracts, as well as their possible side effects

and interactions with other medicinal products. This will allow a more precise assessment of their role in long-term CVI therapy and enable their wide application in clinical practice.

Key words: chronic venous insufficiency, thrombophlebitis, medicinal plants, *Saponaria officinalis* extract, phleboprotective activity, antioxidant activity, anti-inflammatory activity, hemostasis, acute toxicity, reparative activity, wound-healing activity, antimicrobial activity, histological structure, rats.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І. & Застрижна М. Л. (2024). Флебопротекторна дія екстракту трави *Saponaria officinalis* за умов експериментального веностазу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 28(1), 29–34. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-05) (Фахове видання України категорії Б).
2. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І. & Застрижна М. Л. (2024). Дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* за умов експериментального тромбофлебиту. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 18(2), 144–153. <https://doi.org/10.33250/18.02.144> (Фахове видання України категорії Б).
3. Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I. & Zastryzhna, M. L. (2025). Study of the effect of *Saponaria officinalis* herb extract on histological changes in the marginal vein of the ear under conditions of experimental thrombophlebitis. *Reports of Morphology*, 31(1), 12–21. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(1\)-02](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-02) (Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus, Q4).
4. Застрижна М. Л., Римша О. В., Багнюк Н. А., Волощук Н. І. & Цубанова Н. А. (2025). Дослідження протимікробних властивостей екстракту *Saponaria Officinalis* щодо музейних і клінічних штамів *S. aureus* and *E. coli*. *Перспективи та інновації науки (Серія “Педагогіки”, серія “Психології”, серія “Медицини”)*, 10(56), 2543–2558. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-10\(56\)-2543-2558](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-10(56)-2543-2558) (Фахове видання України категорії Б).
5. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., Застрижна М. Л. (2026). Дослідження антиексудативної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* 1 за умов запалення різного генезу. *Перспективи та інновації науки (Серія*

“Педагогіки”, серія “Психології”, серія “Медицини”), 1(59), 2816–2824.
[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1\(59\)-2816-2824](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2816-2824) (Фахове видання України категорії Б).

**Список наукових праць, які додатково відображають
наукові результати дисертації:**

6. Патент на корисну модель № 156506 Україна, МПК А61К36/36, А61К31/045. *Спосіб одержання фармакологічно активної субстанції з мембраностабілізуювальною дією* / Марчишин, С.М., **Застрижна, М.Л.**, Цубанова, Н.А., Козир, Г.Р., Волощук, Н.І., Слободянюк, Л.В., Кравчук, Л.О., Міц, І.Р. заявник та патентовласник Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. - № у 202305985; заявл. 11.12.2023; опубл. 03.07.2024, Бюл. № 27/2024.
<https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1807454/>

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

7. Цубанова Н.А., **Застрижна М.Л.** (2022). Антиоксидантна активність як основа фармакологічної дії рослинних лікарських засобів для нормалізації метаболічних порушень. *Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Фітофармакологія нирок, печінки та обміну речовин»*, Харків, 19-20 травня 2022 р. (с. 84-85). Харків: НФаУ.

8. Цубанова Н.А., **Застрижна М.Л.** (2022). Застосування трави *Saponaria officinalis* L у медичній практиці. *Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук»*, Тернопіль, 27-28 жовтня 2022 р. (с. 74-75). Тернопіль: ТНМУ.

9. **Застрижна М.Л.** (2023). Вивчення антиексудативної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* L за умов зимозанового набряку. *Матеріали XX наукової конференції студентів та молодих учених «Перший крок в науку – 2023»*, Вінниця, 21-22 квітня 2023 р. (с. 600-601). Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

10. Цубанова Н.А., Волощук Н.І., **Застрижна М.Л.** (2023). Вивчення протизапальної активності екстракту трави *Saponaria officinalis* L. *Матеріали науково-практичної internet-конференції «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації»*, Харків. 25-26 жовтня 2023 р. (с. 209). Харків: НФаУ.

11. Цубанова Н.А., Волощук Н.І., **Застрижна М.Л.** (2024). Дослідження впливу екстракту трави *Saponaria officinalis* на показники згортання крові. *Матеріали Всеукраїнської науково-практична конференція «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку»*, Одеса, 9-12 квітня 2024 р. (с. 266-267). Одеса.

12. Цубанова Н.А., Волощук Н.І., **Застрижна М.Л.** (2024). Вивчення репаративної дії екстракту трави *Saponaria officinalis*. *Матеріали науково-практичної internet-конференції «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації»*, Харків, 29-30 жовтня 2024 р. (с. 277). Харків: НФаУ.

13. **Zastryzhna M.L.** (2024). Effect of *Saponaria officinalis* extract on coagulation hemostasis under experimental thrombophlebitis. *Proceedings of IV Intern. scientific conf. "Scientific Research: Modern Challenges and Future Prospects"*. Munich, 18-20 November 2024. (pp. 67-68). Munich.

14. Цубанова Н.А., Волощук Н.І., **Застрижна М.Л.** (2025). Вивчення антимікробної дії екстракту трави мильнянки лікарської. *Матеріали науково-практичної internet-конференції «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації»*, Харків, 28 жовтня 2025 р. (с. 279-280). Харків: НФаУ.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 ДОЦІЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ НОВИХ ФЛЕБОПРОТЕКТОР- НИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ (огляд лі- тератури).....	30
1.1 Сучасні погляди на етіопатогенез хронічної венозної недостатності.....	30
1.2 Патогенетично обгрунтовані підходи до фармакотерапії захворювань вен	40
1.3 Застосування екстрактів лікарських рослин у фармакотерапії хронічної венозної недостатності та перспективи застосування екстракту трави <i>Saponaria</i> <i>officinalis</i> L. як флебопротектора.....	51
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
РОЗДІЛ 3 СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ ОПТИМАЛЬНОЇ ДОЗИ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ <i>SAPONARIA</i> <i>OFFICINALIS</i> L, ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЙ ТА ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ.....	72
3.1 Пошук оптимальної дози екстракту трави <i>Saponaria</i> <i>officinalis</i> L на моделі спонтаного гемолізу еритроцитів за Ягером	72
3.2 Скринінгові дослідження різних доз екстракту трави <i>Saponaria officinalis</i> L за умов карагенінового набряку	75
3.3 Дослідження протизапальної дії екстракту трави <i>Saponaria officinalis</i> L на моделі зимозанового набряку	78
3.4 Вивчення гострої токсичності екстракту трави <i>Saponaria officinalis</i> L	80
Резюме до розділу 3.....	83

РОЗДІЛ 4	ДОСЛІДЖЕННЯ ВЕНОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ <i>SAPONARIA OFFICINALIS</i> L ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТРОМБОФЛЕБІТУ	86
4.1	Дослідження впливу екстракту трави <i>Saponaria officinalis</i> L на клінічні показники експериментального тромбофлебіту	86
4.2	Вивчення впливу екстракту трави <i>Saponaria officinalis</i> L. на показники системи згортання крові	89
4.3	Дослідження дії екстракту трави <i>Saponaria officinalis</i> L. на показники системи ПОЛ-АОС	90
4.4	Гістологічне дослідження впливу екстракту трави <i>Saponaria officinalis</i> L. за умов експериментального тромбофлебіту	101
	Резюме до розділу 4	109
РОЗДІЛ 5	ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ <i>SAPONARIA OFFICINALIS</i> L. НА ВЕНОЗНИЙ КРОВООБІГ, ГЕМОСТАЗ ТА РЕПАРАТИВНІ ПРОЦЕСИ.	112
5.1.	Дослідження впливу екстракту трави <i>Saponaria officinalis</i> L за умов експериментального венозного застою у хвості щурів.....	112
5.2.	Вивчення ефективності нового екстракту на показники системи згортання крові за умов експериментального венозного застою у хвості щурів	114
5.3.	Вивчення репаративної дії екстракту трави <i>Saponaria officinalis</i> L на моделі лінійних різаних ран.....	118
	Резюме до розділу 5.....	120
РОЗДІЛ 6	ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ <i>SAPONARIA OFFICINALIS</i> L.....	122
6.1.	Дослідження бактеріостатичних, бактерицидних властивостей екстракту <i>Saponaria officinalis</i> щодо	

грампозитивних та грамнегативних умовно-патогенних мікроорганізмів	122
6.2. Дослідження чутливості референтних та клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів методом колодязів.....	127
Резюме до розділу 6.....	144
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	146
ВИСНОВКИ.....	164
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	167
ДОДАТКИ.....	197

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ІІ – інтерлейкіни;
- АП – активний продукт;
- АДФ – аденозиндіфосфат;
- АТС – анатомо-терапевтично-хімічна класифікація;
- АСК – ацетилсаліцилова кислота;
- АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт,
- АФК – активна форма кисню;
- АФС – антифосфоліпідний синдром;
- АЧТЧ – активований частковий тромбoplastичний час;
- БАР – біологічно активні речовини;
- ВВН – венозні виразки ніг;
- ВГ – відновлений глутатіон;
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
- ВРВНК – варикозне розширення вен нижніх кінцівок;
- ВРО – вільнорадикальне окислення;
- ДД – дієтичні добавки;
- ЕТМЛ – екстракт трави Мильнянки лікарської;
- ЗЗР – зона затримки росту мікроорганізмів;
- ІК – інтактний контроль;
- КАК – каскад арахідонової кислоти;
- КП – контрольна патологія;
- ЛЗ – лікарські засоби;
- ЛОГ – ліпооксигеназа;
- МІК – мінімальна інгібуюча концентрація;
- МЦК – мінімальна бактерицидна концентрація;
- МНВ – міжнародне нормалізоване відношення;
- МОФФ – мікронізована очищена флавоноїдна фракція;
- ММР - матриксні металопротеїнази;

ННІПФ – Навчально-науковий інститут прикладної формації;
НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби;
РКД - рандомізоване клінічне дослідження;
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів;
ПЧ – протромбіновий час;
СЕАР – міжнародна класифікація хронічних захворювань вен;
СА – ступінь агрегації;
ТБК-АП – тіобарбітурової кислоти- активні продукти;
ТГВ – тромбоз глибоких вен;
ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії;
ТЧ – тромбіновий час;
ХВН – хронічна венозна недостатність;
цАМФ – циклічний аденозінмонофосфат;
ЦОГ – циклооксигеназа;
ЦОГ-1 – циклооксигенази першого типу;
ЦОГ-2 – циклооксигенази другого типу;
ЧА – час агрегації;
ША – швидкість агрегації.
іNOS - індукцйбельна синтаза оксиду азоту;
МАРК - мітоген-активована протеїнкіназа
МТНFR - метилентетрагідрофолатредуктаза;
MCP-1 - моноцитарний хемотаксичний білок-1;
MIP-1 - запальний білок макрофагів;
TNF α - – фактор некрозу пухлин альфа;
TLR - toll-подібні рецептори
VCSS - Venous Clinical Severity Score

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Порушення венозного кровообігу та пов'язані з ними тромбоемболічні ускладнення залишаються однією з актуальних проблем сучасної медицини [1–3]. В Україні, як і в більшості розвинених країн, тромбоз глибоких вен (ТГВ) діагностують у середньому у 150–180 пацієнтів на 100 тис. населення, тоді як тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) — у 60–80 випадках на 100 тис.

Актуальність проблеми значною мірою зумовлена труднощами своєчасної діагностики цих станів, що безпосередньо впливає на ефективність лікування та прогноз захворювання [4–6]. Відомо, що до 80 % випадків ТГВ перебігають без вираженої клінічної симптоматики, у зв'язку з чим захворювання тривалий час може залишатися недіагностованим. Лише у 20 % пацієнтів спостерігається типова клінічна картина. Щодо ТЕЛА, то у значній частці випадків правильний діагноз встановлюють посмертно [7–9].

Вказані обставини пов'язані як із недостатнім рівнем профілактики тромбоемболічних ускладнень, так і з прогресуванням хронічної венозної недостатності (ХВН), яка часто має тривалий малосимптомний перебіг. За даними літератури, близько 20 % населення України мають встановлений діагноз ХВН і отримують лікування у спеціалізованих закладах, тоді як 75–85 % пацієнтів із порушенням венозного кровообігу спостерігаються у непрофільних відділеннях [10,11].

У клінічній практиці це має суттєві наслідки. Зокрема, у травматологічних та ортопедичних відділеннях частота розвитку ТГВ може досягати 80 %, а ТЕЛА є причиною смерті у 24 % пацієнтів даного профілю [12].

З огляду на високу поширеність ХВН, її схильність до прогресивного перебігу та розвитку ускладнень, важливого значення набуває своєчасна

діагностика та адекватна терапія даного патологічного стану. При цьому ключова роль належить не лише спеціалізованій допомозі, але й лікарям первинної ланки, що забезпечують раннє виявлення та ведення пацієнтів. Основу лікування становлять консервативні підходи, зокрема компресійна терапія та фармакотерапія із застосуванням флебопротекторів, антикоагулянтів і протизапальних лікарських засобів [13,14].

Сучасні підходи до лікування венозної патології передбачають комплексне застосування лікарських засобів, серед яких провідне місце займають флебопротектори, у тому числі препарати рослинного походження [15,16]. Патогенетична обґрунтованість їх застосування зумовлена особливостями перебігу ХВН, що характеризується хронізацією процесу, схильністю до прогресування та рецидивів. У зв'язку з цим перспективним є використання засобів із полімодальною фармакологічною дією, зокрема венотонічною, антиоксидантною, протизапальною та репаративною.

Слід зазначити, що флебопротекторні препарати на основі лікарської рослинної сировини практично не застосовуються з профілактичною метою у осіб із підвищеним ризиком розвитку ХВН. Водночас наявні клінічні дослідження свідчать про можливість зниження ризику тромботичних ускладнень, у тому числі розвитку ТГВ, у пацієнтів як хірургічного, так і терапевтичного профілю [17,18].

Флебопротектори, за визначенням, являють собою гетерогенну групу біологічно активних речовин, здатних нормалізувати венозний тонус і зменшувати клінічні прояви венозної патології [19,20]. Відповідно до АТС-класифікації, вони належать до підгрупи С05 «Ангіопротектори» [21].

Складна соціальна та економічна ситуація в Україні обумовлює необхідність поповнення фармацевтичного ринку оригінальними вітчизняними флебопротекторами на основі лікарської рослинної сировини із достатньою сировинною базою та відпрацьованими технологічними процесами виробництва (отримання екстрактів, стандартизація, створення

лікарських форм). Такий підхід дозволяє розширити асортимент ефективних і доступних препаратів для лікування ХВН.

Враховуючи тенденцію ХВН та інших венозних захворювань до хронізації, а також труднощі вибору препаратів при тяжких порушеннях, актуальним є пошук ефективних фармакологічних засобів. Адекватну регуляцію патологічного процесу можуть забезпечити лікарські засоби, які поряд із вираженим терапевтичним ефектом не чинять негативного впливу при тривалому застосуванні та мають мінімальні ризики передозування. У фармакотерапії венозних патологій доцільним є застосування флебопротекторів із полімодальною фармакологічною дією, зокрема венотонічною, антиоксидантною, протизапальною, репаративною, а також здатністю нормалізувати показники згортання крові та фібринолізу [22,23,24,25].

Вищезазначеним вимогам відповідають лікарські засоби на основі стандартизованої лікарської рослинної сировини, зокрема препарати на основі есцину, гесперидину та ін. Їх важливими характеристиками є широкий діапазон терапевтичних доз, здатність впливати на мембранно-клітинні структури, венотонізувальна дія, висока біодоступність і низька токсичність, що дозволяє застосовувати їх тривалий час [26,27].

Враховуючи вищезазначене, як перспективну лікарську рослинну сировину для розробки нового вітчизняного флебопротекторного засобу було обрано екстракт трави мильнянки лікарської (*Saponaria officinalis* L.), який розроблено та надано для доклінічних досліджень ученими Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Марчишин С. М. За даними фармакогностичних досліджень, ЕТМЛ містить тритерпенові сапоніни (близько 4 %), гідроксикоричні кислоти (7,36 %) та флавоноїди (15,8 %), які можуть зумовлювати венотонічну, антикоагулянтну, антиоксидантну та мембранопротекторну дію [28,29].

Таким чином, вищенаведене свідчить про актуальність та доцільність експериментального дослідження флеботропної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* L. з метою подальшого його застосування у комплексній терапії хронічної венозної недостатності.

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

Дослідження виконано за планом науково-дослідної роботи кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця) «Дослідження фармакологічних властивостей біологічно активних сполук рослинного та синтетичного походження» (№ держреєстрації 0124U000156 (2024-2028), у якій дисертантка є співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження

Метою дисертаційної роботи стало експериментальне обґрунтування доцільності використання нового густого сухого екстракту екстракту трави мильнянки лікарської в якості флебопротеторного засобу для лікування венозної хронічної недостатності на основі вивчення його впливу на основні патогенетичні ланки розвитку захворювання..

Для досягнення мети були поставлені наступні *завдання*:

1. Провести скринінгові дослідження з метою визначення оптимальної дози екстракту трави *Saponaria officinalis* L. та оцінити його протизапальну дію на моделях запалення різного генезу.

2. Дослідити показники гострої токсичності екстракту трави *Saponaria officinalis* L.

3. Вивчити вплив екстракту трави *Saponaria officinalis* L. на перебіг експериментального тромбофлебіту у кролів за клінічними, гематологічними та біохімічними показниками.

4. Оцінити вплив екстракту на гістоструктурні зміни венозної стінки за умов експериментального тромбофлебіту.

5. Дослідити вплив екстракту трави *Saponaria officinalis* L. на венозний кровообіг і показники системи гемостазу за умов експериментального венозного застою.

6. Вивчити репаративну дію екстракту трави *Saponaria officinalis* L. на моделі лінійних різаних ран.

7. Оцінити антимікробну активність екстракту трави *Saponaria officinalis* L. щодо референтних та клінічних штамів мікроорганізмів.

Об'єкт дослідження – патогенетичні механізми розвитку хронічної венозної недостатності та їх фармакологічна корекція.

Предмет дослідження – фармакологічна активність екстракту трави *Saponaria officinalis* L. та її вплив на основні патогенетичні ланки хронічної венозної недостатності (венозний кровообіг, систему гемостазу, запалення, оксидативний стрес, репаративні процеси та морфофункціональний стан венозної стінки), а також антимікробні властивості і показники гострої токсичності.

Методи дослідження

Фармакологічні (моделювання карагенінового набряку, зимозанового набряму, відтворення моделі спонтаного гемолізу еритроцитів за Ягером, моделювання експериментального тромбофлебіту у кролів, гострого венозного застою у хвості щурів, відтворення моделі лінійних різаних ран); гематологічні (лейкоцити, час згортання крові, протромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час); біохімічні (визначення активності каталази, вміст відновленого глутатіону, реактантів тіобарбітурової кислоти); клінічні (динаміка маси тіла, розмір тромбу, площа крововиливу, зміни об'єм хвоста, міцність рубця); токсикологічні (вивчення гострої токсичності), гістологічні (дослідження морфологічного стану стінки вени), мікробіологічні (метод серійних розведень, метод дифузії в агар), статистичні (за допомогою комп'ютерних програм Statistica 6.0 та MSExcel 2007).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше експериментально обґрунтовано доцільність застосування густого екстракту трави *Saponaria officinalis* L. для фармакотерапії венозних патологій.

Отримано нові дані щодо оптимального дозування стандартизованого густого екстракту мильнянки лікарської. На моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Ягером у діапазоні доз 5–50 мг/кг встановлено виражену дозозалежність мембраностабілізуючої дії, що дозволило визначити ефективні дози 10 та 20 мг/кг, які не відрізнялися від препарату порівняння (токоферолу ацетату). На моделях запалення різного генезу (карагенін, зимозан) встановлено, що доза 20 мг/кг є оптимальною за протизапальною активністю.

Вперше досліджено гостру токсичність екстракту трави *Saponaria officinalis* L. та встановлено, що при внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам обох статей у дозі 5000 мг/кг, а також при внутрішньоочеревинному введенні щурам, екстракт не проявляє токсичної дії, що дозволяє віднести його до V класу токсичності («практично нетоксичні речовини»).

Дістало подальшого розвитку вивчення флебопротекторних властивостей рослинних засобів: вперше встановлено, що екстракт у дозі 20 мг/кг за умов експериментального тромбофлебиту у кролів достовірно зменшує розмір тромбу та площу крововиливу (у 1,5–148 разів; $p < 0,01$) як порівняно з контрольною патологією, так і з препаратом порівняння (Ескувіт; у 1,2–25,7 разів; $p < 0,01$). Показано його виражену антиоксидантну дію, що проявляється зниженням процесів ПОЛ (у 2,9 рази; $p < 0,05$) та нормалізацією показників АОС, що супроводжується зменшенням цитолітичних процесів. Гістологічно підтверджено здатність екстракту до тромболізису та відновлення функціонального стану венозної стінки.

Підтверджено венотонізуючу активність екстракту трави *Saponaria officinalis* L. у дозі 20 мг/кг за умов експериментального венозного застою у хвості щурів, яка достовірно перевищує ефективність препарату порівняння

(Ескувіт) на 2, 3, 4 та 6 години гострої фази та на 17 годину фази інволюції. Встановлено його здатність нормалізувати показники судинно-тромбоцитарного гемостазу (тромбіновий час, протромбіновий час, загальний час згортання крові) до фізіологічних меж та ефективно коригувати зсув у системі «згортання крові – фібриноліз».

Вперше встановлено виражену репаративну активність екстракту трави *Saponaria officinalis* L. на моделі лінійних різаних ран (40,1 %), що достовірно перевищує ефективність препаратів порівняння Ескувіт (14,8 %) та Календули мазь (27,2 %) ($p < 0,001$).

Вперше доведено антимікробну активність екстракту трави *Saponaria officinalis* L. щодо полірезистентних клінічних штамів мікроорганізмів. Встановлено, що найбільшу чутливість до екстракту проявляють грампозитивні бактерії, зокрема *Staphylococcus aureus* (МІК — $17,64 \pm 1,85$ – $25,16 \pm 2,19$ мг/мл; МЦК — $22,56 \pm 2,29$ – $36,64 \pm 2,95$ мг/мл), тоді як для *Pseudomonas aeruginosa* бактерицидну концентрацію не визначено навіть при 175 мг/мл.

У дисертаційній роботі вперше встановлено спектр фармакологічної дії досліджуваного екстракту трави *Saponaria officinalis* L., встановлена венотонізуюча, антиоксидантна, протизапальна, мембраностабілізуюча, антикоагулянтна, репаративна дії обумовлюють полімодальну флебопротекторну дію.

Практичне значення отриманих результатів

Результати проведеного дослідження розширюють теоретичні уявлення щодо фармакологічної корекції хронічної венозної недостатності та ролі рослинних флеботропних засобів у впливі на основні патогенетичні ланки її розвитку. У роботі теоретично обґрунтовано та експериментально доведено доцільність застосування екстракту трави *Saponaria officinalis* L. для корекції порушень венозного кровообігу, гемостазу та репаративних процесів з метою підвищення ефективності фармакотерапії даної патології.

За матеріалами дисертації отримано патент України на корисну модель № 156506 від 03.07.2024 р. «Спосіб одержання фармакологічно активної субстанції з мембраностабілізуювальною дією».

Результати доклінічного вивчення нового екстракту, який одержано з трави *Saponaria officinalis L.* упроваджено у науково-педагогічну роботу кафедри кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; кафедри клінічної медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського Національного університету ім. Тараса Шевченка; кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету; кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; відділення післядипломної освіти КЗВО ЛОР «Львівська медична академія імені Андрея Крупинського; у освітньо-науковий процес кафедри загальної та клінічної фармації Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова.

Отриманий екстракт розглядається як перспективна субстанція для подальшого впровадження у виробництво у складі дієтичних добавок профілактично-лікувального спрямування при хронічній венозній недостатності.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Спільно з науковими керівниками, професорами Волощук Н.І. та Цубанової Н.А. було сформульовано мету та задачі дисертаційної роботи, розроблено методологічний дизайн щодо проведення доклінічних досліджень.

Дисертантка самостійно провела патентно-інформаційний пошук, здійснила аналіз та узагальнення літературних джерел за темою дисертації, самостійно виконала експериментальні дослідження, самостійно провела статистичну обробку отриманих фактичних матеріалів, проаналізували отримані результати та сформулювала висновки. Всі розділи дисертації підготовлені й написані власноруч. Гістологічні

дослідження було здійснено за консультативної допомоги і при участі гістолога ННПФ Ю. Б. Лар'яновської.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанткою представлено результати власних експериментальних досліджень, взято участь в аналізі й узагальненні отриманих даних і написанні статей. Опубліковані статі та тези підготовлені й написані власноруч.

Апробація матеріалів дисертації

Результати дисертаційної роботи оприлюднено на: Міжнародній науково-практичній конференції «Фітофармакологія нирок, печінки та обміну речовин» (м. Харків, 19-20 травня 2022 р.); VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р.); XX науковій конференції студентів та молодих учених «Перший крок в науку – 2023» (м. Вінниця 2023 р.); Науково-практичній internet-конференції «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації» (м. Харків, 2023р., 2025 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» (м. Одеса, 2024 р.); Науково-практичній internet-конференції «Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy» (м. Харків, 2024 р.); IV International scientific conference “Scientific research: modern challenges and future prospects” (Munich, 2024 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць. Серед них 5 статей опубліковано в наукових фахових журналах України, з яких 1 входить до міжнародної наукометричної бази Scopus (Q4). Вийшов 1 патент України на корисну модель, а також 8 тез доповідей на вітчизняних та зарубіжних наукових форумах.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 209 сторінках та складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів з результатами власних експериментальних досліджень, аналізу та обговорення

отриманих результатів, висновків, списку літератури (всього 237 літературних посилань, з яких 27 – кирилицею та 210 – латиною), додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 141 сторінку. Робота ілюстрована 39 таблицями, 35 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ДОЦІЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ НОВИХ ФЛЕБОПРОТЕКТОРНИХ ЗАСОБІВ
РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ (огляд літератури)

1.1 Сучасні погляди на етіопатогенез хронічної венозної недостатності

На сьогоднішній день хронічна венозна недостатність (ХВН) є мультифакторним прогресуючим патологічним станом, що розвивається внаслідок тривалої декомпенсації функції венозної системи нижніх кінцівок, яка супроводжується венозною гіпертензією, порушенням мікроциркуляції та формуванням специфічних морфофункціональних змін у тканинах нижніх кінцівок. Воно може проявлятися від легких клінічних ознак, таких як телеангіоектазії або ретикулярні вени, до важких проявів (венозні виразки) [30].

Симптоми ХВН включають різні ступені та форми дискомфорту в ногах, такі як біль, набряк, тяжкість, судоми та печіння, що може значно вплинути на якість життя та призвести до втрати робочих днів.

Класифікація ХВН базується на кількох системах, які використовуються для оцінки та систематизації цього захворювання. Найбільш визнаними є системи CEAP (Clinical, Etiologic, Anatomic, Pathophysiologic) та VCSS (Venous Clinical Severity Score). Система CEAP широко використовується у клінічній практиці та дослідженнях для стандартного опису та оцінки ХВН [31,32]. Вона дозволяє лікарям систематизувати прояви захворювання, і визначити тактику лікування на основі конкретних анатомо-фізіологічних змін у венозній системі [33,34].

Спектр клінічних проявів ХВН, згідно з CEAP має шифри від C0 до C6. На самих ранніх клінічних стадіях (клас C0) може спостерігатися аномальний або знижений венозний потік, без ознак або симптомів. Термін «хронічна венозна недостатність» використовується при наявності більш запущених ознак ХВН (класи C3-C6). Етіологічні, анатомічні та патофізіологічні описи

допомагають у подальшому визначити та конкретизувати стан і можуть змінюватися з часом. [35].

Міжнародна система VCSS (Venous Clinical Severity Score) використовується для оцінки тяжкості клінічних проявів ХВН і включає кількісну оцінку таких параметрів, як біль, набряк, пігментація шкіри, використання компресійної терапії та наявність виразок. VCSS є динамічною системою, яка дозволяє оцінити прогресування захворювання або ефективність лікування з часом [36]. VCSS дозволяє проводити стандартизовану оцінку ступеня тяжкості ХВН і її клінічних проявів, що є корисним як для клінічної практики, так і для дослідницьких цілей, особливо при порівнянні результатів лікування в різних популяціях пацієнтів [37].

Завдяки класифікаційним системам CEAP та VCSS стає можливим чітко визначення стадії хвороби, що значно полегшує діагностику, вибір оптимальної терапевтичної стратегії та моніторинг ефективності лікування ХВН [38].

За даними останніх досліджень, розповсюдженість ХВН серед дорослого населення коливається від 10 % до 30 % у різних країнах, що підкреслює важливість цієї проблеми. Зокрема, у Сполучених Штатах Америки близько 25 мільйонів людей страждають від варикозного розширення вен, а приблизно 6 мільйонів мають діагноз ХВН [39,40]. У Західній Європі розповсюдженість ХВН серед дорослих становить близько 17 %, що також значно впливає на систему охорони здоров'я [41]. Поширеність хронічних захворювань вен повинна викликати занепокоєння, особливо враховуючи тенденції довголіття та ожиріння, які продовжують зростати. [42].

Розвиток ХВН, має кілька етіологічних факторів, які можна ранжувати на дві групи, а саме модифіковані та немодифіковані (табл.1.1) [43,44,45]. Найновіші клінічні дослідження і сьогодні розширюють уявлення, щодо етіопатогенезу ХВН, так Caliskan S. та співавт. (2022)., [46] у рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) із 600 пацієнтами довели, що пацієнти на ХВН

обох статей мають значно знижений рівень магнію в сироватці крові порівняно з контрольною групою.

Таблиця 1.1

Ключові фактори ризику розвитку хронічної венозної недостатності

<i>Немодифіковані фактори</i>	<i>Модифіковані фактори</i>
Генетична предриспозитія: наявність спадкових детермінант, що обумовлюють підвищену схильність до розвитку венозних патологій.	Адіпозогенний фенотип: наявність ожиріння з індексом маси тіла (ІМТ > 30 кг/м ²), що спричиняє надмірне гравітаційне навантаження на венозну систему нижніх кінцівок, зумовлюючи венозну гіпертензію.
Хронологічний вік: старіння асоціюється з дегенеративно-дистрофічними змінами венозної стінки, зниженням її еластичності та, відповідно, підвищенням ризику прогресування венозної недостатності.	Пролонговане статичне навантаження: тривале перебування у положенні стоячи або сидячи, що сприяє виникненню застійних явищ у венозній системі та призводить до хронічна венозна гіпертензія.
Фемінний гендер: жінки мають підвищений ризик розвитку, що зумовлено ендокринно-гормональними змінами (вагітність, менопауза).	Гіпокінетичний спосіб життя: недостатня фізична активність, що призводить до зниження ефективності венозного відтоку, сприяючи стазу крові у венах нижніх кінцівок.
Сімейний анамнез венозної патології: наявність хронічних венозних захворювань у родичів першого ступеня споріднення значно підвищує індивідуальний ризик розвитку ХВН.	Гормональна маніпуляція: прийом гормональних контрацептивів, проведення замісної гормональної терапії естрогенами.
Травматичні ушкодження нижніх кінцівок: переломи, забої або інші травматичні ушкодження, що спричиняють порушення венозної прохідності, можуть стати тригером розвитку ХВН.	Нікотинова залежність: тривала експозиція до нікотину та супутніх токсичних компонентів тютюнового диму призводить до оксидативного стресу та запальних процесів у судинній стінці, що прискорює розвиток венозної недостатності.

Відсутність адекватного і своєчасного лікування ХВН може призвести до прогресування захворювання і утворення венозних виразок ніг (ВВН), що суттєво погіршує стан хворого [47] та є найпоширенішим типом виразки нижньої кінцівки [48]. На ВВН припадає 70–80 % виразок, які надходять на обстеження та лікування до різних професій різних спеціальностей, включаючи лікарів первинної ланки, геріатрів, спеціалістів з догляду за ранами, флебологів, хірургів, кардіологів та судинних хірургів. Поширеність ВВН становить до 2 % населення і, що важливо, зростає до 5 % осіб у віці старше 65 років [49].

Точний механізм утворення веннозної виразки як наслідок веннозної гіпертензії залишається неясним, але були запропоновані різні теорії, такі як: теорія фібринової манжети, теорія запальної пастки та порушення регуляції прозапальних цитокінів і факторів росту).

Теорія фібринової манжети припускає, що надлишок фібрину відкладається вздовж капілярного русла, таким чином збільшуючи тиск і розширення ендотеліальних пор, що ще більше посилює відкладення фібриногену. Ці перикапілярні «фібринові манжети» створюють бар'єр, який зменшує дифузію кисню до тканин. Загоєння сповільнюється, оскільки запальні клітини та фактори росту потрапляють у фібринову манжету, що становить основу теорії запальної пастки. Затримані лейкоцити вивільняють протеолітичні ферменти та кисневі радикали, пошкоджуючи ендотелій і збільшуючи його проникність. Приплив лейкоцитів може викликати оклюзію, що призводить до місцевої ішемії, тканинної гіпоксії та реперфузійного ушкодження. [50].

ХВН охоплює головним чином периферичний веннозний кровообіг нижніх кінцівок з початком веннозного рефлюксу, який спостерігається при пошкодженні або порушенні роботи клапанів та визначає дисфункцію веннозної гемодинаміки. Клапанний рефлюкс призводить до підвищення веннозного тиску та низки клінічних патологічних явищ, таких як варикозне розширення

вен, набряк нижніх кінцівок, біль, свербіж, зміни шкіри та венозна виразка [51].

На молекулярному рівні ХВН характеризується хронічною венозною гіпертензією, яка індукує комплекс морфологічних і функціональних змін у венозній стінці та оточуючих тканинах. До них належать розвиток хронічного запального процесу, ремоделювання венозної стінки, підвищення проникності судин та фіброз, що призводить до зниження еластичності вен та прогресування клінічних проявів захворювання.

У патогенезі ХВН значну роль відіграє генетична схильність, обумовлена поліморфізмом генів, таких як С2 білок вилкової коробки (FOXС), ген гемохроматозу (HFE) та гени матриксних металопротеїназ (ММР) [52]. Хоча поліморфізм цих генів-кандидатів є відносно рідкісним, його наявність підвищує схильність до розвитку захворювання. Дослідження показали, що поліморфізм ММР може слугувати ефективним інструментом для ідентифікації пацієнтів з високим ризиком ХВН, що дозволяє оптимізувати стратегії профілактики та лікування, спрямовані на уповільнення прогресування патології та попередження її ускладнень. Активовані ММР змінюють структуру колагену та еластину у стінці вен, що спричиняє деградацію позаклітинного матриксу. Надмірна експресія ММР, у поєднанні з впливом цитокінів, може відігравати ключову роль у формуванні ВВН. Підвищену концентрацію ММР виявляють у тканинах венозної виразки та у рановій рідині, причому висока експресія цих протеїназ корелює з поганим загоєнням виразок.

На сьогодні відомо основні генетичні фактори, з якими пов'язують розвиток ХВН:

✓ Ген протеїну С2 (FOXС2) - транскрипційний фактор Forkhead, який кодує ген, який міститься в хромосомі 16q24.1 і необхідний для взаємодії між мезенхімальними клітинами під час формування лімфатичних і кровоносних судин, лімфатичних вузлів і формування клапанів. FOXС2 регулює експресію кількох генів, що кодують білки контролю ангіогенезу, такі як дельта-

подібний 4, Neu2, інтегрин бета 3, CXCR4, Ang2 тощо. Кілька досліджень виявили FOXC2 та/або споріднені поліморфізми поблизу гена *FOXC2*, пов'язані з варикозним розширенням вен [53,54].

✓ Ген фактора росту А ендотелію судин (VEGF-A) є фізіологічним і патологічним регулятором ангиогенезу, який відіграє ключову роль у підтримці судинної реактивності та цілісності. Він зв'язується з рецепторами VEGFR2 або VEGFR1 і є селективним мітогеном ендотеліальних клітин, який сприяє проліферації, міграції та диференціації ендотеліальних клітин. VEGF-A збільшує експресію та виробництво ендотеліальної синтази оксиду азоту а також сприяє запаленню, стимулюючи експресію молекул адгезії судинних та ендотеліальних клітин. Зміни в експресії мРНК, а також у вмісті VEGF-A, VEGF R1 і VEGF R2 в стінці варикозних вен можуть пояснити клінічні симптоми захворювання і спричинити його прогресування. [55].

✓ Матричні металопротеїнази (ММП) і тканинний інгібітор металопротеїназ (ТІМП) значною мірою впливають на ремоделювання судин і можуть відігравати ключову роль у ССЗ і, зокрема, у варикозному утворенні вен через їх вплив на цілісність стінки вен [56]. ММП-2 викликає розслаблення вен, що призводить до розширення вен, варикозного розширення вен і хронічної венозної недостатності. Крім того, дослідження показали, що алель С-418G для гена *TIMP2* також має значну асоціацію з ризиком виникнення варикозного розширення вен. Це вказує на можливий вплив гена *TIMP2* на розвиток цієї хвороби, додатково підкреслюючи генетичні фактори, що впливають на неї [57].

✓ Гени гемохроматозу та варикозного розширення вен. Деякі дослідники вивчали вплив генів гемохроматозу на розвиток варикозного розширення вен. Кілька метаболічних процесів вимагають функціонування заліза, залізо зв'язане з трансферином у плазмі, а також вільно циркулююче залізо, не зв'язане з трансферином, яке може бути токсичним, оскільки має здатність генерувати активні форми кисню (АФК), які є одним із основних факторів, що сприяють пошкодженню судин [58]. У сироватці крові хворих на ХВН

спостерігається підвищена концентрація заліза порівняно з такою у здорових людей [59]. Залізо, не пов'язане з трансферином, сприяє експресії молекул ендотеліальної адгезії, спонукаючи ендотелій до клітин гладких м'язів сигналізувати, що стимулює зміну фенотипу та індукує ремоделювання венозних стінок. Поліморфізм гена HFE, відіграє певну роль у сприйнятливості до розвитку варикозного розширення вен, а також у прогресуванні захворювання та утворенні виразки [60].

✓ Мутації метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) при варикозному розширенні вен. Доведено взаємозв'язок мутацій MTHFR із розвитком варикозного розширення вен та ХВН. Існує дві досліджені мутації поліморфізму - с.677C>T, де є заміна аланіну на валін (р.Ala222Val) у каталітичному домені білка MTHFR та поліморфізм с.1298A>C із заміною глутаміну на аланін у позиції кодону 429. Наявність мутацій MTHFR призводить до передчасного старіння венозної тканини із розвитком варикозного розширення вен та ХВН [61].

Патофізіологія первинного венозного захворювання є складним утворенням із генетичними факторами та факторами навколишнього середовища, змінами венозного ендотелію, запальним біомолекулами та структурними змінами стінки, які призводять до розширення звивистих вен, дисфункції клапанів із недостатністю, венозної гіпертензії та супутніх клінічних проявів. Хронічний венозний розлад (ХВР) розвивається через складний ланцюг патофізіологічних змін, які починаються з макровенозних гемодинамічних та мікровенозних ендотеліальних і клітинних змін (рис.1.1). Однією з ключових причин є дисфункція венозних клапанів, рефлюкс та обструкція, що призводять до венозної гіпертензії. Зміни в навантаженні на ендотеліальні клітини, зокрема зсувне навантаження, сприяють порушенню функції ендотелію. Це зумовлює порушення глікокаліксу на ендотелії, багатого на глікозаміноглікани (GAG), що викликає запальні реакції [62].

Ключову роль у розвитку ХВР відіграє також порушення балансу між прозапальними і протизапальними цитокінами, такими як TNF- α , IL-6, IL-1 β ,

а також підвищене утворення вільних радикалів, що веде до оксидативного стресу. Результатом цих процесів є не тільки розширення та звивистість вен, але й прогресуюче порушення венозного відтоку і в запущених випадках утворення хронічних виразок. Таким чином, патофізіологія первинного венозного захворювання є багатофакторною і включає гемодинамічні, ендотеліальні, запальні та структурні зміни, що взаємопов'язані та прогресують із часом [62].

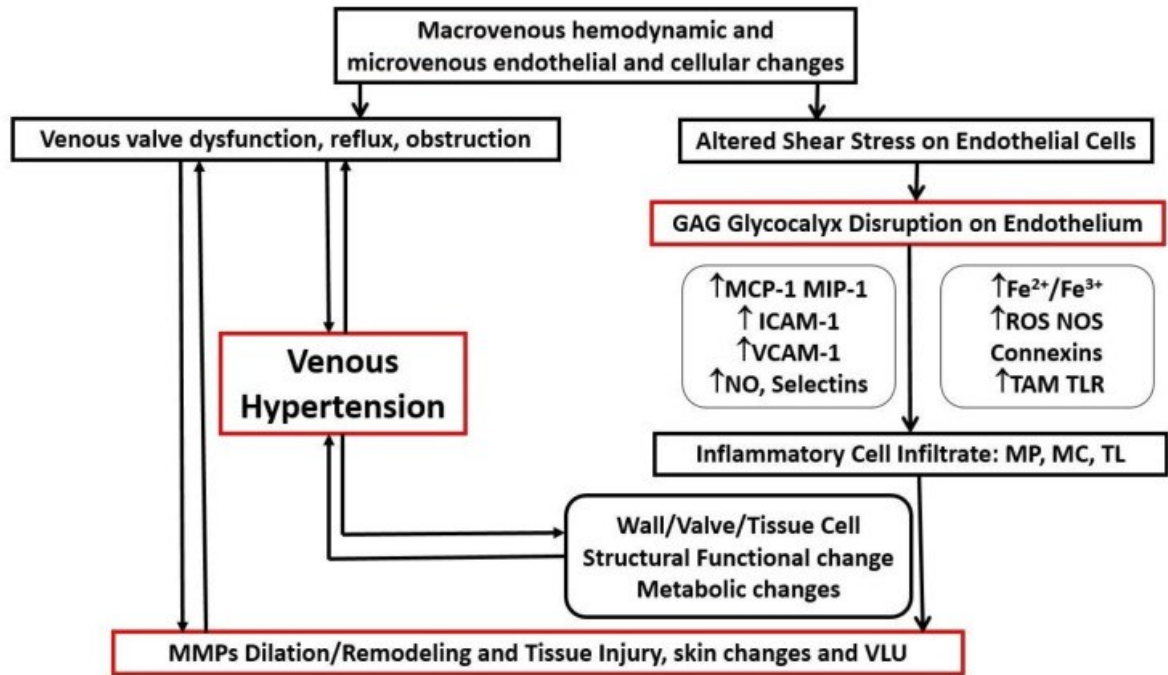


Рис. 1.1. Діаграма патофізіології хронічного венозного розладу за Raffetto JD.

Примітки: GAG: глікозаміноглікани, MCP-1: білок хемоаттрактанта моноцитів, MIP-1: запальний білок макрофагів, ICAM-1: молекула міжклітинної адгезії, VCAM-1: молекула адгезії судинних клітин, NO: оксид азоту, Fe^{2+}/Fe^{3+} : іони заліза/феруму, ROS: активні форми кисню, NOS: окислювальні форми азоту, TAM: тирозинкіназа родини рецепторів Tyro Axl MerTK, TLR: toll-подібні рецептори (зокрема: ↑ підвищена концентрація ↓ знижена концентрація).

У відповідь на вищезазначені порушення підвищується рівень хемоаттрактантів MCP-1 (моноцитарний хемотаксичний білок-1) і MIP-1 (запальний білок макрофагів), а також молекул адгезії ICAM-1 і VCAM-1. Це збільшує

прилипання лейкоцитів до ендотелію. Підвищується рівень оксиду азоту (NO) та селектинів, що посилює запальні процеси. Одночасно підвищуються концентрації іонів заліза (Fe^{2+}/Fe^{3+}), активних форм кисню (ROS), окислювальних форм азоту (NOS), коннексинів, тирозинкіназ TAM (Tyro Axl MerTK) та toll-подібних рецепторів (TLR), що сприяє окислювальним процесам та запаленню [63]. MCP-1 відіграє ключову роль у розвитку патологічної судинної проникності та неоваскуляризації через регуляцію експресії гена фактора росту судинного ендотелію (VEGF). MCP-1 стимулює ацетилювання транскрипційного фактора Stat3 на Lys685, що сприяє утворенню комплексу ac-Stat3/DNMT1/EZH2, який зв'язується з промотором гена мікроРНК miR-374b-5p. Це призводить до епігенетичної репресії експресії miR-374b-5p, яка зазвичай націлюється на 3'-нетрансльовану область мРНК VEGF, тим самим запобігаючи його трансляції. Внаслідок зниження рівня miR-374b-5p, зростає виробництво VEGF, що сприяє прогресуванню хронічних венозних захворювань через посилення неоваскуляризації та судинної гіперпроникності. На рис.1.2 наведений молекулярний механізм, зокрема регуляція мРНК VEGF через взаємодію з miR-374b-5p, ілюструє молекулярну складову патогенезу хронічних венозних захворювань. [64]. Запальні процеси супроводжуються інфільтрацією запальних клітин, таких як макрофаги (MP), мастоцити (MC) та Т-лімфоцити (TL). Це призводить до структурних та функціональних змін у клітинах стінок вен, клапанів і тканин, а також метаболічних змін, що поглиблюють хворобу. Центральним елементом у розвитку ХВР є венозна гіпертензія, яка спричиняє дилатацію та ремоделювання венозних стінок під впливом матриксних металопротеїназ (MMPs), що веде до пошкодження тканин та утворення ВВН [65].

Формування патологічного венозного рефлюксу, сприяє розвитку недостатності та розширенню венозних клапанів, вторинній венозній гіпертензії внаслідок накопичення крові протягом тривалого часу та запаленню стінки судини внаслідок пошкодження. Розширення вен може змусити здорові, неушкоджені двостулкові клапани роз'єднатися, погіршуючи

венозну гіпертензію та впливаючи на тиск на нормальні вени [66, 67]. На молекулярному рівні венозна гіпертензія викликає вивільнення вазоактивних речовин з ендотелію, більшу експресію молекул адгезії, таких як E-селектин і молекула міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1), а також приплив хемокинів і медіаторів запалення.

Венозна недостатність із супутнім діабетом призводить до важкої ендотеліальної дисфункції внаслідок гіперглікемії [68]. З часом венозна гіпертензія, хронічне запалення судин призводять до ХВН з більшим ризиком гіперпігментації, ліподерматосклерозу, екстравазації рідини в тканини та виразок на ногах. Слабкість венозної помпи та/або гіпомобільність щиколотки також сприяють формуванню ХВН [69].

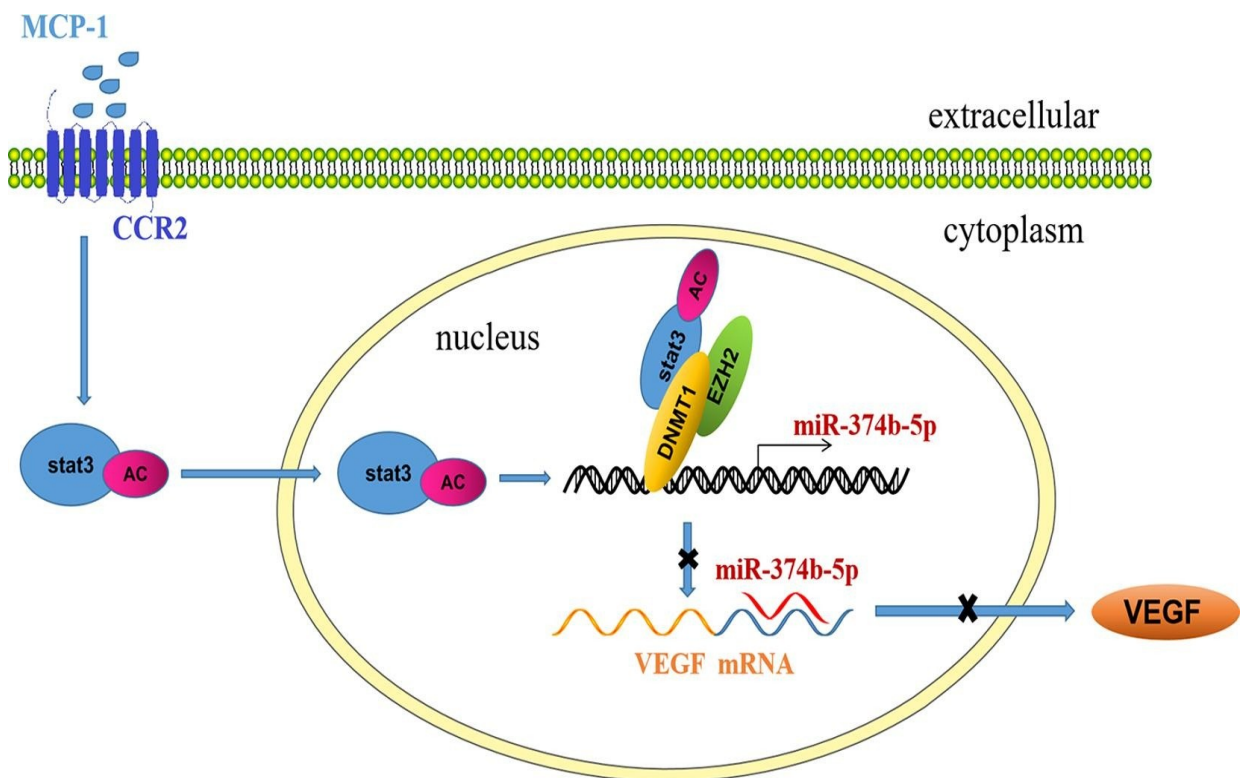


Рис. 1.2. Молекулярний механізм MCP-1-опосередкованої регуляції експресії VEGF через взаємодію з miR-374b-5p і Stat3 Zhao HY та співавт. (2022).

Запалення, зсув у системі перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) із некерованим формуванням АФК та інших радикалів є центральним компонентом у патогенезі ХВН, що індукує активацію ендотеліальних клітин, лейкоцитів та інших клітинних елементів. Підвищена експресія цитокінів,

таких як інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α), призводить до деструкції ендотелію та рекрутування лейкоцитів, що проникають у стінку вен [70]. Це, в свою чергу, стимулює експресію адгезійних молекул, таких як молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1) і молекули судинної адгезії (VCAM-1), що сприяє подальшому проникненню лейкоцитів у венозну стінку. Активовані лейкоцити виділяють хемокіни, які стимулюють ремоделювання позаклітинного матриксу, посилюючи запальні реакції і, як наслідок, призводять до структурних змін у венозній стінці

Таким чином, послідовний ланцюг змін при ХВР пов'язаний із запальними та окислювальними процесами, що призводить до структурних змін у венах і, зрештою, до клінічних проявів, таких як венозна гіпертензія, тканинні пошкодження та венозні виразки [71]. Резюмуючи вищевикладене, патогенез ХВН характеризується складною взаємодією між запальними процесами, гемодинамічними змінами та структурними змінами у венозній стінці, що визначає прогресування захворювання і формування його ускладнень.

1.2 Патогенетично обгрунтовані підходи до фармакотерапії захворювань вен

Фармакотерапія ХВН є складним і багатокомпонентним процесом, що передбачає використання різних груп препаратів для цілеспрямованого впливу на ключові патогенетичні ланки захворювання. Враховуючи складність патофізіології ХВН, лікування повинно бути індивідуалізованим і спрямованим на корекцію як первинних, так і вторинних порушень, що виникають у венозній системі. Основними класами фармакологічних засобів, які використовуються в терапії ХВН, є венотонічні препарати, антикоагулянти, ангіопротектори, а також засоби рослинного походження, що демонструють високу ефективність і безпеку.

Ангіопротектори, включаючи флебопротектори, класифіковані згідно з Анатомо-терапевтично-хімічною (АТС) системою під кодом С05 «Ангіопротектори» [72], складають гетерогенну групу фармакологічних засобів, що демонструють специфічні властивості, спрямовані на модифікацію мікроциркуляторного русла, підвищення резистентності капілярів та зниження їх проникності, а також на оптимізацію функціонального стану венозної системи.

Аналіз зареєстрованих в Україні, за даними Державного реєстру лікарських засобів [73] флебопротекторів за основним активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) із застосуванням принципу Парето наведено на рис.1.3.

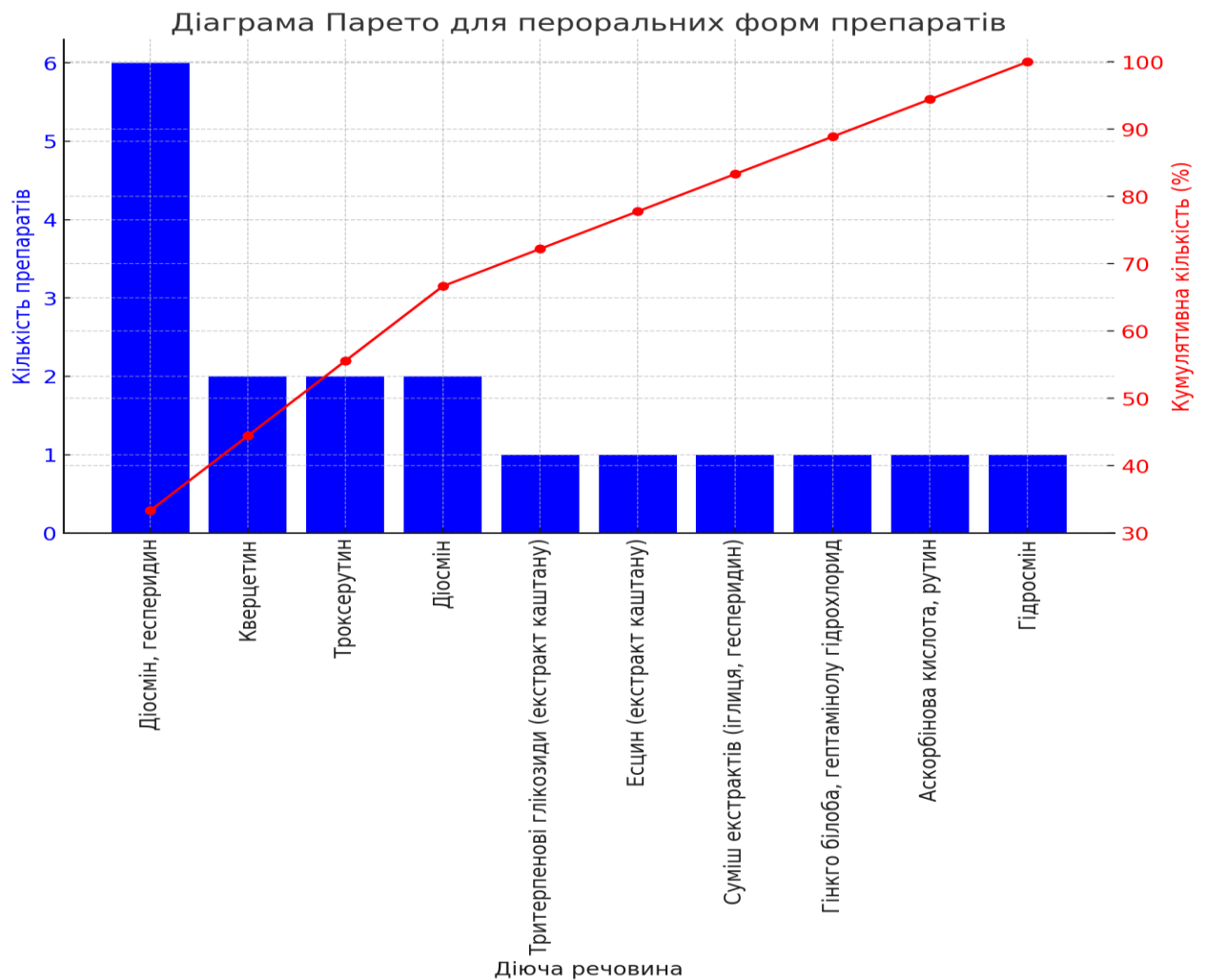


Рис.1.3. Діаграма Парето із аналізом пероральних флебопротекторів.

Діаграма Парето для аналізу пероральних форм флебопротекторів ілюструє концентрацію використання різних АФІ у цих препаратах. Вона дозволяє визначити домінуючі діючі речовини та виявити потенційні прогалини для вдосконалення терапії. Показано, що найчастіше застосовуються засоби на основі ЛРС, зокрема діосмін (лідер), троксерутин, гесперидин і сапоніни гіркокаштану. Висока частка діосміну (понад третину препаратів) підтверджує його ключову роль у лікуванні ХВН завдяки венотонічним та антиоксидантним властивостям.

Троксерутин і гесперидин також широко представлені в складі пероральних форм препаратів цієї групи. Троксерутин, який посідає друге місце за частотою використання, є похідним рутина і відомий своїми протизапальними, венотонічними та капіляропротекторними властивостями [74,75]. Його широке застосування свідчить про значний терапевтичний потенціал флавоноїдів у профілактиці і лікуванні судинних захворювань..

Накопичувальна крива на діаграмі Парето показує, що основна частина ринку пероральних препаратів цієї групи зосереджена на кількох ключових АФІ. Перші три активні інгредієнти (діосмін, троксерутин, і гесперидин) складають близько 70 % від загальної кількості препаратів. Це явище відоме як принцип Парето, або "правило 80/20", де основна частина ефекту (в даному випадку терапевтичної пропозиції) досягається за рахунок обмеженого числа чинників (основних активних інгредієнтів). Ця концентрація вказує на те, що виробники здебільшого фокусуються на випуску засобів з добре відомими та випробуваними інгредієнтами, які мають доведену ефективність і користуються широким попитом серед пацієнтів та лікарів. Проте, така ситуація може призводити до обмеженого вибору терапевтичних опцій та потенційного зниження інноваційного потенціалу ринку. На основі отриманих даних стає очевидною необхідність розширення досліджень у напрямку менш популярних активних компонентів та їх можливих комбінацій, що може не лише збільшити терапевтичний арсенал, але й підвищити загальну ефективність лікування. Вивчення нових перспективних субстанцій, які наразі

рідко використовуються або перебувають на ранніх стадіях досліджень, має велике значення для розробки інноваційних лікарських засобів. Наприклад, подальше дослідження рослинних екстрактів, біофлавоноїдів або нових синтетичних сполук може відкрити нові горизонти в лікуванні судинних захворювань та забезпечити кращі результати для пацієнтів.

Окрім того, важливо враховувати фармакоекономічні аспекти існуючої ринкової структури. Зосередження ринку навколо кількох АФІ може впливати на доступність лікарських засобів для пацієнтів, обмежуючи їхній вибір та збільшуючи залежність від конкретних виробників. Це, у свою чергу, може призводити до підвищення цін на препарати, особливо в умовах низької конкуренції. Розширення спектру АФІ та їх комбінацій, а також активне впровадження нових субстанцій, може не тільки покращити якість лікування, але й сприяти створенню більш конкурентного середовища. Це допоможе знизити витрати на лікування, підвищити доступність нових лікарських засобів та забезпечити краще задоволення потреб пацієнтів.

Таким чином, наш аналіз фармацевтичного ринку флебопротекторів підкреслює важливість подальшого розвитку фармацевтичного ринку в напрямку інновацій та різноманітності, що стане ключовим фактором для покращення медичних послуг та забезпечення сталого розвитку галузі.

Побічні явища, що супроводжують використання діосміну, гесперидину, троксерутину, екстракту гінкго білоба, есцину та кверцетину, можуть мати різний ступінь вираженості та клінічної значущості. Наприклад, діосмін та гесперидин, які часто використовуються разом, можуть спричиняти шлунково-кишкові розлади, та навіть виразкові ураження. Це може обмежувати їх використання у пацієнтів з уже наявними гастроентерологічними проблемами. Крім того, є дані, які свідчать про можливі алергічні реакції на ці речовини, особливо у пацієнтів з підвищеною чутливістю до флавоноїдів.

Троксерутин, ще одна популярна речовина [75], відома своїми антиоксидантними властивостями, також має спектр можливих побічних

явищ, включаючи алергічні реакції, висипання, свербіж, а в окремих випадках — анафілактичний шок. Використання гінкго білоба асоціюється з підвищеним ризиком кровотеч, особливо у пацієнтів, які приймають антикоагулянти або мають захворювання, що впливають на згортання крові [76]. Це може бути особливо небезпечним, враховуючи, що багато пацієнтів з венозними розладами вже мають супутні захворювання, які впливають на гемостаз. Немає жодних даних про безпеку та ефективність гінкго у вагітних жінок, годуючих матерів або немовлят, тому рекомендації проти використання гінкго цим групам населення [77]. Пацієнтам з епілепсією або пацієнтам, схильним до судом, лікарям також слід бути обережними при застосуванні гінкго, оскільки токсин гінкго, який міститься в основному в насінні гінкго, але все ще присутній у листі гінкго, може знизити поріг судом [78].

Есцин, тритерпеновий сапонін, активний компонент екстракту гіркокаштану кінського, відомий своїм протизапальним та венотонізуючим ефектом [79], також має ризик викликати алергічні реакції, анафілактичний шок, а також впливати на ниркову функцію при тривалому використанні або в комбінації з іншими нефротоксичними препаратами. Застосування кверцетину, популярного антиоксиданту та протизапального засобу, може бути пов'язане з побічними явищами, такими як головний біль, парестезії, шлунково-кишкові розлади та навіть міопатії.

Незважаючи на широкий спектр застосування цих речовин, їх профіль безпеки залишається під питанням, особливо у довготривалих терапевтичних курсах. Фокус на розробці нових субстанцій, які мають меншу частоту побічних ефектів, міг би стати проривом у лікуванні захворювань венозної системи. Інноваційні підходи, включаючи вивчення нових хімічних сполук або комбінацій існуючих препаратів з натуральними екстрактами, потенційно можуть зменшити ризик побічних ефектів, забезпечуючи при цьому ефективне лікування. Таблиця 1.2 демонструє узагальнені дані про найбільш поширені побічні явища, пов'язані з кожним АФІ основі сучасних наукових досліджень.

Таблиця 1.2.

Аналіз взаємозв'язку побічної дії із АФІ у основних флебопротекторах

Назва препарату	Виробник	Склад	Побічна дія
ЕСКУВІТ	ПАТ "Галичфарм", Україна	1 таблетка містить екстракт плодів каштану кінського, в перерахуванні на есцин – 40 мг	головний біль, запаморочення, реакції підвищеної чутливості, у т.ч. кропив'янки, висипання, свербіж, відчуття жару, ангіоневротичний набряк, тахікардія, прискорене серцебиття, артеріальна гіпотензія, диспептичні явища, біль в епігастральній ділянці, нудота, діарея, блювання
ЕСКУЗАН® ЛОНГ	Еспарма ГмбХ, Німеччина	1 капсула містить сухого екстракту з насіння кінського каштану 240–290 мг, що відповідає вмісту есцину – 50 мг	діарея, нудота та блювання, шлунково-кишковий дискомфорт, головний біль, запаморочення, тахікардія, артеріальна гіпертензія, метрорагія, алергічний дерматит (свербіж, висипання, еритема, екзема)
КВЕРЦЕТИН	ПАТ "НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна	1 таблетка містить кверцетину (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 40 мг	головний біль, відчуття поколювання у кінцівках, нудота, реакції гіперчутливості, включаючи висипання, свербіж

Таблиця 1.2. продовження

Назва препарату	Виробник	Склад	Побічна дія
ВЕНОСМІН®	ПРАТ "ФІТОФАРМ", Україна	1 таблетка містить суми флавоноїдних фракцій 500 мг: діосміну 450 мг; гесперидину 50 мг	Запаморочення, головний біль, нездужання, діарея, диспепсія, нудота, блювання, коліт, біль в абдомінальній ділянці, свербіж, висипання, кропив'янка, ізольований набряк обличчя, губ, повік, набряк Квінке
НОРМОВЕН	АТ "Київський вітамінний завод", Україна	1 таблетка містить флавоноїдної фракції 500 мг, яка містить діосміну 450 мг, гесперидину 50 мг	діарея, диспепсія, нудота, блювання, запаморочення, головний біль, нездужання, коліт, свербіж, висипання, кропив'янка, набряк Квінке
ДЕТРАЛЕКС®	ле лабораторуар Серв'є, Франція	1 таблетка містить 500 мг мікронізованої флавоноїдної фракції, 450 мг діосміну і 50 мг гесперидину	діарея, диспепсія, нудота, блювання, запаморочення, головний біль, нездужання, коліт, свербіж, висипання, кропив'янка, набряк Квінке
ВЕНОРМ	ТОВ "Тернофарм", Україна	1 таблетка містить 500 мг мікронізованої флавоноїдної фракції, 450 мг діосміну і 50 мг гесперидину	діарея, диспепсія, нудота, блювання, запаморочення, головний біль, нездужання, діарея, диспепсія, нудота, блювання, коліт, біль в абдомінальній ділянці, свербіж, висипання, кропив'янка, ізольований набряк обличчя, губ, повік, набряк Квінке

Таблиця 1.2. продовження

Назва препарату	Виробник	Склад	Побічна дія
АВЕНІЮ®	АТ "Фармак", Україна	1 таблетка містить 500 мг мікронізованої флавоноїдної фракції, 450 мг діосміну і 50 мг гесперидину	запаморочення, головний біль, нездужання, діарея, диспепсія, нудота, блювання, коліт, висипання, свербіж, кропив'янка, набряк Квінке
ДІОФЛАН®	ПАТ "Київмедпр епарат", Україна	1 таблетка містить діосміну – 450 мг, гесперидину – 50 мг	головний біль, запаморочення, нездужання, діарея, нудота, блювання, диспепсія, коліт, висипання, свербіж, кропив'янка, набряк Квінке
ВЕНОСМІЛ	Фаес Фарма, С.А., Іспанія	1 капсула містить гідросміну 200 мг	слабкість, запаморочення, головний біль, висипання, свербіж, біль у шлунку, нудота
ТРОКСЕВАЗИН ®	Балканфарм а-Разград АТ, Болгарія	1 капсула містить троксерутину 300 мг	анафілактичний шок, анафілактоїдні реакції, реакції гіперчутливості, висипання, алергічний дерматит (свербіж, кропив'янка), запаморочення, головний біль, екхімоз, біль у шлунку, дискомфорт в ділянці шлунка, диспепсія, метеоризм, діарея, нудота, блювання, підвищена втомлюваність.

Таблиця 1.2. продовження

Назва препарату	Виробник	Склад	Побічна дія
АСКОРУТИН	АТ "Київський вітамінний завод", Україна	1 таблетка містить кислоти аскорбінової (вітаміну С) 50 мг, рутину (рутозиду тригідрату) 50 мг	головний біль, відчуття втоми, порушення сну, підвищення збудливості центральної нервової системи, підкислення сечі, гіпероксалуриція у пацієнтів з групи ризику при дозах, що перевищують 1 г/добу; при тривалому застосуванні у високих дозах – пошкодження гломерулярного апарату нирок, формування уратних та оксалатних каменів у сечовивідних шляхах, ниркова недостатність. Дози аскорбінової кислоти понад 600 мг/добу мають сечогінний ефект, при тривалому застосуванні у високих дозах – тромбозитоз, гіперпротромбінемія, тромбоутворення, еритроцитопенія, нейтрофільний лейкоцитоз, гемолітична анемія у деяких осіб з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, гіпервітаміноз С, погіршення трофіки тканин, у високих дозах – пригнічення функції інсулярного апарату підшлункової залози і синтезу глікогену, затримка натрію і рідини, порушення обміну цинку і міді, при тривалому застосуванні у високих дозах – дистрофія міокарда, підвищення артеріального тиску, розвиток мікроангіопатій, при тривалому застосуванні у високих дозах – подразнення слизової оболонки травного тракту, печія, спазми шлунка, нудота, блювання, діарея, реакції гіперчутливості, в т.ч. гіперемія шкіри, шкірні висипи, екземи, свербіж, набряк Квінке, кропив'янка, анафілактичний шок, дихальні реакції гіперчутливості.

Таблиця 1.2. продовження

Назва препарату	Виробник	Склад	Побічна дія
ФЛЕБОТОН	АТ "Софарма", Болгарія	1 капсула містить троксерутин у 300 мг	біль у животі, дискомфорт, диспепсія, метеоризм, діарея, порушення функції шлунково-кишкового тракту, запаморочення, головний біль, екхімози (більші синці), анафілактичний шок, анафілактоїдні реакції, реакції гіперчутливості, висип, свербіж, кропив'янка.
ФЛЕБОДІА	Іннотера Шузі, Франція	1 таблетка містить діосмін, що відповідає 600 мг діосміну безводного чистого	алергічні реакції, такі як висип, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, здуття живота, діарея, диспепсія, нудота, блювання, біль у животі.
ВЕНОРУТИНОЛ	Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна	1 капсула містить 300 мг венорутинолу (О-(?-гідроксиетил)-рутозидів), у перерахуванні на рутин та суху речовину	нудота, блювання, метеоризм, діарея, біль у животі, дискомфорт, слабо виражені диспепсичні явища. Можливі ерозивно-виразкові ушкодження травного тракту, припливи, запаморочення, головний біль, порушення сну, втома, реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілактоїдні реакції, кропив'янка та свербіж, почервоніння обличчя, висипання на шкірі, екхімози (великі синці).

Аналіз таблиці 1.2. побічних дій пероральних флебопротекторів, свідчить про значний спектр можливих небажаних ефектів, що супроводжують їх використання. Зокрема, аналіз виявляє, що найпоширенішими побічними

ефектами є реакції з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, діарея, диспепсія, біль в абдомінальній ділянці та блювання. Ці ефекти фіксуються майже для всіх препаратів у таблиці, включаючи «ЕСКУВІТ», «ГІНКОР ФОРТ», «ВЕНОСМІН», «НОРМОВЕН», «ДЕТРАЛЕКС», «АВЕНЮ», «ФЛЕБОДІА» та «ВЕНОРУТИНОЛ». Таким чином, ця група побічних дій може бути визнана найбільш типовою для ангіопротекторних та венотонізуючих засобів, що свідчить про необхідність особливої уваги до шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, що отримують таку терапію. Крім того, значний відсоток препаратів має побічні ефекти, пов'язані з центральною нервовою системою : головний біль, запаморочення, слабкість, порушення сну — це лише частина симптомів, що відмічені в інструкціях до препаратів «ЕСКУВІТ», «ЕСКУЗАН® ЛОНГ», «КВЕРТИН», «ГІНКОР ФОРТ», «ВЕНОСМІН» та «НОРМОВЕН». Такі побічні ефекти можуть негативно впливати на якість життя пацієнтів, що знову ж таки підкреслює необхідність ретельного моніторингу стану пацієнтів під час терапії і пошуку нових рішень для зниження частоти та інтенсивності цих проявів.

Окремо варто виділити алергічні реакції, які згадуються у більшості інструкцій до препаратів. Такі реакції, як кропив'янка, свербіж, висипання, ангіоневротичний набряк та навіть анафілактичний шок, зазначені як потенційні побічні ефекти практично для всіх розглянутих засобів. Це вказує на високий ризик розвитку реакцій гіперчутливості при застосуванні ангіопротекторних препаратів, що потребує додаткової уваги під час призначення ліків, особливо у пацієнтів із відомими алергіями.

Не менш важливими є системні побічні ефекти, такі як ті, що відмічені для препарату «АСКОРУТИН». Цей препарат має довгий перелік можливих побічних ефектів, включаючи гіпероксалатурію, підвищення артеріального тиску, розвиток мікроангіопатій та інші ускладнення при тривалому застосуванні у високих дозах. Подібні дані підкреслюють необхідність обережного підходу до тривалої терапії такими засобами, враховуючи

можливий вплив на функціонування нирок, серцево-судинної системи та інших органів і систем.

Аналіз також виявив, що значний відсоток препаратів має побічні дії, які можуть бути досить серйозними та вимагати негайного припинення терапії. Це включає в себе випадки важких алергічних реакцій, шлунково-кишкові ускладнення, а також серйозні порушення з боку центральної нервової системи. Висока частота таких побічних дій серед препаратів, що широко використовуються, свідчить про необхідність розробки нових терапевтичних підходів та лікарських засобів, які б мали більш сприятливий профіль безпеки.

Отже, враховуючи значний спектр можливих побічних ефектів та їх частоту, існує чітка потреба у розробці нових препаратів або вдосконаленні існуючих для зниження частоти та тяжкості небажаних явищ. Це може включати вивчення нових комбінацій активних речовин, розробку препаратів з новими механізмами дії або створення нових форм лікарських засобів з покращеною біодоступністю і профілем безпеки. Крім того, подальші дослідження мають бути спрямовані на глибше розуміння механізмів розвитку побічних ефектів з метою їх мінімізації та покращення якості життя пацієнтів.

1.3. Застосування екстрактів лікарських рослин у фармакотерапії хронічної венозної недостатності та перспективи застосування екстракту трави *Saponaria officinalis L.* як флебопротектора

Застосування екстрактів лікарських рослин у фармакотерапії хронічної венозної недостатності (ХВН) останніми роками привертає все більшу увагу. ХВН є поширеним захворюванням, що супроводжується порушенням венозного відтоку, розвитком набряків, болю та відчуття тяжкості. Стандартне лікування включає компресійну терапію [80-82] і застосування флебопротекторів [83], однак пошук нових засобів, зокрема рослинного походження, залишається актуальним [74,84].

Рослинні екстракти містять широкий спектр біологічно активних речовин (флавоноїди, сапоніни, таніни), які зміцнюють судинну стінку, покращують мікроциркуляцію та зменшують запалення. Особливе місце займають флавоноїди, що впливають на ключові ланки патогенезу ХВН — оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, запалення та тромбоутворення. До найбільш відомих належать діосмін, гесперидин, рутин і кверцетин (рис.1.4).

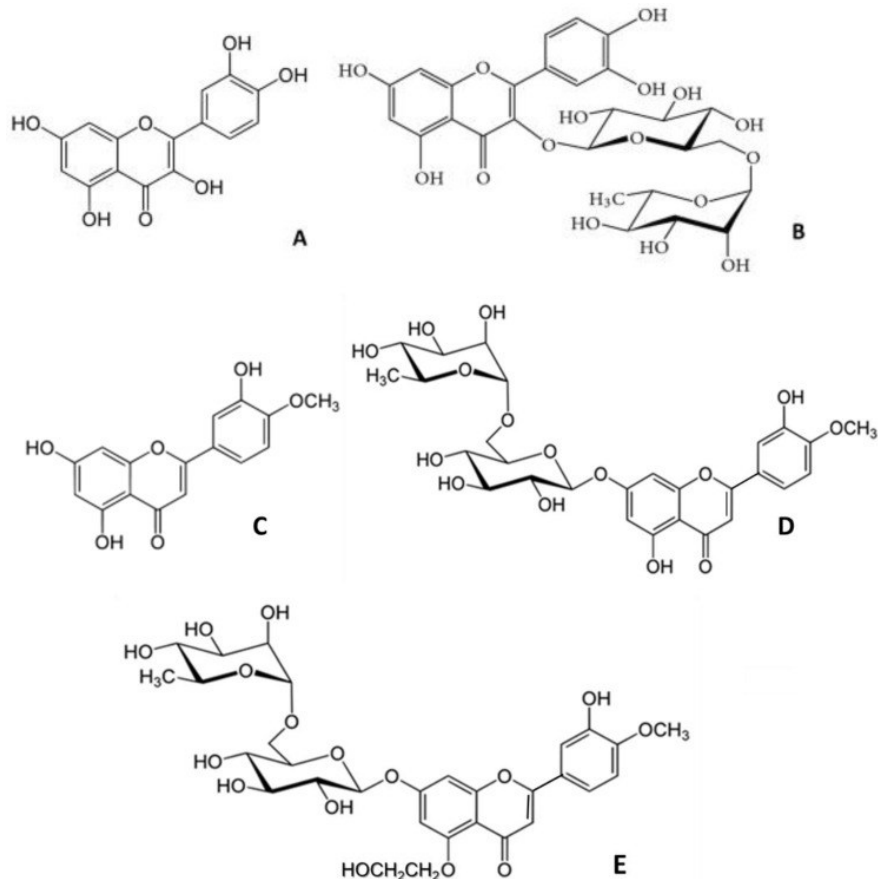


Рис 1.4. Флавоноїди із доведеною флебопротекторною дією: (А) кверцетин; (Б) рутин; (В) діосметин; (Д) діосмін; (Е) гідросмін.[85].

Флавоноїди здатні інгібувати ферменти каскаду арахідонової кислоти — ЦОГ і ЛОГ, що знижує утворення простагландинів і лейкотрієнів, а отже, зменшує запалення і проникність капілярів [86]. Крім того, вони впливають на сигнальні шляхи NF-κB, MAPK, PI3K/Akt та JAK/STAT, що веде до зниження продукції прозапальних цитокінів і покращення функції ендотелію [87-89].

Важливим є і антиагрегантний ефект флавоноїдів. Вони пригнічують активацію тромбоцитів, зменшують синтез тромбоксану А₂ та блокують зв'язування фібриногену з рецепторами GPIIb/IIIa, що знижує ризик тромбозу [90-92].

Кверцетин є одним із найбільш досліджених флавоноїдів. Він проявляє протизапальну дію через пригнічення TNF- α і IL-8 (Wang C., 2022) [94], а також має виражений антиоксидантний ефект. Дослідження показали його кардіопротекторні властивості — зниження рівнів СК-МВ і сTnI та пригнічення апоптозу [95-98]. Загалом кверцетин впливає на різні сигнальні шляхи і розглядається як перспективний агент у терапії запальних захворювань [99].

Клінічні дослідження підтверджують, що флавоноїди (зокрема діосмін і кверцетин) зменшують симптоми ХВН — біль, набряки та відчуття тяжкості, покращуючи якість життя пацієнтів. Також показано, що комбінація діосміну з ривароксабаном знижує ризик посттромботичного синдрому [100].

Окрім цього, флавоноїди мають потенційну протипухлинну активність через вплив на сигнальні шляхи PI3K/Akt/mTOR, Wnt/ β -катенін та MAPK/ERK [101].

Важливими джерелами флавоноїдів є різні лікарські рослини. Наприклад, *Vaccinium myrtillus* покращує мікроциркуляцію, *Ginkgo biloba* проявляє ангіопротекторні властивості, *Crataegus* підвищує венозний тонус, а *Citrus aurantium* містить діосмін і гесперидин, що зменшують проникність судин.

Катехіни, зокрема з *Camellia sinensis*, також мають значний терапевтичний потенціал. За даними Shi J. (2018) [103], епігалокатехін-3-галат (EGCG) знижує оксидативний стрес і апоптоз, що може бути корисним при судинних патологіях.

Попри широкий спектр ефектів флавоноїдів, пошук більш ефективних засобів триває [106]. У цьому контексті все більше уваги приділяється сапонінам, які завдяки своїй амфіфільній структурі проявляють протизапальну, судинозміцнюючу та гемореологічну дію [107,108].

Сапоніни рослин роду *Panax* демонструють значний потенціал. Зокрема, гінзенозид Rg5 пригнічує продукцію TNF- α та IL-1 β і впливає на сигнальні шляхи NF- κ B і NLRP3 [109]. У дослідженні Chen Z (2022) [110] показано, що Rg5 взаємодіє з рецептором P2RY12 і знижує утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, що важливо для профілактики тромбозу.

Класичним прикладом сапоніновмісної рослини є *Aesculus hippocastanum*, який містить есцин. Він знижує проникність капілярів, покращує мікроциркуляцію та зменшує запалення [111-113]. Подібні ефекти має і *Glycyrrhiza glabra*, гліциризин якої проявляє антиоксидантну та протизапальну дію.

Дослідження Zhu K (2022) [114] показало, що гліциризин впливає на механізми фероптозу та знижує оксидативний стрес. Також він пригнічує продукцію цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12) і покращує бар'єрну функцію ендотелію [115-117].

Сапоніни містяться і в інших рослинах, зокрема *Platycodon grandiflorus* та *Tribulus terrestris*, які проявляють антиоксидантні та судинозміцнюючі властивості [118,119].

Особливий інтерес викликає *Saponaria officinalis* як потенційний флебопротектор. Її екстракти містять сапоніни та фенольні сполуки з антиоксидантною і протизапальною дією. У дослідженні Charalambous D. (2024) [120] було ідентифіковано сапонаріозиди та похідні гіпсогеніну, які проявляють антибактеріальну та протипухлинну активність.

Фітохімічні дослідження [121] дозволили виділити 17 тритерпенових глікозидів, деякі з яких мають цитотоксичні властивості та здатні індукувати апоптоз. Дослідження Yu GR (2022) [122] показало, що екстракти мильнянки пригнічують сигнальні шляхи NF- κ B і MAPK, знижуючи продукцію прозапальних цитокінів.

Сапоніни, зокрема сапонарин, здатні інгібувати MyD88-залежний шлях і зменшувати запальні реакції. Це дозволяє розглядати їх як перспективні агенти для терапії запальних і судинних захворювань.

Останні дослідження [123] також розкрили біосинтез сапонаріозидів і роль ферменту SoGH1, що відкриває нові можливості для фармакологічного використання цих сполук.

З огляду на ці результати, сапоніни мильнянки, включаючи SpA і SpB, мають значний терапевтичний потенціал не тільки в контексті імуномодуляції, але й у лікуванні ХВН та ВВН. Їх складна структура та можливість інгібування запальних процесів робить їх перспективними кандидатами для оптимізації терапії зазначених захворювань, де важливим є покращення стану венозної стінки, антиоксидантна дія, зниження запалення та попередження тромбозу. Подальші дослідження молекулярних механізмів дії сапонінів мильнянки можуть відкрити нові терапевтичні стратегії в управлінні судинними захворюваннями, включаючи ХВН [124].

Таким чином, можна БАР *Saponaria officinalis* можуть відігравати ключову роль у лікуванні ХВН, ВВН завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним, венотонізувальним властивостям. У перспективі важливо визначити оптимальні дозування та тривалість застосування препаратів на основі екстрактів мильнянки, а також їхні можливі побічні ефекти та взаємодії з іншими медикаментами. Це дозволить більш точно оцінити їхню роль у довготривалій терапії ХВН і зробить можливим їх широке застосування в клінічній практиці.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджено фармакологічну активність густого екстракту трави *Saponaria officinalis*, який було розроблено та надано на доклінічні дослідження доктором фармацевтичних наук проф. Марчишин С. М. (Тернопільський державний медичний університет, Україна).

Основні групи БАР, за якими стандартизували екстракт трави Мильнянки лікарської (ЕТМЛ) та їх кількісний вміст за даними проф. Марчишин С.М. наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Основні БАР густого екстракту трави *Saponaria officinalis* та їх кількісний вміст

	групи БАР	кількість у екстракті, %
1	флавоноїди	15,8
2	гідроксикоричні кислоти	7,36
3	тритерпенові сапоніни	4,00

Наявність у складі ЕТМЛ значної кількості тритерпенових сапонінів (4 %), які можуть чинити венотонізувальний ефект та антикоагулянтну дію; високий вміст гідроксикоричних кислот (7,36 %) та флавоноїдів (15,8 %) для яких характерна антиоксидантна та ангіопротекторна дія є теоретичною передумовою наявності у даного засобу флебопротекторної дії.

В експериментах застосовували як препарати порівняння:

1. Токоферолу ацетат (капсули 100 МО, виробництва АТ “Сенека Фармасьютікалз”, м. Глоговець, Словацька республіка), жиророзчинний вітамін, який має високу антиоксидантну і радіопротекторну дію, бере участь у біосинтезі гема і білків, проліферації клітин та в інших найважливіших процесах клітинного метаболізму.

2. Диклофенак натрію (таблетки 50 мг, виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка», м. Харків, Україна), еталонний нестероїдний протизапальний засіб, який вводили щурам внутрішньошлунково у дозі 8 мг/кг, рекомендований у методичних рекомендаціях для доклінічного вивчення нових лікарських засобів із потенційною протизапальною дією [125].

3. Кверцетин, гранули, пакет 2 г (100 г гранул містять кверцетину – 4,0 г), виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м.Київ, Україна. Кверцетин, як доведено чинить протизапальний ефект у результаті блокади ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, знижує синтез ва першу чергу, лейкотрієнів, а також серотоніну та інших медіаторів запалення. Внутрішньошлунково вводили щурам у дозі 5 мг/кг рекомендованій у методичних рекомендаціях для доклінічного вивчення нових лікарських засобів із ймовірним антиліпооксигеназним механізмом протизапальної дії [125];

4. Ескувіт (таблетка містить 40 мг есцину, виробництва ПАТ «Галичфарм», Україна) вводили у дозі 7,2 мг/кг за есцином в аналогічному режимі. Доза була розрахована із використанням коефіцієнта видової чутливості Риболовлева та відповідала рекомендованій терапевтичній дозі есцина для людини 120 мг/добу [125].

5. Календули мазь (мазь, містить 3 г настоянки календул, виробництва фармацевтичної фабрики «Віола», Україна). Містить флавоноїди, каротиноїди, сапоніни, дубильні речовини, органічні кислоти та інші сполуки. Має антисептичні та репаративні властивості.

Фармакологічні дослідження у роботі проведені з урахуванням вимог Наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» та за методичними рекомендаціями з доклінічного дослідження лікарських засобів [125].

У роботі використано 200 статевозрілих білих щурів масою 180-280 г , 12 мишей масою 18-22 г та 24 кроля масою 2-2,5 кг.

Лабораторних тварин утримували в стандартних умовах віварію, в однакових умовах, на стандартному раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних вимог у віварії. Усі експерименти проведені у відповідності до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами, 1998 р.) та Законом України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [126, 127].

Дослідження виконано на базі сертифікованої «Науково-дослідної лабораторії з доклінічного вивчення лікарських засобів кафедри фармакології» (свідоцтво про технічну компетентність №030/18 від 1.11.2018 р., чинне до 31.10.2023 р., №171/23 від 6.12.2023 р., чинне до 05.12.2028 р.).

Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол №1 від 03.01.2024 та протокол №1 від 7 січня 2026 р.).

Необхідною умовою для проявлення ангіопротекторної дії лікарського засобу є наявність мембрано-стабілізувальна дії, яку вивчали на *моделі спонтанного гемолізу еритроцитів* за Jager F.C., на першому етапі скринінгових досліджень з пошуку оптимальної дози ЕТМЛ [128].

Для цього спектрофотометрично на СФ-46 при 540 нм визначали екстинкцію позаеритроцитарного гемоглобіну, який надходить у кров внаслідок гемолізу еритроцитів, викликаного пероксидним окисленням ліпідів мембрани киснем повітря.

Об'єктом скринінгового дослідження був ЕТМЛ у діапазоні доз: 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг, 50 мг/кг, препарат порівняння токоферолу ацетат (18 мг/кг) фармакологічну дію яких порівнювали із групою контролю. Кількість щурів у кожній групі становила 8 голів.

Контрольні тварини отримували воду. Ступінь гемолізу еритроцитів у дослідних і контрольній групах визначали за формулою 2.1:

$$X = \frac{(E_1 + E_2)}{2E_3} \times 100 \%, \quad \text{де} \quad (2.1)$$

X – ступінь гемолізу, %

E₁, E₂ – екстинкції першої і другої проб з робочим розчином;

E₃ – екстинкція проби з дистильованою водою.

Схематично етапи досліджень наведені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

**Дизайн дослідження з вивчення флебопротекторної дії густого екстракту
трави *Saponaria officinalis***

I етап Скринінгові дослідження з пошуку оптимальної дози та вивчення гострої токсичності	Пошук оптимальної дози ЕТМЛ на моделі спонтаного гемолізу еритроцитів за Ягером
	Пошук оптимальної дози досліджуваного екстракту за умов гострого карагенінового запалення
	Підтвердження протизапальної дії екстракту на моделі зимозанового набряку
	Дослідження гострої токсичності ЕТМЛ за умов одноразового внутрішньо-шлункового та внутрішньоочеревинного введення щурам
II етап Дослідження флебопротекторної дії ЕТМЛ за умов експериментального тромбофлебіту у кролів	Вивчення впливу ЕТМЛ на клінічні показники
	Дослідження впливу ЕТМЛ на показники системи згортання крові
	Дослідження дії екстракту трави <i>Saponaria officinalis</i> L. на показники системи ПОЛ-АОС
	Гістологічне дослідження вени вуха кролів
III етап Дослідження вентонізуючої, репаративної та протимікробної дії <i>Saponaria officinalis</i> L	Дослідження впливу ЕТМЛ за умов експериментального венозного застою у хвості щурів
	Вивчення ефективності нового екстракту на показники системи згортання крові за умов експериментального венозного застою у хвості щурів
	Вивчення репаративної дії ЕТМЛ на моделі лінійних різаних ран
	Дослідження протимікробної активності ЕТМЛ

Обрані за результатами вивчення мембраностабілізуючої дії дози ЕТМЛ 10 мг/кг та 20 мг/кг надалі досліджували на наявність протизапальної дії за умов відтворення гострого карагенінового запалення.

Гострий карагеніновий набряк, за стандартною рекомендованою методикою, викликали субплантарним уведенням у праву задню лапу 0,1 мл 1 % розчину карагеніну [125]. Як референс препарат використовували диклофенак натрію в дозі 8 мг/кг. За розвитком гострого запалення із набряком спостерігали в динаміці через 1, 2, 3, 4, 6 і 24 години, для чого вимірювали об'єм лап за допомогою цифрового плетизмометра Panlab (Іспанія) моделі LE 7500 версії V29/10/2014.

Протизапальну активність досліджуваного екстракту ту двох дозах та препарату порівняння вивчали за ступенем зменшення набряку лап у дослідних тварин у порівнянні з контрольними групами і виражали у %. Результати були розраховані за формулою 2.2:

$$ПА = (P_k - P_d) / P_k * 100 \% \quad (2.2)$$

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

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

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах самцях, із наступним розподілом на групи, (n=8):

1 група – контрольна патологія;

2 група – ЕТМЛ – 10 мг/кг;

3 група – ЕТМЛ – 20 мг/кг;

4 група – Диклофенак натрію – 8 мг/кг.

ЕТМЛ у дозі 10 мг/кг, 20 мг/кг вводили у лікувально-профілактичному режимі, внутрішньошлунково за 5 днів до моделювання карагенінового

набряку, останній раз за 1 годину до субплантарного введення карагеніну. Диклофенак натрію, у відповідності до методичних рекомендацій з доклінічного вивчення нових лікарських засобів вводили одноразово за 1 годину до введення флогогену.

З метою підтвердження протизапальної дії ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг відтворювали *зимозановий набряк* у щурів субплантарним введенням в об'ємі 0,1 мл зимозану у вигляді 2 % суспензії [125]. Досліджуваний екстракт у дозі 20 мг/кг та препарат порівняння кверцетин із доведеною антиліпооксигеназною активністю вводили тваринам внутрішньошлунково за 5 днів до моделювання запалення, останній раз за 1 годину до субплантарного введення флогогену, керуючись тим, що фармакологічний ефект лікарських засобів на основі ЛРС не є миттєвим та потребує введення не менше 5-10 днів.

Об'єм лап вимірювали за допомогою цифрового плетизмометра Panlab (Іспанія) моделі LE 7500 версії V29/10/2014 до введення зимозану і через 0,5, 1, 2, 3, 4 години після введення флогогенного агента. Протизапальну активність лікарських засобів оцінювали за спроможністю знижувати набряк у порівнянні з групою контрольної патології [125].

Тварини були розподілені на 3 групи (n=8):

1 група – контрольна патологія;

2 група – ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг (введення 5 днів, останнє за 60 хв до експерименту);

3 група – препарат порівняння кверцетин 5 мг/кг (введення 5 днів, останнє за 60 хв до експерименту).

Антиексудативну активність визначали за ступенем зменшення набряку у дослідних тварин у порівнянні з контрольними групами, та розраховували за вищенаведеною формулою 2.2.

Обов'язковою вимогою при доклінічному вивченні нових фармакологічно активних речовин є вивчення гострої токсичності.

З метою відтворення клініки гострого отруєння і для визначення LD50 *гостру токсичність* ЕТМЛ вивчали на статевозрілих білих нелінійних щурах

та мишах за умов одноразового внутрішньо-шлункового введення. Відповідно до рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України [125] шлях введення обраний відповідно до передбачуваного способу застосування лікарського засобу на основі ЕТМЛ у в клінічній практиці. За рекомендації Комісії з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та мінімізації дослідних тварин лімітуючим показником, що дозволяє віднести засіб до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини» є введення дози 5000 мг/кг. За умов 100 % виживаності тварин далі дозу рекомендовано не збільшувати [125].

Після одноразового внутрішньошлункового введення ЕТМЛ у дозі 5000 мг/кг щурам та мишам обох статей за тваринами спостерігали 14 діб. Реєстрували їх загальний стан (фіксували реакцію на звукові та світлові подразники, акти сечовиділення і дефекації, апетит/відсутність апетиту, наявність/відсутність порушення дихання, наявність/відсутність судом), масу тіла у динаміці. Після закінчення терміну спостереження (14 доба) тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під наркозом з метою проведення макроскопічного огляду і встановлення масових коефіцієнтів внутрішніх органів [125].

З метою розширення картини гострого отруєння ЕТМЛ вводили щурам внутрішньоочеревинно одноразово у діапазоні доз 1260 мг/кг – 2820 мг/кг. За тваринами спостерігали 14 днів із реєстрацією вищезазначених показників.

Другим етапом було дослідження специфічної флебопротекторної активності ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг, яку вивчали на моделі експериментального тромбофлебіту.

Модель експериментального тромбофлебіту. Для моделювання експериментального тромбофлебіту у кролів обрано комплексну методику тромбофлебіту у кролів [129, 130]. Методика включає накладання лігатури, що викликає стаз крові у вені, а також введення хімічного агенту (розчин Люголю) для пошкодження інтими судини, оскільки доведена більша ефективність застосування в експерименті декількох факторів тромбоутворення.

Експеримент проводили на кролях масою 2-2,5 кг. Кролям на краєву вену вуха, після попередньої депіляції та дезинфекції, накладали лігатуру, вище якої у порожнину вени вводили 0,1 мл 2 % розчину Люголю. Після введення розчину Люголя лігатури знімали для відновлення кровообігу у судині. Лабораторні тварини були розподілені на наступні групи по 6 голів у групі:

1 група – Інтактний контроль

2 група - Контрольна патологія

3 група - лікувально-профілактичне введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг

4 група - лікувально-профілактичне введення Ескувіту у дозі 7,2 мг/кг за есцином

Досліджуваний засіб ЕТМЛ та препарат порівняння Ескувіт розтирали у ступці, вводили *Quantum satis* води дистильованої до утворення суспензії та вводили внутрішньошлунково щоденно за 7 діб до відтворення патології та протягом 10 днів на тлі розвитку.

У динаміці на 1, 3, 7 та 10 добу експериментального тромбофлебіту реєстрували розмір тромбу (мм) та площу крововиливу (мм²).

Виведення з експерименту кролів всіх груп проводили методом повітряної емболії на 10 день досліду.

Після виведення тварин з експерименту вивчали **біохімічні показники**. За загальноприйнятими, стандартними методиками вивчали вміст лейкоцитів (10⁹/л) а також показники системи згортання крові: час згортання крові, протромбіновий час (ПЧ) та тромбіновий час (ТЧ), вміст фібриногену, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) [131].

Принцип методу вивчення часу згортання крові полягає у визначенні часу (секунди) спонтанної появи ниток фібрину в цільній крові. Зокрема, 2-3 краплини крові, які отримували з хвоста лабораторних щурів, поміщали на скло та кожні 3-5 сек проводили через краплину крові скарифікатором, доки за голкою не потягнеться перша нитка фібрину, та реєстрували час появи першої нитки фібрину.

Більш повну оцінку впливу ЕТМЛ на процес коагуляційного гемостазу проводили шляхом визначення ПЧ та ТЧ.

ПЧ – загальновідомий діагностичний тест для оцінювання зовнішнього шляху згортання крові з використанням тромбопластину та іонів кальцію. у клінічній практиці дозволяє провести тестування факторів протромбінового комплексу (II – протромбіну, V, VII, X). В основу вимірювання ПЧ покладено визначення часу у формування фібринового згустку в досліджуваній плазмі після додавання до неї тромбопластин – кальцевої суміші. Зазначена суміш активує фактор VII і забезпечує функціонування зовнішнього каскаду формування фібрину.

ТЧ – тест який використовують з метою оцінки активності прокоагулянтної ланки гемостазу. При введенні тромбіну до структури досліджуваної плазми вимірювали час з моменту додавання реагенту до утворення згустку. Даний тест характеризує взаємодію тромбіну з фібриногеном і відображає кінцевий етап згортання крові, що пов'язано з концентрацією фібриногену, рівень якого також змінюється при венозних патологіях.

Кількісне визначення вмісту фібриногену є базовим тестом вивчення гемостазу. Утворення фібрину та його стабілізація виступає черговим етапом коагуляційного гемостазу, при якому розчинний фібриноген під дією тромбіну та фактору VIII переходить у нерозчинний фібрин. Вивчення вмісту фібриногену проводили з використанням методу Клауса, який засновано на визначенні часу згортання розведеної плазми надлишком тромбіну [132].

Вимірювання АЧТЧ проводилось з використанням тест набору виробництва ТОВ «СХІДНО-УКРАЇНСЬКА ТОРГІВЕЛЬНА КОМПАНІЯ»: Плазма-У контрольна РенаУ КМ-1, Плазма-У контрольна РенаУ КМ-1/1.

Показники ПОЛ-АОС (ТБК-реагенти, відновлений глутатіон (ВГ), каталаза). вивчали за загальноприйнятими методиками □ 131□.

У сироватці крові за допомогою набору реактивів фірми «Lachema» (Чехія) визначали активність маркерного ферменту цитолізу аланінамінотрансферази (АлАТ) за Райтманом та Френкелем.

Оцінку інтенсивності патологічного процесу у вени і ефективність ЕТМЛ та препарату порівняння проводили за допомогою гістологічних досліджень морфоструктури тканини вени уніфікованими методами світлової мікроскопії і ультраструктури ендотеліального венозного шару електронно-мікроскопічним методом.

Для світлової мікроскопії морфологічний матеріал фіксували в 10 % формаліні, збезводнювали в спиртах зростаючої міцності, укладали в целоїдин і готували зрізи товщиною 5-7 мкм, які фарбували гематоксиліном і еозином за методом Ван Гізона. Для електронно-мікроскопічних досліджень шматочки тканини нарізали у вигляді кубиків об'ємом не більше 1 мм³, після чого фіксували у забуференому розчині глютарового альдегіду на холоді протягом 1-2 годин. Наступним етапом було промивання у буферному розчині і шматочки тканини переносили для додаткової фіксації у 1 % забуферений розчин чотириокису осмію на 2-3 години при температурі 4°C. Після фіксації тканину збезводнювали в спиртах зростаючої концентрації, висушували в ацетоні й укладали в суміш епоксидних смол за загальноприйнятими методиками. Для полімеризації блоки встановлювали в термостат на дві доби при температурі 60°C. Ультратонкі зрізи одержували на ультрамікротомі УМТП-4, монтували їх на паладировані сіточки і після контрастування цитратом свинцю й уранілацетатом вивчали під електронним мікроскопом ЕМВ-100БР при прискорюючій напрузі 75 кв.. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Огляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Granum. Мікрофотографування зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою програми Tour View.

Наступним етапом дослідження специфічної активності ЕТМЛ було вивчення **венотонізувальної та репаративної дії**, наявність яких є бажаною для полімодалного флебопротекторного лікарського засобу.

За даними літератури відомо, що тритерпенові сапоніни ефективні при трансудативних набряках . У зв'язку з цим була вивчена ефективність ЕТМЛ, що містить 4 % тритерпенових сапонінів за умов трансудації, викликаній оклюзією за модифікованою методикою Nordman S., Dumont J. □140□.

ЕТМЛ вводили за 7 днів до експерименту та дві дні під час моделювання патології одноразово, внутрішньошлунково. Препарат порівняння Ескувіт вводили у дозі 7,2 мг/кг за есцином у аналогічному режимі. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість води.

Веностаз з наступним розвитком набряку здійснювали, наступним чином. У білих нелінійних щурів масою 180-220 г, які голодували протягом 6 годин, вимірювали вихідний об'єм хвосту за допомогою цифрового плетизмометра Panlab (Іспанія) моделі LE 7500 версії V29/10/2014. Потім на основу хвоста накладали оклюзійну лігатуру із зусиллям 200 г. При цьому зберігається прохідність артеріальних судин, але гальмується венозний відтік, у результаті чого венозний крововідтік у хвості знижується на 2/3 із розвитком веностазу

Після накладання лігатури реєстрували динаміку приросту об'єму хвосту на 1, 2, 3, 4 та 6 години і лігатуру видаляли та реєстрували фазу інволюції веностазу на 1, 2, 17 і 24 години.

Ефект досліджуваного засобу оцінювали за його здатністю зменшувати ступінь набряку та прискорювати процес його інволюції в порівнянні з контрольними тваринами та групою що отримувала препарат порівняння Ескувіт.

На 24 години фази інволюції набряку вивчали показники згортання крові, а саме : час згортання крові, протромбіновий час, тромбіновий час, зва вищевказаними методиками.

Важливим аспектом у лікування хронічної венозної недостатності, що у складних випадках може супроводжуватися розвитком трофічних виразок, є наявність репаративної дії у лікарського засобу. Наступний фрагмент роботи було присвячено вивченню репаративної дії екстракту трави мильнянки лікарської на моделі лінійних різаних ран.

Репаративну дію вивчали на моделі лінійної різаної рани [125], яку відтворювали наступним шляхом: тваринам під наркозом в асептичних умовах на депільованій ділянці шкіри спини площею 5х3 см² робили розріз довжиною 5 см до власної фасції. Одразу накладали 5 швів на відстані 1 см один від одного та обробляли шкіру 5 % спиртовим рочином йоду. З наступного дня починали лікування, яке тривало 5 діб.

Досліджувані засоби ЕТМЛ та Екувіт вводили внутрішньошлунково 1 раз на добу. Мазь календули наносили 1 раз на добу на уражену ділянку шкіри.

На 6 день тварин декапітували (хлороформ) та вирізали ділянку шкіри з рубцем. На спеціальному приладі рано тензіометрі проводили випробування міцності рубця. Для цього один край шва закріплювали в стаціонарному затискувачі, а другий – у затискувачі з вантажем (ємкість з водою). Рівномірно наливаючи воду в ємкість визначали масу при якій шов розходиться, що відповідає міцності рубця.

Репаративну активність (РА) препарату визначали за формулою (2.3):

$$РА = (M_d - M_{кп}) / M_d \times 100 \quad (2.3)$$

де, M_d – навантаження, при якому розходиться шов у щурів дослідної групи, г; $M_{кп}$ – навантаження, при якому розходиться шов у групи контрольної патології, г.

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 180-230 г, які були розподілені на наступні експериментальні групи, (n=10):

1) група: контрольна патологія; 2) група: лікувально-профілактичне введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг; 3) група - лікувально-профілактичне введення Ескувіту доза 7,2 мг/кг за есцином; 4) група: тварини, яким наносили препарат

порівняння (Календули мазь), з першого дня моделювання експерименту та до виведення тварин із експерименту.

Мікробіологічні дослідження. У дослідженні використовували референтні штами, отримані з колекції живих культур кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 та *Acinetobacter baumannii* ATCC 15151 (табл. 2.3). Крім того, до аналізу були залучені по 30 клінічних ізолятів відповідних видів мікроорганізмів, що характеризуються полірезистентністю. Культивування досліджуваних мікроорганізмів проводили з використанням агаризованого та рідкого поживного середовища Мюллера–Хінтона (виробник – ТОВ «Фармактив», Україна).

Таблиця 2.3

Перелік контрольних штамів мікроорганізмів, використаних у дослідженнях

№	Мікроорганізм	Референтний штам	Тип/Морфологія	Властивості штаму щодо тестування біоцидів
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	Грампозитивні коки	Модельний чутливий штам (EUCAST 2025)
2	<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	Грамнегативні паличкоподібні бактерії	Чутливий, дикий тип (EUCAST 2025)
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	Грамнегативні паличкоподібні бактерії	Чутливий, дикий тип (EUCAST 2025)
7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	Грамнегативні паличкоподібні бактерії	Продуцент ESBL (SHV18) (EUCAST 2025)
8	<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC 15151	Грамнегативні паличкоподібні бактерії	Чутливий штам

Визначення МІК та МЦК екстракту *Saponaria officinalis* макрометодом серійних розведень

Для визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної бактерицидної концентрації (МЦК) екстракту *Saponaria officinalis* застосовували макрометод серійних розведень у бульйоні відповідно до рекомендацій CLSI (2022) з урахуванням особливостей тестування рослинних екстрактів [135].

Екстракт *Saponaria officinalis* розчиняли у стерильному розчиннику, після чого готували двократні серійні розведення у поживному бульйоні Мюллера–Хінтона (Mueller-Hinton broth, ТОВ «Фармактив», Україна), отримуючи концентраційний ряд (175 мг/мл, 87,5 мг/мл, 43,75 мг/мл, 21,88 мг/мл, 10,94 мг/мл і т.д.). Загальний об'єм у кожній стерильній пробірці становив 2 мл.

Тестові мікроорганізми (референтні штами та клінічні полірезистентні ізоляти) попередньо інкубували в поживному бульйоні протягом 18–24 год при 37 °С. Після цього щільність суспензії регулювали до 0,5 за шкалою МакФарланда ($\approx 1,5 \times 10^8$ КУО/мл). До кожної пробірки з екстрактом додавали 0,1 мл бактеріальної суспензії для досягнення кінцевої концентрації близько 5×10^5 КУО/мл.

Пробірки інкубували при температурі 37 °С упродовж 18–24 год в аеробних умовах. МІК визначали як найнижчу концентрацію екстракту, при якій візуально не спостерігалось росту (каламутності) у пробірці порівняно з контролем росту.

Для визначення МЦК з пробірок, у яких не спостерігалось бактеріального росту, асептично відбирали 10 мкл культуральної рідини та висівали на тверде поживне середовище (агар Мюллера–Хінтона). Після інкубації при 37 °С протягом 24 год МЦК визначали як найнижчу концентрацію екстракту, що повністю пригнічувала ріст мікроорганізмів (відсутність колоній на агарі).

Контролем стерильності слугували пробірки без бактеріальної інокуляції, а контролем росту – пробірки без додавання екстракту. Усі дослідження проводили в трикратному повторенні для підвищення достовірності результатів.

Метод визначення чутливості бактерій до екстрактів методом колодязів у агарі

Для оцінки антимікробної активності екстракту *Saponaria officinalis* застосовували метод дифузії в агар з використанням колодязів (agar well diffusion method), модифікований на основі рекомендацій Clinical and Laboratory Standards Institute та адаптований для дослідження природних сполук [135]. Тестові штами бактерій (референтні та клінічні ізоляти) були попередньо вирощені у відповідному рідкому поживному середовищі протягом 18–24 год при 37 °С, після чого суспензії стандартизували до концентрації, еквівалентної 0,5 одиниць за шкалою МакФарланда (приблизно $1,5 \times 10^8$ КУО/мл).

Стерильні чашки Петрі заповнювали розплавленим та охолодженим до 45–50 °С агаром Мюллера–Хінтона (Mueller-Hinton agar). Після затвердіння агару поверхню рівномірно засівали бактеріальною суспензією за допомогою стерильного ватного тампона. Далі в агарі за допомогою стерильного корнера або піпетки створювали колодязі діаметром 6 мм.

У кожен колодязь вносили 50 мкл екстракту *Saponaria officinalis* відповідної концентрації (наприклад, 50 %, 25 %, 12,5 %, розчинених у стерильній воді). Як негативний контроль використовували лише розчинник. Чашки інкубували в аеробних умовах при 37 °С протягом 18–24 год. Після інкубації вимірювали діаметри зон затримки росту (включаючи діаметр колодязя) за допомогою міліметрової лінійки. Дослідження проводили в трикратному повторі для забезпечення відтворюваності результатів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0 for Windows. Кількісні дані варіаційних рядів перевіряли на

нормальність розподілу, якщо розподіл не був нормальним, гіпотезу про нормальність відхиляли та результати обробляли за допомогою кутового перетворення Фішера. При нормальному розподілі статистичний аналіз проводили з використанням критерію Стьюдента. Результати наведено у вигляді ($M \pm m$) або Me. Відмінності вважали статистично значущими у разі $p < 0,05$ [133].

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях

Марчишин С.М., Застрижна М.Л., Цубанова Н.А. та ін. Патент на корисну модель UA 156506. Спосіб одержання фармакологічно активної субстанції з мембраностабілізуючою дією. МПК (2024.01) A61K 36/36 (2006.01) A61K 31/045 (2006.01) B01D 11/00. 03.07.2024, Бюл.№ 27. 5с. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1807454/> [134].

РОЗДІЛ 3

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ ОПТИМАЛЬНОЇ ДОЗИ
ЕКСТРАКТУ ТРАВИ *SAPONARIA OFFICINALIS L.*, ВИВЧЕННЯ
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ТА ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ

3.1. Пошук оптимальної дози екстракту трави *Saponaria officinalis L.* на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Ягером

З огляду на те, що екстракт трави *Saponaria officinalis L.* містить комплекс біологічно активних речовин, основними з яких є сапоніни, можна очікувати наявність у нього різних видів фармакологічної активності. У зв'язку з цим доцільним було проведення скринінгових досліджень із вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії екстракту на моделях запалення з використанням різних флогогенів, а також оцінка його гострої токсичності.

Відновлення проникності судинної стінки є одним із ключових факторів ефективного лікування судинної патології, зокрема захворювань вен. Важливою передумовою реалізації ангіопротекторного ефекту є мембраностабілізуюча дія, яка безпосередньо залежить від функціонального стану клітинних мембран. Саме це зумовило доцільність проведення скринінгових досліджень з метою визначення оптимальної дози екстракту трави *Saponaria officinalis L.* на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Ягером.

Модель спонтанного гемолізу еритроцитів за Ягером є простим та інформативним методом оцінки стабільності клітинних мембран. Відомо, що речовини з мембраностабілізуючими властивостями здатні зменшувати ступінь гемолізу еритроцитів, що дозволяє використовувати дану модель для первинного фармакологічного скринінгу.

Результати дослідження наведені у табл. 3.1 та рис. 3.1. За результатами проведеного скринінгового дослідження встановлено, що у групи щурів інтактного контролю, ступінь гемолізу еритроцитів при контакті із киснем повітря становила $31,85 \pm 1,65$ %.

Таблиця 3.1

Вивчення впливу екстракту трави Мильнянки лікарської (ЕТМЛ) у діапазоні доз від 5 мг/кг до 50 мг/кг на ступінь гемолізу еритроцитів за Ягером

№	Група	Супінь гемолізу еритроцитів, %	p
1	Інтактний контроль (n=8)	$31,8 \pm 1,65$	
2	ЕТМЛ, 5 мг/кг (n=8)	$25,4 \pm 0,91$	$P_{1-2} < 0,001$
3	ЕТМЛ, 10 мг/кг (n=8)	$21,4 \pm 1,07$	$P_{1-3} < 0,001$
4	ЕТМЛ, 20 мг/кг (n=8)	$19,5 \pm 1,23$	$P_{1-4} < 0,001$ $P_{4-6} < 0,05$
5	ЕТМЛ, 50 мг/кг (n=8)	$23,4 \pm 1,32$	$P_{1-5} < 0,001$
6	Токоферолу ацетат, 18 мг/кг (n=8)	$24,4 \pm 0,84$	$P_{1-2} < 0,001$

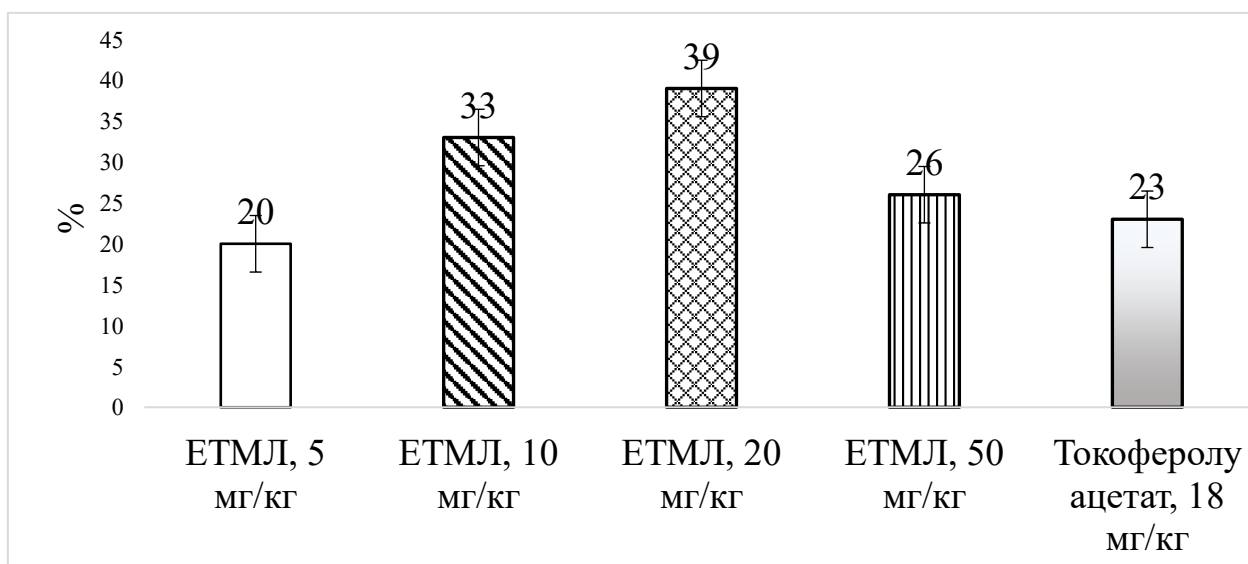


Рис. 3.1. Мембраностабілізувальна активність екстракту трави Мильнянки лікарської (ЕТМЛ) у діапазоні доз від 5 мг/кг до 50 мг/кг за умов спонтанного гемолізу еритроцитів за Ягером.

Введення екстракту трави *Saponaria officinalis* L у діапазоні доз від 5 мг/кг до 50 мг/кг за три дні до початку експерименту, в останній раз за 1 годину, сприяло стабілізації мембран еритроцитів та знижувало ступінь гемолізу еритроцитів.

Слід відзначити, що хоча всі дози ЕТМЛ сприяють вірогідному зниженню ступеню гемолізу еритроцитів від 1,2 разу до 1,6 разу ($p < 0,001$) відносно групи інтактного контролю (табл. 3.1), але максимальна мембраностабілізуюча активність зареєстрована для ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг – 39 % (рис.3.1).

Встановлено, що 3-добове введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг чинить мембранопротекторну дію на мембрану еритроцитів вірогідно ефективніше за препарат порівняння токоферолу ацетат у дозі 18 мг/кг, який вводили у аналогічному режимі. Так, ступінь гемолізу еритроцитів при веденні ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг становив $19,5 \pm 1,23$ % (табл. 3.1) мембраностабілізувальна активність відносно інтактного контролю 39 %, тоді як показники для групи тварин, що отримувала токоферолу ацетат були нижче у 1,2 рази ($p < 0,05$).

Дещо, поступався за мембраностабілізувальною активність ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг введення досліджуваного екстракту у дозі 10 мг/кг. У зв'язку із тим що різниця показників для ЕТМЛ у дозі 10 мг/кг та ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг була незначною, хоча ЕТМЛ 10 мг/кг не досяг статистично значущих відмінностей із препаратом порівняння токоферолом ацетатом, для подальшого скринінгу із вибору оптимальної дозу було обрано ЕТМЛ у дозах 10 мг/кг та 20 мг/кг.

Встановлена залежність доза – мембраностабілізувальна дія для ЕТМЛ і діапазоні доз від 5 мг/кг до 50 мг/кг. При введенні дози 50 мг/кг досліджувана фармакологічна активність знижується, що також стало аргументом для подальшого дослідження екстракту мильнянки лікарської у дозах 10 мг/кг та 20 мг/кг.

3.2. Скринінгові дослідження різних доз екстракту трави *Saponaria officinalis* L за умов карагенінового набряку

В генезі більшості ангіопатологій незаперечною роль відіграє порушення мікроциркуляції і локального кровообігу, а наявність запального процесу взагалі супроводжує абсолютну більшість даних захворювань [60,61,105]. З урахуванням вищезазначених етіопатогенетичних даних, було доцільно вивчити протизапальну активність екстракту трави мильнянки лікарської на моделях з різним механізмом розвитку набряку.

На моделі карагенінового набряку механізм протизапальної дії ЕТМЛ визначали за його здатністю впливати на інтенсивність запальної реакції, у розвитку якої провідними медіаторами є простагландини (ПГ). Досліджували здатність ЕТМЛ інгібувати медіатори запалення, які як відомо різну активність у різні години гострого карагенінового запалення мають [125].

ЕТМЛ вводили три доби одноразово внутрішньошлунково у дозах 10 мг/кг та 20 мг/кг, останній раз за 40 хв до введення карагеніну. Препаратом порівняння служив стандартний протизапальний препарат Диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг (ЕД₅₀ на даній моделі), одноразове введення за 40 хв до експерименту. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість води.

Результати дослідження, які надані у таблиці 3.2 та рис. 3., показали, що диклофенак натрію за виразністю антиексудативної дії при одноразовому введенні має перевагу над препаратами на основі рослинної сировини з мильнянки лікарської. Висока протизапальна активність Диклофенаку натрію обумовлена пригніченням синтезу ЦОГ 2 та вивільненням ПГ максимальна на 3-4 годину гострого карагенінового запалення.

Максимум протизапального ефекту ЕТМЛ у дозі 10 мг/кг та 20 мг/кг, спостерігається на 1-2-3 години від початку розвитку запалення. На 4-у годину активність досліджуваного екстракту падає і має тенденцію до підвищення через 24 години, в той час як Диклофенак натрію високо ефективний протягом всього експерименту.

Диклофенак натрію має перевагу над рослинними препаратами, що підтверджується експериментальними даними (табл. 3.2, рис. 3). Висока ефективність диклофенаку натрію пояснюється механізмом дії: він інгібує ЦОГ-2 (циклооксигеназу-2), що знижує утворення простагландинів (ПГ) — ключових медіаторів. Максимальна активність диклофенаку натрію через 3–4 години після введення залишається стабільно високою протягом усього експерименту. ЕТМЛ у дозах 10 мг/кг і 20 мг/кг демонструє максимальний ефект на 1–3 год., після чого його активність знижується на 4 год. На 24 год. після введення екстракту мильнянки спостерігається тенденція до відновлення його активності. Це може свідчити про пролонговану дію або вторинні механізми активації протизапальних процесів. Диклофенак натрію залишається високоефективним протягом усього періоду дослідження, що вказує на стабільний та передбачуваний механізм дії.

Механізм антиексудативної дії екстракту трави мильнянки ймовірно полягає у тому, що біологічно активні речовини екстракту інгібують активність серотоніну і гістаміну, що і пояснює високу активність ЕТМЛ 1-2 години запалення. З другої години у процесі запалення активно задіяна система кінінів. Найбільш важливими кінінами є брадікінін і калідін. Включення кінінів у патогенез гострого запалення означає початок діяльності другого каскаду медіаторів, можна припустити, що на цьому етапі БАР мильнянки інгібують систему кініногенезу.

На 3 та 4 годину, коли у патогенезі карагенінового запалення провідну роль підіграють простагландини та активація ЦОГ 2, активність ЕТМЛ зменшується і вірогідно поступається препарату порівняння Диклофенаку натрію.

Для подальших досліджень доцільно обрати ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг, яка показала стійку тенденцію до перевищення протизапальної активності ЕТМЛ у дозі 10 мг/кг.

Таблиця 3.2

Дослідження протизапальної дії ЕТМЛ у дозі 10 мг/кг та 20 мг/кг за умов карагенінового набряку

Години	Контрольн а патологія, (n=8)	ЕТМЛ, 10 мг/кг (n=8)	ЕТМЛ, 20 мг/кг (n=8)	Диклофенак натрію, 8 мг/кг (n=8)
набряк стопи в ум. од.				
1 година	11,0 ± 0,78	6,33 ± 0,55 *	3,62 ± 0,62 */**	7,50 ± 0,63 *
2 година	16,7 ± 1,51	9,12 ± 0,81 *	5,37 ± 0,71 */**	8,75 ± 0,65 *
3 година	20,0 ± 1,33	13,1 ± 0,79 */**	11,2 ± 0,90 */**	7,62 ± 0,42 *
4 година	23,4 ± 1,65	17,7 ± 0,82 */**	14,4 ± 0,86 */**	7,50 ± 0,42 *
6 година	17,1 ± 1,41	13,7 ± 0,79 **	11,5 ± 0,84 */**	6,50 ± 0,42 *
24 година	11,4 ± 0,82	6,12 ± 0,39 */**	4,37 ± 0,49 *	2,87 ± 0,44 *

Примітки.

- 1.* - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,01$;
- 2.** - відхилення показника достовірно по відношенню до Диклофенаку натрію, $p < 0,005$.

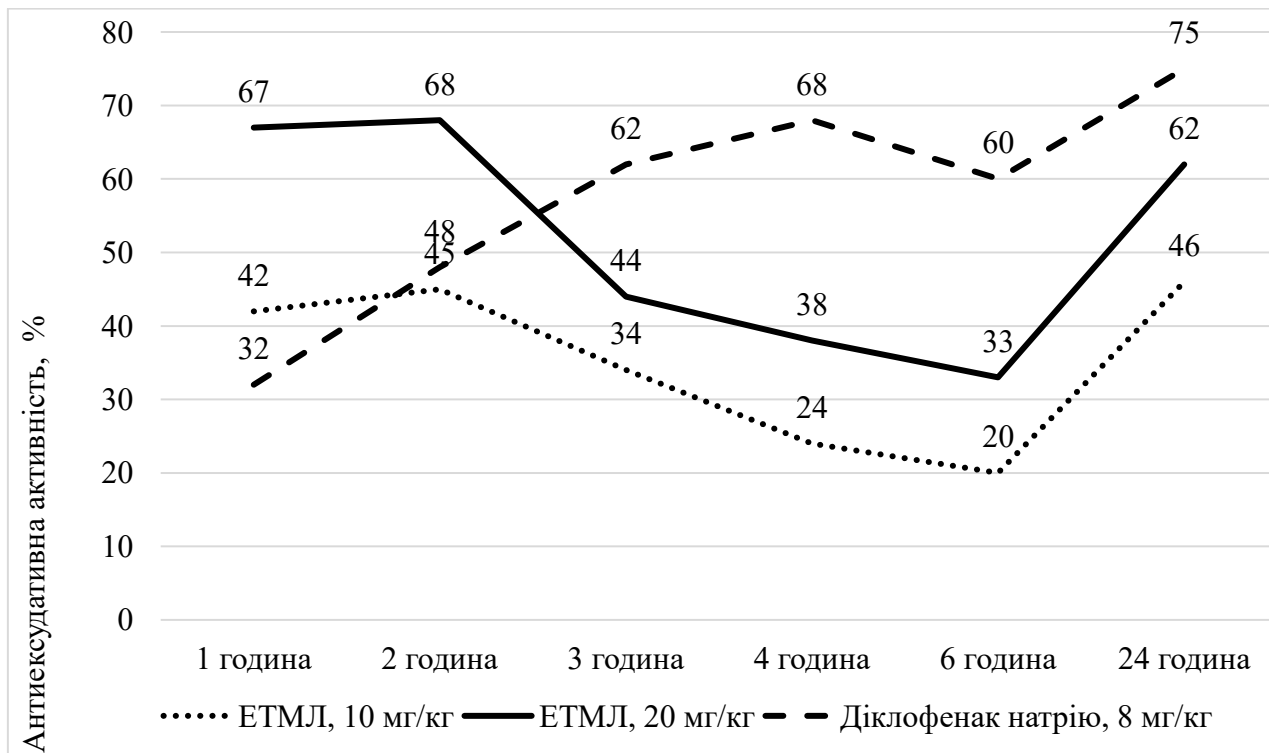


Рис. 3.2. Антиексудативна активність екстракту трави Мильнянки лікарської (ЕТМЛ) у дозах 10 мг/кг та 20 мг/кг за умов карагенінового набряку.

3.3. Дослідження протизапальної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* L на моделі зимозанового набряку

У зв'язку з тим, що одним з чинників запалення і порушення судинного кровообігу є підвищення лейкотрієнів, було доцільним провести дослідження антиексудативної активності ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг при запаленні, яке викликане зимозаном. У розвитку останнього переважну роль відіграють саме лейкотрієни, які розглядаються як одні з найбільш важливих медіаторів реакції на ранній стадії зимозанового запалення, а інгібітори ліпооксигенази запобігають його розвитку.

Як препарат порівняння, на цьому етапі дослідження було обрано кверцетин, у дозі 5 мг/кг, для якого доведена антиліпооксигеназна активність [136, 137].

Результати дослідження наведено у табл. 3.3 та рис. 3.3.

Очікуваним є значна антиексудативна дія кверцетину, у перші години зимозанового набряку, яка як відомо із літературних джерел реалізується за рахунок антиліпооксигеназного механізму дії [138,139, 140].

Ефективність кверцетину дещо знижується на 3-тю та 4-ту години зимозанового запалення і не має статистично значущої різниці у ці години експерименту із групою контрольної патології.

Таблиця 3.3

Дослідження протизапальної дії ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг за умов карагенінового набряку

Години	Контрольна патологія, (n=8)	ЕТМЛ, 20 мг/кг (n=8)	Кверцетин, 5 мг/кг (n=8)
набряк стопи в ум. од.			
0,5 години	16,5 ± 1,10	9,12 ± 0,39 *	10,9 ± 0,44 *
1 година	19,6 ± 0,78	12,2 ± 0,49 *	13,6 ± 0,46 *
2 година	21,9 ± 0,55	16,6 ± 0,59 *	18,0 ± 0,43 *
3 година	26,6 ± 1,29	21,1 ± 0,85 *	23,4 ± 0,68
4 година	25,9 ± 1,06	21,9 ± 0,91 *	23,5 ± 0,65

Примітки: * - відхилення достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,001$.

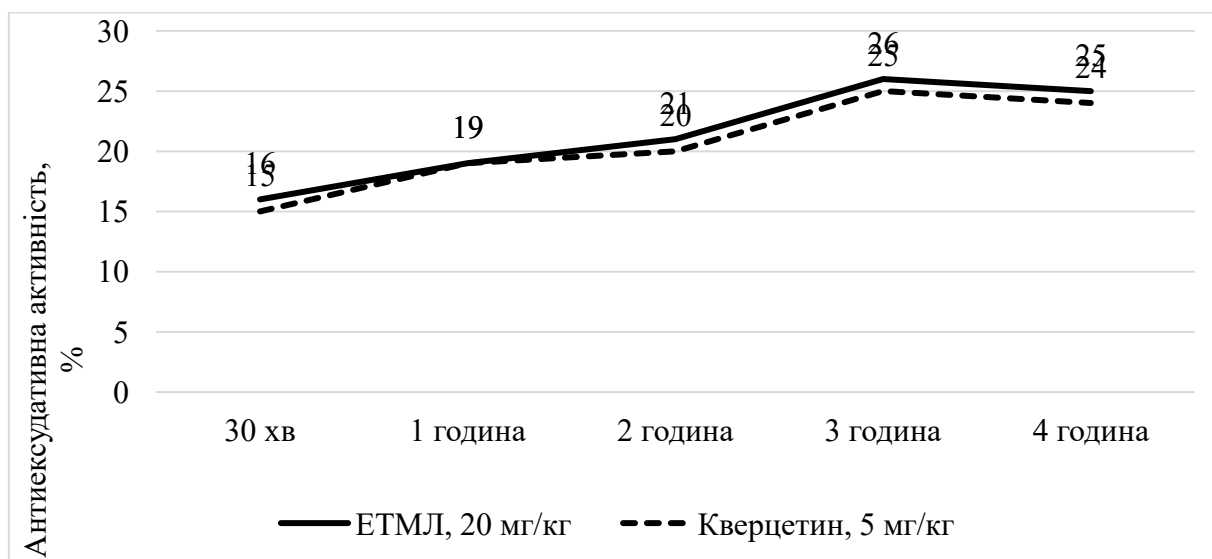


Рис. 3.2. Антиексудативна активність екстракту трави Мильнянки лікарської (ЕТМЛ) у дозі 20 мг/кг за умов зимозанового набряку.

ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг продемонстрував значну антиексудативну активність за умов відтворення зимозанового набряку (табл. 3.3, рис. 3.3).

Слід зазначити, що введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг демонструвало значну протизапальну активність, у порівняння із групою контрольної патології, з перших хвилин експерименту і до його закінчення.

Для ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг встановлена стійка тенденція до перевищення ефективності препарату порівняння кверцетину протягом всього терміну дослідження, отримані дані дозволяють припустити наявність антиліпооксиганазного механізму дії у реалізації протизапальної активності досліджуваного екстракту [140, 141].

Для подальшого поглибленого доклінічного вивчення фармакологічних ефектів екстракт трави мильнянки лікарської доцільно використовувати у дозі 20 мг/кг.

3.4 Вивчення гострої токсичності екстракту трави *Saponaria officinalis* L

Відповідно до діючих рекомендацій із доклінічного вивчення нових лікарських засобів обов'язковим етапом є вивчення показників гострої токсичності [125]. Дослідження гострої токсичності екстракту трави мильнянки лікарської проводили в проводили у два етапи.

На першому етапі дослідження вивчали показники гострої токсичності екстракту ЕТМЛ на двох видах тварин, щури та миші, обох статей. Екстракт мильнянки вводили одноразово у дозі 5000 мг/ кг внутрішньошлунково, за станом тварин спостерігали 2 тижні. Результати наведені у таблиці 3.4.

Після введення дослідним тваринам ЕТМЛ у дозі 5000 мг/кг внутрішньошлунково, 2 тижні реєстрували стан тварин за інтегральними показниками (загальний стан, зміни положення тіла, стан шкіри, колір слизових оболонок, температура тіла) та окремих симптомів, які можуть характеризувати прояви інтоксикації (міоз, слъзоточивість, саливація, діарея,

зміни кольору сечі та фекалій, сонливість, тремор, судоми та ін.), фіксували реакцію на звукові та світлові подразники, наявність/відсутність порушення дихання, наявність/відсутність судом.

Таблиця 3.4.

Вивчення гострої екстракту трави мильнянки лікарської

Доза мг/кг	Кількість тварин / вид тварин/ стать	Летальність / кількість тварин у групі
Внутрішньошлункове введення ЕТМЛ		
5000	6 / щури / самці	0/6
Внутрішньошлункове введення ЕТМЛ		
5000	6 / щури / самки	0/6
Внутрішньошлункове введення ЕТМЛ		
5000	6 / миші / самці	0/6
Внутрішньошлункове введення ЕТМЛ		
5000	6 / миші / самки	0/6

Тварини залишились живі, ознак інтоксикації не зареєстровано. У ході експерименту не було відзначено пригнічення активності і розвитку агресивності у тварин дослідних груп.

Таким чином, згідно з класифікацією токсичності К. К. Сідорова [125], екстракт мильнянки лікарської при одноразовому введенні внутрішньошлунково щурам і мишам належить до V класу "Практично нетоксичні речовини".

Другий етап дослідження гострої токсичності ЕТМЛ проводили у рекомендованому для доклінічних досліджень діапазоні доз. Результати дослідження наведено у табл. 3.5.

**Вивчення гострої токсичності екстракту трави мильнянки
лікарської за умов внутрішньоочеревинного введення щурам**

ЕТМЛ		
Доза мг/кг	Кількість тварин	Летальність / кількість тварин у групі
1260	6	0/6
1580	6	1/6
2000	6	3/6
2500	6	5/6
2820	6	6/6

Встановлено, що внутрішньоочеревинне введення ЕТМЛ викликало летальність тварин в деяких групах. Отримані результати з встановлення дози ЛД₅₀ за умов внутрішньоочеревинного введення щурам екстракту мильнянки розраховували методом пробіт-аналізу з використанням математичних розрахунків. Результати наведені у табл. 3.6

Комплекс проведених досліджень дозволив встановити, що за умов внутрішньоочеревинного введення щурам ЛД₅₀ із довірчим інтервалом ЕТМЛ становить 2040 (1930-3220) мг/кг.

Одержані результати свідчать про відносно низьку токсичність екстракту мильнянки за умов внутрішньоочеревинного введення. Встановлене значення ЛД₅₀ вказує на те, що екстракт може мати потенційні токсикологічні ризики при високих дозах, проте для подальшої оцінки його безпечності необхідні додаткові дослідження, зокрема аналіз його впливу на різні органи та системи організму.

Таблиця 3.6.

**Розрахунок ЛД₅₀ екстракту трави мильнянки лікарської за умов
внутрішньоочеревинного введення щурам**

Доза, мг/кг	% летальн ості	пробіт у	ваговий коєф. В	хВ	х ² В	уВ	хуВ
1260	0	3,3	1,6	1,6	1,6	5,2	5,2
1580	16,7	4,0	3,7	7,4	14,8	14,9	29,9
2000	50	5,0	5,0	15,0	45,0	25,0	75,0
2500	83,3	5,9	3,2	14,0	56,0	20,8	83,3
2820	100	7,7	1,2	6,0	30,0	9,3	46,3
			15,0	44,0	147,4	75,3	240

Також важливо враховувати можливі механізми токсичності ЕТМЛ, такі як подразнення очеревини, системна токсична дія або вплив на метаболічні процеси. Подальші експерименти допоможуть уточнити характер токсичності та визначити гранично допустимі концентрації для можливого використання екстракту в медико-біологічних дослідженнях.

Таким чином за класифікацією токсичності речовин (класифікацією К.К. Сідорова) екстракт мильнянки лікарської за умов одноразового внутрішньоочеревинного введення щурам відносяться до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини».

Резюме до розділу 3

1. Скринінгові дослідження ЕТМЛ у діапазоні доз 5–50 мг/кг проведені на моделі спонтаного гемолізу еритроцитів за Ягером, дозволили встановити виражену дозозалежність екстракту за мембраностабілізуювальною активністю. Найбільш виражена фармакологічна дія встановлена для ЕТМЛ у дозі 10 мг/кг та 20 мг/кг які не мали статистично значущих відмінностей між

собою та препаратом порівняння токоферолом ацетатом. Для подальшого скринінгу з вибору оптимальної дози, було вирішено обрати ЕТМЛ у дозах 10 мг/кг та 20 мг/кг.

2. За умов відтворення гострого карагенінового запалення максимальна протизапальна дія встановлена для ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг, яка у перші дві години експерименту вірогідно перевищувала дію препарату порівняння Диклофенаку натрію, та показала стійку тенденцію до перевищення протизапальної активності ЕТМЛ у дозі 10 мг/кг.

3. Підтвердження протизапальної активності ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг проведено на моделі гострого зимозанового набряку.

4. Дослідження гострої токсичності ЕТМЛ, дозволили встановити, що за умов одноразового внутрішньошлункового введення екстракту щурам та мишам обох статей, ознак інтоксикації не встановлено, всі тварини залишились живі, що дозволяє за класифікацією токсичності речовин (класифікацією К.К. Сідорова) віднести досліджуваний екстракт до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини». При внутрішньоочеревинному введенні щурам ЕТМЛ відносяться до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини», ЛД₅₀ екстракту мильнянки лікарської становить 2040 (1930-3220) мг/кг.

5. Встановлена мембраностабілізуювальна активність, актиексудативна дія екстракту мильнянки на моделях гострого карагенінового та зимозанового набряків, є підставою для проведення поглиблених доклінічних досліджень ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг з метою створення нового лікарського препарату актопротекторної дії.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., **Застрижна М. Л.** (2026). Дослідження антиексудативної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* L за умов запалення різного генезу. *Перспективи та інновації науки (Серія "Педагогіки", серія "Психології", серія "Медицини")*, 1(59), 2816–2824. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1\(59\)-2816-2824](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2816-2824) [144].

2. **Застрижна М. Л.** Вивчення антиексудативної дії екстракту трави *Saponaria Officinalis L* за умов зимозанового набряку, ХХ Наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2023», 21-22 квітня 2023 р., Вінниця 2023, с. 601-602 [143].

3. Цубанова Н. А., **Застрижна М. Л.** Застосування трави *Saponaria Officinalis L* у медичній практиці. Матеріали VI Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю “Хімія природних сполук”, 27-28 жовтня 2022 р. Тернопіль 2022. с. 74-75.

4. Цубанова Н. А., Волощук Н. І., **Застрижна М. Л.** Вивчення протизапальної активності екстракту трави *Saponaria officinalis L*. Мат. науково-практичної Internet конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy»: (25-26 жовт. 2023 р., м. Харків) / ред. : О.Ф. Пімінова та ін. – Х. : НФаУ, 2023. –С. 209 [145].

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЕНОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ
SAPONARIA OFFICINALIS L ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ТРОМБОФЛЕБІТУ

Доведена у попередніх дослідженнях протизапальна, мембранопротекторна дія та низька токсичність поряд із даними щодо високого вмісту тритерпенових сапонінів у екстракті трави мильнянки лікарської є передумовою для вивчення ЕТМЛ за умов експериментального тромбофлебіту, у патогенезі якого відбувається порушення у системі «згортання крові – фібриноліз», некерована активація процесів ПОЛ та розвиток запального процесу.

У даному розділі наведені результати вивчення терапевтичної ефективності ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг на моделі гострого тромбофлебіту у кролів.

4.1 Дослідження впливу екстракту трави *Saponaria officinalis* L на клінічні показники експериментального тромбофлебіту

З огляду на цільову спрямованість ЕТМЛ як венотропного лікарського засобу, була вивчена його ефективність на моделі тромбофлебіту у кролів.

Експериментальний тромбофлебіт вени вуха у кролів з першої доби супроводжувався формуванням значного розміру тромбу та крововиливом (рис. 4.1- 4.2). У групи контрольної патології, максимальний розмір тромбу ($22,2 \pm 0,48$ мм) та максимальна площа крововиливу ($293 \pm 5,23$ мм²) було зареєстровано на першу добу експерименту. Вищеназвані показники у тварин групи контрольної патології залишилися до десятої доби експерименту (відповідно $14,8 \pm 0,70$ мм та $293 \pm 5,23$ мм²) та змінювалися несуттєво, на відміну від тварин, які отримували виучувані лікарські засоби.

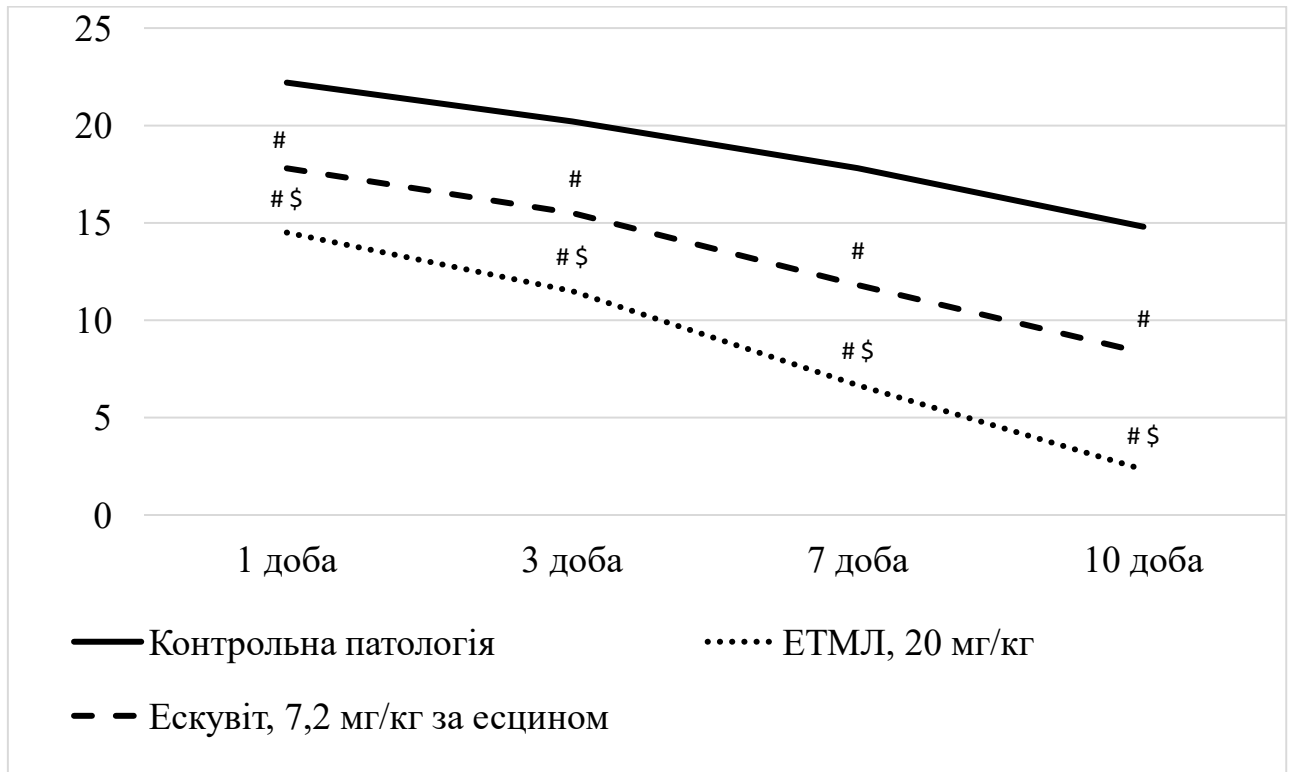


Рис. 4.1. Вплив ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг на розмір тромбу (мм) у динаміці за умов експериментального тромбофлебіту.

Примітки: # - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,01$;

\$ - відхилення показника достовірно по відношенню до групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,01$.

У тварин, що отримували у лікувально - профілактичному режимі (щоденно за 7 діб до відтворення патології та протягом 10 днів на тлі розвитку тромбофлебіту) фітозасоби ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг та Ескувіт у дозі 7, 2 мг/кг за есцином зареєстрована позитивна динаміка зменшення розміру тромбу та площі крововиливу до 10 доби (рис. 4.1- 4.2). Вірогідна венопротекторна дія засобів, на основі стандартизованої ЛРС виявлено вже з першої доби експерименту, що підтверджує ефективність застосування лікувально - профілактичного режиму, так на першу добу експерименту у тварин що отримували ЕТМЛ розмір тромбу становив $14,5 \pm 0,81$ мм площа крововиливу $154 \pm 3,70$ мм², у тварин що отримували Ескувіт відповідно $17,8 \pm 0,65$ мм та $198 \pm 3,16$ мм².

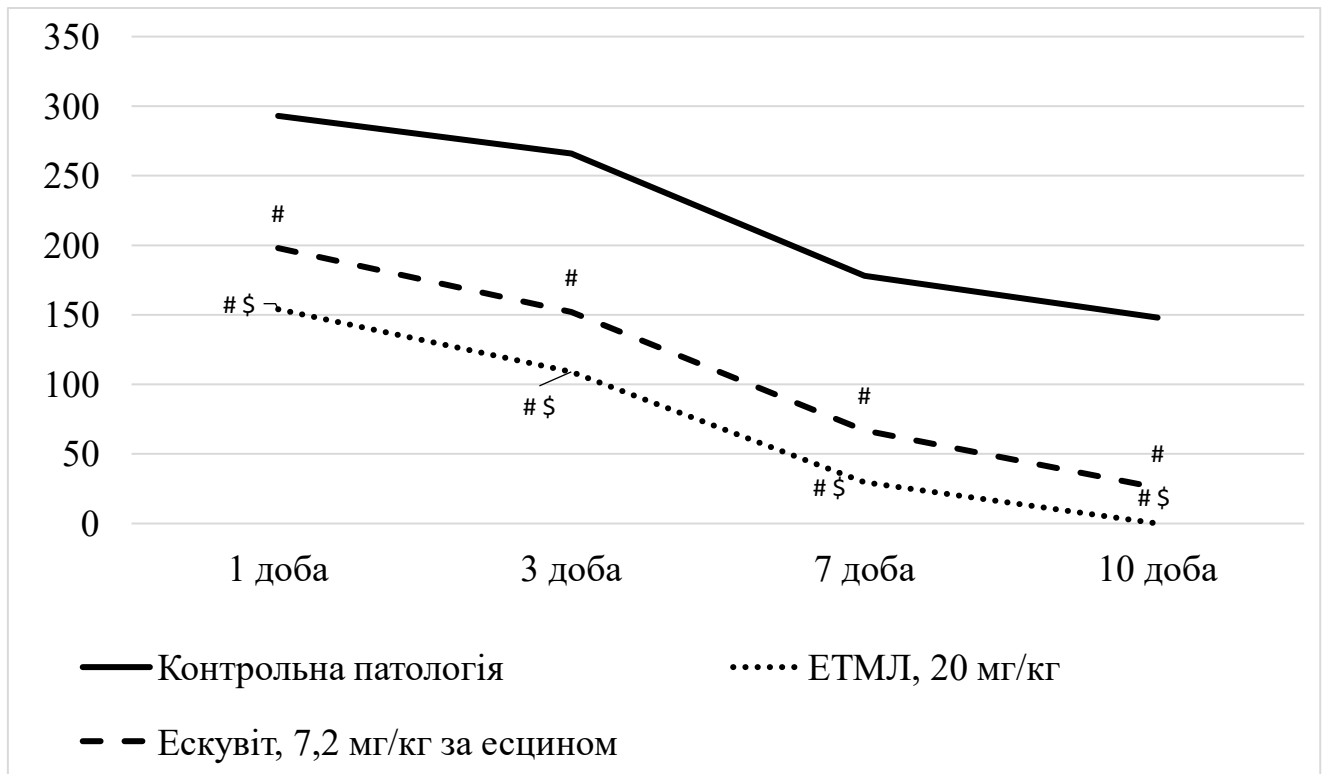


Рис. 4.2. Вплив ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг на площу крововиливу (мм²) у динаміці за умов експериментального тромбофлебіту.

Примітки: # - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,01$;

\$ - відхилення показника достовірно по відношенню до групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,01$.

Слід відзначити, що ЕТМЛ, який містить у своєму складі стандартизований вміст тритерпенових сапонінів (4 %), гідроксикоричних кислот (7,36 %) та флавоноїдів (15,8 %) вірогідно перевищує ефективність препарату порівняння Ескувіту за зменшенням у динаміці з 1 по 10 день експерименту розміру тромбу в 1,2- 4,1 рази ($p < 0,01$); зменшення площі крововиливу в 1,3- 25,7 разів ($p < 0,01$).

Про важкий системний перебіг запального процесу на тлі експериментального тромбофлебіту свідчив виразний лейкоцитоз у групі тварин контрольної патології ($11,8 \pm 0,48 \cdot 10^9/\text{л}$), що на 86 % ($p < 0,05$) перевищує показник групи інтактного контролю (рис. 4.3).

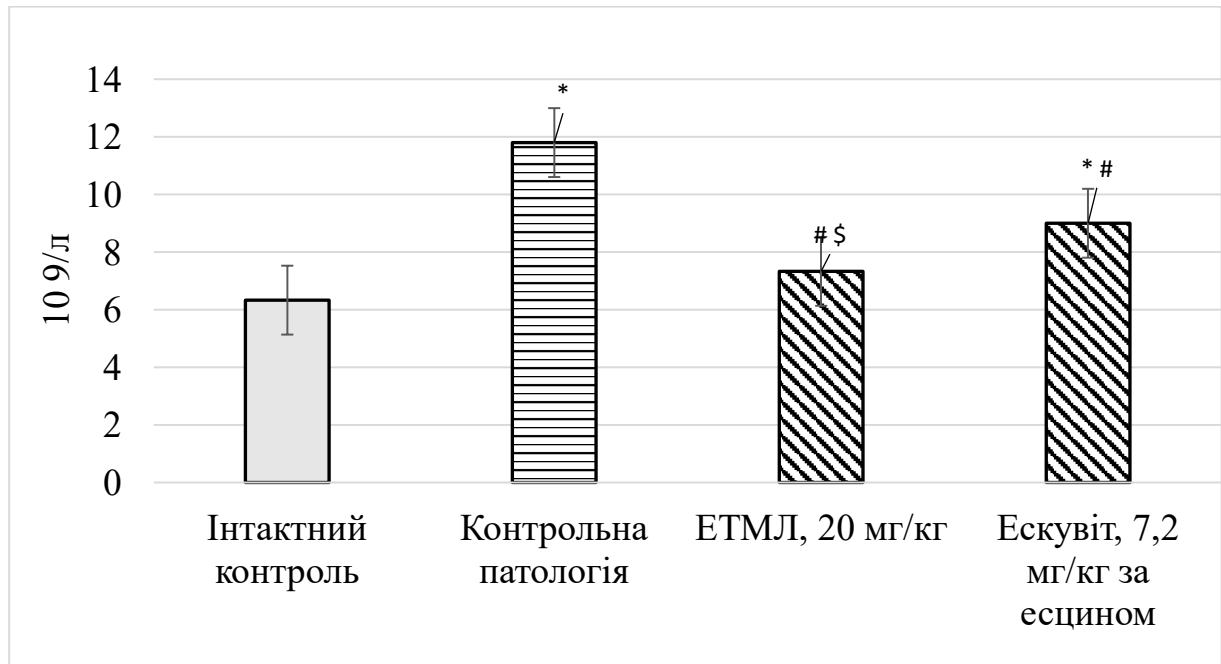


Рис. 4.3. Вплив ETML у дозі 20 мг/кг на вміст лейкоцитів (10⁹/л) за умов експериментального тромбофлебіту.

Примітки: * - відхилення показника достовірно по відношенню до інтактного контролю, $p < 0,05$;

- відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,05$;

\$ - відхилення показника достовірно по відношенню до групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,05$.

Введення у лікувально-профілактичному режимі ETML у дозі 20 мг/кг вірогідно знижувало системний лейкоцитоз у 1,6 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології та у 1,2 рази ($p < 0,05$) відносно групи, що отримувала препарат порівняння Ескувіт у аналогічному режимі у дозі 7,2 мг/кг за есцином.

Таким чином, за впливом на клінічні показники експериментального тромбофлебіту (розмір тромбу, площа крововиливу, кількість лейкоцитів) встановлена венопротекторна та протизапальна дія ETML у дозі 20 мг/кг яка вірогідно перевищує ефективність препарату порівняння Ескувіту у дозі 7,2 мг/кг за есцином.

4.2 Вивчення впливу екстракту трави *Saponaria officinalis* L. на показники системи згортання крові

Важливими аспектом розвитку та прогресування тромбофлебіту є зміни показників згортання крові, зсув яких у тварин групи контрольної патології відбувається у бік активізації процесів коагуляції із одночасним зниженням фібринолітичної активності (рис. 4.4 - 4.8).

У тварин групи контрольної патології експериментальний тромбофлебіт характеризувався значними змінами коагуляційного гемостазу (рис. 4.4 - 4.8).

Під час тромбоутворення у нелікованих тварин групи контрольної патології час згортання крові зменшується у 1,3 рази ($p < 0,01$); протромбіновий час, під час якого активізується фермент протромбінази в плазмі крові зменшується у 1,9 рази ($p < 0,01$) відносно групи інтактного контролю.

Активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), що характеризує формування кров'яного згустку, і зниження якого є маркером зменшується у 1,5 рази ($p < 0,01$) відносно групи інтактного контролю.

У групи контрольної патології тромбіновий час (ТЧ), що характеризує трансформацію фібриногену у фібрин було знижено на 38,3 % ($p < 0,01$) із одночасним підвищенням вмісту фібриногену на 59,8 % ($p < 0,01$) відносно показників інтактних тварин.

Отримані результати свідчать про значну активацію коагуляційного гемостазу у тварин з експериментальним тромбофлебітом, що супроводжується прискоренням основних фаз згортання крові та підвищенням рівня фібриногену. Такі зміни можуть свідчити про посилення тромбоутворення та зниження ефективності фібринолізу, що сприяє розвитку патологічного процесу.

Крім того, у тварин групи контрольної патології було відзначено збільшення рівня D-димерів, що є маркером активного тромбоутворення та деградації фібрину. Це може вказувати на активацію компенсаторних механізмів у відповідь на гіперкоагуляційний стан.

Підвищення рівня фібриногену та скорочення тромбінового часу підтверджують тенденцію до гіперкоагуляції, що може підвищувати ризик формування тромбів у судинах. Виявлені зміни потребують подальших досліджень щодо впливу можливих терапевтичних втручань на нормалізацію коагуляційного статусу та зниження ризиків тромбоутворення.

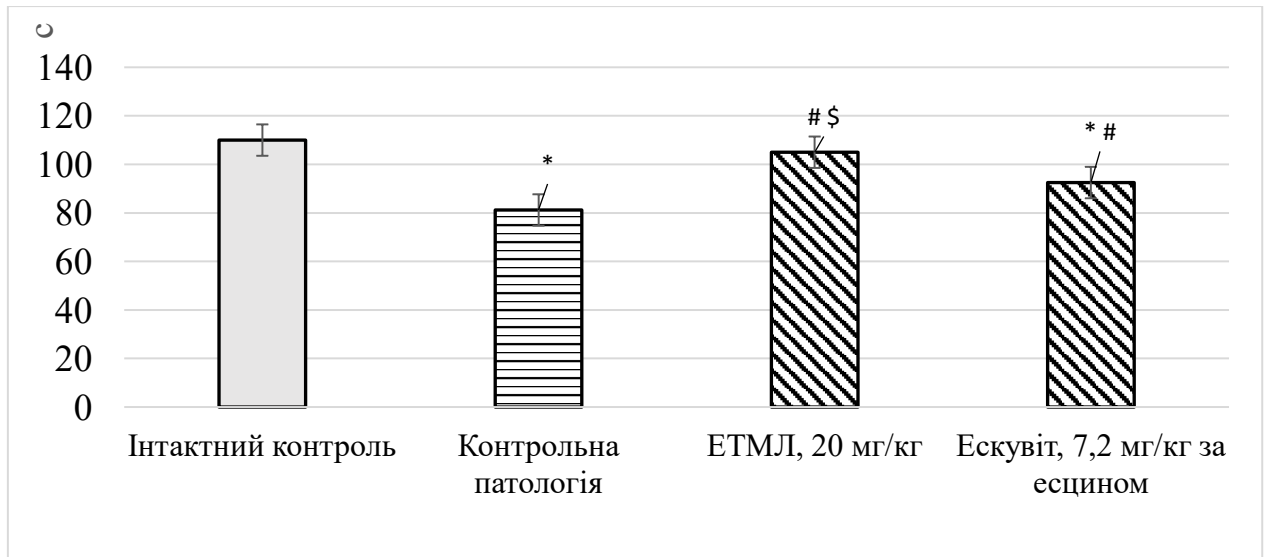


Рис. 4.4. Вплив ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг на час згортання крові (с) за умов експериментального тромбофлебіту.

Примітки:

- * - відхилення показника достовірно по відношенню до інтактного контролю, $p < 0,01$;
- # - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,01$;
- \$ - відхилення показника достовірно по відношенню до групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,01$.

Фібриноліз є кінцевою стадією в коагуляційному процесі після пошкодження кровоносних судин та призводить до деструкції фібринового згустку та початку відновлення судинної стінки. Процес фібринолізу може локалізуватися в окремому осередку та обмежуватися зоною фібриноутворення за умов активних компенсаторних процесів.

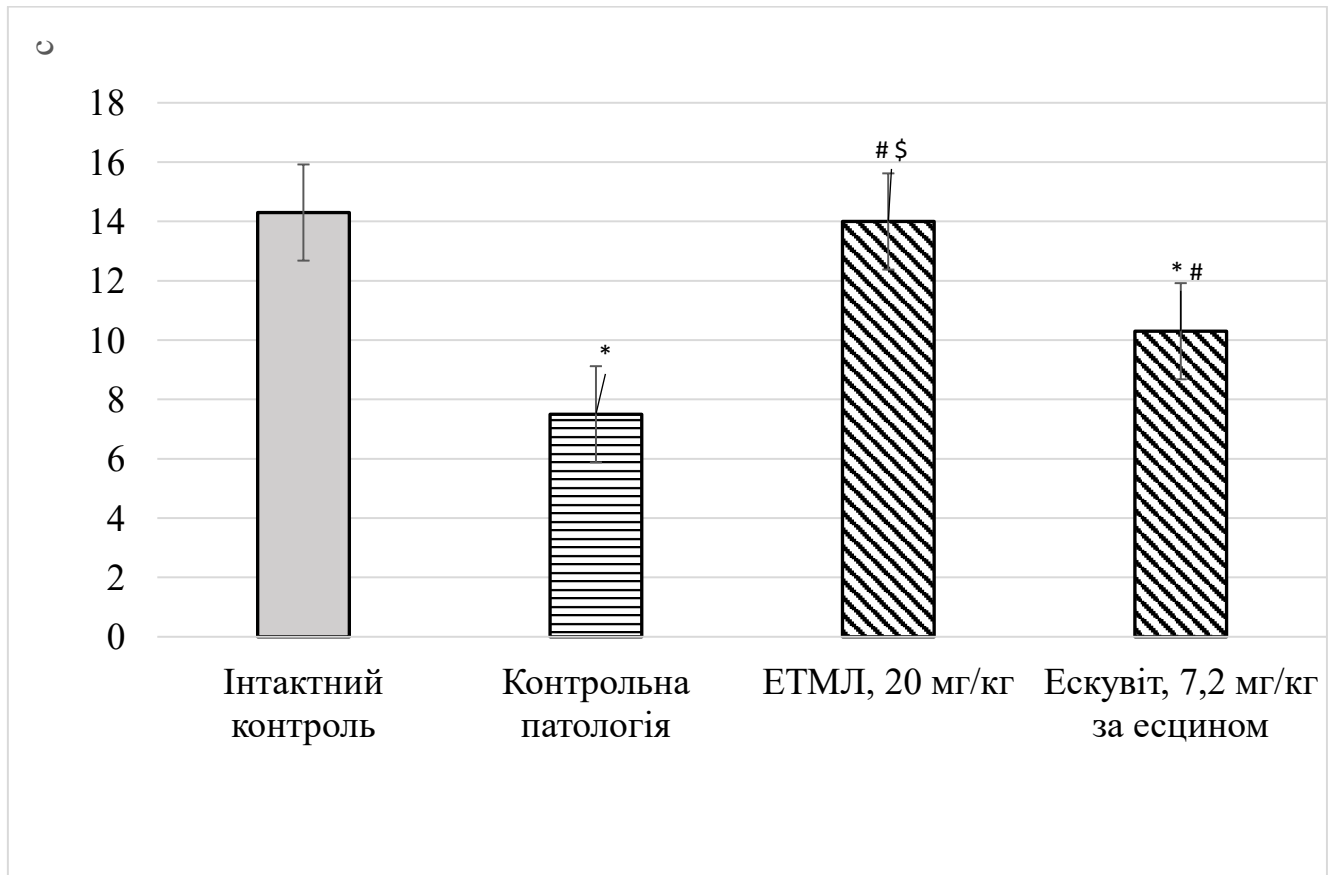


Рис. 4.5. Вплив ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг на протромбіновий час (с) за умов експериментального тромбофлебіту.

Примітки:

* - відхилення показника достовірно по відношенню до інтактного контролю, $p < 0,01$;

- відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,01$;

\$ - відхилення показника достовірно по відношенню до групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,01$.

За умов гострого експериментального тромбофлебіту де було поєднання введення флогогену та тимчасова оклюзія вени фібриноліз став генералізованим та охопив обидві фази плазміноутворення (перша – у кровотоці, друга – у фібриновому згустку), що привело до формування тромбу.

Вищевказаний зсув гематологічних показників (рис. 4.4-4.8) у тварин групи контрольної патології у системі «коагуляція-фібриноліз» є свідченням компенсаторної реакції організму на ушкодження судин флогогеном (розчин

Люголя) та оклюзіїю, пов'язаної з активацією системи фібринолізу, якої було недостатньо, щоб запобігти тромбоутворенню (рис. 4.4-4.8).

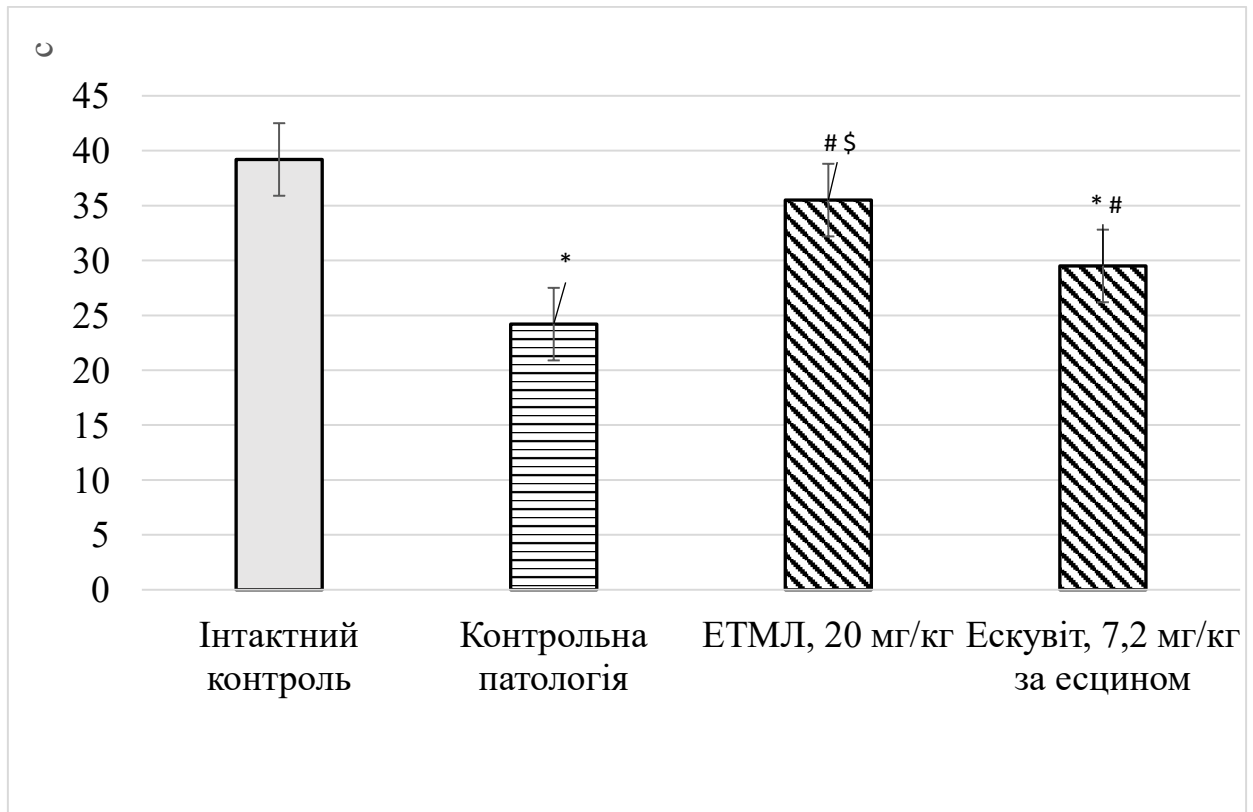


Рис. 4.6. Вплив ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг на тромбіновий час (с) за умов експериментального тромбофлебіту

Примітки:

- * - відхилення показника достовірно по відношенню до інтактного контролю, $p < 0,01$;
- # - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,01$;
- \$ - відхилення показника достовірно по відношенню до групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,01$.

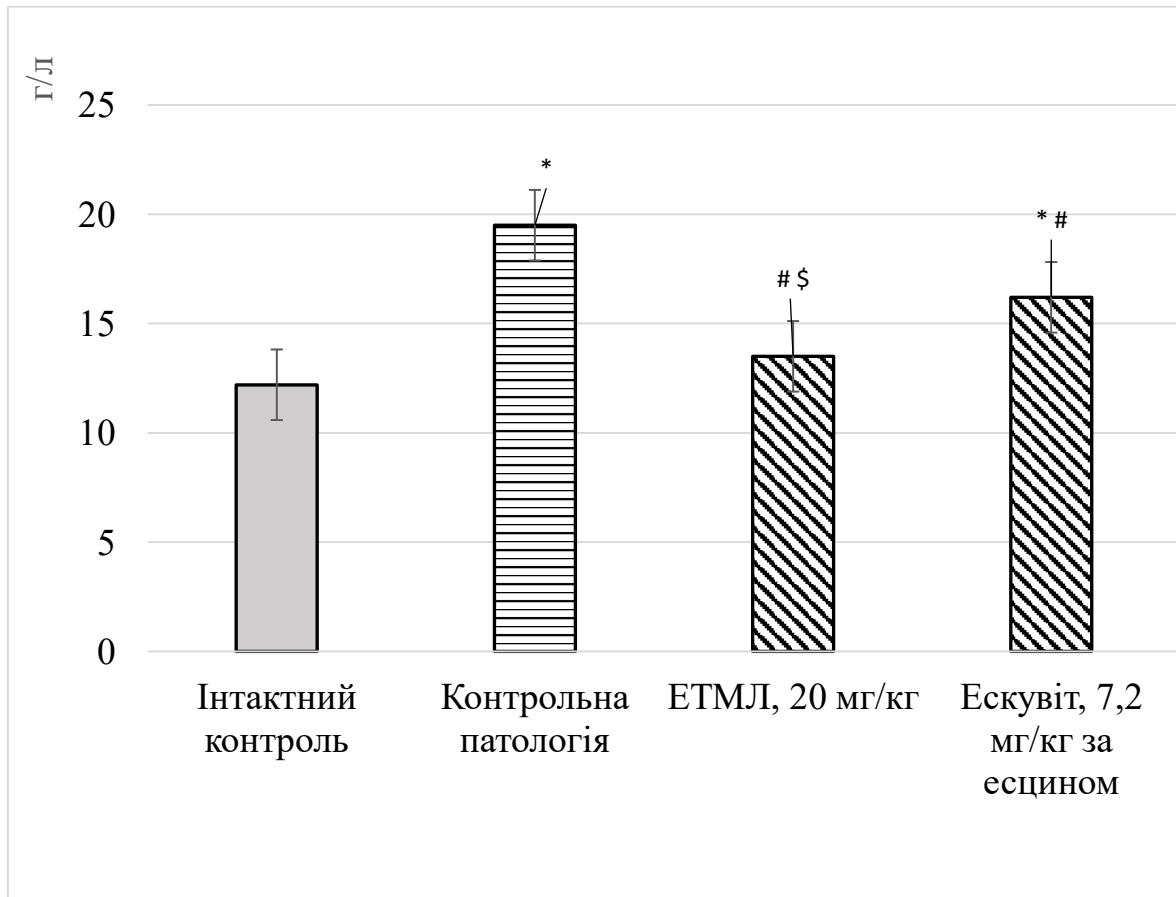


Рис. 4.7. Вплив ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг на вміст фібриногену (г/л) за умов експериментального тромбофлебіту.

Примітки:

- * - відхилення показника достовірно по відношенню до інтактного контролю, $p < 0,01$;
- # - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,01$;
- \$ - відхилення показника достовірно по відношенню до групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,01$

Експериментально підтверджено позитивний кореляційний зв'язок між вірогідним зменшенням відносно групи інтактного контролю на 36 % ($p < 0,001$) у тварин групи контрольної патології активованого частково тромбопластинового часу (АЧТЧ) (рис. 4.8) що посилює утворення протромбінового комплексу (фактори V, X, Ca^{+2}) та пов'язано із розміром тромба (рис.4.1).

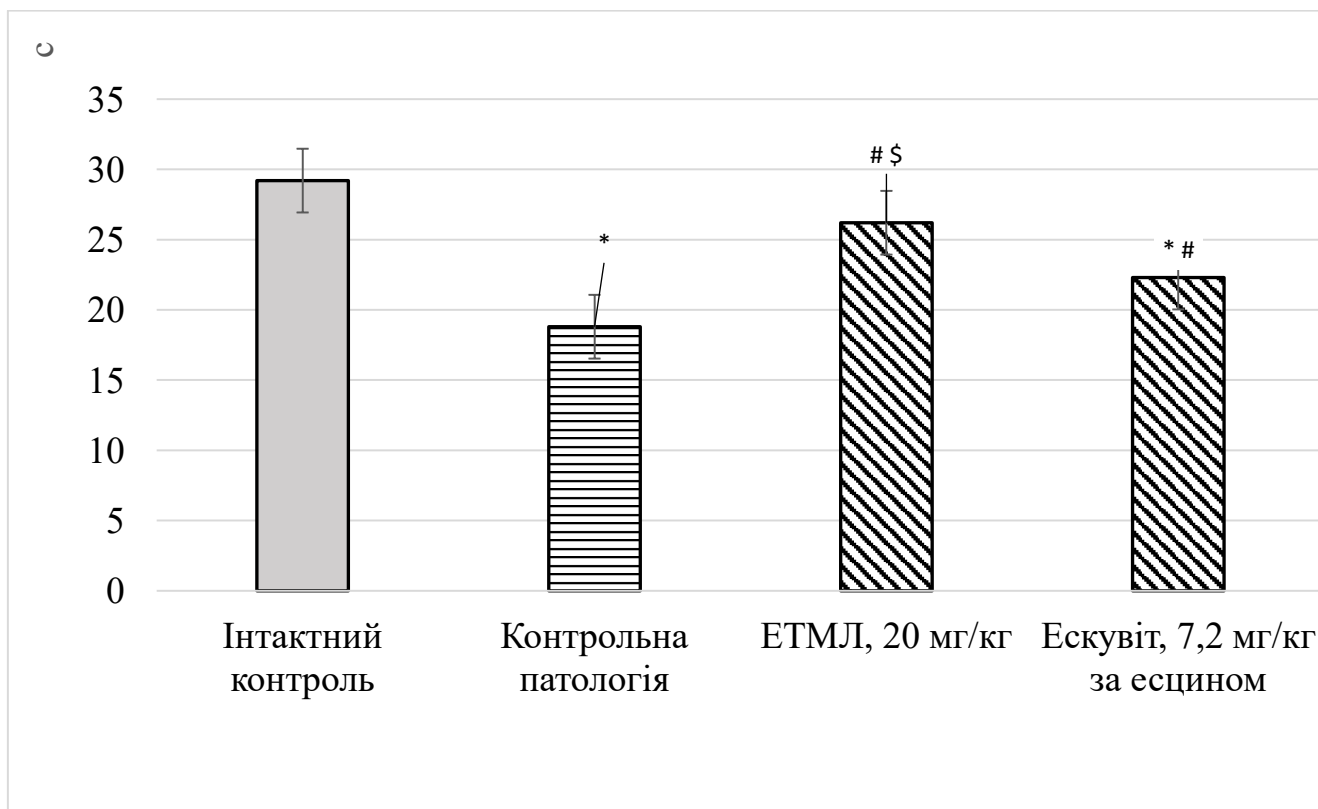


Рис. 4.8. Вплив ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг на АЧТЧ (с) за умов експериментального тромбофлебіту

Примітки:

- * - відхилення показника достовірно по відношенню до інтактного контролю, $p < 0,001$;
- # - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,001$;
- § - відхилення показника достовірно по відношенню до групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,01$.

У патогенезі тромбоутворення ключову роль відіграє мембранний фосфоліпід тромбоцитів (тромбоцитарний фактор – 3 кефалін), який є каталізатором вищезазначеного патологічного процесу, який починається на ендотелії пошкоджених судин, де на мембранах формених елементів, в основному тромбоцитах, активуються плазмові факторії XII, IX, XI, VIII та прекаллекрини. Саме тому тест на АЧТЧ є чутливим до їхньої активності, не залежить від кількості тромбоцитів та є важливим показником тромбоутворення [140].

Лікувально-профілактичне введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг достовірно нормалізувало показники коагуляційного гомеостазу, із підвищенням у 1,3 рази ($p < 0,01$) часу згортання крові; збільшенням у 1,9 рази ($p < 0,01$) протромбінового часу; зниженням у 1,4 рази ($p < 0,01$) вмісту фібриногену відносно групи контрольної патології.

Отримані в результаті експерименту данні, свідчать про виражену активність ЕТМЛ на стадії протромбіноутворення всередині судинного русла та верифіковані за вірогідним збільшенням на 46 % ($p < 0,01$) тромбінового часу та на 39 % ($p < 0,001$) АЧТЧ відносно групи контрольної патології.

Препарат порівняння Ескувіт, хоча і мав достовірні відмінності відносно групи контрольної патології на досліджувані показники системи «згортання крові-фібриноліз» (час згортання крові, протромбіновий час, тромбіновий час, фібриноген, АЧТЧ) але вірогідно поступався досліджуваному засобу ЕТМЛ.

4.3 Дослідження дії екстракту трави *Saponaria officinalis* L. на показники системи ПОЛ-АОС

Показники стану системи ПОЛ – АОС на тлі експериментального тромбофлебиту під дією виучуваних засобів наведені на рис. 4.9 -4.11.

Зміни рівня ТБК- реактантів та показників антиоксидантної системи у тварин з патологією свідчить про активацію процесів окиснення ліпідів, що характеризується розвитком некерованого оксидативного стресу та верифіковане за достовірним збільшенням ТБК - активних речовин у 3,8 рази ($p < 0,05$) відносно групи інтактного контролю.

Це свідчить про порушення рівноваги між процесами перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та функціонуванням антиоксидантної системи (АОС), що може призводити до ушкодження клітинних мембран і посилення запального процесу. Одночасно з підвищенням рівня ТБК-реактантів спостерігалось зниження активності супероксиддисмутази (СОД) та каталази, що вказує на виснаження антиоксидантного захисту організму. Такі зміни

можуть сприяти подальшому прогресуванню патологічного процесу та погіршенню мікроциркуляції в ділянці ураження.

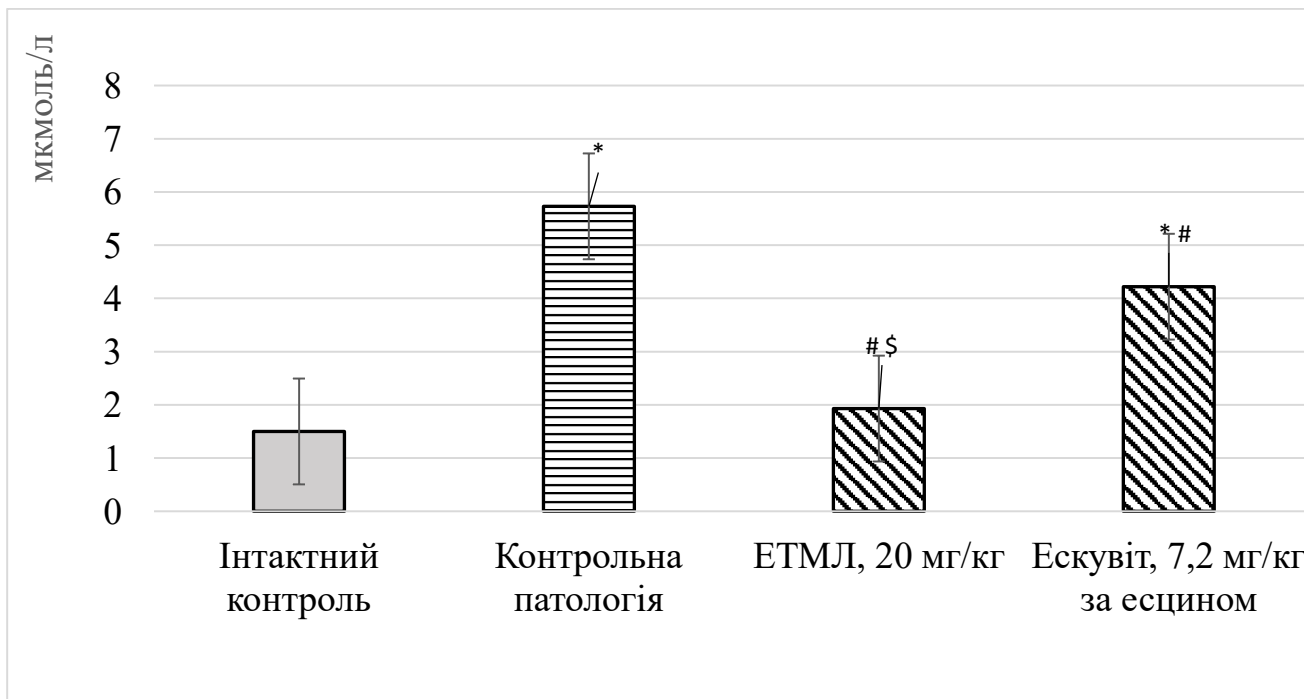


Рис. 4.9. Вплив ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг на вміст ТБК-реактивів у сироватці крові (мкмоль/л) за умов експериментального тромбофлебіту.

Примітки: * - відхилення показника достовірно по відношенню до інтактного контролю, $p < 0,05$;

- відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,05$;

\$ - відхилення показника достовірно по відношенню до групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,05$.

Одночасно із активацією процесів ПОЛ у тварин групи контрольної патології зафіксовано достовірне зниження у 2,3 рази ($p < 0,05$) як ферментативної ланки ендогенної системи АОС за активність каталази, так і неферментативної ланки у 2,2 рази ($p < 0,05$) за вмістом ВГ відносно групи інтактного контролю.

Досліджуваний засіб ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг вірогідно знижував вміст ТБК-реактивів у 2,9 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології та у

2,2 рази ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння Ескувіту, що свідчить про потужну антиоксидантну дію досліджуваного засобу.

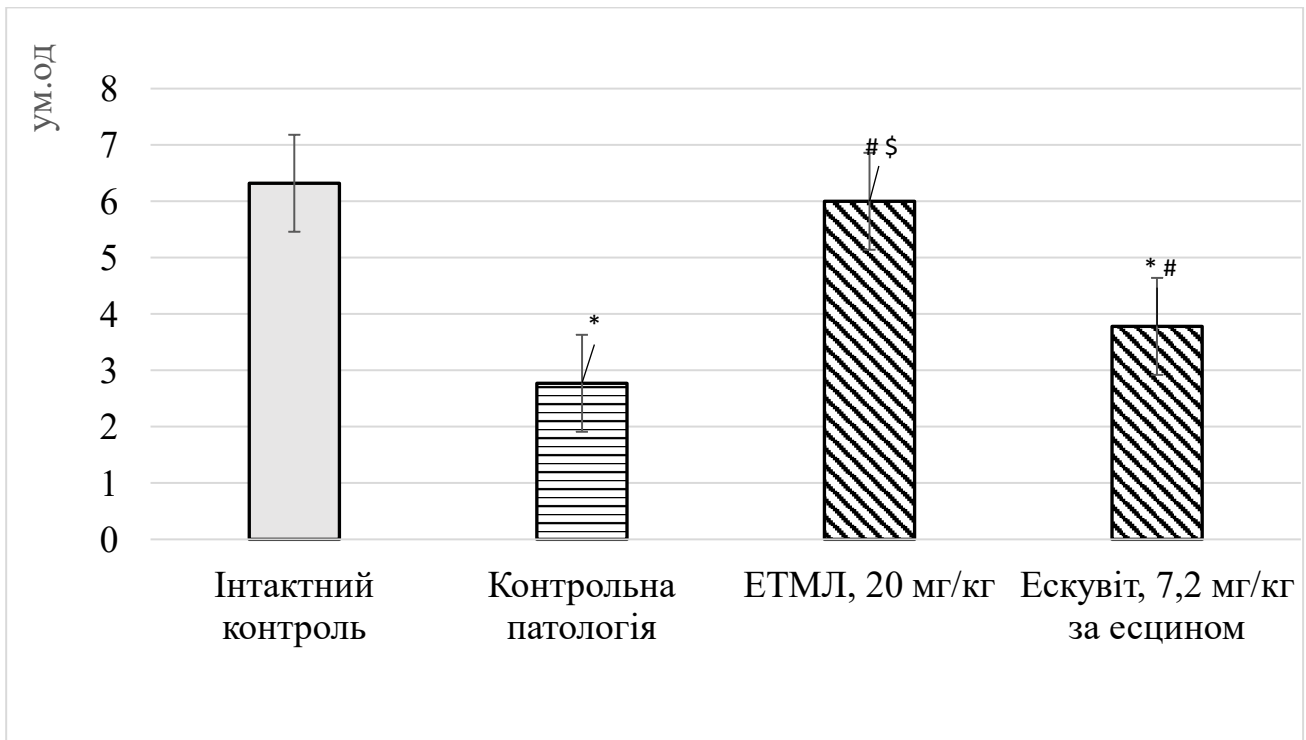


Рис. 4.10. Вплив ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг на вміст ВГ у сироватці крові (ум.од) за умов експериментального тромбофлебіту.

Примітки: * - відхилення показника достовірно по відношенню до інтактного контролю, $p < 0,05$;

- відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,05$;

\$ - відхилення показника достовірно по відношенню до групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,05$.

Важливим аспектом антиоксидантної дії є здатність лікарського засобу підвищувати активність ендогенної антиоксидантної системи за умов патології.

Встановлено, що ЕТМЛ підвищував активність каталази у сироватці крові на 122 % ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології та на 58 % ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння Ескувіту, що свідчить про відновлення ферментативної ланки АОС до рівня інтактних тварин.

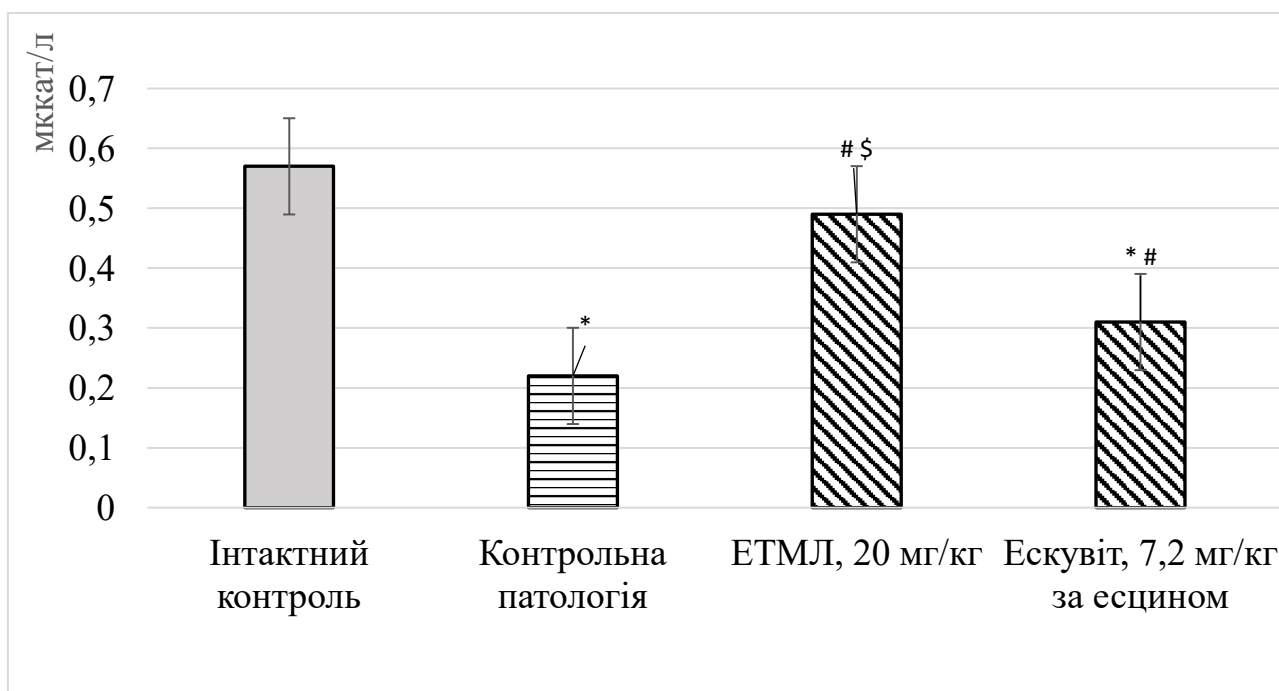


Рис. 4.11. Вплив ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг на активність каталази у сироватці крові (мккат/л) за умов експериментального тромбофлебіту

Примітки: * - відхилення показника достовірно по відношенню до інтактного контролю, $p < 0,05$;

- відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,05$;

\$ - відхилення показника достовірно по відношенню до групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,05$.

Аналогічний вплив ЕТМЛ зафіксовано на неферментативний шлях антиоксидантної системи, що верифіковано за нормалізацією вміста ВГ до рівня інтактних тварин. Збільшення ВГ за умов введення ЕТМЛ зареєстровано на 116 % ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології та на 59 % ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння Ескувіту.

Оксидативний стрес на моделі експериментального тромбофлебіту у кролів супроводжувався потужним цитолітичним синдромом (рис. 4.12), із гепрферментемією АЛАТ у тварин групи контрольної патології, що є

біохімічним показником процесу цитолітичної деструкції мембранних структур.

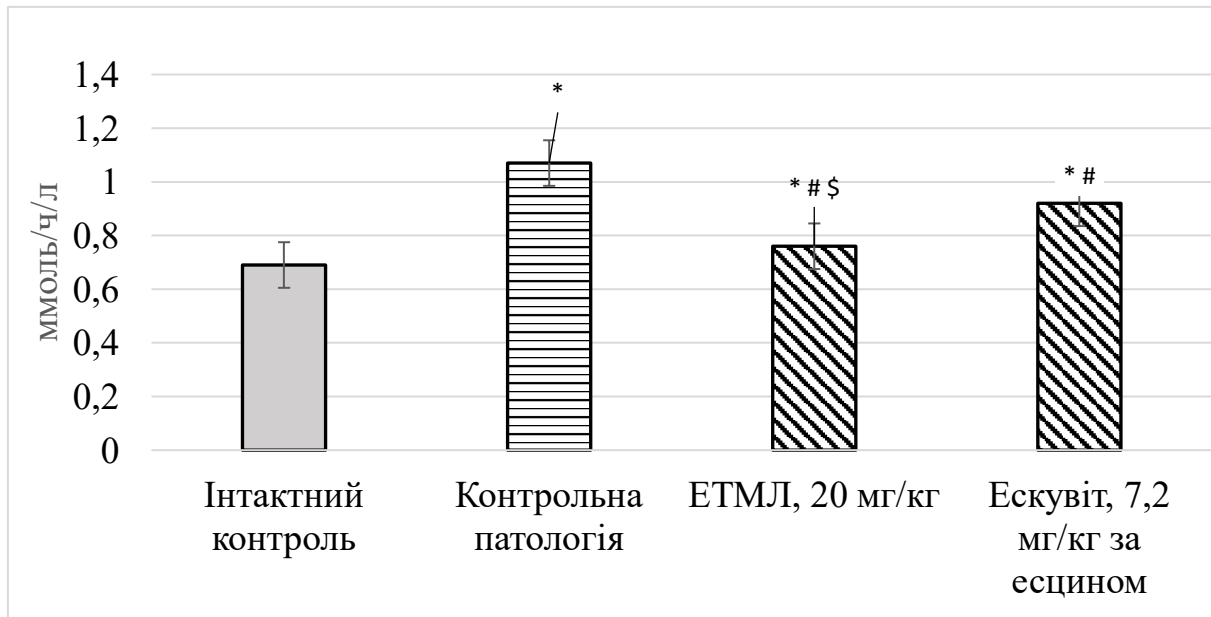


Рис. 4.12. Вплив ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг на активність АЛТ у сироватці крові (ммоль/ч/л) за умов експериментального тромбофлебіту.

Примітки:

- * - відхилення показника достовірно по відношенню до інтактного контролю, $p < 0,05$;
- # - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,05$;
- \$ - відхилення показника достовірно по відношенню до групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,05$.

Застосування ЕТМЛ достовірно зменшувало процеси цитолізу АЛТ: $0,76 \pm 0,01$ проти $1,07 \pm 0,02$ у групі контрольної патології на 10 добу експерименту. Препарат порівняння Ескувіт за антицитолітичною дією статистично значуще поступався ЕТМЛ (рис. 4.12).

Згідно результатів проведеного фрагмента дослідження встановлена потужна антиоксидантна дія ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг яка супроводжувалася мембранопротекторним (антицитолітичним) ефектом за умов експериментального тромбофлебіту у кролів.

4.4. Гістологічне дослідження впливу екстракту трави *Saponaria officinalis* L. за умов експериментального тромбофлебіту

З метою підтвердження венопротекторної дії ЕТМЛ було проведено гістологічне дослідження.

У інтактних кролів зовнішня і внутрішня сторони дослідженої ділянки вуха облямовані епідермісом звичайного вигляду. У дермі власно шкіри видно волосяні фолікули, сальні залози. Колагенови волокна потужно еозинофільні, щільні, клітинний вміст дуже помірний. Основу вуха складала пластинка фіброзного хряща, що не мали суцільного характеру. Поблизу пластинки хряща видні поперечні профілі зовнішньої крайової вени вуха. Просвіт судини вузький, вінозна стінка тонка. В ній видно інтиму (витягнуті ядра клітин ендотелію), дуже тонку медіа (м'язовий компонент в неї майже відсутній, колагенови волокна дуже тонкі та нечисленні), невиразну адвентицію. Оточуючи вену тканини без ознак запалення, набряку (рис. 4.13).

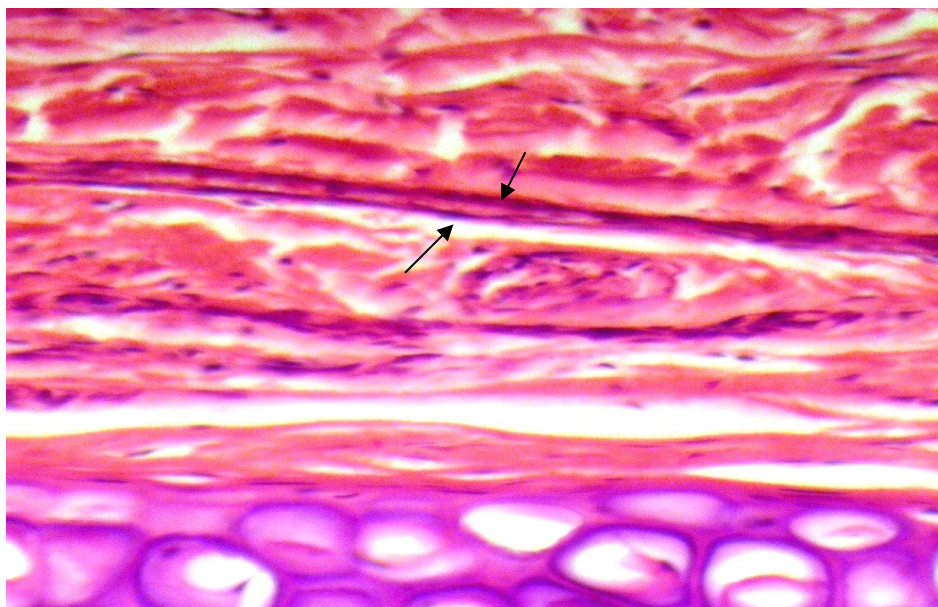


Рис. 4.13. Препарат зовнішньої крайової вена вуха інтактного кроля. Стан судини (вказана стрілками) та оточуючих тканин відповідає нормі. Гематоксилін-еозин. x100.

У тварин групи контрольної патології на 10 день розвитку експериментального тромбофлебіту на ділянці у зоні травмування видно

обширний некроз епідермісу, власно шкіри і навіть пластинками хрящу, дифузну запальну реакцію. На ділянках біля некрозу просвіт вени виразно поширено, виповнено доволі щільним червоним тромбом, який в деяких випадках невиразно розм'якшено.

Місцями стінка вени пошкоджена, видно спайку тромбу з деструктивними залишками її. У навколишній дермі простежена різної виразності запальна продуктивна реакція, дегенеративний набряк колагенових волокон (рис. 4.14.).

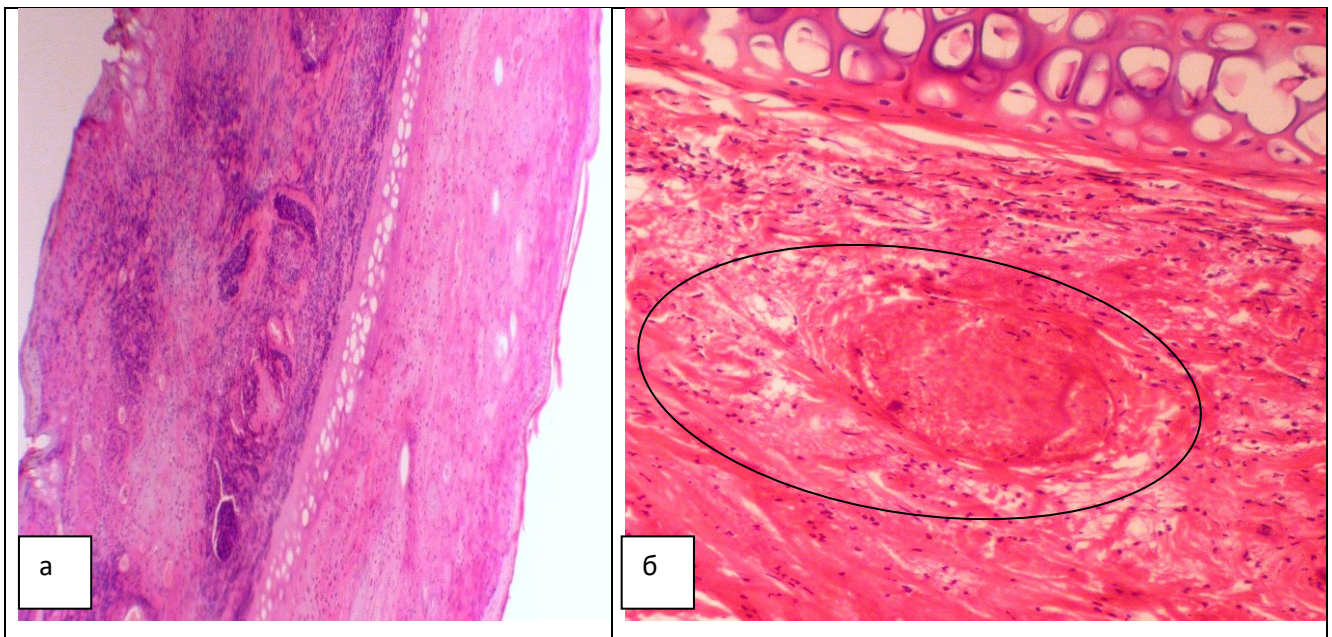


Рис. 4.14. Препарат вуха кроля групи контрольної патології. Зовнішня крайова вена вуха кроля на 10 день розвитку тромбофлебиту: а – обширний некроз всіх тканин у зоні травмування (x100); б - бочкоподібно розширений просвіт судини закупорює червоний тромб (обведено лінією), судинна стінка місцями зруйнована, колагенові волокна дерми у стані дегенеративного набряку, запальна реакція у дермі (x200). Гематоксилін-еозин.

Практично по всій довжині дослідженого відрізка вуха видно профілі вени з різною стадією організації тромбу (від розпаду еритроцитів та лейкоцитів, появи сполучнотканинних клітин, частковою або повною облітерацією (заростанням просвіту сполучною тканиною) судини з

припиненням току крові, а також фіброз перивазальної тканини, ознаки запалення у дермі (рис. 4.15).

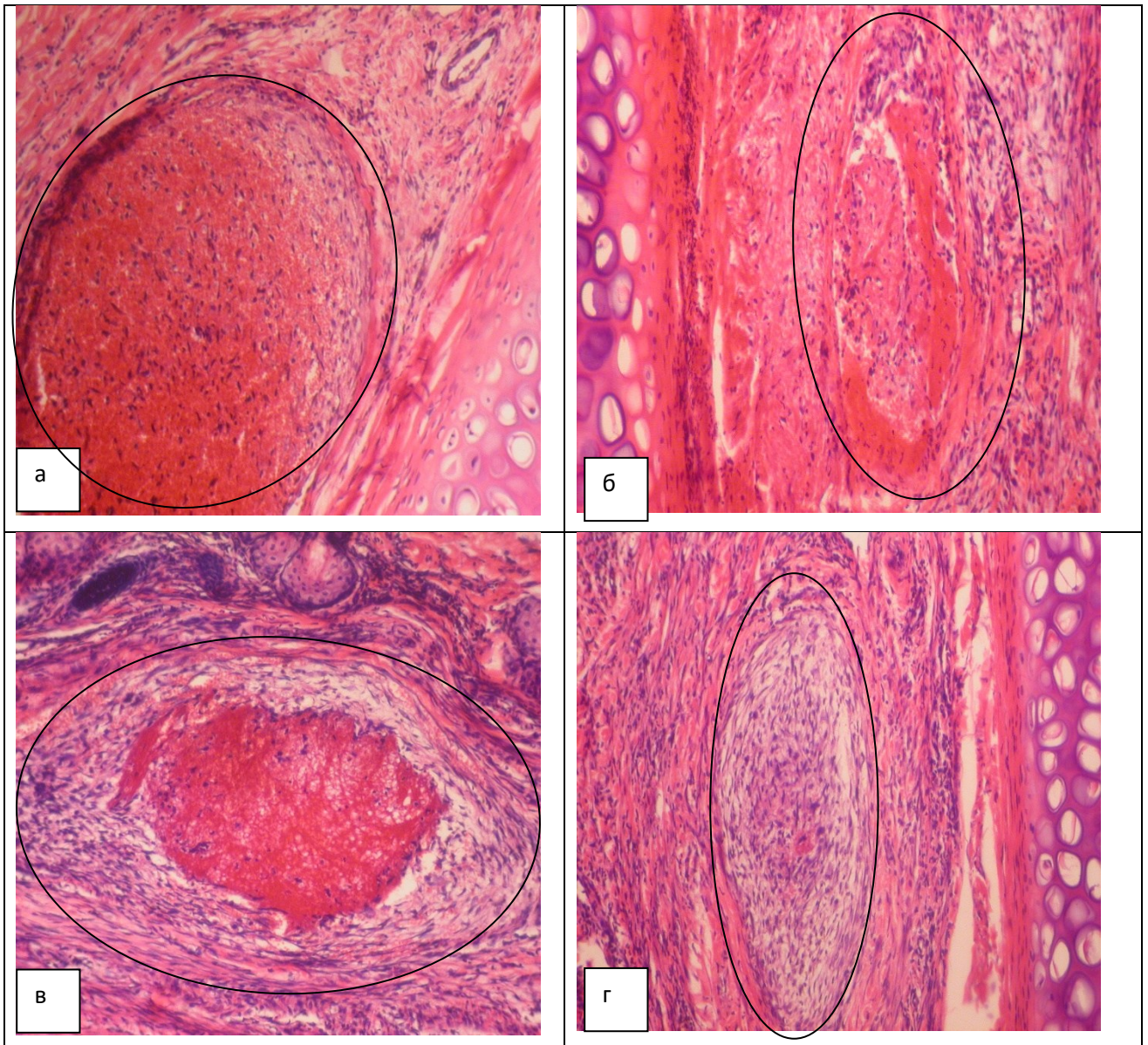


Рис. 4.15. Препарат вуха кроля групи контрольної патології. Зовнішня крайова вена вуха кроля на 10 день розвитку тромбофлебіту. Лізис тромбічних мас (обведено лінією) (а), етапи організації тромбу (обведено лінією) (б-в), повна облітерація просвіту судини (обведено лінією) (г). Різна за виразністю продуктивна запальна реакція, перивазальний фіброз. Гематоксилін-еозин. x250.

У кролів, які отримували ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг у лікувально - профілактичному режимі, некроз тканин на гістологічних препаратах у зоні травмування повністю відсутній.

У зовнішній крайовій вені вуха просвіт розширено, але тромб не закупорював її, а мав пристінний характер. Самі тромбічні маси доволі помітно розм'якшені, у деяких лізовані, просякнуті лейкоцитами. Стінка вени не зруйнована. Колагенова строма дерми набрякла, запальна реакція не виразна (рис. 4.16).

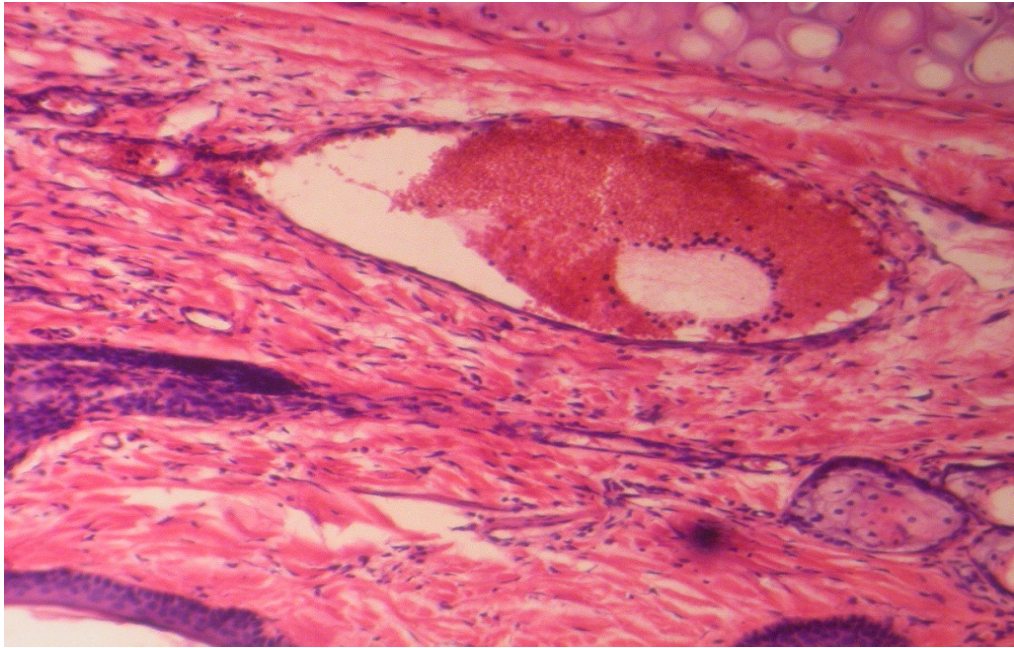


Рис. 4.16. Препарат зовнішньої крайової вени вуха кроля, який отримував ЕТМЛ, на 10 день розвитку тромбофлебиту. Пристінний тромб у розширеному просвіті вени. розрідження тромбічних мас, місцями початкове просякнення їх лейкоцитами. Гематоксилін-еозин. Х200.

Такі зміни можуть свідчити про початкові прояви компенсаторних механізмів організму, спрямованих на обмеження тромбозу та підтримку судинного гомеостазу.

Далі по ходу вени на більш віддалених від місця травми ділянках вуха у просвіті судини тромб відсутній, видні різні за об'ємом і щільністю залишки еритроцитарної маси, які не перешкоджають току крові, стан судинної стінки вени наближено до інтактного, фіброзування перивазальної тканини не проглядалося. Ознаки запалення у тканинах власно вуха не визначено або виразно зменшено (рис. 4.17).

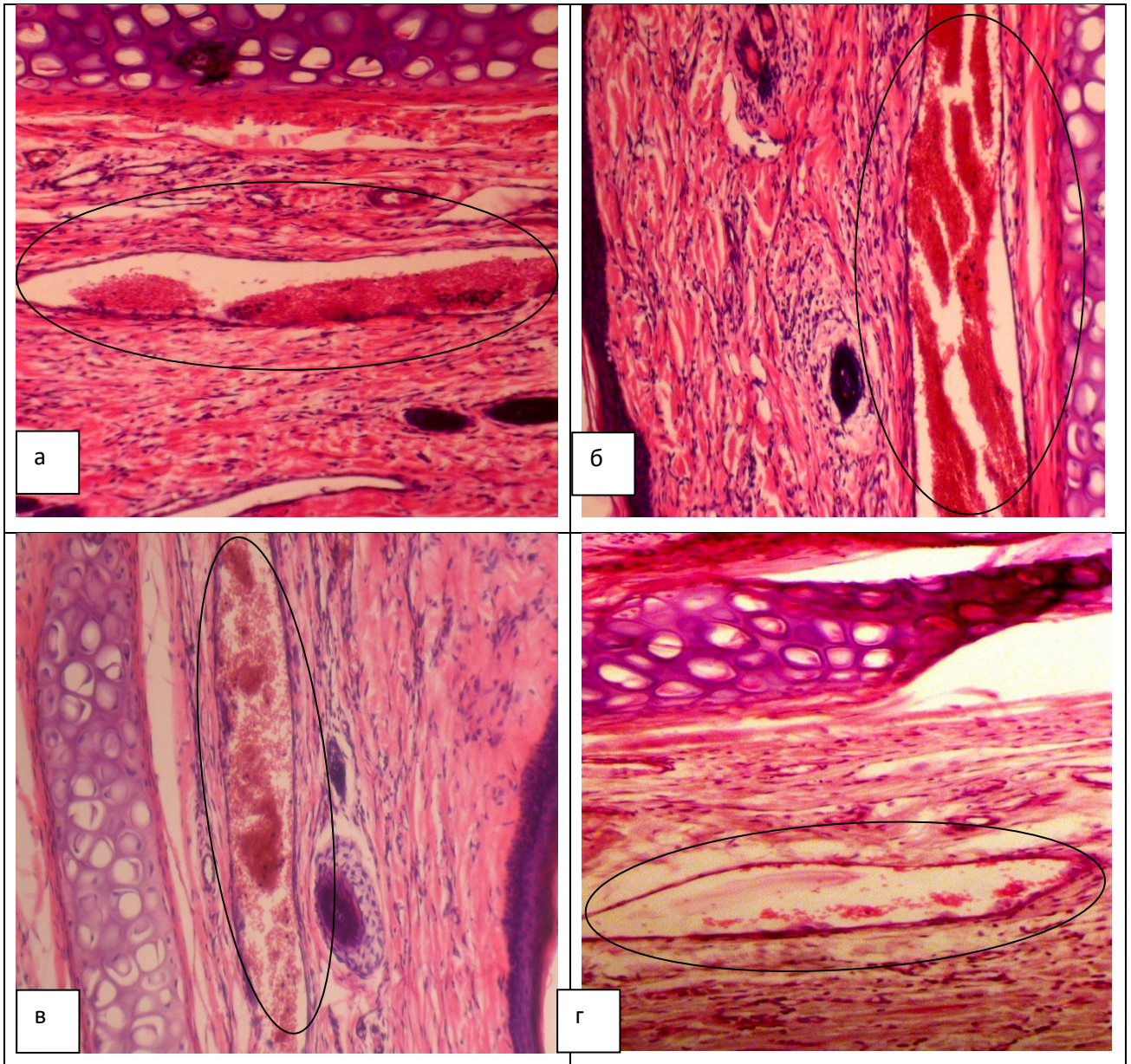


Рис. 4.17. Препарат зовнішньої крайової вени вуха кроля, який отримувач ETML, на 10 день розвитку тромбофлебіту. Нормалізація стану судини: різні за об'ємом залишки розрідженої еритроцитарної маси у просвіті (обведено лінією) (а-г), стан судинної стінки наближено до нормального, виразне зменшення ознак запалення у оточуючих тканинах. Гематоксилін-еозин. x200.

Після аналогічного за схемою введення препарату порівняння Ескувіту некротичні зміни у зоні травми не виявлені, але у гістологічних препаратів кролів зафіксовано розширений просвіт крайової вени вуха, який заповнює різний за розміром тромб (рис. 4.18).

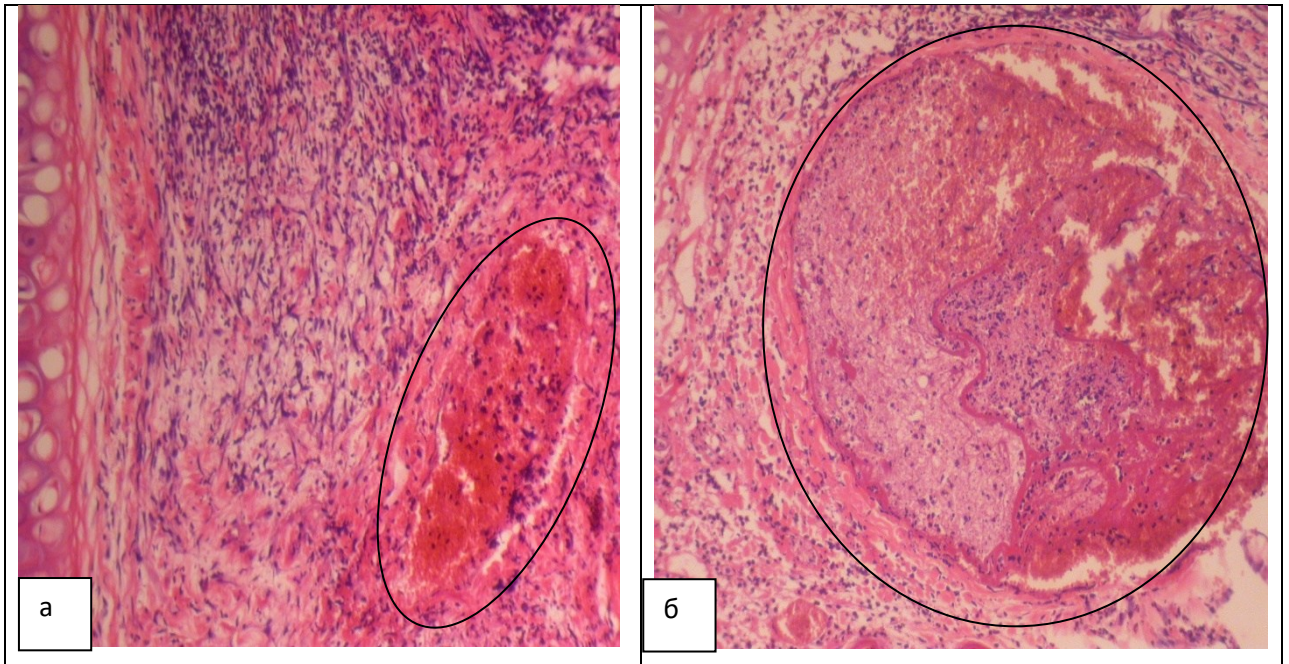


Рис. 4.18. Препарат зовнішньої крайової вени вуха кроля, який отримувач препарат порівняння Ескувіт, на 10 день розвитку тромбофлебиту. Різні за розміром тромбічні маси (обведено лінією), які не мають суцільно щільного характеру (а-б), але повністю заповнюють порожнину судини. Судинна стінка місцями пошкоджена. Гематоксилін-еозин. х200.

Тромбічні маси не мають суцільно щільного характеру, але повністю заповнюють порожнину судини. Місцями тромбічні маси розтріскані, розм'якшені (що можливо дозволяє проходу току крові на цій ділянці), осередками просякнуті лейкоцитами. Судинна стінка місцями пошкоджена, перивазальна тканина набрякла. Тканини власно вуха інфільтровані клітинами запалення (рис. 4.18, 4.19).

Ці зміни можуть вказувати на активний запальний процес та часткову деструкцію тромбу, що може сприяти його фрагментації та ризику емболії. Набряк перивазальної тканини та інфільтрація клітинами запалення свідчать про прогресування патологічного процесу та можливий розвиток ускладнень.

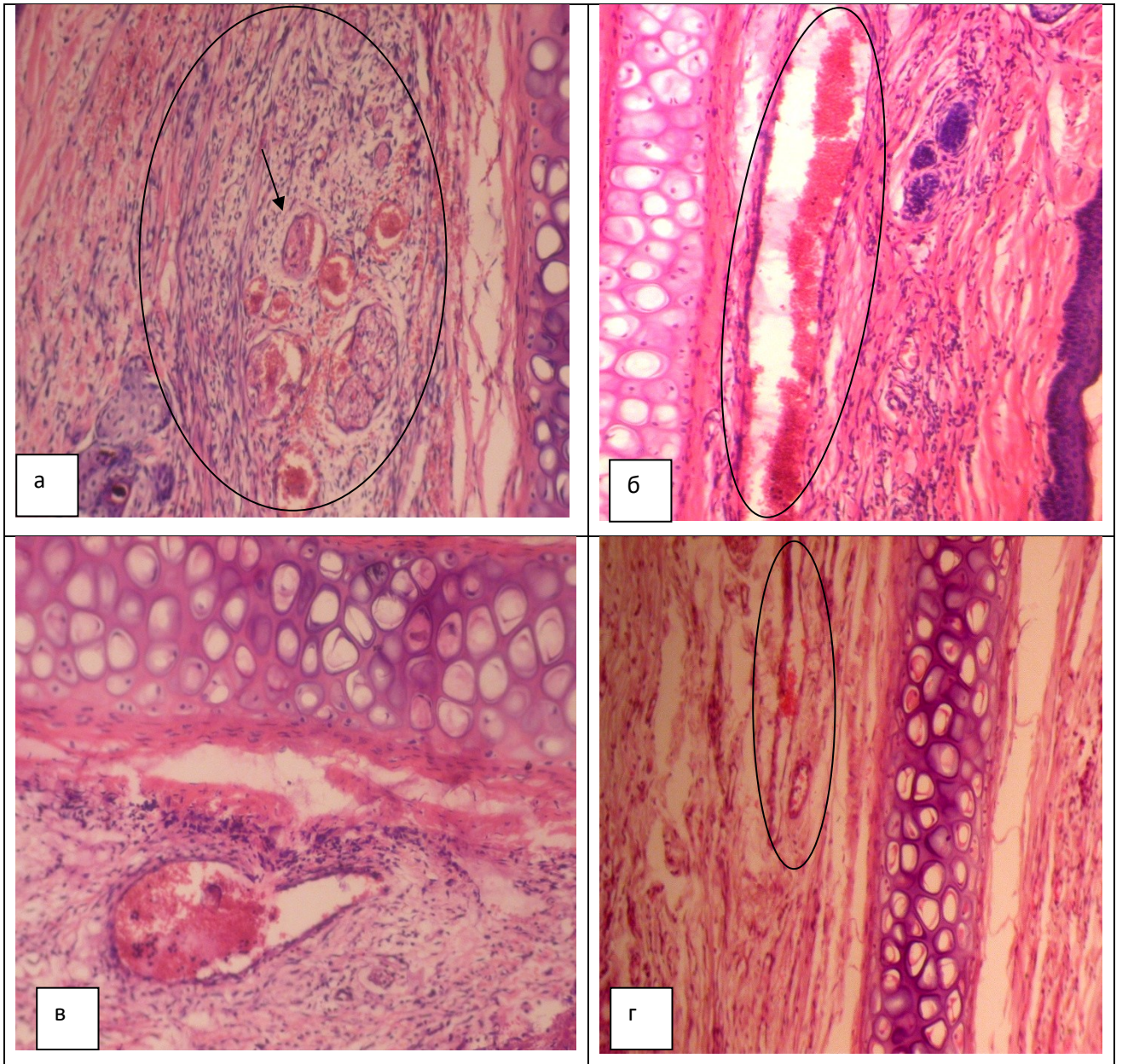


Рис. 4.19. Препарат зовнішньої крайової вени вуха кроля, який отримувач препарат порівняння Ескувіт, на 10 день розвитку тромбофлебиту. Організація і каналізація тромбу (обведено лінією) (а); залишки еритроцитарних мас у просвіті судини (обведено лінією) (б); лізис еритроцитів (в); нормальний стан судини (обведено лінією)(г). Гематоксилін-еозин. х200.

Далі по ходу вени в одних випадках на дослідженому відрізку вуха тромб зберігався. Простежені процеси організації його і, паралельно з організацією, виявлені чіткі ознаки каналізації – появи у сполучній тканині, що заміщує тромб, новоутворених капілярів, завдяки яким на цій ділянці вени відновлено тік крові. Близьче до краю вуха стан крайової вени у цих кролів був

наближеним до нормального. В інших випадках в просвіті вени видні лише різного об'єму розріджені еритроцитарні маси. Стан колагенових волокон у власно шкірі нормалізувався, запальна реакція відсутня (рис. 4.17).

Таким чином, на підставі отриманих мікроскопічних досліджень можна зробити наступні висновки:

✓ тимчасове припинення кровотоку на обмеженій ділянці вуха з одночасним введенням у порожнину крайової вени розчину Люголю призводить до розвитку патологічних змін як у самій судині, так і у оточуючих її тканинах. На 10 день розвитку патології спостерігалася мікроскопічна картина тромбозу крайової вени з obturaцією просвіту, руйнуванням судинної стінки, дегенеративними та запальними змінами у оточуючих судинну тканинах власно шкіри. По ходу вени простежувалися різні стадії організації тромбу – від розпаду еритроцитів та лейкоцитів, появи сполучнотканинних клітин, до повного заростання просвіту сполучною тканиною, припиненням току крові на цій ділянці, а також різний за виразністю склероз судинної стінки, перивазальний фіброз.

✓ екстракт трави мильнянки лікарської при профілактично-лікувальному шляху введення у дозі 20 мг/кг в значній мірі попереджував тромбоутворення у крайовій вені, сприяючи розм'якшенню матеріалу тромбу, тромболізису, запобігаючи набуттю тромбічних мас облітеруючого характеру у всіх кролів групи. Наслідком всього цього маси розпаду тромбу «змивалися» током крові і на дослідженій ділянці вуха, на відміну від контрольної патології, відновлювався тік крові. Екстракт трави мильнянки лікарської перешкоджав руйнуванню судинної стінки, зменшував або усував дегенеративні зміни та запальну реакцію у оточуючих тканинах, що підтверджує його венопротекторну дію.

✓ препарат порівняння Ескувіт на даній експериментальній моделі не однозначно впливав на розвиток патології у різних тварин групи, наслідком чого у одних кролів процес тромбоутворення у крайовій вені вуха попереджувався (аналогічно досліджуваному екстракту), а у інших - не

перешкоджав процесу тромбоутворення, але сприяв «пришвидшенню» каналізації його, що також призводило до відновлення кровотоку у судині, що тромбована. Під впливом Ескувіту зменшувалися запальні прояви у тканинах вуха, склеротичні зміни;

✓ за позитивним впливом на морфологічні прояви експериментального тромбофлебіту екстракт трави мильнянки лікарської значно переважає препарат порівняння Ескувіт.

Резюме до розділу 4

1. Експериментальний тромбофлебіт вени вуха кроля характеризується формуванням тромбу, який дещо зменшується у тварин групи контрольної патології з 1 по 10 день дослідження але залишається у нелікованих тварин поряд із значним крововиливом. Введення у лікувально-профілактичному режимі ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг які статистично значуще зменшує розмір тромбу та площу крововиливу, як відносно тварин групи контрольної патології у 1,5 – 148 разів ($p < 0,01$) так і відносно препарату порівняння Ескувіту у 1,2 – 25,7 разів ($p < 0,01$).

2. За умов експериментального тромбофлебіту зареєстровано значна активація коагуляційної ланки гомеостазу. Введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг у лікувально-профілактичному режимі вірогідно нормалізувало показники час згортання крові, протромбіновий час, тромбіновий час, фібриноген, АЧТЧ, не тільки відносно групи контрольної патології але і мало статистично значущі відмінності відносно препарату порівняння Ескувіту.

3. Оксидативний стрес, який набув масштабного характеру за умов експериментального тромбофлебіту індукував потужний цитолітичний синдром. ЕТМЛ вірогідно у 2,9 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології та у 2,2 рази ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння Ескувіту знижував процеси ПОЛ, із одночасною нормалізацією процесів АОС (підвищував активність каталази у сироватці крові на 122 % ($p < 0,05$) відносно

групи контрольної патології та на 58 % ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння Ескувіту, збільшував вміст ВГ на 116 % ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології та на 59 % ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння Ескувіту). Нормалізація балансу ПОЛ-АОС під впливом ЕТМЛ сприяла вірогідному зниженню цитолітичних процесів.

4. За результатами гістологічних досліджень ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг при профілактично-лікувальному шляху введення, чинив венопротекторну дію, яка значно перевищує ефективність препарату порівняння Ескувіту та встановлена за значним зменшенням тромбоутворення у крайовій вені. За умов введення ЕТМЛ зафіксовано розм'якшення матеріалу тромбу, тромболізис, тромбічні маси не набули облітеруючого характеру і на дослідженій ділянці вуха, на відміну від груп контрольної патології та препарату порівняння Ескувіту практично повністю відновлювався тік крові. ЕТМЛ перешкоджав руйнуванню судинної стінки, зменшував або усував дегенеративні зміни та запальну реакцію у оточуючих тканинах.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Tsubanova N. A., Voloshchuk N. I., **Zastrizhna M. L.** Study of the effect of *Saponaria officinalis* herb extract on histological changes in the marginal vein of the ear under conditions of experimental thrombophlebitis. Reports of Morphology, Vol. 31, №1, P. 12-21. DOI: 10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-02.

2. Цубанова Н. А., Волощук Н. І., **Застрижна М. Л.** Дослідження впливу екстракту трави *Saponaria officinalis* на показники згортання крові. Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнар. уч. «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку», 9–12 квітня 2024, Одеса. С. 266-267 [147].

3. Цубанова Н.А., Волощук Н.І., **Застрижна М. Л.** Вивчення впливу екстракту трави *Saponaria Officinalis* на показники згортання крові за умов експериментального тромбофлебіту, Матер. міжн. наук.-практ. конф.

“Експериментальна та клінічна фармакологія”, присв. 100-річчю кафедри фармакології НФаУ, 23-24 жовтня 2024 р., Харків 2024. С. 124-126 [148].

4. **Застрижна М. Л.** Дослідження впливу екстракту трави мильнянки лікарської на коагуляційний гемостаз за умов експериментального тромбофлебіту, Proceedings of IV Intern. Scientific and practical conference “Scientific research: modern challenges and Future prospects” 18-20 November 2024. Munich, Germany. С. 67-68 [149].

5. Цубанова Н. А., **Застрижна М. Л.** Антиоксидантна активність як основа фармакологічної дії рослинних лікарських засобів для нормалізації метаболічних порушень. Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. “Фітофармакологія нирок, печінки та обміну речовин”: (19-20 травня 2022 року) Х. НфаУ, 2022. С. 84-85 [150].

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ *SAPONARIA OFFICINALIS L.* НА ВЕНОЗНИЙ КРОВООБІГ, ГЕМОСТАЗ ТА РЕПАРАТИВНІ ПРОЦЕСИ

Екстракт трави мильнянки лікарської, за аналізом літературних джерел та результатами фармакогностичних досліджень містить більше 15 % флавоноїдів та близько 4 % сапонінів, що є обґрунтуванням для вивчення його флеботропної дії, впливу на показники згортання крові та на стан судин.

5.1. Дослідження впливу екстракту трави *Saponaria officinalis L.* за умов експериментального венозного застою у хвості щурів

Одним з провідних факторів при лікуванні венозних патологій є відновлення котрактильності венозної стінки. Це стало обґрунтуванням для вивчення ефективності ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг в умовах транссудації, яку викликали оклюзією за модифікованою методикою Nordman S., Dumont J. [141]. ЕТМЛ вводили за 7 днів до експерименту та дві дні під час моделювання патології одноразово, внутрішньошлунково. Препарат порівняння Ескувіт вводили у дозі 7,2 мг/кг за есцином у аналогічному режимі. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість води. Результати експерименту надані у таблиці 5.1.

Оклюзійне шестигодинне накладання лігатури на вену хвоста викликає його застійний набряк, що протягом 24 годин після зняття лігатури у контролі піддається поступовій, але не повній, інволюції. У тварин групи контрольної патології зареєстровано значне збільшення об'єму хвосту на $6,87 \pm 0,39$ ум. од. з першої години після накладання лігатури із максимумом на 6 годин експерименту із зростанням показника до $14,4 \pm 0,42$ ум. од. Отриманні дані свідчать про формування значного веностазу із розвитком трансудативного набряку.

Веноконстрикторна активність ЕТМЛ та препарату порівняння Ескувіту, за умов венозного стазу вени хвосту у щурів, (ΔV – зміни об'єм хвосту, ум.од.)

Умови дослідю		Фаза розвитку гострого венозного застою, години					Фаза інволюції набряку, години			
		1	2	3	4	6	1	2	17	24
Контрольна патологія, n=8	ΔV	6,87±	10,9±	12,2±	13,5±	14,4±	11,6±	10,0±	5,62±	2,75±
		0,39	0,35	0,37	0,62	0,42	0,46	0,46	0,37	0,37
ЕТМЛ, 20 мг/кг, n=8	ΔV	3,50±	5,37±	7,50±	9,12±	10,1±	5,37±	2,75±	0,62±	0,37±
		0,50 *	0,42 * #	0,33 * #	0,23 * #	0,23 * #	0,68 *	0,56 *	0,26 * #	0,18 *
Ескувіт, 7,2 мг/кг за есцином, n=8	ΔV	4,12±	7,00±	9,50±	10,7±	11,7±	6,75±	3,62±	1,50 ±	0,87±
		0,22 *	0,53 *	0,42 *	0,41 *	0,45 *	0,41 *	0,26 *	0,18 *	0,12 *

Примітка:

1.* - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $P < 0,01$;

2.# - відхилення показника достовірно по відношенню до препарату порівняння Ескувіту, $P < 0,05$.

Досліджувані засоби, на основі ЛРС, ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг та Ескувіт у дозі 7,2 мг/кг за есцином чинять потужну венотонізувальну дію (табл. 5.1, рис. 5.1).

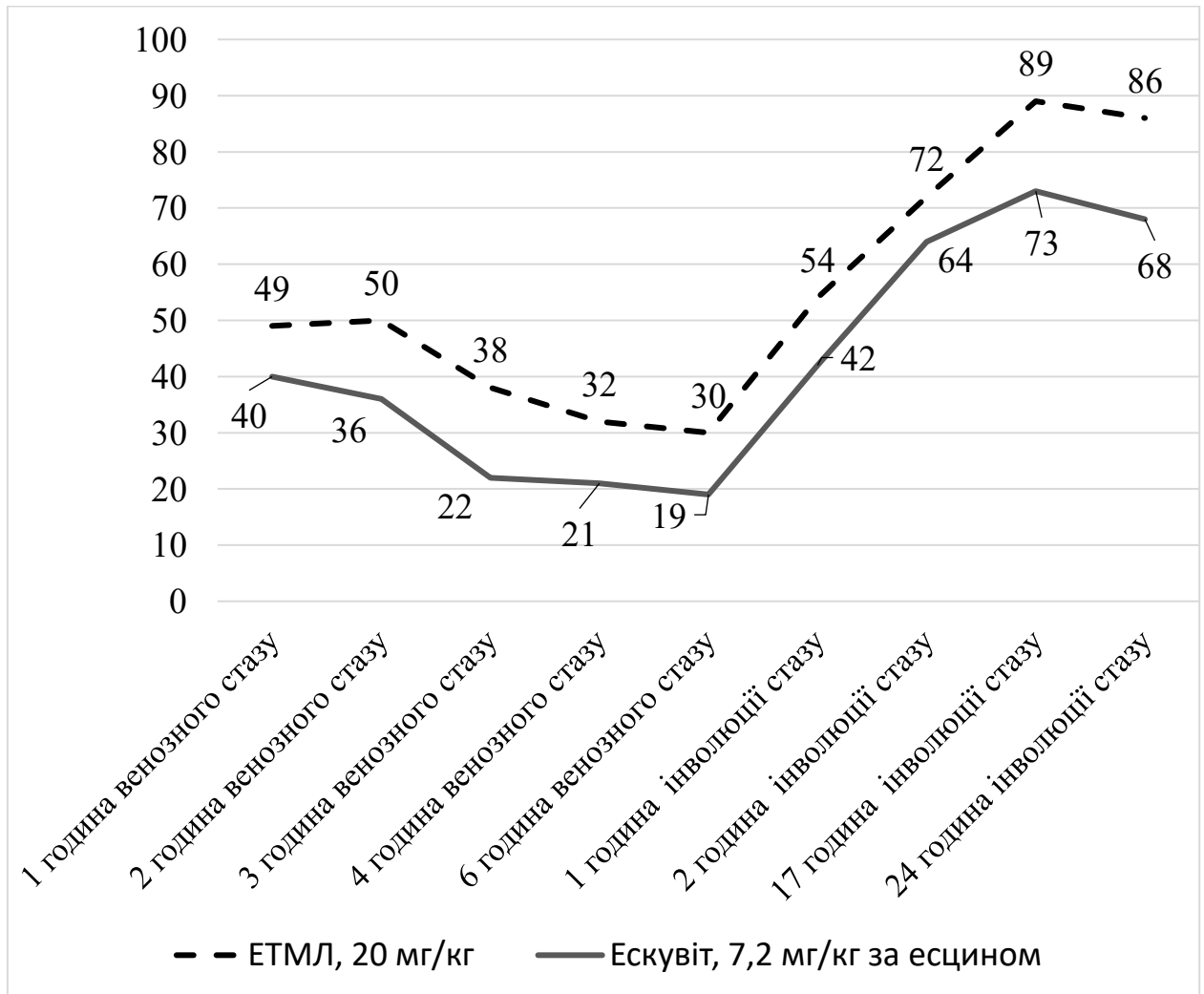


Рис. 5.1. Венотонізувальна активність ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг та Ескувіт у дозі 7,2 мг/кг за умов розвитку гострого венозного стазу та його інволюції.

Найбільш виражена активність венотонічна та відповідно антиексудативна дія ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг зареєстрована у перші 3 години гострого венозного стазу у щурів із максимумом на 1-2 години. З 3-4 години дослідження активність дещо знижується але залишається статистично значуща різниця із показниками щурів групи контрольної патології. Після зняття лігатури венотонічна активність досліджуваного екстракту знов значно збільшується і досягає свого максимального значення за весь термін експерименту на 17 годину із показником антиексудативної активності 89 %.

Веноконстрікторна активність Ескувіту, лікарського препарату основною діючою речовиною якого є тритерпеновий сапонін есцин здійснюється за рахунок наступних механізмів: есцин стимулює синтез і виділення простагландину $F_{2\alpha}$, біогенної речовини, що проявляє вазоконстрікторну дію; есцин пригнічує активність гіалуронідази, перешкоджаючи тим самим підвищенню проникності і крихкості капілярів і судин різного розміру, у тому числі і вен.

Антигіалуронідазна активність сапоніну есцину сприяє вираженому капіляррозміцнювальному та мембранопротекторному ефекту і як наслідок антиексудативній дії.

Венотонізувальна активність досліджуваного екстракту вірогідно вища, за даний показник у референс - препараті – Ескувіту на 2, 3, 4 та 6 години фази гострого розвитку та на 17 годину фази інволюції.

У інші години експерименту встановлена стійка тенденція перевищення ефективності препарату порівняння при введенні тваринам ЕТМЛ.

Виражена венотонізувальна активність ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг, що достовірно перевищує препарат порівняння ймовірно реалізується не лише через сапоніни, що містить екстракт, а також за рахунок вмісту інших БАР із мембранопротекторною, антиоксидантною, антиексудативною властивостями.

5.2 Вивчення ефективності нового екстракту на показники системи згортання крові за умов експериментального венозного застою у хвості щурів

Після вимірювання клінічних показників, що характеризують розвиток веностазу із набряком на моделі експериментального венозного застою у хвості щурів (підрозділ 5.1), доцільним було вивчити деякі показники системи крові, за рахунок зміни яких реалізується патологічна реакція тромбоутворення.

Результати впливу ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг та препарату порівняння Ескувіту у дозі 7,2 мг/кг за есцином, у лікувально профілактичному режимі (7

днів до проведення експерименту та 2 дні під час моделювання патології) представлені на рис. 5.2 -5.4.

За результатами експерименту встановлено, що гострий веностаз із наступною, поступовою інволюцією набряку (підрозділ 5.1) характеризується патологічним зсувом у системі судинно-тромбоцитарного гемостазу (рис. 5.2 -5.4.).

Так у тварин групи контрольної патології зареєстровано вірогідне зниження на 11 % ($p < 0,05$) загального часу згортання крові, зменшення у 1,3 рази ($p < 0,05$) протромбінового часу та зниження на 21,1 % ($p < 0,05$) тромбінового часу відносно групи інтактного контролю.

Отримані зміни судинно-тромбоцитарного гемостазу свідчать, що експериментальний веностаз у щурів супроводжується патологічною активацією системи згортання крові, що взагалі характерно для венозних патологій, у тому числі індукованих механічними травмами [142,151].

Активация процесів тромбоутворення може розглядатися як компенсаторна реакція організму на травму, але зазвичай її некерований характер патогенезу у подальшому призводить до утворення тромбів із розвитком тромбофлебіту [152,153].

Введення у лікувально-профілактичному режимі екстракту мильнянки нормалізувало інтегральний показник системи згортання крові – загальний час згортання крові до рівня інтактних тварин (рис.5.2).

Крім того, застосування екстракту мильнянки сприяло відновленню протромбінового та тромбінового часу, що свідчить про його здатність регулювати коагуляційний гомеостаз. Зниження патологічної активації згортальної системи крові під впливом ЕТМЛ може бути пов'язане з його антиоксидантними та протизапальними властивостями, які запобігають надмірному тромбоутворенню. Отримані результати підтверджують потенціал екстракту мильнянки як ефективного засобу для корекції порушень судинно-тромбоцитарного гемостазу при венозних патологіях.

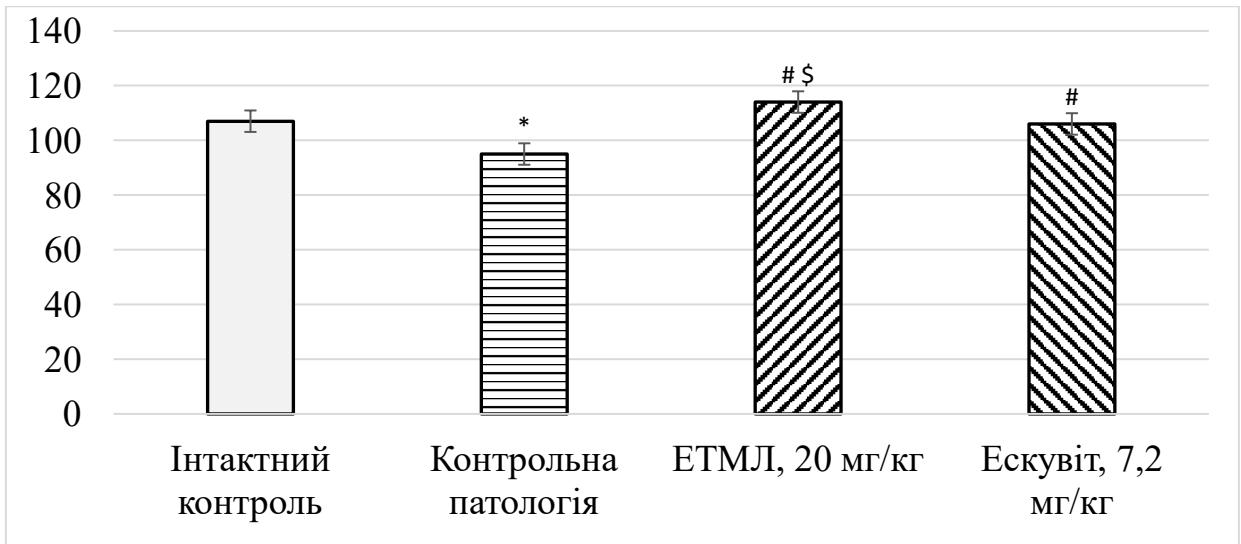


Рис. 5.2. Вплив ETML та препарату порівняння Ескувіту на час згортання крові (секунди) у щурів, яким моделювали оклюзійний веностаз

Примітки:

- * - різниця вірогідна відносно групи інтактного контролю, $p < 0,05$;
- # - різниця вірогідна відносно групи контрольної патології, $p < 0,05$;
- \$ - різниця вірогідна відносно групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,05$.

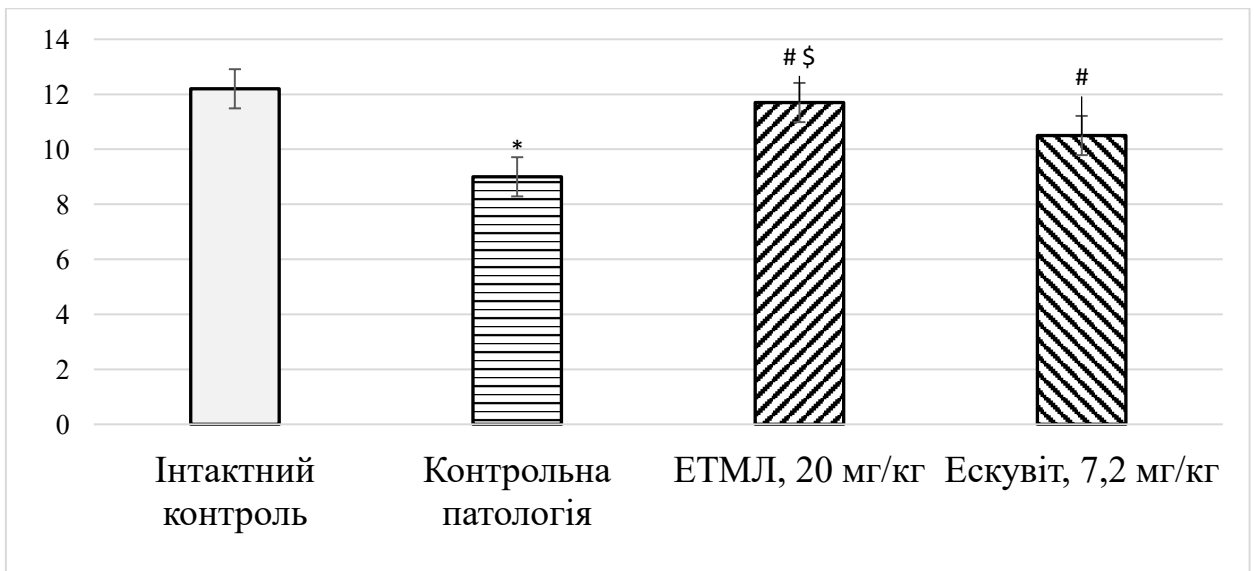


Рис. 5.3. Вплив ETML та препарату порівняння Ескувіту на протромбіновий час (секунди) у щурів, яким моделювали оклюзійний веностаз.

Примітки:

- * - різниця вірогідна відносно групи інтактного контролю, $p < 0,05$;
- # - різниця вірогідна відносно групи контрольної патології, $p < 0,05$;
- \$ - різниця вірогідна відносно групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,05$.

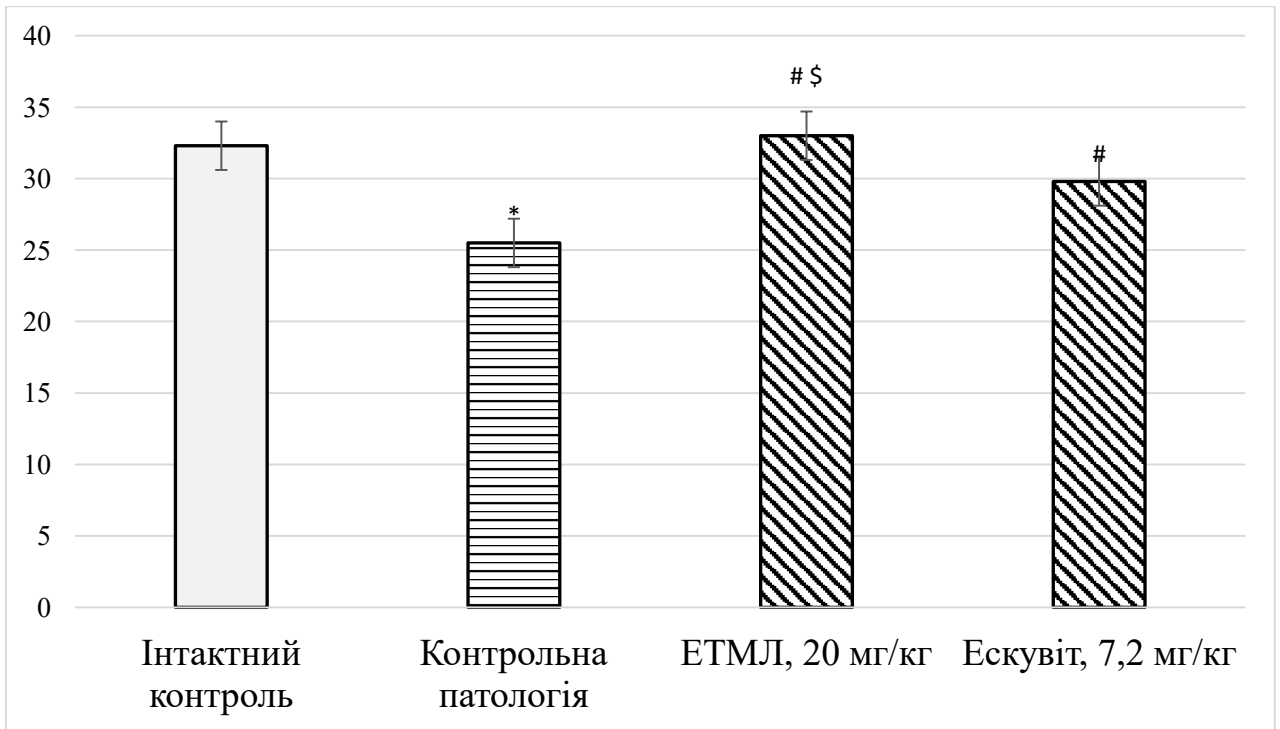


Рис. 5.4. Вплив ETML та препарату порівняння Ескувіту на тромбіновий час (секунди) у щурів, яким моделювали оклюзійний веностаз.

Примітки:

* - різниця вірогідна відносно групи інтактного контролю, $p < 0,05$;

- різниця вірогідна відносно групи контрольної патології, $p < 0,05$;

\$ - різниця вірогідна відносно групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,05$.

За умов введення лабораторним щурам ETML, до рівня фізіологічних меж були відновлені показники судинно-тромбоцитарного гемостазу: тромбіновий час (рис.5.4) та протромбіновий час (рис.5.3). БАР, що входять до складу густого екстракту мильнянки нормалізували тромбіновий час, який збільшився у 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології, протромбіновий час збільшився на 15 % ($p < 0,05$) відповідно.

Препарат порівняння Ескувіт, який вводили дослідним тваринам у лікувально-профілактичному режимі у дозі 7,2 мг/кг за есцином, достовірно нормалізував показники згортання крові, але його фармакологічна дія вірогідно поступалася новому засобу ETML у дозі 20 мг/кг.

Таким чином за умов гострого експериментального веностазу із наступною оклюзією, ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг не лише чинило потужну антиексудативну дію, але і нормалізувало показники згортання крові до рівня інтактного контролю.

Значною перевагою ЕТМЛ перед препаратом порівняння Ескувітом, є його більш виражена венотонізувальна дія, яка верифікована за значною антиексудативною дією за умов веностазу із трансудативним набряком та потужний нормалізуючий вплив на показники згортання крові.

5.3. Вивчення репаративної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* L на моделі лінійних різаних ран

Важливим аспектом у лікуванні хронічної венозної недостатності, що у складних випадках може супроводжуватися розвитком трофічних виразок, є наявність репаративної дії у лікарського засобу. Даний фрагмент роботи присвячено вивченню репаративної дії ЕТМЛ на моделі лінійних різаних ран.

Результати дослідження наведено у табл.5.2 та рис. 5.5.

Таблиця 5.2

Дослідження фармакологічної дії ЕТМЛ та препаратів порівняння на моделі лінійних різаних ран, міцність рубця, г.

№	Умови досліджу	Міцність рубця, г	p
1	Контрольна патологія, n = 10	440 ± 4,56	-
2	ЕТМЛ, 20 мг/кг, n = 10	735 ± 6,17	P ₂₋₁ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001
3	Ескувіт, 7,2 мг/кг за есцином, n = 10	517 ± 5,38	P ₃₋₁ <0,001 P ₃₋₄ <0,001
4	Календули мазь (нашкірне нанесення), n = 10	605 ± 3,94	P ₄₋₁ <0,001

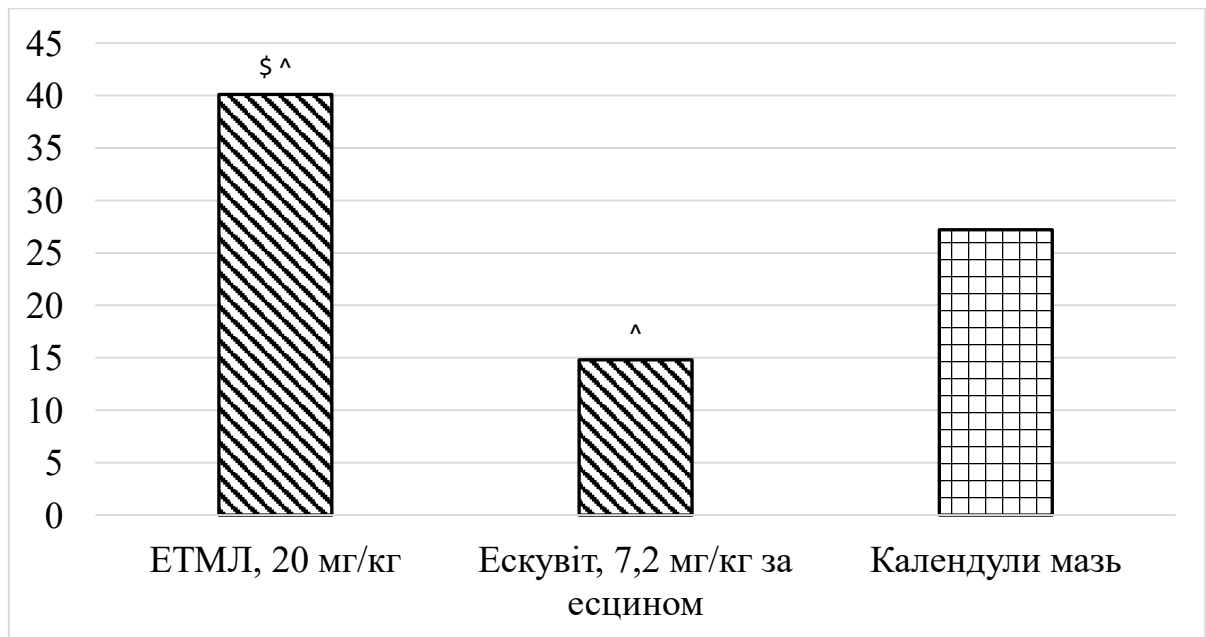


Рис. 5.5. Дослідження фармакологічної дії ЕТМЛ та препаратів порівняння на моделі лінійних різаних ран, $n = 8$. Репаративна активність, %.

Примітки:

§ - різниця вірогідна відносно групи, що отримувала Ескувіт, $p < 0,001$;

- різниця вірогідна відносно групи, яким наносили Календули мазь, $p < 0,001$.

Встановлено, що введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг внутрішньошлунково щоденно у лікувально-профілактичному режимі, а саме за 7 діб до відтворення патології та протягом 6 днів з першого дня моделювання експерименту та до виведення тварин із експерименту чинило значну репаративну дію. ЕТМЛ у 1,7 рази збільшує міцність рубця ($735 \pm 6,17$ г) відносно групи нелікованих тварин (контрольна патологія) ($440 \pm 4,56$ г), та вірогідно на 30 % перевищує дію препарату порівняння Ескувіту та на 18 % перевищує ефективність препарату порівняння Календули мазь (міцність рубця $605 \pm 3,94$ г).

Слід зазначити, що препарат порівняння Ескувіт вводили у лікувально - профілактичному режимі аналогічно до ЕТМЛ, тоді як референс- препарат Календули мазь, відповідно до інструкції з медичного застосування, наносили на шкірно з першого дня моделювання рани і до виведення тварин з експерименту.

Календули мазь, як додатковий препарат порівняння в даному експерименті, було обрано у відповідності до методичних рекомендацій з доклінічного вивчення нових лікарських засобів [125], як препарат рослинного походження з доведеною репаративною активністю.

Потужну репаративну активність ЕТМЛ (40,1 %), що вірогідно перевищує репаративну активність препаратів порівняння Ескувіт та Календули мазь, 14,8 % та 27,2 % (рис. 5.5) можна пояснити комплексним складом досліджуваного екстракту, із стандартизованим вмістом тритерпенових сапонінів, гідроксикорічних кислот, флавоноїдів. Універсальність антиоксидантної та протизапальної дії флавоноїдів, за даними Yuan J. із співавт. (2021) [154] пояснюють ефективність цього класу БАР у реалізації репаративної дії..

Встановлена репаративна активність ЕТМЛ є одним із важливих аспектів полімодальної флебопротекторної дії досліджуваного екстракту.

Резюме до розділу 5

1. За умов експериментального венозного застою у хвості щурів із наступною інволюцією встановлена вірогідна венотонізувальна активність ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг, яка достовірно перевищує ефективність референс - препарату – Ескувіту на 2, 3, 4 та 6 години фази гострого розвитку та на 17 годину фази інволюції. Виражена венотонізувальна активність ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг достовірно у 1,2-2,5 рази ($p < 0,05$) перевищує ефективність препарату порівняння Ескувіту. Венотонізувальна дія ЕТМЛ ймовірно реалізується не лише через сапоніни, що містить екстракт, а також за рахунок вмісту інших БАР із мембранопротекторною, антиоксидантною, антиесудативною властивостями.

2. Гострий веностаз у хвості щурів із наступною інволюцією характеризувався зсувом у системі «згортання крові – фібриноліз» у бік активації процесів тромбоутворення. За умов введення лабораторним щурам ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг, показники судинно-тромбоцитарного гемостазу, а саме:

тромбіновий час, протромбіновий час, загальний час згортання крові були відновлені до рівня фізіологічних меж. Введення ЕТМЛ нормалізувало тромбіновий час, який збільшився у 1,3 рази ($p < 0,05$), протромбіновий час збільшився на 15 % ($p < 0,05$), час згортання крові збільшився у 1,2 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології. Препарат порівняння Ескувіт у дозі 7,2 мг/кг за есцином, нормалізував показники згортання крові відносно групи контрольної патології, але його фармакологічна дія вірогідно поступалася новому засобу ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг.

3. На моделі лінійних різаних ран встановлено потужну репаративну активність ЕТМЛ (40,1 %), що вірогідно ($p < 0,001$) перевищує репаративну активність препаратів порівняння Ескувіт (14,8 %) та Календули мазь (27,2 %) що можна пояснити комплексним складом досліджуваного екстракту, із стандартизованим вмістом тритерпенових сапонінів, гідроксикорічних кислот, флавоноїдів.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Застрижна М. Л. Вивчення репаративної дії екстракту трави *Saponaria Officinalis* на моделі лінійних різаних ран, Матеріали наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю “Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації”, 29-30 жовтня 2024 р., Харків 2024. С. 277 [155].

2. Tsubanova N. A., Voloshchuk N. I., Zastrzhna M. L. Phleboprotective effect of *Saponaria officinalis* herbs extract under conditions of experimental venostasis. / Вісник Вінницького національного медичного університету, 2024, Т. 28, №1., С.29-34 DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-05 [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical2024-28\(1\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical2024-28(1)-05) [156].

РОЗДІЛ 6

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТУ
ТРАВИ *SAPONARIA OFFICINALIS L*

Метою цієї частини роботи стало вивчення антибактеріальних властивостей фітосполуки, що вивчалась на музейні штами найбільш розповсюджених мікроорганізмів. Фармакологічні властивості мильнянки лікарської визначаються її хімічним складом, а саме – сапонінами, що володіють поверхнево-активними властивостями. Основна біологічна активність сапонінів пов'язана з їх здатністю взаємодіяти зі стеролами мембран, що у випадку бактерій може спричиняти порушення цілісності цитоплазматичної мембрани, втрату іонного балансу та лізис клітин. Крім того, низка досліджень свідчить про антибіоплівкову активність сапонінів, що є особливо важливим у боротьбі з хронічними інфекціями, пов'язаними з наданням медичної допомоги.

6.1. Дослідження бактеріостатичних, бактерицидних властивостей екстракту *Saponaria officinalis* щодо грампозитивних та грамнегативних умовно-патогенних мікроорганізмів

Отримані результати свідчать про виражену антимікробну активність водного розчину 70 % екстракту *Saponaria officinalis* щодо референтних і полірезистентних клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів. Найвищу чутливість продемонстрували *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli*. Встановлено бактеріостатичні властивості досліджуваного екстракту щодо даних мікроорганізмів. Так, значення МІК становили відповідно $17,64 \pm 1,85$ мг/мл та $21,88 \pm 2,63$ мг/мл ($p > 0,05$) і були достовірно нижчими порівняно з іншими збудниками. МІК щодо *S. aureus* були у 2,02–7,9 рази, а щодо *E. coli*

— у 1,6–6,4 рази нижчими ($p < 0,001$), ніж для *A. baumannii*, *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa* (табл. 6.1; 6.2).

Таблиця 6.1

**Чутливість референтних штамів мікроорганізмів до екстракту
мільнянки лікарської**

Досліджуваний мікроорганізм	Середні концентрації екстракту (M±m, мг/мл)	
	Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК)	Мінімальна бактерицидна концентрація (МЦК)
<i>A. baumannii</i> ATCC 15151	35,55±1,30 ^{3,5}	60,70±1,70 ^{3,4}
<i>E. coli</i> ATCC 25922	21,88±1,18 ^{4,5}	37,73±2,54 ^{3,4}
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	17,64±0,83 ^{4,5}	22,56±1,02 ^{2,4}
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	41,84±1,91 ^{3,5}	109,38±3,43 ^{2,3}
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	140,00±3,07 ^{2,3,4}	>175

Примітка. Статистично достовірні відмінності значень в порівнянні з відповідним значенням для *A. baumannii*¹; *E. coli*²; *S. aureus*³; *K. pneumoniae*⁴; *P. aeruginosa*⁵ ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$).

Найвищу бактерицидну активність екстракт проявив щодо *S. aureus* (22,56±2,29 мг/мл), що було у 1,67–4,85 рази нижче ($p < 0,05$ –0,001), ніж для інших штамів. Для *E. coli* МЦК становила 37,73±5,69 мг/мл і була нижчою, ніж для *A. baumannii* (у 1,61 рази; $p < 0,01$) та *K. pneumoniae* (у 2,9 рази; $p < 0,001$). Для *P. aeruginosa* бактерицидну концентрацію не визначено навіть при 175 мг/мл (табл. 6.3).

Схожа тенденція спостерігалась і при дослідженні клінічних полірезистентних штамів: найвищу чутливість продемонстрували ізоляти *S. aureus* (МІК – 25,16±2,19 мг/мл; МЦК – 36,64±2,95 мг/мл), що було достовірно нижче ($p < 0,01$ –0,001), ніж для інших мікроорганізмів (табл. 6.4-6.6). МІК для

E. coli, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa* становили відповідно $40,74 \pm 4,16$; $49,77 \pm 3,99$; $57,42 \pm 7,33$ та $157,5 \pm 5,6$ мг/мл. Бактерицидні концентрації для *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa* не визначені.

Таблиця 6.2

**Достовірність різниці значень МІК екстракту мильнянки лікарської
щодо референтних штамів мікроорганізмів**

	<i>A.baumannii</i>	<i>E. coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>P.aeruginosa</i>
<i>A. baumannii</i>		<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
<i>E. coli</i>	<0,001		>0,05	<0,001	<0,001
<i>S.aureus</i>	<0,001	>0,05		<0,001	<0,001
<i>K. pneumoniae</i>	>0,05	<0,001	<0,001		<0,001
<i>P.aeruginosa</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Таблиця 6.3

**Достовірність різниці значень МЦК екстракту мильнянки лікарської
щодо референтних штамів мікроорганізмів**

	<i>A. baumannii</i>	<i>E. coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P.aeruginosa</i>
<i>A. baumannii</i>		<0,01	<0,001	<0,001	-
<i>E. coli</i>	<0,01		<0,05	<0,001	-
<i>S.aureus</i>	<0,001	<0,05		<0,001	-
<i>K. pneumoniae</i>	<0,001	<0,001	<0,001		-
<i>P.aeruginosa</i>	-	-	-	-	

Ці дані підтверджують, що екстракт *Saponaria officinalis* є більш ефективним щодо грампозитивних бактерій (*S. aureus*), а також окремих грамнегативних (*E. coli*), тоді як *K. pneumoniae* та особливо *P. aeruginosa* демонструють значно нижчу чутливість. Враховуючи полірезистентність останніх, ці результати мають важливе практичне значення для розробки

допоміжних засобів у комплексній терапії інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги.

Таким чином, встановлена антимікробна активність екстракту *S. officinalis* підтверджує перспективність подальших досліджень з метою розробки нових протимікробних агентів на основі рослинної сировини, що можуть бути використані як альтернативи або доповнення до існуючих антибіотиків, особливо у випадках інфекцій, спричинених метицилінрезистентними штамми *S. aureus* та мультирезистентними ентеробактеріями.

Таблиця 6.4

Чутливість клінічних штамів мікроорганізмів до екстракту мильнянки лікарської

Досліджуваний мікроорганізм	Середні концентрації екстракту (M±m, мг/мл)	
	Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК)	Мінімальна бактерицидна концентрація (МЦК)
<i>A. baumannii</i> (n=30)	49,77±1,78 ⁵	86,95±3,25 ³
<i>E. coli</i> (n=30)	40,74±1,86 ^{3,5}	72,73±3,36 ³
<i>S.aureus</i> (n=30)	25,16±0,98 ^{1,2,4,5}	36,64±1,32 ^{1,2}
<i>K. pneumoniae</i> (n=30)	57,42±3,28 ^{3,5}	>175
<i>P.aeruginosa</i> (n=30)	157,5±2,50 ^{1,2,3,4}	>175

Примітка. Статистично достовірні відмінності значень в порівнянні з відповідним значенням для *A. baumannii*¹; *E. coli*²; *S.aureus*³; *K. pneumoniae*⁴; *P.aeruginosa*⁵ (p≤0,05; p≤ 0,01; p≤0,001).

Таблиця 6.5

**Достовірність різниці значень МІК екстракту мильнянки лікарської
щодо клінічних штамів мікроорганізмів**

Досліджуваний мікроорганізм	<i>A. baumannii</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>
<i>A. baumannii</i>		>0,05	<0,001	>0,05	<0,001
<i>E. coli</i>	>0,05		<0,01	>0,05	<0,001
<i>S. aureus</i>	<0,001	<0,01		<0,001	<0,001
<i>K. pneumoniae</i>	>0,05	>0,05	<0,001		<0,001
<i>P. aeruginosa</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Таблиця 6.6

**Достовірність різниці значень МЦК екстракту мильнянки лікарської
щодо клінічних штамів мікроорганізмів**

Досліджуваний мікроорганізм	<i>A. baumannii</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>A. baumannii</i>		>0,05	<0,001	-	-
<i>E. coli</i>	>0,05		<0,001	-	-
<i>S. aureus</i>	<0,001	<0,001		-	-
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-		-
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	

Отримані дані свідчать про вищу чутливість грампозитивних бактерій до екстракту порівняно з грамнегативними. Найбільш чутливими є *S. aureus*, тоді як *P. aeruginosa* характеризується найнижчою чутливістю.

6.2. Дослідження чутливості референтних та клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів методом колодязів.

Чутливість мікроорганізмів до різних досліджуваних концентрацій екстракту мильнянки лікарської, також, оцінювали методом дифузії в агар. Досліджували концентрації 50 %, 25 %, 12,5 %, 6,25 %, 3,13 % та 1,28 %, що відповідали 350; 175; 87,5; 43,75; 21,88 та 10,94 мг/мл.

За результатами проведених досліджень встановлено, що референтний та клінічні штами *A. baumannii* проявили достатньо високу чутливість до екстракту *S. officinalis*. Значення ЗЗР референтного та клінічних штамів *A. baumannii* навколо лунок з концентраціями 50 %, 25 %, 12,5 %, 6,25 %, 3,13 та 1,28 % вказані на рис. 6.1, кратності та достовірності різниці ЗЗР референтного та клінічних штамів *A. baumannii* навколо лунок з різними концентраціями екстракту наведені у таблицях 6.7-6.10.

Значення ЗЗР референтного штаму *A. baumannii* АТСС 15151 достовірно ($p \leq 0,05$ - $p \leq 0,001$) відрізнялись від ЗЗР клінічних штамів навколо лунок з концентраціями 50 %, 25 %, 12,5 %, 6,25 % та 3,13 % у 1,08-1,18 рази. Показники ЗЗР чутливих та клінічних штамів навколо лунок із концентрацією 1,28 % достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$). Водночас, вплив екстракту у концентрації 1,28 % на клінічні та референтний штам, а також дія концентрації 3,13 % на клінічні штами виявились недостатньо ефективними.

Середні значення діаметрів ЗЗР референтного штаму *A. baumannii* АТСС 15151 навколо колодязів, заповнених досліджуваним зразком у концентрації 50 % були найбільшими і становили $17,54 \pm 0,4$ мм. Середні ЗЗР навколо лунок з концентраціями 25 %, 12,5 %, 6,25 %, 3,13 та 1,28 % щодо референтного штаму *A. baumannii* АТСС 15151 відповідно становили $15,35 \pm 0,07$, $13,79 \pm 0,35$, $13,01 \pm 0,44$, $7,56 \pm 0,04$ та $6,5 \pm 0,17$ мм. ЗЗР навколо 50 % концентрації були достовірно ($p < 0,001$) більшими відповідно у

1,43 рази, 1,27 рази, 1,35 рази, 2,32 рази, 2,7 рази в порівнянні із ЗЗР концентрацій 25 %, 12,5 %, 6,25 %, 3,13 та 1,28 %.

Для клінічних полірезистентних штамів середні ЗЗР навколо 50 % концентрації становили $16,5 \pm 0,26$ мм і достовірно ($p < 0,001$) відрізнялись від концентрацій 25 %, 12,5 %, 6,25 %, 3,13 та 1,28 % у 1,22, 1,42, 1,5, 2,57 та 2,67 рази відповідно.

Достатньо дієвими були концентрації 50 %, 25 %, 12,5 % та 6,25 %. Концентрації 6,25 % відповідали середні ЗЗР референтного штаму – $13,01 \pm 0,44$ мм, які були достовірно ($p < 0,001$) більшими за такі концентрацій 3,13 % та 1,28 % у 1,72 та 2,0 рази відповідно, а середні ЗЗР клінічних штамів – $10,99 \pm 0,3$ мм, які були достовірно ($p < 0,001$) більшими за такі концентрацій 3,13 та 1,28 % у 1,71 та 1,78 рази відповідно.

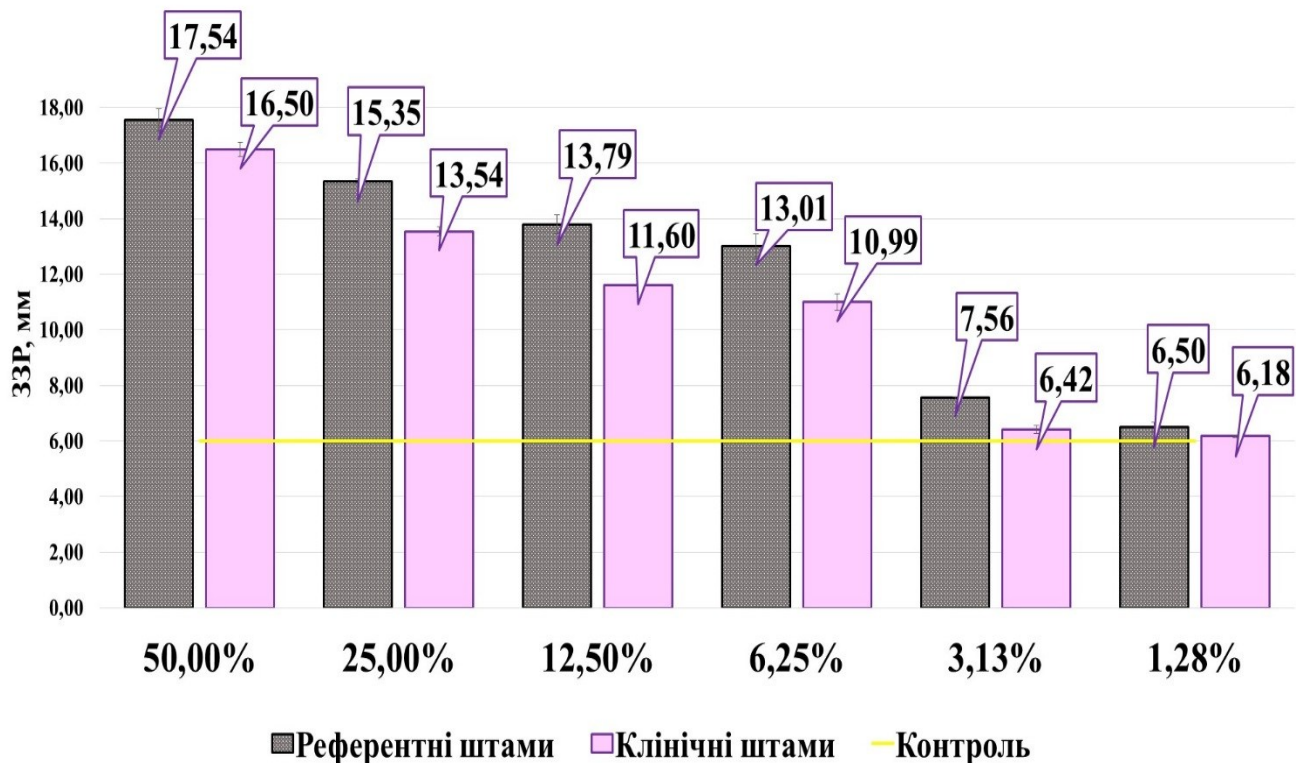


Рис. 6.1. Середні значення діаметрів зон затримки росту референтних та клінічних штамів *A. baumannii* ($n=30$) навколо лунок колодязів із різними концентраціями екстракту *S. officinalis*.

Таблиця 6.7

Кратність різниці середніх показників ЗЗР *A. baumannii* ATCC 15151 навколо лунок із різними концентраціями екстракту

Концентрації екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		1,14	1,27	1,35	2,32	2,70
25,00 %	0,87		1,11	1,18	2,03	2,36
12,50 %	0,79	0,90		1,06	1,82	2,12
6,25 %	0,74	0,85	0,94		1,72	2,00
3,13 %	0,43	0,49	0,55	0,58		1,16
1,28 %	0,37	0,42	0,47	0,50	0,86	

Таблиця 6.8

Достовірність різниці середніх значень ЗЗР *A. baumannii* ATCC 15151 навколо лунок із різними концентраціями екстракту

Концентрації екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
25,00 %	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
12,50 %	<0,001	<0,001		>0,05	<0,001	<0,001
6,25 %	<0,001	<0,001	>0,05		<0,001	<0,001
3,13 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001
1,28 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

У дослідженні чутливості кишкової палички до тест-зразків екстракту *Saponaria officinalis* встановно, що референтний штам *E. coli* і клінічні ізоляти продемонстрували відносно високу чутливість до екстракту *Saponaria*

officinalis. Показники зон затримки росту навколо лунок з різними концентраціями екстракту (50 %, 25 %, 12,5 %, 6,25 %, 3,13 % та 1,28 %) для референтного та клінічних штамів *E. coli* наведено на рисунку 6.2. Кратність відмінностей та статистична достовірність різниці розмірів ЗЗР між референтним та клінічними штамами для кожної концентрації представлені у таблицях 6.11–6.14.

Таблиця 6.9

Кратність різниці середніх значень ЗЗР клінічних штамів *A. baumannii* навколо лунок із різними концентраціями екстракту

Концентрації екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		1,22	1,42	1,50	2,57	2,67
25,00 %	0,82		1,17	1,23	2,11	2,19
12,50 %	0,70	0,86		1,06	1,81	1,88
6,25 %	0,67	0,81	0,95		1,71	1,78
3,13 %	0,39	0,47	0,55	0,58		1,04
1,28 %	0,37	0,46	0,53	0,56	0,96	

Таблиця 6.10

Достовірність різниці середніх значень ЗЗР клінічних штамів *A. baumannii* навколо лунок із різними концентраціями екстракту

Концентрації екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
25,00 %	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
12,50 %	<0,001	<0,001		>0,05	<0,001	<0,001
6,25 %	<0,001	<0,001	>0,05		<0,001	<0,001
3,13 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		>0,05
1,28 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	

Найбільш високі значення ЗЗР як для чутливих так і для клінічних полірезистентних штамів кишкової палички було визначено під впливом

концентрацій від 50 % до 6,25 %. Значення ЗЗР для референтного штаму *E. coli* ATCC 25922 були статистично значущо більшими ($p \leq 0,05 - p \leq 0,001$), ніж у клінічних полірезистентних штамів, при концентраціях екстракту – від 50 % до 3,13 %, з різницею в межах 1,06–1,19 рази. Середні ЗЗР чутливих та клінічних штамів навколо лунок із концентрацією 50 % достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$). Водночас, вплив екстракту у концентрації 1,28 % на клінічні та референтний штам, а також дія концентрації 3,13 % на клінічні штами виявились недостатньо ефективними.

Найбільші середні значення діаметрів зон затримки росту референтного штаму *E. coli* ATCC 25922 відповідали концентраціям 50 %, 25 %, 12,5 % та 6,25 % та становили $18,06 \pm 0,44$ мм, $17,88 \pm 0,25$ мм, $16,81 \pm 0,33$ мм та $16,03 \pm 0,5$ мм, де значення для 50 % та 25 % достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$), тобто були рівнозначно ефективними. ЗЗР для 50 % достовірно перевищували такі для 12,5 %, 6,25 %, 3,13 % та 1,28 % у 1,07-1,84 рази ($p \leq 0,05 - p \leq 0,001$). Значення ЗЗР референтного штаму *E. coli* ATCC 25922 для концентрацій 3,13 % та 1,28 % ще були достатньо ефективними (рис.2), на відміну від клінічних штамів.

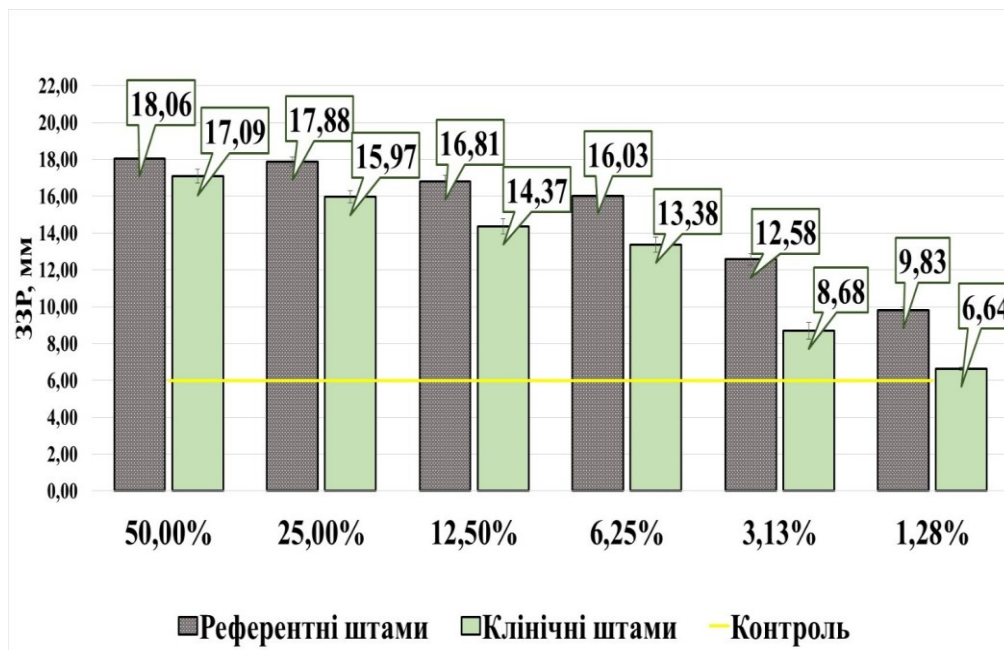


Рис. 6.2. Середні значення діаметрів зон затримки росту референтних та клінічних штамів *E. coli* ($n=30$) навколо лунок колодязів із різними концентраціями екстракту *S. officinalis*.

Найдієвішими концентраціями щодо клінічних штамів були 50 %, 25 %, 12,5 % та 6,25 %, ЗЗР навколо лунок з якими становили 17,09±0,38 мм, 15,97±0,34 мм, 14,37±0,4 мм, 13,38±0,38 мм. Значення, що відповідають 50 % концентрації достовірно ($p < 0,001$) були ефективнішими за такі для 3,13 % та 1,28 % у 1,94 та 2,57 рази відповідно. Таким чином, концентрації розчинів у лунках колодязів від 50 % до 6,25 % включно є дієвими щодо як чутливих референтних так і щодо клінічних штамів резистентної *E. coli*.

Таблиця 6.11

Кратність різниці середніх значень ЗЗР *E. coli* ATCC 25922 навколо лунок із різними концентраціями екстракту

Концентрація екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		1,01	1,07	1,13	1,44	1,84
25,00 %	0,99		1,06	1,12	1,42	1,82
12,50 %	0,93	0,94		1,05	1,34	1,71
6,25 %	0,89	0,90	0,95		1,27	1,63
3,13 %	0,70	0,70	0,75	0,78		1,28
1,28 %	0,54	0,55	0,58	0,61	0,78	

Встановлено, найвищу чутливість до екстракту *Saponaria officinalis* проявили референтний та клінічні полірезистентні штами золотистого стафілококу. Показники діаметрів зон затримки росту навколо лунок із різними концентраціями екстракту (50 %, 25 %, 12,5 %, 6,25 %, 3,13 % та 1,28 %) для референтного та клінічних штамів *S. aureus* представлені на рисунку 6.3. Відповідні значення кратності відмінностей та статистична значущість розбіжностей у ЗЗР між референтним та клінічними ізолятами для кожної з концентрацій подані в таблицях 6.15–6.18.

Таблиця 6.12

**Достовірність різниці середніх значень ЗЗР референтного штаму
E. coli ATCC 25922 навколо лунок із різними концентраціями екстракту**

Концент рації екстракт у	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		>0,05	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001
25,00 %	>0,05		<0,05	<0,01	<0,001	<0,001
12,50 %	<0,05	<0,05		>0,05	<0,001	<0,001
6,25 %	<0,01	<0,01	>0,05		<0,001	<0,001
3,13 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001
1,28 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Таблиця 6.13

**Кратність різниці середніх значень ЗЗР клінічних штамів *E. coli* навколо
лунок із різними концентраціями екстракту**

Концентраці ї екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		1,07	1,19	1,28	1,97	2,57
25,00 %	0,93		1,11	1,19	1,84	2,41
12,50 %	0,84	0,90		1,07	1,65	2,16
6,25 %	0,78	0,84	0,93		1,54	2,02
3,13 %	0,51	0,54	0,60	0,65		1,31
1,28 %	0,39	0,42	0,46	0,50	0,76	

Таблиця 6.14

**Достовірність різниці середніх значень ЗЗР клінічних штамів *E. coli*
навколо лунок із різними концентраціями екстракту**

Концентрації екстракту	50,00%	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
25,00 %	<0,05		<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
12,50 %	<0,001	<0,01		>0,05	<0,001	<0,001
6,25 %	<0,001	<0,001	>0,05		<0,001	<0,001
3,13 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001
1,28 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Усі досліджені концентрації екстракту виявили помітну антимікробну активність як щодо референтного штаму *S. aureus*, так і стосовно клінічних полірезистентних ізолятів. При цьому розміри зон затримки росту для референтного штаму *S. aureus* ATCC 25923 були достовірно більшими ($p \leq 0,05 - p \leq 0,001$), порівняно з клінічними штамми, при всіх досліджених концентраціях екстракту (від 50 % до 1,28 %), а різниця становила від 1,14 до 1,22 рази.

Встановлено, що найбільші середні значення діаметрів зон затримки росту референтного штаму *S. aureus* ATCC 25923 відповідали концентраціям 50 %, 25 %, 12,5 %, 6,25 % та 3,13 % та становили $22,85 \pm 0,25$ мм, $20,76 \pm 0,37$ мм, $19,5 \pm 0,44$ мм, $17,31 \pm 0,34$ та $14,11 \pm 0,5$ мм, а всі значення достовірно між собою відрізнялись. ЗЗР для 50 % достовірно перевищували такі для 12,5 %, 6,25 %, 3,13 % та 1,28 % у 1,1-2,05 рази ($p \leq 0,001$). Таким чином, всі досліджувані концентрації екстракту мильнянки лікарської при дифузії в агар діяли ефективно щодо референтного штаму золотистого стафілококу.

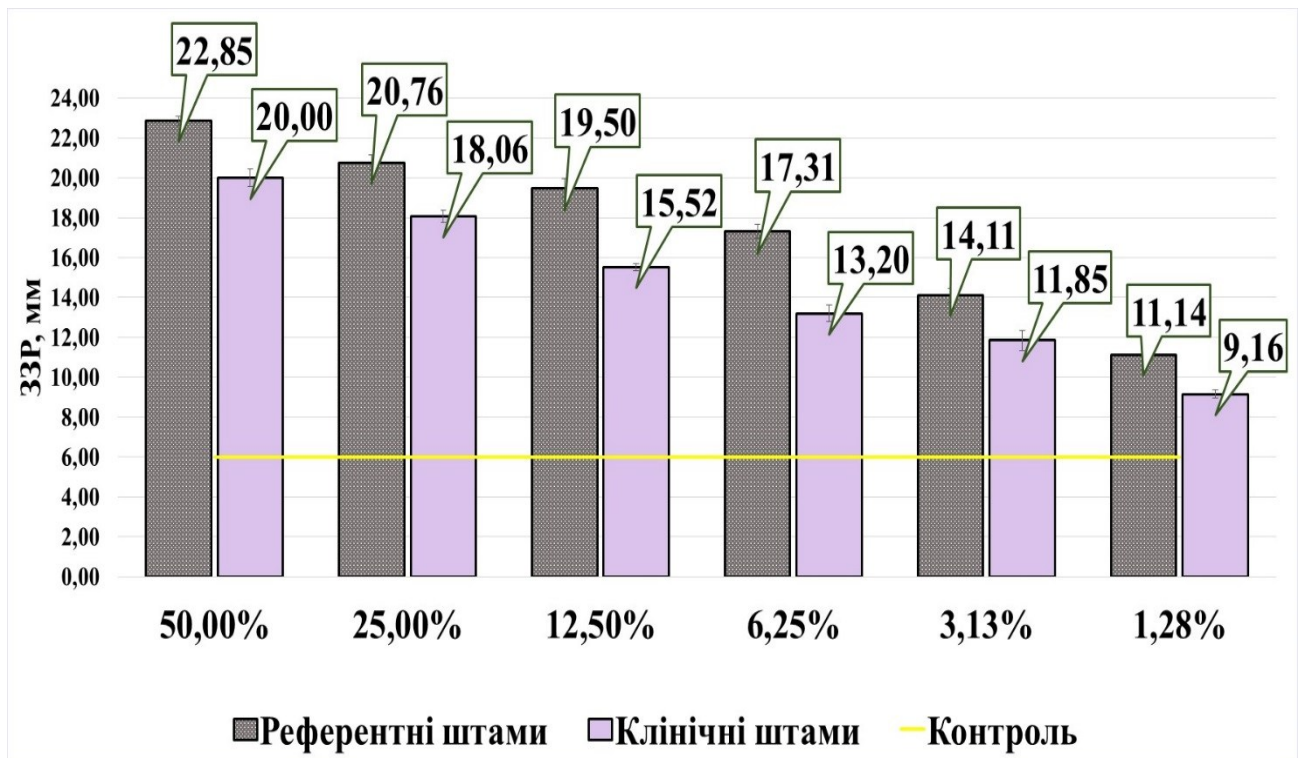


Рис. 6.3. Середні діаметри зон затримки росту референтних та клінічних штамів *S.aureus* ($n=30$) навколо лунок колодязів із різними концентраціями екстракту *S. officinalis*.

Екстракт був ефективним також щодо клінічних штамів *S. aureus* з ознаками множинної лікарської стійкості. Усі концентрації давали ЗЗР, які було визначено для концентрацій 50 %, 25 %, 12,5 %, 6,25 % та 3,13 % відповідно $20,0 \pm 0,45$ мм, $18,06 \pm 0,51$ мм, $15,52 \pm 0,17$ мм, $13,2 \pm 0,42$ мм, $11,85 \pm 0,49$ мм та $9,16 \pm 0,19$ мм, усі значення достовірно відрізнялись ($p \leq 0,01$ – $p \leq 0,001$), а кратності різниці між кожною наступною концентрацією становили відповідно 1,11, 1,29, 1,52, 1,69, 2,18 рази. Таким чином, досліджені концентрації ефективно впливали на клінічні штами стафілококу.

Таблиця 6.15

**Кратність різниці середніх значень ЗЗР референтного штаму *S. aureus*
АТСС 259232 навколо лунок із різними концентраціями екстракту**

Концентрація екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		1,10	1,17	1,32	1,62	2,05
25,00 %	0,91		1,07	1,20	1,47	1,86
12,50 %	0,85	0,94		1,13	1,38	1,75
6,25 %	0,76	0,83	0,89		1,23	1,55
3,13 %	0,62	0,68	0,72	0,82		1,27
1,28 %	0,49	0,54	0,57	0,64	0,79	

Таблиця 6.16

**Достовірність різниці середніх значень ЗЗР *S. aureus* АТСС 259232
навколо лунок із різними концентраціями екстракту**

Концентрація екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
25,00 %	<0,001		<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
12,50 %	<0,001	<0,05		<0,001	<0,001	<0,001
6,25 %	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001
3,13 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		<0,01
1,28 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	

Таблиця 6.17

**Кратність різниці середніх значень ЗЗР клінічних штамів *S. aureus*
навколо лунок із різними концентраціями екстракту**

Концентрація екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		1,11	1,29	1,52	1,69	2,18
25,00 %	0,90		1,16	1,37	1,52	1,97
12,50 %	0,78	0,86		1,18	1,31	1,69
6,25 %	0,66	0,73	0,85		1,11	1,44
3,13 %	0,59	0,66	0,76	0,90		1,29
1,28 %	0,46	0,51	0,59	0,69	0,77	

Таблиця 6.18

**Достовірність різниці середніх значень ЗЗР клінічних штамів *S. aureus*
навколо лунок із різними концентраціями екстракту**

Концентрація екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
25,00 %	<0,01		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
12,50 %	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
6,25 %	<0,001	<0,001	<0,001		<0,05	<0,001
3,13 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05		<0,001
1,28 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Встановлено, що досліджувані концентрації екстракту *S. officinalis* 50 %, 25 %, 12,5 % та 6,25 % були достатньо ефективними щодо референтного та клінічних штамів *K. pneumoniae*. Значення ЗЗР референтного та клінічних штамів *K. pneumoniae* навколо лунок з концентраціями 50 %, 25 %, 12,5 %, 6,25 %, 3,13 та 1,28 % вказані на рис.6.4, кратності та достовірності різниці ЗЗР референтного та клінічних штамів *K. pneumoniae*

навколо лунок з різними концентраціями екстракту наведені у таблицях 6.19-6.22.

Значення зон затримки росту для референтного штаму *K. pneumoniae* ATCC 700603 статистично значуще ($p \leq 0,05$ – $p \leq 0,001$) перевищували відповідні показники клінічних ізолятів при використанні екстракту в концентраціях 50 %, 25 %, 12,5 %, 6,25 %, 3,13 % та 1,28 %, з різницею в межах 1,11–1,4 рази. У той же час, екстракт у найнижчих концентраціях – 3,13 % та 1,28 % – проявив недостатню антимікробну активність як щодо референтного, так і клінічних штамів.

Середні значення діаметрів зон затримки росту референтного штаму *K. pneumoniae* ATCC 700603 навколо колодязів, заповнених досліджуваним зразком у концентрації 50 %, 25 %, 12,5 %, 6,25 % були найбільшими і становили $16,17 \pm 0,19$ мм, $15,02 \pm 0,25$, $13,2 \pm 0,5$ мм, $13,33 \pm 0,49$ мм. Значення під впливом концентрацій 12,5 % та 6,25 % достовірно між собою не відрізнялись, що свідчить про те, що концентрація 6,25 % залишається ефективною, що підтверджується і на прикладі інших досліджуваних мікроорганізмів. Вплив концентрації 50 % дав найбільші значення діаметрів ЗЗР, які достовірно ($p \leq 0,01$ – $p \leq 0,001$) були більшими за такі концентрацій 25 %, 12,5 %, 6,25 %, 3,13 % та 1,28 % у 1,08, 1,22, 1,21, 2,19 та 2,35 рази відповідно. Концентрації 3,13 % та 1,28 % пригнічували ріст референтного штаму не так ефективно, значення достовірно не відрізнялись між собою. Можна констатувати, що концентрація 6,25 % є пороговою, нижче якої активної речовини виявляється недостатньо.

Щодо клінічних штамів, активними концентраціями також виявились 50 %, 25 %, 12,5 %, та 6,25 %, які достовірно були меншими таких щодо референтного штаму, пороговою концентрацією також була 6,25 %, а значення становили $14,01 \pm 0,23$ мм, $13,67 \pm 0,19$ мм, $11,91 \pm 0,33$ мм, $11,15 \pm 0,35$ мм. Середні діаметри ЗЗР клінічних штамів під впливом концентрацій 50 % та 25 % достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$), тобто були рівнозначно ефективними. Найбільші діаметри ЗЗР від 50 % концентрації достовірно ($p \leq 0,001$)

перевищували такі концентрації 12,5 %, 6,25 %, 3,13 % та 1,28 % у 1,18 рази, 1,26 рази, 2,16 рази, 2,26 рази відповідно. Концентрації 3,13 % та 1,28 % не були ефективними щодо резистентної *K. pneumoniae*.

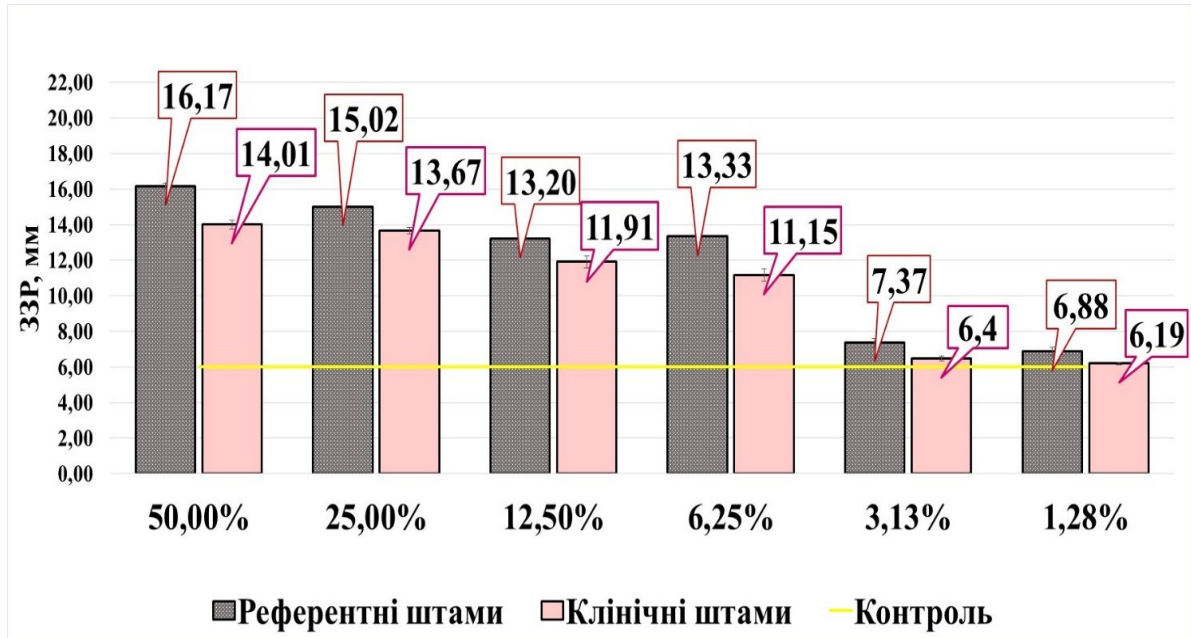


Рис. 6.4. Середні значення діаметрів зон затримки росту референтних та клінічних штамів *K. pneumoniae* ($n=30$) навколо лунок колодязів із різними концентраціями екстракту *S. officinalis*.

Таблиця 6.19

Кратність різниці середніх значень ЗЗР *K. pneumoniae* АТСС 700603 навколо лунок із різними концентраціями екстракту

Концентрації екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		1,08	1,22	1,21	2,19	2,35
25,00 %	0,93		1,14	1,13	2,04	2,18
12,50 %	0,82	0,88		0,99	1,79	1,92
6,25 %	0,82	0,89	1,01		1,81	1,94
3,13 %	0,46	0,49	0,56	0,55		1,07
1,28 %	0,43	0,46	0,52	0,52	0,93	

Таблиця 6.20

**Достовірність різниці середніх значень ЗЗР *K. pneumoniae* ATCC 700603
навколо лунок із різними концентраціями екстракту**

Концентрації екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
25,00 %	<0,01		<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
12,50 %	<0,001	<0,01		>0,05	<0,001	<0,001
6,25 %	<0,001	<0,01	>0,05		<0,001	<0,001
3,13 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		>0,05
1,28 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	

Таблиця 6.21

**Кратність різниці середніх ЗЗР клінічних штамів *K. pneumoniae* навколо
лунок із різними концентраціями екстракту**

Концентрації екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		1,02	1,18	1,26	2,16	2,26
25,00 %	0,98		1,15	1,23	2,11	2,21
12,50 %	0,85	0,87		1,07	1,84	1,92
6,25 %	0,80	0,82	0,94		1,72	1,80
3,13 %	0,46	0,47	0,54	0,58		1,05
1,28 %	0,44	0,45	0,52	0,56	0,96	

**Достовірність різниці середніх значень ЗЗР клінічних штамів
K. pneumoniae навколо лунок із різними концентраціями екстракту**

Концентрації екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
25,00 %	>0,05		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
12,50 %	<0,001	<0,001		>0,05	<0,001	<0,001
6,25 %	<0,001	<0,001	>0,05		<0,001	<0,001
3,13 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		>0,05
1,28 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	

У дослідженні встановили, що референтні та клінічні штами *P.aeruginosa* володіли найменшою чутливістю до екстракту *S. officinalis* в порівнянні з іншими досліджуваними умовно-патогенними мікроорганізмами. Значення ЗЗР референтного та клінічних штамів *P.aeruginosa* навколо лунок з концентраціями 50 %, 25 %, 12,5 %, 6,25 %, 3,13 % та 1,28 % вказані на рис.6.5, кратності та достовірності різниці ЗЗР референтного та клінічних штамів *P.aeruginosa* навколо лунок з різними концентраціями екстракту наведені у таблицях 6.23-6.26.

Значення зон затримки росту для референтного штаму *P.aeruginosa* ATCC 27853 під впливом концентрацій від 50 % до 1,28 % становили 14,07±0,28 мм, 13,03±0,4 мм, 10,18±0,36 мм, 7,18±0,26 мм, 6,16±0,06 мм та 6,0 мм. Відносно ефективними можна інтерпретувати концентрації 50 %, 25 % та 12,5 %, які достовірно ($p \leq 0,05$ – $p \leq 0,001$) відрізнялись від таких щодо клінічних штамів у 1,14, 1,09 та 1,21 рази відповідно. Середні діаметри ЗЗР *P.aeruginosa* ATCC 27853 під впливом концентрацій 6,25 % достовірно не

відрізнялись від таких клінічних штамів ($p > 0,05$). Концентрації 3,13 та 1,28 % були неефективними щодо *P.aeruginosa* ATCC 27853.

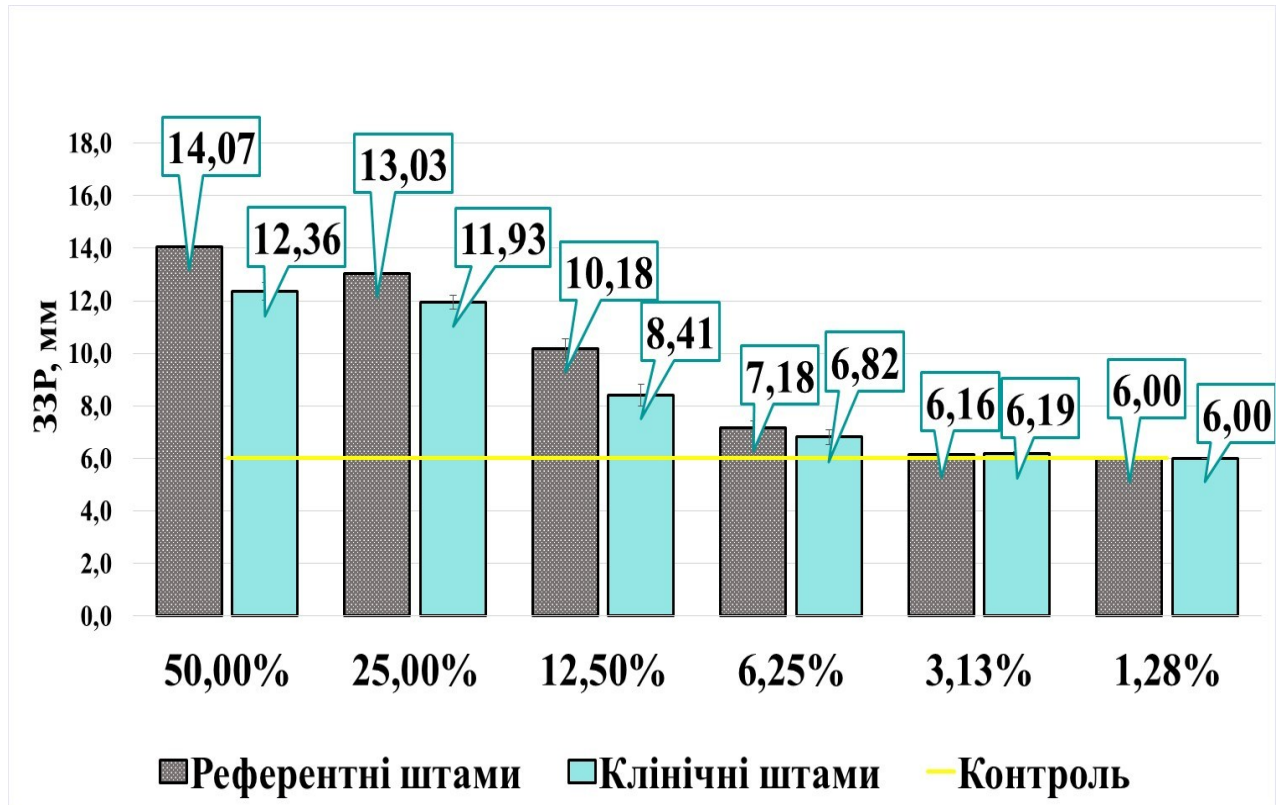


Рис. 6.5. Середні діаметри зон затримки росту референтних та клінічних штамів *P.aeruginosa* ($n=30$) навколо лунок колодязів із різними концентраціями екстракту *S. officinalis*.

Клінічні штами *P.aeruginosa* проявляли ще нижчу чутливість - діаметри ЗЗР були нижчими, для концентрацій від 50 % до 1,28 % значення становили $12,36 \pm 0,33$ мм, $11,93 \pm 0,26$ мм, $8,41 \pm 0,4$ мм, $6,82 \pm 0,28$ мм, $6,19 \pm 0,08$ мм та 6,0 мм. Відносно ефективними можна інтерпретувати концентрації 50 %, 25 % та 12,5 %, значення для 50 % та 25 % достовірно не відрізнялись, тобто ці концентрації були рівнозначно ефективними. Найбільші значення ЗЗР (50 % концентрація) достовірно ($p \leq 0,001$) перевищували такі під впливом 12,5 %, 6,25 %, 3,13 % та 1,28 % у 1,47 рази, 1,81 рази, 2,0 рази, 2,06 рази відповідно. Концентрації 3,13 % та 1,28 % не були ефективними щодо клінічних штамів *P.aeruginosa*. Концентрація 6,25 % мала низьку ефективність.

Таблиця 6.23

Кратність різниці середніх значень ЗЗР *P.aeruginosa* ATCC 27853 навколо лунок із різними концентраціями екстракту

Концентрації екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		1,08	1,38	1,96	2,28	2,34
25,00 %	0,93		1,28	1,82	2,12	2,17
12,50 %	0,72	0,78		1,42	1,65	1,70
6,25 %	0,51	0,55	0,70		1,17	1,20
3,13 %	0,44	0,47	0,60	0,86		1,03
1,28 %	0,43	0,46	0,59	0,84	0,97	

Таблиця 6.24

Достовірність різниці середніх значень ЗЗР *P.aeruginosa* ATCC 27853 навколо лунок із різними концентраціями екстракту

Концентрації екстракту	50 %	25 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
25,00 %	<0,05		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
12,50 %	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
6,25 %	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001
3,13 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		<0,05
1,28 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	

Таблиця 6.25

Кратність різниці середніх значень ЗЗР клінічних штамів *P.aeruginosa* навколо лунок із різними концентраціями екстракту

Концентрації екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		1,04	1,47	1,81	2,00	2,06
25,00 %	0,97		1,42	1,75	1,93	1,99
12,50 %	0,68	0,70		1,23	1,36	1,40
6,25 %	0,55	0,57	0,81		1,10	1,14
3,13 %	0,50	0,52	0,74	0,91		1,03
1,28 %	0,49	0,50	0,71	0,88	0,97	

Таблиця 6.26

Достовірність різниці середніх знаень ЗЗР клінічних штамів *P.aeruginosa* навколо лунок із різними концентраціями екстракту

Концентрації екстракту	50,00 %	25,00 %	12,50 %	6,25 %	3,13 %	1,28 %
50,00 %		>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
25,00 %	>0,05		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
12,50 %	<0,001	<0,001		<0,01	<0,001	<0,001
6,25 %	<0,001	<0,001	<0,01		<0,05	<0,01
3,13 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05		<0,05
1,28 %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	

Отже, результати дослідження підтверджують виражену антимікробну активність екстракту *Saponaria officinalis*, зумовлену його впливом на різні групи мікроорганізмів, що обґрунтовує перспективність його подальшого вивчення як компонента нових протимікробних засобів.

Резюме до розділу 6

1. Встановлено, що водний розчин 70 % спиртового екстракту *Saponaria officinalis* проявляє виражену антимікробну активність щодо референтних і полірезистентних клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів.

2. Найвищу чутливість до екстракту продемонстрували штами *Staphylococcus aureus*: МІК становила $17,64 \pm 1,85$ мг/мл і $25,16 \pm 2,19$ мг/мл, МЦК – $22,56 \pm 2,29$ мг/мл і $36,64 \pm 2,95$ мг/мл (референтні та клінічні штами відповідно), що було достовірно нижче ($p < 0,001$) у 1,6–6,2 рази порівняно з іншими бактеріями; за результатами дослідження методом дифузії в агар встановлено ефективність всіх досліджуваних концентрацій (50–1,28 %) з максимальним ефектом при 50–6,25 %.

3. Штами *E. coli* характеризувались достатньою чутливістю до екстракту *S. officinalis* (ефективні концентрації 50–6,25 %), тоді як грамнегативні бактерії, зокрема *Pseudomonas aeruginosa* та *Klebsiella*

pneumoniae, були значно менш чутливими. Екстракту *S. officinalis* демонстрував помітний бактеріостатичний ефект щодо даних видів бактерій, проте не мав бактерицидної дії, а для *P. aeruginosa* мікробостатичний ефект спостерігався лише при високих концентраціях екстракту (50–12,5 %).

4. Отримані дані свідчать про перспективність екстракту *Saponaria officinalis* як потенційного протимікробного засобу, зокрема щодо полірезистентних штамів *S. aureus*.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Застрижна М. Л., Римша О. В., Багнюк Н. А., Волощук Н. І., Цубанова Н. А. Дослідження протимікробних властивостей екстракту *Saponaria officinalis* щодо музейних і клінічних штамів *S. aureus* та *E. coli*. «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2025. № 10 (56). С. 2543–2558. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-10\(56\)-2543-2558](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-10(56)-2543-2558) [236].
2. Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Застрижна М. Л. Вивчення антимікробної дії екстракту трави мильнянки лікарської // Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації: матеріали наук.-практ. internet-конф. – Харків, 2025. – С. 279–280 [237].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Хронічна венозна недостатність (ХВН) є значущою медичною та соціальною проблемою через порушення відтоку крові по венах нижніх кінцівок. Це захворювання часто призводить до розвитку важких ускладнень, таких як трофічні виразки, інфекції та липодерматосклероз, що значно знижують якість життя пацієнтів [157]. ХВН також може спричинити варикозне розширення вен і є причиною хронічної венозної гіпертензії. Симптоми ХВН включають біль, зміну кольору шкіри, набряк і утворення виразок [158].

Згідно з міжнародною консенсусною термінологією, ХВН визначається як патологічний стан, що виникає внаслідок порушення зворотного венозного потоку, обумовленого функціональною недостатністю венозних клапанів та/або порушенням венозної прохідності, що призводить до стійкої венозної гіпертензії в нижніх кінцівках [159]. Венозна гіпертензія, яка виникає в результаті порушення клапанної функції, є ключовим патофізіологічним механізмом, що лежить в основі розвитку ХВН і визначає її клінічні прояви.

Оцінки поширеності ХВН у дорослих, зазвичай діагностуються через наявність варикозного розширення вен, яке як повідомлялося, коливається від 5 % до 65 % випадків у дорослого населення, і мають тенденцію бути вищими в західних країнах, ніж у країнах, що розвиваються [160].

Недостатня увага пацієнтів та лікарів до ХВН, призводить до пізнього звернення та утворення венозних ускладнень, зокрема венозних виразок ніг (ВВН) [161]. ВВН виникають як ускладнення ХВН і являють собою найпоширеніший тип ран нижньої кінцівки, що важко заживає, приблизно 80 % усіх виразок гомілки. [162].

Етіопатогенез ВВН включає механізми, які впливають на макро- та мікроциркуляторне русло вен. Патологічні процеси у макросудинному руслі включають аномалії з гемодинамікою, що призводить до венозної гіпертензії, яка посилює поверхневу венозну недостатність та спричиняє: обструкцію

відтоку через клубово-стегнову венозну систему, дисфункцію насоса литкового м'яза та перфораторна венозна недостатність. Більшість (70–80 %) пацієнтів із ВВН мають первинну венозну недостатність (рефлюкс) через варикозне розширення вен, а приблизно 20–30 % мають вторинну венозну недостатність через посттромботичний синдром (ПТС).

Лікування венозної недостатності та порушень мікроциркуляції на фармацевтичному ринку часто базується на використанні певних діючих речовин, таких як діосмін, гесперидин, троксерутин, екстракт гінкго білоба, есцин та кверцетин. Ці речовини мають добре вивчені терапевтичні властивості, які допомагають покращити венозний тонус, зменшити запалення та поліпшити мікроциркуляцію. Однак, як свідчать результати діаграми Парето (підрозділ 1.2), ці ж речовини є найбільш часто застосовуваними, а отже, підвищується імовірність розвитку побічних ефектів, пов'язаних з їхнім тривалим використанням або високими дозами.

Однією з найбільш важливих властивостей флавоноїдів є їх антиоксидантна активність, яка базується на їхній здатності нейтралізувати вільні радикали та зменшувати оксидативний стрес. Оксидативний стрес є однією з основних причин ушкодження ендотелію та прогресування ХВН. Вільні радикали, що утворюються в результаті активності оксидативних ферментів, таких як NADPH-оксидаза та мієлопероксидаза, можуть ушкоджувати клітинні мембрани, білки та ДНК, сприяючи запаленню та тромбозу. Флавоноїди, такі як кверцетин і діосмін, здатні інгібувати активність цих ферментів, знижуючи продукцію вільних радикалів і підвищуючи експресію антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза (СОД) та каталаза [163, 164]. Це допомагає зменшити пошкодження ендотелію та запобігти розвитку оксидативного стресу, що має вирішальне значення для підтримки функціональної цілісності судинної стінки.

Одним із ключових механізмів протизапальної дії кверцетину є інгібування циклооксигенази (ЦОГ) та ліпоксигенази (ЛОГ) — ключових

ферментів, що беруть участь у синтезі простагландинів і лейкотрієнів, які є основними медіаторами запалення. Інгібуючи активність цих ензимів, кверцетин може суттєво знизити запальні реакції, що відкриває перспективи його використання у терапії аутоімунних захворювань та ревматичних патологій, де подібні медіатори відіграють провідну роль [165].

Антиагрегантні властивості кверцетину проявляються через інгібування агрегації тромбоцитів, зумовлюють перспективи його використання в профілактиці тромботичних ускладнень. Це особливо актуально в контексті профілактики та лікування ХВН у пацієнтів з підвищеним ризиком тромбоутворення. Кверцетин втручається в КАК, інгібуючи синтез простагландинів (PG), що може зменшити агрегацію тромбоцитів і запобігти утворенню тромбів [166].

Зважаючи на поліетиологічність та поліпатогенетичність ХВН, ВВН та ПТС для їх лікування застосовують широкий спектр ЛЗ різних фармакологічних груп: протизапальні та знеболювальні засоби, дезагреганти, антикоагулянти, венотонічні та венопротекторні препарати [14, 167, 168].

Найчастіше лікування венозної недостатності та порушень мікроциркуляції на фармацевтичному ринку часто базується на використанні діючих речовин, що входять до складу ЛРС, таких як діосмін, гесперидин, троксерутин, екстракт гінкго білоба, есцин та кверцетин. Ці речовини мають добре вивчені терапевтичні властивості, які допомагають покращити венозний тонус, зменшити запалення та поліпшити мікроциркуляцію. Однак, як свідчать результати діаграми Парето (підрозділ 1.2), ці ж речовини є найбільш часто застосовуваними, а отже, підвищується імовірність розвитку побічних ефектів, пов'язаних з їхнім тривалим використанням або високими дозами.

З урахуванням вищенаведеного, зрозуміло, як важко уникнути поліпрагмазії та при цьому максимально знизити ризики розвитку побічних ефектів, попередити небажану взаємодію ЛЗ при тривалій фармакокорекції захворювань вен.

У зв'язку з вищезазначеним актуальним є пошук і створення нового лікарського препарату для лікування тромбогенних, деструктивно – запальних захворювань венозної системи із полімодальною фармакологічною дією.

Перспективною ЛРС, з метою дослідження та подальшого впровадження у медичну практику, як вітчизняного флебопротекторного препарату можна вважати густий екстракт трави мильнянки лікарської (ЕТМЛ), який було розроблено та надано на фармакологічні дослідження доктором фармацевтичних наук проф. Марчишин С. М. (Тернопільський державний медичний університет, Україна).

ЕТМЛ, за даними фармакогностичних досліджень проф. Марчишин С.М. містить значну кількість тритерпенових сапонінів (4 %), які є основною діючою речовиною таких ЛЗ, як наприклад Аесцин, Ескувіт що чинять венотонізувальну, антикоагулянтну дію; великий вміст флавоноїдів (15,8 %) які входять до таких флебопротекторних засобів як Детралекс, Флебодія та ін. та гідроксикоричних кислот (7,36 %) для яких характерна антиоксидантна та мембранопротекторна дія [28, 29].

Фітохімічний склад ЕТМЛ дозволяє припустити потужну флебопротекторну дію у основі якої може бути антиоксидантна та мембраностабілізуювальна дія, що стало обґрунтуванням для проведення скринінгових досліджень з пошуку оптимальної дози ЕТМЛ на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Ягером.

З дослідженого діапазону доз ЕТМЛ від 5 мг/кг до 50 мг/кг високу мембранопротекторну активність встановлено для доз 10 мг/кг та 20 мг/кг.

Отримані результати можна пояснити високим вмістом флавоноїдів, гідроксикоричних кислот та дубільних речовин (галової кислоти), що входять до складу екстракту Мильнянки [169, 170]. Поліфенольні сполуки Мильнянки є мембранотропними речовинами через їх здатність вбудовуватися у гідрофільну фазу мембран і таким чином виконувати функцію антиоксидантного резерву, який найлегше мобілізується. Мембранопротекторна дія ЕТМЛ базується на нормалізації збалансованості

компонентів процесу ПОЛ – АОС і відповідно, стабілізації фосфоліпідної матриці мембран. Галова кислота здатна утворювати комплекси з мембранними білками, що також приводить до стабілізації клітинних мембран еритроцитів зі збереженням їх структури [171].

Запалення та набряк, через порушення відтоку крові, відіграють значну роль у патогенезі ХВН, саме тому наступний етап скринінгових досліджень з вибору дози ЕТМЛ було проведено за умов відтворення гострого карагенінового набряку.

Аналіз отриманих результатів за умов моделювання гострого карагенінового набряку дозволив припустити наявність антикінінового, антигістамінового та антиліпооксигеназного компоненту протизапальної дії ЕТМЛ та обрати дозу для подальших досліджень 20 мг/кг.

За даними сучасних міжнародних досліджень [172, 173, 174] поліфенольні сполуки інгібують активність кінінів, серотоніну і гістаміну, що пояснює високу активність ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг на 1-2-ій годинах карагенінового запалення. Включення кінінів у патогенез гострого запалення означає початок діяльності другого каскаду медіаторів. Ефективність екстракту Мильнянки на даному етапі обумовлена тим, що за даними Zhong X. із співавт. (2023), Zhao W.M. із співавт. (2023), [175,176], флавоноїди що входять до складу деяких рослинних екстрактів, у тому числі досліджуваного екстракту, стимулюють утворення α_2 -глобуліну, який у свою чергу інгібує систему кініногенезу.

Таким чином, на моделі карагенінового набряку, аналіз динаміки протизапальної активності виучуваного екстракту показує, що ЕТМЛ є антагоністом гістаміну, кінінів та інших медіаторів, на що вказує його ефективність у відношенні до підвищеної проникності судин головним чином на самому ранньому етапі запалення (1-2 година експерименту) і менша активність на 3-4 години у період вивільнення простагландинів.

Для підтвердження антиліпооксигеназної активності ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг, встановленої на моделі карагенінового запалення, поглиблене дослідження протизапальної активності проводили на моделі зимозанового

запалення у щурів, на ранній стадії розвитку якого провідну роль відіграють лейкотрієни [177]. Препарат порівняння кверцетин та досліджуваний екстракт виявили максимальну активність у перші дві години розвитку запалення, що вказує на їх здатність інгібувати синтез лейкотрієнів, що є характерним механізмом протизапальної дії для багатьох рослинних препаратів [178-180].

За рахунок полікомпонентного складу ЕТМЛ протизапальна активність екстракту на фоні зимозанового запалення вірогідно вища, ніж у монокомпонентного препарату порівняння Кверцетину.

У реалізацію протизапальної дії екстракту, поряд із флавоноїдами, значний внесок додають сапоніни, а саме *сапорин та сапонаріозиди* із структурами агліконів у вигляді *гіпсогеніну, хедерагеніну, гідроксихедерагеніну та квілайкової кислоти*, які інгібують лейкотрієн В₄, що проявляє хемотаксичну активність, викликає адгезію нейтрофілів до ендотелію і агрегацію лейкоцитів [181], тобто бере участь у патогенезі розвитку тромбофлебіту. Зниження синтезу лейкотрієну В₄ зменшує міграцію гранулоцитів у судинну стінку, що сприяє захисту ендотеліального шару судин від пошкодження і відіграє важливу роль у ефективній фармакотерапії судинних патологій [182, 183, 184].

За умов патологічного підвищення проникності капілярів (карагеніновий на зимозановий набряк) поліфеноли (флавоноїди, дубільні речовини) *Saponaria officinalis L.* насамперед впливають на периваскулярну сполучну тканину, зокрема поліпшують стан колагенових волокон вен, прискорюючи біосинтез колагену [185,186].

Мембранопротекторна дія ЛРС реалізується через антиоксидантний ефект БАР фітопрепаратів. Біофлавоноїди, за даними Zumone K. із співавт (2022), Zwolak I. (2021) [187,188], чинять scaveng – ефект, тобто здатні виконувати функцію “пастки” вільних радикалів, гальмувати окиснення ліпопротеїдів низької щільності, попереджати виникнення та знешкоджувати активні форми кисню (АФК) шляхом запобігання пероксидації ліпідів та

утворення хелатних комплексів з металами що є основою їх мембранопротекторної дії.

Резюмуючи результати проведених скринінгових досліджень, з'ясовано, що стабілізація клітинних мембран БАР досліджуваного екстракту та як наслідок протизапальна дія, ймовірно корелює із антиоксидантними властивостями флавоноїдів, дубильних речовин, сапонінів Мильнянки лікарської. Поліфенольні сполуки *Saponaria officinalis L.*, стабілізуючи мембрани клітин за рахунок антиоксидантних властивостей, здатні значно послаблювати і навіть усувати ексудативний компонент запальної реакції різного генезу. Крім того, БАР ЕТМЛ мають здатність впливати на ферментні системи, зокрема циклооксигенази і ліпоксигенази, і на активність провідних медіаторів запалення – лейкотриєнів та простагландинів, що утворюються внаслідок циклооксигеназного та ліпоксигеназного метаболізму арахідонової кислоти і в нормі регулюють мікроциркуляцію та проникність судинних стінок і клітинних мембран. Наявність переважної антиліпоксигеназної активності у механізмі протизапальної дії ЕТМЛ сприяє присутності у комплексі БАР екстракту інгібітора синтезу лейкотриєнів – кверцетину, ізокверцетину, галової кислоти та інших сполук.

Як було вказано вище, важливим ушкоджувальним фактором на тлі венозних патологій є саме лейкотриєни [189, 190], їх патогенетичний вплив більш виразний, ніж вплив простагландинів, саме тому переважний вплив досліджуваного екстракту на ліпоксигеназний метаболізм арахідонової кислоти є важливою позитивною особливістю фармакологічної дії ЕТМЛ, перед препаратом порівняння Диклофенаком.

Відсутність у ЕТМЛ значного інгібуючого впливу на циклооксигеназу та відповідно групу простагландинів та простациклінів характеризує важливу позитивну властивість екстракту як флебопротекторного засобу; бо простагландин D₂ блокує активацію тромбоцитів, а антиагрегаційний ефект простацикліну, який синтезується і виділяється клітинами судинної стінки, запобігає накопиченню і адгезії тромбоцитів на стінці судин і

тромбоутворенню [191,192]. Для подальших досліджень обрана доза ЕТМЛ - 20 мг/кг, для якої встановлена виражена мембраностабілізувальна та протизапальна дія.

Обов'язковою умовою при доклінічному вивченні нових лікарських засобів є дослідження нешкідливості, що обумовило наступний етап наших досліджень із встановленням показника гострої токсичності за умов внутрішньошункового та внутрішньоочеревинного введення ЕТМЛ із визначенням показника ЛД₅₀. Одержані результати дозволили класифікувати екстракт Мильнянки лікарської за класифікацією токсичності речовин Сидорова К.К. до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини» за умов одноразового внутрішньошункового введення щурам та мишам обох статей у дозі 5000 мг/кг. За умов внутрішньоочеревинного введення щурам екстракту мильнянки ЛД₅₀ із довірчим інтервалом становить 2040 (1930-3220) мг/кг, що дозволяє віднести ЕТМЛ теж до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини».

Низький клас токсичності нового флеботропного засобу є безсумнівно значною перевагою нового препарату над відомими венотонізувальними ЛЗ що містять есцин, для яких відома токсична дія за умов високих доз. Так за даними Suryavanshi S. V., Yogesh A. K. (2021) [193] за умов перорального введення щурам есцину у дозі 2000 мг/кг всі тварини загинули.

Серед захворювань вен нижніх кінцівок найбільш важким перебігом характеризуються тромбофлебіти, тромбози, ВВН, які за даними Shi C. із співавт. (2021) та ін. авторів може ускладнюватися септичним тромбофлебітом із системною бактеріємією [184,185]. У зв'язку з цим для вивчення специфічної фармакологічної активності нового флеботропного засобу, нами була використана модель комбінованого тромбофлебіту, яка дозволяє отримати порушення кровообігу внаслідок стазу крові у вені та запалення венозної стінки, що характерно для більшості тромботичних станів у людини [196,197].

Перший ушкоджуючий фактор експериментального тромбофлебіту – венозний стаз – перешкоджає функції захисних механізмів, а саме розведенню

активованих факторів коагуляції неактивованою кров'ю, їх подальшому вимиванню та змішуванню з інгібіторами. Одночасно венозний стаз, очікувано сприяє накопиченню тромботичного матеріалу на венозній стінці та призводить до гіпоксії ендотеліальних клітин з їх пошкодженням. При цьому порушується цілісність субендотеліального шару венозної стінки, що активує агрегацію тромбоцитів і коагуляційний каскад. Внаслідок цього виникає тромбоз у вені, із супутньою обструкцією, остання поступово наростає і ще більш сповільнює кровообіг. Крім того, у зоні тромбоутворення ламінарний потік крові, який перешкоджає утворенню тромбу за рахунок швидкого транзиту факторів коагуляції, змінюється турбулентним з виникненням так званого «набутого коловороту» з локальним обертовим рухом крові, що індукує накопичення факторів коагуляції і зростанню кількості тромбоцитів у зоні венозного стазу [198,199].

Значення розчину Люголя, який вводили у вену як другий ушкоджуючий фактор експериментального тромбофлебіту, полягало в тому, що він викликав системну та локальну запальну реакцію і венозний тромбоз переходив таким чином у тромбофлебіт.

На фоні експериментального тромбофлебіту у кролів групи контрольної патології зафіксовані патологічні зміни, що характерні для цього захворювання: тромб, площа крововиливу із набряком та гіперемією, загальна запальна реакція із лейкоцитозом, зсув коагуляційного гомеостазу у бік активації тромбогенних речовин, цитолітичний синдром, активація процесів ПОЛ та пригнічення активності АОС.

За даними гістологічних досліджень підтверджена запальна реакція епідермісу – акантоз, просвіт вени був obtурований тромбом, структура стінки вени порушена. Деструктивні зміни ендотелію венозної стінки були верифіковані за низькою електронною щільністю цитоплазми ендотеліоцитів, яка утримувала невелику кількість рибосом і полісом. Структура мембран ендоплазматичної сітки розпушена, у цитоплазмі більшості досліджених препаратів, у великій кількості зустрічалися лізосоми в ендотеліоцитах із

деструктивно зміненою структурою мембран та аморфними безструктурними осмофільними включеннями.

ЕТМЛ чинив продуктивний вплив на всі патогенетичні прояви тромбофлебіту. Фармакологічна дія ЕТМЛ за всіма виучуваними показниками перевершила дію препарату порівняння ескувіту та схематично наведена у таблиці 7.1. Механізм мембраностабілізуючої та антиоксидантної дії ЕТМЛ частково був розглянутий на попередніх модельних патологіях, але так як це наш погляд є основною фармакологічною дією досліджуваного екстракту доцільно проаналізувати більш детально реалізацію вищезазначених активностей.

Таблиця 7.1.

Вплив ЕТМЛ на патогенетичні прояви тромбофлебіту

Прояви тромбофлебіту	Фармакологічна дія ЕТМЛ	Компоненти ЕТМЛ, що відповідають за цей ефект
Підвищене зсідання крові	Антикоагулянтна дія	Сапоніни, гідроксикоричні кислоти
Тромбоутворення	Антитромботична (антиагрегантна) дія	Сапоніни, флавоноїди
Гемодинамічні порушення (венонний стаз)	Веноконстрикторна дія	Стимуляція сапонінами веноконстриктора $PGF_{2\alpha}$
Підвищення проникності мембран, крихкість капілярів	Мембраностабілізуюча дія	Флавоноїди Гідроксикоричні кислоти Дубільні речовини
Запалення, загальна реакція, набряк	Протизапальна, антиексудативна та дезінтоксикаційна дії.	Флавоноїди Гідроксикоричні кислоти Дубільні речовини Сапоніни
Посилення ПОЛ Пригнічення АОС	Антиоксидантна, антирадикальна дія Відновлення АОС	Флавоноїди Гідроксикоричні кислоти Дубільні речовини Сапоніни
Деструкція тканин	Відновлення енергетичних, репаративних процесів та	Флавоноїди Гідроксикоричні кислоти Дубільні речовини Сапоніни

Однією з найбільш важливих властивостей флавоноїдів, основних БАР екстракту Мильнянки, є їх антиоксидантна активність, яка базується на їхній здатності нейтралізувати вільні радикали та зменшувати оксидативний стрес. Оксидативний стрес є однією з основних причин ушкодження ендотелію та прогресування ХВН. Вільні радикали, що утворюються в результаті активності оксидативних ферментів, таких як NADPH-оксидаза та мієлопероксидаза, можуть ушкоджувати клітинні мембрани, білки та ДНК, сприяючи запаленню та тромбозу.

Флавоноїди ЕТМЛ, наприклад *кверцетин, кемпферол, ізокверцитрин вітексин, сапонарин, сапонаретин*, здатні інгібувати активність NADPH-оксидази та мієлопероксидази, знижуючи продукцію вільних радикалів і підвищуючи експресію антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза (СОД) та каталаза [200,201]. Це допомагає зменшити пошкодження ендотелію та запобігти розвитку оксидативного стресу, що має вирішальне значення для підтримки функціональної цілісності судинної стінки.

Гідроксикоричні кислоти, що входять до складу ЕТМЛ [29], а саме *p-кумарова кислота, хлорогенова кислота, галова кислота, кофейна кислота, транс-ферулова кислота, сирінгова кислота, синапова кислота, транс-цинамова кислота, хінна кислота та гідроксифенілацетатна кислота* також характеризується антиоксидантною та мембраностабілізуючою дією.

Так наприклад, потужна антиоксидантна дія гідроксикоричних кислот із інгібуванням апоптозу та зменшенням митохондріальних дисфункцій встановлена у дослідженнях Wang E.J. із співавт (2021) та Han H. із співавт (2023) [202,203].

Зменшення системного запалення (лейкоцитоз) та місцевих проявів запального процесу (площа крововиливу) за умов введення ЕТМЛ відбувається за рахунок синергічного впливу БАР екстракту.

Одним із ключових механізмів протизапальної дії флавоноїдів, а в першу чергу кверцетину, ізокверцетину та кемпферолу є інгібування

циклооксигенази (ЦОГ) та ліпоксигенази (ЛОГ) — ключових ферментів, що беруть участь у синтезі простагландинів і лейкотрієнів, які є основними медіаторами запалення. Інгібуючи активність цих ензимів, кверцетин може суттєво знизити запальні реакції, що відкриває перспективи його використання у терапії аутоімунних захворювань та ревматичних патологій, де подібні медіатори відіграють провідну роль [157].

Протизапальна дія із антилейкотриєновим механізмом дії характерна також для гідроксикоричних кислот та сапонінів, що входять до складу досліджуваного екстракту [204, 205, 206].

Сапоніни Мильнянки лікарської, а саме сапонарозид А, сапонарозид D, сапорубін чинять глюкокортикоїдоподібну дію, пригнічують синтез прозапальних білків, таких як інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8), фактор росту ендотелію судин, фактор некрозу пухлини α (TNF- α) та інтерферон- γ , що беруть участь у реакції запалення та набряку [207].

Необхідною умовою реалізації флебопротекторного ефекту є здатність ЛЗ нормалізувати патологічно активовані при ХВН процеси коагуляції та тромбоутворення.

Встановлена здатність ЕТМЛ зменшувати процеси патологічного тромбоутворення у вені а також нормалізувати коагуляційний гомеостаз пов'язана з основними групами БАР екстракту: сапонінами, флавоноїдами, гідроксикоричними кислотами.

Зменшення розміру тромбу та відновлення кровотоку у вені пов'язано, на нашу думку, в першу чергу із тритерпеновими сапонінами Мильнянки лікарської. Важливим аспектом у реалізації флебопротекторної дії сапонінів, які є також основною діючою речовиною препарату порівняння Ескувіту (тритерпеновий сапонін есцин) є здатність стимулювати синтез простагландину $F_{2\alpha}$. Вищезазначена речовина чинить венотонічну дію та за даними Gallelli L (2019) запобігає індукованому гіпоксією порушенню нормальної експресії та розподілу молекули-1 адгезії тромбоцитів у ендотеліальних клітинах вени [208,209]. Сапоніни ЕТМЛ (сапонарозид А,

сапонарозид D, сапорубін, сапорін) чинять інгібуючу дію на коагуляційний компонент гемостазу та виступають прямими інгібіторами тромбіну та знижують процеси тромбоутворення у вені [210], що підтверджено фактичними результатами із вірогідним збільшенням відносно групи контрольної патології часу згортання крові, протромбінового часу, тромбінового часу, АЧТЧ та зменшенням фібриногену (розділ 4).

Значний внесок у реалізацію флебопротекторної дії ЕТМЛ вносять гідроксикоричні кислоти (*p*-кумарова кислота, хлорогенова кислота, галова кислота, кофейна кислота, транс-ферулова кислота, сирінгова кислота, синапова кислота, транс-цинамова кислота, хінна кислота та гідроксифенілацетатна кислота) та флавоноїди (*кверцетин*, кемпферол, ізокверцитрин вітексин, сапонарин, сапонаретин), що у значній кількості входять до складу екстракту. За даними Yang X. із співав (2021), Zhao L. із співав (2021), Rakhmatullina A. із співав (2015) та інших дослідників, вищезазначені БАР характеризуються не лише значною антиексудативною та протизапальною дією, але і позитивно впливають на коагуляційний потенціал, активуючи систему фібринолізу за умов підвищеного тромбоутворення та проявляючи антиагрегаційний ефект [211, 212, 213, 214].

.Значне зменшення розміру тромбу за умов лікувально-профілактичного введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг за умов експериментального тромбофлебіту у кролів, також можна пояснити нормалізуючою дією флавоноїдів ЕТМЛ на систему згортання крові. Відомо, що флавоноїди маєть здатність пригнічувати агрегацію тромбоцитів і подовжувати час згортання крові, через блокування П₂У/П₃А рецепторів тромбоцитів та інгібування каскаду утворення тромбоксану А₂. [214]. Антикоагулянтна дія флавоноїдів пов'язана із блокуванням серинових протеаз [215].

Кверцетин, ізокверетин та кемпферол що є основними флавоноїдами ЕТМЛ, здатні пригнічувати активність протеїн-дисульфідізомерази та блокувати утворення тромба [216].

Антиагрегантні властивості кверцетину, що проявляються через інгібування агрегації тромбоцитів, зумовлюють перспективи його використання в профілактиці тромботичних ускладнень. Це особливо актуально в контексті профілактики та лікування ХВН у пацієнтів з підвищеним ризиком тромбоутворення. Кверцетин втручається в КАК, інгібуючи синтез простагландинів (PG), що може зменшити агрегацію тромбоцитів і запобігти утворенню тромбів [156].

Проведені гістологічні дослідження підтвердили встановлену за динамікою змін клінічних та біохімічних показників флебопротекторну дію досліджуваного екстракту. ЕТМЛ при профілактично-лікувальному шляху введення у дозі 20 мг/кг в значній мірі попереджував тромбоутворення у крайовій вені, сприяючи розм'якшенню матеріалу тромбу, тромболізу, запобігаючи набуттю тромбічних мас облітеруючого характеру у всіх кролів групи. Через «розм'якшення» тромботичної маси та активації фібринолітичних процесів за умов введення ЕТМЛ, зафіксовано «змивання» фрагментів тромбу током венозної крові на дослідженій ділянці, із відновленням венозного кровотоку, на відміну від групи контрольної патології. ЕТМЛ перешкоджав деструкції судинної стінки, зменшував або усував дегенеративні зміни та запальну реакцію у оточуючих тканинах.

Загалом, на моделі експериментального тромбофлебиту встановлено, що ЕТМЛ має значні переваги перед препаратом порівняння Ескувітом, за всіма виучуваними показниками.

Заключним етапом фармакологічного дослідження, було вивчення деяких фармакодинамічних показників ЕТМЛ.

Відновлення котрактильності венозної стінки та відповідно венотонічна дія є значущим аспектом сучасного лікарського засобу для фармакотерапії ХВН, що обумовило дослідження ефективності ЕТМЛ за умов транссудації, індукованою оклюзією за модифікованою методикою Nordman S., Dumont J.

Аналіз отриманих результатів показав значені переваги ЕТМЛ за венотонічною дією, перед препаратом порівняння Ескувітом. За умов

відтворення трансудативного набряку на даній моделі проникність капілярів збільшується внаслідок розбіжності клітин ендотелію, патологічних змін структури і стану основної речовини сполучної тканини (зокрема розпаду мукополісахаридів) ушкодження базальної мембрани, внаслідок вищезазначених процесів резистентність капілярів знижується головним чином у зв'язку зі змінами у периваскулярній тканині. Рослинні фенольні сполуки екстракту Мильнянки лікарської за даних умов патологічного підвищення крихкості капілярів, насамперед впливають на периваскулярну сполучну тканину, стимулюючи біосинтез колагену. Рослинні поліфеноли ЕТМЛ знижують активність гіалуронідази [217,218,219].

Також, за умов відтворення моделі експериментального венозного застою у хвості щурів було вивчено та проаналізовано деякі показники системи крові, за рахунок активації яких реалізується патологічна реакція тромбоутворення. Встановлено, що ведення ЕТМЛ вірогідно нормалізувало показники судинно-тромбоцитарного гемостазу (час згортання крові, протромбіновий час, тромбіновий час) відносно групи контрольної патології. Варто зазначити, встановлені переваги ЕТМЛ за зниженням венозного набряку, відновленням кровотоку після зняття лігатури та нормалізацію показників системи згортання крові перед препаратом порівняння Ескувітом. Можливий комплексний антиагрегантний та антитромботичний механізм дії сапонінів, флавоноїдів та гідроксикоричних кислот ЕТМЛ було приведено вище.

Через високі ризики розвитку ВНН у пацієнтів із ХВН бажаним фармакологічним ефектом для нового флебопротекторного засобу є наявність репаративної дії, що обумовило дослідження ефективності ЕТМЛ на моделі лінійних різаних ран. Встановлена репаративна активність досліджуваного екстракту, на наш погляд реалізується завдяки синергічній дії сапонінів та флавоноїдів ЕТМЛ, основою якої є потужна антиоксидантна, мембраностабілізуюча та протизапальна дія [209, 220, 221].

Саме поєднання в одному ЛЗ флавоноїдів та сапонінів за даними мета-аналізу Wang X. та спіавт. (2023) [222] є найбільш перспективною

терапевтичною стратегією у лікуванні ХВН. Дані отримані авторами з баз даних PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Proquest, CNKI, Chongqing VIP, Wanfang, NPASS і НІТ 2.0. доводять, що фармакологічними мішенями флавоноїдів і сапонінів є в першу чергу окислювальний стрес, запалення, набряки, деструкції мембран, що пояснює їх здатність ефективно впливати на венозний набряк при хронічній недостатності глибоких вен, та попереджувати розвиток ВВЕ та ТГВ.

Результати проведеного дослідження продемонстрували наявність вираженої антимікробної активності 70 % спиртового екстракту *Saponaria officinalis* щодо широкого спектра референтних та клінічних штамів мікроорганізмів, які є збудниками інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги. Найбільш чутливими до дії екстракту виявилися *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*, що узгоджується з даними щодо антимікробної активності сапонінів — основних біоактивних компонентів мильнянки лікарської [223, 224].

Встановлено, що чутливість мікроорганізмів до екстракту має видовий характер. Найнижчі значення МІК та МЦК були характерні для *S. aureus* як серед референтних (17,64±1,85 мг/мл і 22,56±2,29 мг/мл), так і клінічних штамів (25,16±2,19 мг/мл і 36,64±2,95 мг/мл). Висока чутливість ймовірно, зумовлена відсутністю зовнішньої мембрани у грампозитивних бактерій, що полегшує проникнення фітокомпонентів [225, 226].

Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників. Так, у роботах [224, 227] встановлено низькі значення МІК і МБЦ екстракту *S. officinalis* щодо *S. aureus*. Подібні результати отримані і для інших видів роду *Saponaria*, що підтверджує бактерицидний потенціал сапонінів.

Для референтного штаму *E. coli* встановлено вищі значення МІК (21,88±2,63 мг/мл) та МЦК (37,73±5,69 мг/мл), ніж для *S. aureus* ($p < 0,05$ – $0,001$), однак вони залишались значно нижчими порівняно з іншими грамнегативними патогенами. Це дозволяє розглядати *E. coli* як мікроорганізм із проміжною чутливістю, що узгоджується з даними [228, 229].

Аналогічні тенденції відзначені і в дослідженні [224], де для *E. coli* МІК становила 4–16 мг/мл, а МБЦ — 8–32 мг/мл, що перевищувало відповідні показники для *S. aureus*.

Найбільшу резистентність до екстракту продемонстрували *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*. У ряді випадків навіть максимальна концентрація (175 мг/мл) не забезпечувала бактерицидного ефекту. Така стійкість може бути пов'язана з наявністю ефлюкських систем, біоплівкоутворенням та особливостями будови клітинної стінки [230].

Серед клінічних ізолятів найчутливішими залишались штами *S. aureus*, що важливо з огляду на їхню антибіотикорезистентність. Водночас для *P. aeruginosa* навіть високі концентрації екстракту не забезпечували бактерицидної дії, що підтверджує високу природну резистентність цього збудника.

Отримані результати підтверджують, що сапоніни, як основні активні компоненти *Saponaria officinalis*, здатні порушувати цілісність клітинних мембран, що призводить до загибелі мікроорганізмів. Крім того, описана їх антибіоплівкова активність та можливий синергічний ефект із антибактеріальними засобами [231, 232].

Результати, отримані методом дифузії в агар, підтвердили концентраційно-залежний характер антимікробної дії екстракту. Найвищу чутливість продемонстрували штами *S. aureus*, для яких усі досліджені концентрації, включно з мінімальною, забезпечували пригнічення росту.

E. coli та *Acinetobacter baumannii* проявляли чутливість при концентраціях від 50 % до 6,25 %, тоді як нижчі концентрації були недостатньо ефективними, особливо щодо клінічних ізолятів. Для *K. pneumoniae* пороговою була концентрація 6,25 %, а для *P. aeruginosa* ефективність відзначалась лише при високих концентраціях.

Отримані результати узгоджуються з даними Memnune Sengul, Veda та Nabinejad, які також відзначають антимікробну активність екстрактів *Saponaria officinalis* щодо *S. aureus*, *E. coli* та *P. Aeruginosa* [233, 234, 235].

Таким чином, екстракт *Saponaria officinalis* проявляє виражену антимікробну активність щодо більшості досліджуваних патогенів, зокрема *S. aureus*, *E. coli* та *A. baumannii*. Найбільш чутливими є грампозитивні бактерії, тоді як грамнегативні, особливо *P. aeruginosa*, характеризуються підвищеною резистентністю.

Отримані дані свідчать про перспективність подальшого вивчення екстракту *Saponaria officinalis* як потенційного антимікробного засобу рослинного походження.

Резюмуючи результати дослідження ЕТМЛ встановлено наступні види фармакологічної дії:

- ✓ Мембраностабілізуюча активність
- ✓ Протизапальна/антиексудативна дія на моделях різного генезу
- ✓ Венотонізувальна дія
- ✓ Антиоксидантна дія
- ✓ Антицитолітична дія
- ✓ Антитромботична/антиагрегантна дія із нормалізацією коагуляційного гомеостазу
- ✓ Відновлення клітинних та субклітинних структур вени за умов тромбофлебіту
- ✓ Репаративна дія
- ✓ Протимікробна дія

Статистично значущі переваги ЕТМЛ перед Ескувітом, на наш погляд, можна пояснити аддитивним синергізмом основних БАР стандартизованого екстракту (флавоноїдів, сапонінів, гідроксикорічних кислот).

Встановлена флебопротекторна дія, поряд із низькою токсичністю (ЕТМЛ відноситься до групи «Практично нетоксичні речовини») дозволяють вважати досліджуваний екстракт *Saponaria officinalis* L. перспективним флебопротекторним засобом, який може бути рекомендованим для подальших поглиблених доклінічних та клінічних досліджень з метою впровадження його у клінічну практику.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальних проблем сучасної медицини та оптимізації терапії захворювань вен. У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне вирішення актуальної наукової проблеми, що полягає в обґрунтуванні доцільності розробки нового фітозасобу з флебопротекторною дією на основі стандартизованого екстракту трави Мильнянки лікарської (ЕТМЛ).

1. Скринінгові дослідження екстракту трави мильнянки лікарської (ЕТМЛ) у діапазоні доз 5–50 мг/кг, проведені на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Ягером, показали чітку дозозалежність мембраностабілізуючої дії. Найбільш виражений ефект спостерігався у дозах 10 та 20 мг/кг. За умов запалення різного генезу (карагеніновий і зимозановий набряк) ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг проявляв потужну протизапальну дію, яка у перші дві години експерименту достовірно перевищувала ефекти диклофенаку натрію та кверцетину.

2. Дослідження гострої токсичності показало, що при внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам обох статей у дозах до 5000 мг/кг, а також при внутрішньоочеревинному введенні щурам, ЕТМЛ не проявляє токсичних властивостей і за класифікацією К.К. Сидорова належить до V класу — практично нетоксичних речовин.

3. За умов експериментального тромбофлебиту вени вуха кроля ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг статистично значуще зменшував розмір тромбу та площу крововиливу як порівняно з групою контрольної патології ($p < 0,01$), так і відносно препарату порівняння Ескувіту (у 1,2–25,7 разів; $p < 0,01$). При лікувально-профілактичному введенні екстракт сприяв нормалізації показників коагуляційного гомеостазу. ЕТМЛ проявляв виражену антиоксидантну дію, що супроводжувалася зниженням процесів перекисного окиснення ліпідів у 2,9 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології та у 2,2 рази ($p < 0,05$) відносно

препарату порівняння Ескувіту. Одночасно відмічено нормалізацію показників антиоксидантної системи: підвищення активності каталази на 122 % ($p < 0,05$) відносно контрольної патології та на 58 % ($p < 0,05$) відносно Ескувіту, а також збільшення вмісту відновленого глутатіону на 116 % ($p < 0,05$) і 59 % ($p < 0,05$) відповідно. Нормалізація балансу ПОЛ–АОС супроводжувалася зменшенням цитолітичних процесів.

4. За результатами гістологічних досліджень встановлено, що ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг при лікувально-профілактичному введенні чинить виражену венопротекторну дію, яка перевищує ефективність препарату порівняння Ескувіту. Це проявлялося значним зменшенням тромбоутворення у крайовій вені, розм'якшенням тромботичних мас, розвитком тромболізису та відсутністю облітеруючого характеру тромбу. При цьому на дослідженій ділянці вуха практично повністю відновлювався кровотік, а також спостерігалось збереження цілісності судинної стінки та зменшення запально-дегенеративних змін у навколишніх тканинах.

5. За умов експериментального венозного застою у хвості щурів встановлено виражену венотонізувальну активність ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг, яка достовірно у 1,2–2,5 рази ($p < 0,05$) перевищувала ефективність препарату порівняння Ескувіту на 2, 3, 4 та 6 години гострої фази та на 17 годину фази інволюції. Введення екстракту нормалізувало показники гемостазу: тромбіновий час збільшувався у 1,3 рази ($p < 0,05$), протромбіновий — на 15 % ($p < 0,05$), а загальний час згортання крові — у 1,2 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології.

6. На моделі лінійних різаних ран встановлено високу репаративну активність ЕТМЛ (40,1 %), що достовірно ($p < 0,001$) перевищувала ефективність препаратів порівняння Ескувіту (14,8 %) та мазі календули (27,2 %).

7. Водний розчин 70 % екстракту *Saponaria officinalis* проявляє виражену антимікробну активність щодо референтних і полірезистентних клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів. Найвищу чутливість

виявлено у *Staphylococcus aureus* (МІК – $17,64 \pm 1,85$ – $25,16 \pm 2,19$ мг/мл; МЦК – $22,56 \pm 2,29$ – $36,64 \pm 2,95$ мг/мл), що достовірно нижче ($p < 0,001$) у 1,6–6,2 рази порівняно з іншими бактеріями. Ефективні антимікробні властивості екстракту *S. officinalis* щодо *Escherichia coli* проявляє у концентрації 50 – 6,25 %, що суттєво зменшуються при зниженні концентрацій менше 3,13 %. Екстракт *S. officinalis* демонструє дещо нижчу антимікробну активність щодо умовно-патогенних грамнегативних бактерій *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*, забезпечуючи лише бактеріостатичі властивості.

8. Результати проведених експериментальних досліджень обґрунтовують перспективність подальшого вивчення ЕТМЛ з метою створення оригінального вітчизняного засобу для терапії захворювань вен.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zuily S, Lefèvre B, Sanchez O, Empis de Vendin O, de Ciancio G, Arlet JB, et al. Effect of weight-adjusted intermediate-dose versus fixed-dose prophylactic anticoagulation with low-molecular-weight heparin on venous thromboembolism among noncritically and critically ill patients with COVID-19: the COVI-DOSE trial. *EClinicalMedicine*. 2023;60:102031. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102031
2. Zuily S, Clerc-Urmès I, Bauman C, Andrade D, Sciascia S, Pengo V, et al. Cluster analysis for the identification of clinical phenotypes among antiphospholipid antibody-positive patients from the APS ACTION Registry. *Lupus*. 2020;29(11):1353-1363. doi:10.1177/0961203320940776
3. Wang Z, Ferrari MW, Ferrari-Kuehne K, Hsi DH, Tse G, Zhou Q, et al. Management of anticoagulation in patients with infective endocarditis. *Thromb Res*. 2023;229:15-25. doi:10.1016/j.thromres.2023.06.010
4. Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, Lind-Hallden C, Hallden C, Elf J. Genetic risk factors for venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(9):971-981. doi:10.1080/17474086.2020.1804354
5. Zhang J, Yu M, Liu B, Zhou P, Zuo N, Wang Y, et al. Neutrophil extracellular traps enhance procoagulant activity and thrombotic tendency in patients with obstructive jaundice. *Liver Int*. 2021;41(2):333-347. doi:10.1111/liv.14725
6. Zenych A, Fournier L, Chauvierre C. Nanomedicine progress in thrombolytic therapy. *Biomaterials*. 2020;258:120297. doi:10.1016/j.biomaterials.2020.120297
7. Ząbczyk M, Kruk A, Natorka J, Undas A. Low-grade endotoxemia in acute pulmonary embolism: links with prothrombotic plasma fibrin clot phenotype. *Thromb Res*. 2023;232:70-76. doi:10.1016/j.thromres.2023.10.020
8. Ząbczyk M, Natorka J, Undas A. Factor XIII and fibrin clot properties in acute venous thromboembolism. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1607. doi:10.3390/ijms22041607

9. Yin Q, Han L, Wang Y, Kang F, Cai F, Wu L, et al. Unlocking the potential of fondaparinux: guideline for optimal usage and clinical suggestions. *Front Pharmacol.* 2024;15:1352982. doi:10.3389/fphar.2024.1352982
10. Рожанський ДО. Хронічна венозна недостатність у хворих на варикозну хворобу. У: Студенти-науковці ЗДМУ в сучасній медицині і фармації; 2019; Запоріжжя. С. 67.
11. Цубанова НА, Яковлева ЛВ. Корекція дискоординації системи ПОЛ-АОС та порушень ліпідного профілю венотропіном на тлі тромбофлебіту. *Кровообіг та гемостаз.* 2005;(1):67-71.
12. Zuo C, Yan F, Wang J, Zhu Y, Luo W, Liu Y, et al. Design, synthesis, and evaluation of the novel ozagrel-paeonol codrug with antiplatelet aggregation activities. *Front Pharmacol.* 2024;15:1362857. doi:10.3389/fphar.2024.1362857
13. Zolotukhin I, Demekhova M, Ilyukhin E, Sonkin I, Zakharova E, Efremova O, et al. A randomized trial of class II compression sleeves for full legs versus stockings after thermal ablation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(5):1235-1240. doi:10.1016/j.jvsv.2020.12.067
14. Zhu R, Jin X, Shen J. Efficacy analysis of endovascular therapy for nonthrombotic iliac vein compression syndrome combined with CVI. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:2718314. doi:10.1155/2022/2718314
15. Khorev NG, Kuznetsova DV. Pharmacological correction of total venous reflux in patients with varicose veins. *Angiol Sosud Khir.* 2021;27(1):84-89. doi:10.33529/ANGIO2021110
16. Bogachev VI, Boldin BV, Turkin PI, Samenkov AI. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction in treatment of chronic venous oedema. *Angiol Sosud Khir.* 2020;26(2):86-94.
17. Akhmetzianov RV, Bredikhin RA. Clinical efficacy of conservative treatment with micronized purified flavonoid fraction in female patients with pelvic congestion syndrome. *Pain Ther.* 2021;10(2):1567-1578. doi:10.1007/s40122-021-00312-6

18. Zhu LL, Wang YH, Zhou Q. Progress in research on the mechanisms and interventions of phlebitis. *J Inflamm Res.* 2023;16:6469-6481. doi:10.2147/JIR.S450149
19. Мнушко ЗМ, Мунес Алабдулла Джома Халіл, Жадько СВ. Аналіз забезпеченості населення України флебопротекторними лікарськими препаратами. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* 2013;8(1):219-223.
20. Литвиненко ОО, Коноваленко ВФ, Бугайцов СГ, Антоненко ЮВ. Роль фармакотерапії в лікуванні пацієнтів з хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок. *Український терапевтичний журнал.* 2013;(2):116-123.
21. Комендіум on-line. АТС- класифікація. Режим електронного доступу <https://compendium.com.ua/uk/atc/>.
22. Yang X, Jin J, Huang S, Qiu P, Wang R, Ye K, Lu X. Clinical efficacy of sodium aescinate administration following endovenous laser ablation for varicose veins. *Vascular.* 2025 Jun;33(3):567-573. doi: 10.1177/17085381241249288.
23. Idris S, Mishra A, Khushtar M. Phytochemical, ethanomedicinal and pharmacological applications of escin from *Aesculus hippocastanum* L. towards future medicine. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2020 Jul 10;31(5):j/jbcpp.2020.31.issue-5/jbcpp-2019-0115/jbcpp-2019-0115.xml. doi: 10.1515/jbcpp-2019-0115. PMID: 32649293.
24. Zouchoune B. How the ascorbic acid and hesperidin do improve the biological activities of the cinnamon: theoretical investigation. *Struct Chem.* 2020;31(6):2333-2340. doi: 10.1007/s11224-020-01594-w.
25. Zhu X, Liu H, Deng Z, Yan C, Liu Y, Yin X. Hesperidin Exerts Anxiolytic-like Effects in Rats with Streptozotocin- Induced Diabetes via PKA/CREB Signaling. *Curr Mol Pharmacol.* 2023;16(1):91-100. doi: 10.2174/1573413718666220314140848. PMID: 35289260.
26. Xu Y, Xin J, Sun Y, Wang X, Sun L, Zhao F, et al. Mechanisms of Sepsis-Induced Acute Lung Injury and Advancements of Natural Small Molecules

in Its Treatment. *Pharmaceuticals* (Basel). 2024 Apr 8;17(4):472. doi: 10.3390/ph17040472.

27. Kraus AL, Rabe E, Kowall B, Schuldt K, Bock E, Stang A, Jöckel KH, Pannier F. Differences in risk profile associated with varicose veins and chronic venous insufficiency - results from the Bonn Vein Study 1. *Vasa*. 2024 Apr;53(2):145-154. doi: 10.1024/0301-1526/a001115.

28. Костишин Л.В., Слободянюк Л.В., Марчишин С.М. Дослідження органічних кислот у траві та підземних органах. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т.22. № 4. С.77-82.

29. Ляшенко Л.Ю. Марчишин С.М. Фітохімічне дослідження Мильнянки лікарської *Saponaria officinalis*. ТДМУ. 2021. 60 с. Режим електронного доступу <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17079?locale-attribute=uk> (дата останнього перегляду 23.08.2024 р.).

30. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Álvarez-Mon MA, Chaowen C, Ruiz-Grande F, et al. Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management. *J Clin Med*. 2021 Jul 22;10(15):3239. doi: 10.3390/jcm10153239.

31. Lurie F, De Maeseneer MGR. The 2020 Update of the CEAP Classification: What is New? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020 Jun;59(6):859-860. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.04.020.

32. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 May;8(3):342-352. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075.

33. Khilnani NM, Davies AH. CEAP: A review of the 2020 revision. *Phlebology*. 2020 Dec;35(10):745-748. doi: 10.1177/0268355520961239.

34. Saleem T. Clinical Improvement after Iliac Vein Stenting Stratified by CEAP Class. *Ann Vasc Surg*. 2022 Oct;86:e3. doi: 10.1016/j.avsg.2022.07.006.

35. Mansilha, A.; Sousa, J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 1669. <https://doi.org/10.3390/ijms19061669>]
36. Bai H, Storch JB, Gokani V, Kibrik P, Chen J, Ting W. Identifying venous clinical severity score thresholds for Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology classifications of venous edema and higher. *Vascular.* 2023 Aug 4;17085381231193510. doi: 10.1177/17085381231193510.
37. Sadek M, Pergamo M, Almeida JI, Jacobowitz GR, Kabnick LS. An algorithm combining VVSymQ® and VCSS scores may help to predict disease severity in C2 patients. *Phlebology.* 2021 Dec;36(10):809-815. doi: 10.1177/02683555211023306.
38. Wang SH, Shyu VB, Chiu WK, Huang RW, Lai BR, Tsai CH. An Overview of Clinical Examinations in the Evaluation and Assessment of Arterial and Venous Insufficiency Wounds. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jul 27;13(15):2494. doi: 10.3390/diagnostics13152494.
39. Wang G, Zheng J, Wu H, Wu Y. Effects of electromagnetic therapy in treating patients with venous leg ulcers: An overview of systematic reviews. *Int Wound J.* 2024 Apr;21(4):e14852. doi: 10.1111/iwj.14852.
40. Singh A, Zahra F. Chronic Venous Insufficiency. [Updated 2023 Apr 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587341/>.
41. Rabe E, Berboth G, Pannier F. Epidemiology of chronic venous diseases. *Wiener medizinische Wochenschrift.* 2020;170(5-6):139-148
42. Nicolaidis, A.N., Labropoulos, N. Burden and Suffering in Chronic Venous Disease. *Adv Ther* 36 (Suppl 1), 1–4 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0882-6>].
43. Taengsakul N. Risk Factors for and Treatment of Chronic Venous Disease in Thai Patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2022 Aug 30;18:667-676. doi: 10.2147/VHRM.S382726.

44. Krizanova O, Penesova A, Hokynkova A, Pokorna A, Samadian A, Babula P. Chronic venous insufficiency and venous leg ulcers: Aetiology, on the pathophysiology-based treatment. *Int Wound J*. 2023 Oct 19;21(2):e14405. doi: 10.1111/iwj.14405. Epub ahead of print.
45. Darwin E, Liu G, Kirsner RS, Lev-Tov H. Examining risk factors and preventive treatments for first venous leg ulceration: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jan;84(1):76-85. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.046.
46. Caliskan S, Atay M, Gunay-Polatkan S, Sigirli D. The relationship between venous insufficiency and serum magnesium level. *Magnes Res*. 2022 Oct 1;35(4):108-117. doi: 10.1684/mrh.2023.0508.
47. Kumar P, Khan IA, Das A, Shah H. Chronic venous disease. Part 1: pathophysiology and clinical features. *Clin Exp Dermatol*. 2022 Jul;47(7):1228-1239. doi: 10.1111/ced.15143.
48. O'Donnell TF Jr, Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2014 Aug;60(2 Suppl):3S-59S. doi: 10.1016/j.jvs.2014.04.049.
49. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2014 Jul 22;130(4):333-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006898.
50. Botero AG, Ardila JE, Borja LD, Gómez-Ortega V. A systematic literature review of the management of chronic venous ulcers with autologous fibrin matrix with or without growth factors. *Plast Aesthet Res*. 2018;5:15.
51. Jacobs BN, Andraska EA, Obi AT, Wakefield TW. Pathophysiology of varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017 May;5(3):460-467. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.12.014.
52. Slonková V, Slonková V Jr, Vašků A, Vašků V. Genetic predisposition for chronic venous insufficiency in several genes for matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9, MMP-12) and their inhibitor TIMP-2. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct;31(10):1746-1752. doi: 10.1111/jdv.14447.

53. Costa D, Andreucci M, Ielapi N, Serraino GF, Mastroroberto P, Bracale UM, Serra R. Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 18;24(3):1928. doi: 10.3390/ijms24031928.
54. Amato R, Dattilo V, Brescia C, D'Antona L, Iuliano R, Trapasso F, et al. Th17-Gene Expression Profile in Patients with Chronic Venous Disease and Venous Ulcers: Genetic Modulations and Preliminary Clinical Evidence. *Biomolecules.* 2022 Jun 28;12(7):902. doi: 10.3390/biom12070902.
55. Jia J, Ye T, Cui P, Hua Q, Zeng H, Zhao D. AP-1 transcription factor mediates VEGF-induced endothelial cell migration and proliferation. *Microvasc Res.* 2016 May;105:103-8. doi: 10.1016/j.mvr.2016.02.004.
56. Gwozdziński L, Pieniazek A, Gwozdziński K. Factors Influencing Venous Remodeling in the Development of Varicose Veins of the Lower Limbs. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 26;25(3):1560. doi: 10.3390/ijms25031560.
57. Kunt AT, Isbir S, Gormus U, Kahraman OT, Arsan S, Yilmaz SG, Isbir T. Polymorphisms of MMP9 and TIMP2 in Patients with Varicose Veins. *In Vivo.* 2015 Jul-Aug;29(4):461-5.
58. Schulz R, Murzabekova G, Egemnazarov B, Kraut S, Eisele HJ, Dumitrascu R, Heitmann J, Seimetz M, Witzentrath M, Ghofrani HA, Schermuly RT, Grimminger F, Seeger W, Weissmann N. Arterial hypertension in a murine model of sleep apnea: role of NADPH oxidase 2. *J Hypertens.* 2014 Feb;32(2):300-5. doi: 10.1097/HJH.000000000000016.
59. Budzyń M, Iskra M, Turkiewicz W, Krasiński Z, Gryszczyńska B, Kasprzak MP. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency (CVI)-A pilot study. *PLoS One.* 2018 Jan 29;13(1):e0191902. doi: 10.1371/journal.pone.0191902.
60. Sokolova EA, Shadrina AS, Sevost'ianova KS, Shevela AI, Soldatsky EY, Seliverstov EI, et al. HFE p.C282Y gene variant is associated with varicose

veins in Russian population. *Clin Exp Med*. 2016 Aug;16(3):463-70. doi: 10.1007/s10238-015-0377-y.

61. Serra R, Ssempijja L, Provenzano M, Andreucci M. Genetic biomarkers in chronic venous disease. *Biomark Med*. 2020 Feb;14(2):75-80. doi: 10.2217/bmm-2019-0408.

62. Raffetto JD. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers. *Surg Clin North Am*. 2018 Apr;98(2):337-347. doi: 10.1016/j.suc.2017.11.002.

63. Xu L, Sharkey D, Cantley LG. Tubular GM-CSF Promotes Late MCP-1/CCR2-Mediated Fibrosis and Inflammation after Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Oct;30(10):1825-1840. doi: 10.1681/ASN.2019010068.

64. Zhao HY, Zhu YP, Wen Y, Ding XY, Sun J, Ji RP, Han QJ, Li LY. MCP-1 facilitates VEGF production by removing miR-374b-5p blocking of VEGF mRNA translation. *Biochem Pharmacol*. 2022 Dec;206:115334. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115334.

65. Asgari R, Vaisi-Raygani A, Aleagha MSE, Mohammadi P, Bakhtiari M, Arghiani N. CD147 and MMPs as key factors in physiological and pathological processes. *Biomed Pharmacother*. 2023 Jan;157:113983. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113983.

66. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. (No Title). 2018.

67. Santler B, Goerge T. Chronic venous insufficiency—a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2017 May;15(5):538-56.

68. Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, de Kreutzenberg S, Fadini GP. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of reparatory mechanisms. *Diabetes care*. 2011 May;34(Suppl 2):S285.

69. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. (No Title). 2018.

70. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, de Wolf M, et al. Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Jun;49(6):678-737. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007.
71. Saberianpour S, Melotto G, Redhead L, Terrazzini N, Forss JR, Santin M. Harnessing the Interactions of Wound Exudate Cells with Dressings Biomaterials for the Control and Prognosis of Healing Pathways. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Aug 23;17(9):1111. doi: 10.3390/ph17091111.
72. АТС класифікація. Режим електронного доступу <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=C05>]
73. Державний реєстр лікарських засобів. Режим електронного доступу <http://www.drlz.com.ua/>],
74. Nonikashvili Z, Jūratė Gerbutavičienė R. Ginkgo biloba, troxerutin and heptaminol chlorhydrate combined treatment for the management of venous insufficiency and hemorrhoidal crises. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Jul;26(14):5200-5209. doi: 10.26355/eurrev_202207_29309.
75. Ahmadi Z, Mohammadinejad R, Roomiani S, Afshar EG, Ashrafizadeh M. Biological and Therapeutic Effects of Troxerutin: Molecular Signaling Pathways Come into View. *J Pharmacopuncture*. 2021 Mar 31;24(1):1-13. doi: 10.3831/KPI.2021.24.1.1.
76. Stoddard GJ, Archer M, Shane-McWhorter L, Bray BE, Redd DF, Proulx J, Zeng-Treitler Q. Ginkgo and Warfarin Interaction in a Large Veterans Administration Population. *AMIA Annu Symp Proc*. 2015 Nov 5;2015:1174-83.
77. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006–. Ginkgo. 2024 Jul 15.
78. Kosaki Y, Naito H, Nojima T, Nakao A. Epileptic Seizure from Ginkgo Nut Intoxication in an Adult. *Case Rep Emerg Med*. 2020 Jan 28;2020:5072954. doi: 10.1155/2020/5072954.

79. Gallelli L. Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Sep 27;13:3425-3437. doi: 10.2147/DDDT.S207720.
80. Gloviczki P, Lawrence PF, Wasan SM, Meissner MH, Almeida J, Brown KR, et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024 Jan;12(1):101670. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.08.011.
81. Matei SC, Dumitru CŞ, Radu D. Measuring the Quality of Life in Patients with Chronic Venous Disease before and Short Term after Surgical Treatment-A Comparison between Different Open Surgical Procedures. *J Clin Med.* 2022 Dec 2;11(23):7171. doi: 10.3390/jcm11237171.
82. Lurie F, Lal BK, Antignani PL, Blebea J, Bush R, Caprini J, et al. Compression therapy after invasive treatment of superficial veins of the lower extremities: Clinical practice guidelines of the American Venous Forum, Society for Vascular Surgery, American College of Phlebology, Society for Vascular Medicine, and International Union of Phlebology. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019 Jan;7(1):17-28. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.10.002.
83. Kitchens BP, Snyder RJ, Cuffy CA. A Literature Review of Pharmacological Agents to Improve Venous Leg Ulcer Healing. *Wounds.* 2020 Jul;32(7):195-207.
84. Lichota A, Gwozdzinski L, Gwozdzinski K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *Eur J Med Chem.* 2019 Aug 15;176:68-91. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.04.075.
85. Zaragozá C, Álvarez-Mon MÁ, Zaragozá F, Villaescusa L. Flavonoids: Antiplatelet Effect as Inhibitors of COX-1. *Molecules.* 2022 Feb 8;27(3):1146. doi: 10.3390/molecules27031146.

86. Jones VC, Birrell MA, Maher SA, Griffiths M, Grace M, O'Donnell VB, Clark SR, Belvisi MG. Role of EP2 and EP4 receptors in airway microvascular leak induced by prostaglandin E2. *Br J Pharmacol*. 2016 Mar;173(6):992-1004. doi: 10.1111/bph.13400.
87. Balykina A, Naida L, Kirkgöz K, Nikolaev VO, Fock E, Belyakov M, et al. Antiplatelet Effects of Flavonoid Aglycones Are Mediated by Activation of Cyclic Nucleotide-Dependent Protein Kinases. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 29;25(9):4864. doi: 10.3390/ijms25094864.
88. Zaragoza C, Monserrat J, Mantecón C, Villaescusa L, Zaragoza F, Álvarez-Mon M. Antiplatelet activity of flavonoid and coumarin drugs. *Vascul Pharmacol*. 2016 Dec;87:139-149. doi: 10.1016/j.vph.2016.09.002.
89. Zaragoza C, Villaescusa L, Monserrat J, Zaragoza F, Álvarez-Mon M. Potential Therapeutic Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Dihydroflavones, Flavones, and Flavonols. *Molecules*. 2020 Feb 24;25(4):1017. doi: 10.3390/molecules25041017.
90. Wang H, Li X, Liu C, Huang S, Liang C, Zhang M. Effects of Oral Antiplatelet Agents and Tirofiban on Functional Outcomes of Patients with Non-Disabling Minor Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Aug;29(8):104829. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104829.
91. Mahmood H, Siddique I, McKechnie A. Antiplatelet drugs: a review of pharmacology and the perioperative management of patients in oral and maxillofacial surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020 Jan;102(1):9-13. doi: 10.1308/rcsann.2019.0154.
92. Chagas MDSS, Behrens MD, Moragas-Tellis CJ, Penedo GXM, Silva AR, Gonçalves-de-Albuquerque CF. Flavonols and Flavones as Potential anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antibacterial Compounds. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Sep 6;2022:9966750. doi: 10.1155/2022/9966750.
93. Su T, Shen H, He M, Yang S, Gong X, Huang C, et al. Quercetin promotes the proportion and maturation of NK cells by binding to MYH9 and

improves cognitive functions in aged mice. *Immun Ageing*. 2024 May 10;21(1):29. doi: 10.1186/s12979-024-00436-1.

94. Wang C, Qu Z, Kong L, Xu L, Zhang M, Liu J, Yang Z. RETRACTED: Quercetin ameliorates lipopolysaccharide-caused inflammatory damage via down-regulation of miR-221 in WI-38 cells. *Exp Mol Pathol*. 2019 Jun;108:1-8. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.03.002.

95. Kumar M, Kasala ER, Bodduluru LN, Kumar V, Lahkar M. Molecular and biochemical evidence on the protective effects of quercetin in isoproterenol-induced acute myocardial injury in rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2017 Jan;31(1):1-8. doi: 10.1002/jbt.21832.

96. Bradic J, Petrovic A, Kocovic A, Mitrovic S, Jakovljevic V, Lazarevic N, Bolevich S, Simanic I. Hypotensive and Cardioprotective Potential of Yellow Bedstraw Extract-Based Oral Liquid in Spontaneously Hypertensive Rats. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 30;25(15):8346. doi: 10.3390/ijms25158346.

97. Gál R, Halmosi R, Gallyas F Jr, Tschida M, Mutirangura P, Tóth K, Alexy T, Czopf L. Resveratrol and beyond: The Effect of Natural Polyphenols on the Cardiovascular System: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2023 Oct 25;11(11):2888. doi: 10.3390/biomedicines11112888.

98. Shen C, Chen Q, Chen S, Lin Y. Mechanism of Danggui Buxue decoction in the treatment of myocardial infarction based on network pharmacology and experimental identification. *Heliyon*. 2024 Apr 9;10(8):e29360. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29360.

99. Shanmugasundaram D, Roza JM. Assessment of anti-inflammatory and antioxidant activity of quercetin-rutin blend (SophorOx™) - an invitro cell based assay. *J Complement Integr Med*. 2022 Feb 18;19(3):637-644. doi: 10.1515/jcim-2021-0568.

100. Wang J, Smeath E, Lim HY, Nandurkar H, Kok HK, Ho P. Current challenges in the prevention and management of post-thrombotic syndrome-towards improved prevention. *Int J Hematol*. 2023 Nov;118(5):547-567. doi: 10.1007/s12185-023-03651-6.

101. Reyes-Farias M, Carrasco-Pozo C. The Anti-Cancer Effect of Quercetin: Molecular Implications in Cancer Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 28;20(13):3177. doi: 10.3390/ijms20133177.
102. Huang X, Chu Y, Ren H, Pang X. Antioxidation Function of EGCG by Activating Nrf2/HO-1 Pathway in Mice with Coronary Heart Disease. *Contrast Media Mol Imaging.* 2022 Jul 11;2022:8639139. doi: 10.1155/2022/8639139.
103. Shi J, Zhang M, Zhang L, Deng H. Epigallocatechin-3-gallate attenuates microcystin-LR-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells through activation of the NRF2/HO-1 pathway. *Environ Pollut.* 2018 Aug;239:466-472. doi: 10.1016/j.envpol.2018.04.038.
104. Barreca MM, Raimondo S, Conigliaro A, Siragusa S, Napolitano M, Alessandro R, Corrado C. The Combination of Natural Compounds Escin-Bromelain-Ginkgo Biloba-Sage Miltiorrhiza (EBGS) Reduces Platelet Adhesion to TNF α -Activated Vascular Endothelium through FAK Signaling. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 26;25(17):9252. doi: 10.3390/ijms25179252.
105. Bakogiannis C, Sachse M, Stamatelopoulos K, Stellos K. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine.* 2019 Oct;122:154157. doi: 10.1016/j.cyto.2017.09.013.
106. Ungureanu AR, Ozon EA, Musuc AM, Anastasescu M, Atkinson I, Mitran RA, et al. Preparation and Preliminary Analysis of Several Nanoformulations Based on Plant Extracts and Biodegradable Polymers as a Possible Application for Chronic Venous Disease Therapy. *Polymers (Basel).* 2024 May 10;16(10):1362. doi: 10.3390/polym16101362.
107. Wang X, Ma Y, Xu Q, Shikov AN, Pozharitskaya ON, Flisyuk EV, et al. Flavonoids and saponins: What have we got or missed? *Phytomedicine.* 2023 Jan;109:154580. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154580.
108. Olas B, Urbańska K, Bryś M. Saponins as Modulators of the Blood Coagulation System and Perspectives Regarding Their Use in the Prevention of Venous Thromboembolic Incidents. *Molecules.* 2020 Nov 6;25(21):5171. doi: 10.3390/molecules25215171.

109. Liu MY, Liu F, Gao YL, Yin JN, Yan WQ, Liu JG, Li HJ. Pharmacological activities of ginsenoside Rg5 (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Aug;22(2):840. doi: 10.3892/etm.2021.10272.
110. Chen Z, Wang G, Xie X, Liu H, Liao J, Shi H, et al. Ginsenoside Rg5 allosterically interacts with P2RY12 and ameliorates deep venous thrombosis by counteracting neutrophil NETosis and inflammatory response. *Front Immunol*. 2022 Aug 12;13:918476. doi: 10.3389/fimmu.2022.918476.
111. Žitek Makoter T, Knez Marevci M, Knez Ž. Ellagitannin Content in Extracts of the Chestnut Wood *Aesculus*. *Molecules*. 2024 Aug 25;29(17):4015. doi: 10.3390/molecules29174015.
112. Zhu H, Duan Y, Yang Y, Chen E, Huang H, Wang X, Zhou J. Sodium aescinate induces renal toxicity by promoting Nrf2/GPX4-mediated ferroptosis. *Chem Biol Interact*. 2024 Mar 1;391:110892. doi: 10.1016/j.cbi.2024.110892.
113. Zhang P, Yu L, Cao H, Ruan J, Li F, Wu L, Zhang Y, Wang T. Potential Anti-Inflammatory Constituents from *Aesculus wilsonii* Seeds. *Molecules*. 2024 Mar 3;29(5):1136. doi: 10.3390/molecules29051136.
114. Zhu K, Zhu X, Liu S, Yu J, Wu S, Hei M. Glycyrrhizin Attenuates Hypoxic-Ischemic Brain Damage by Inhibiting Ferroptosis and Neuroinflammation in Neonatal Rats via the HMGB1/GPX4 Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Apr 7;2022:8438528. doi: 10.1155/2022/8438528.
115. Liu J, Ma B, Hao G, Su D, Wang T, Ding Z, Guo X. Glycyrrhizin inhibits LPS-induced inflammatory responses in goat ruminal epithelial cells in vitro. *BMC Mol Cell Biol*. 2023 Sep 19;24(1):28. doi: 10.1186/s12860-023-00489-y.
116. Zuo Z, He L, Duan X, Peng Z, Han J. Glycyrrhizic acid exhibits strong anticancer activity in colorectal cancer cells via SIRT3 inhibition. *Bioengineered*. 2022 Feb;13(2):2720-2731. doi: 10.1080/21655979.2021.2001925.
117. Zuo J, Meng T, Wang Y, Tang W. A Review of the Antiviral Activities of Glycyrrhizic Acid, Glycyrrhetic Acid and Glycyrrhetic Acid

Monoglucuronide. *Pharmaceuticals* (Basel). 2023 Apr 23;16(5):641. doi: 10.3390/ph16050641.

118. Huang J, Chen G, Wang J, Liu S, Su J. Platycodin D regulates high glucose-induced ferroptosis of HK-2 cells through glutathione peroxidase 4 (GPX4). *Bioengineered*. 2022 Mar;13(3):6627-6637. doi: 10.1080/21655979.2022.2045834.

119. Ataei L, Giannaki CD, Petrou C, Aphasimis G. Effect of *Tribulus terrestris* L. supplementation on Exercise-Induced Oxidative Stress and Delayed Onset Muscle Soreness Markers: A Pilot Study. *J Diet Suppl*. 2023;20(6):811-831. doi: 10.1080/19390211.2022.2120147.

120. Charalambous D, Christoforou M, Christou K, Christou M, Ververis A, Andreou M, et al. Saponin and Phenolic Composition and Assessment of Biological Activities of *Saponaria officinalis* L. Root Extracts. *Plants* (Basel). 2024 Jul 19;13(14):1982. doi: 10.3390/plants13141982.

121. Takahashi N, Iguchi T, Kuroda M, Mishima M, Mimaki Y. Novel Oleanane-Type Triterpene Glycosides from the *Saponaria officinalis* L. Seeds and Apoptosis-Inducing Activity via Mitochondria. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 12;23(4):2047. doi: 10.3390/ijms23042047.

122. Yu GR, Lim DW, Karunarathne WAHM, Kim GY, Kim H, Kim JE, Park WH. A non-polar fraction of *Saponaria officinalis* L. acted as a TLR4/MD2 complex antagonist and inhibited TLR4/MyD88 signaling in vitro and in vivo. *FASEB J*. 2022 Jul;36(7):e22387. doi: 10.1096/fj.202200018RR.

123. Jo S, El-Demerdash A, Owen C, Srivastava V, Wu D, Kikuchi S, et al. Unlocking saponin biosynthesis in soapwort. *Nat Chem Biol*. 2024 Jul 23. doi: 10.1038/s41589-024-01681-7.

124. Thakur M, Jerz G, Tuwalska D, Gilabert-Oriol R, Wybraniec S, Winterhalter P, Fuchs H, Weng A. High-speed countercurrent chromatographic recovery and off-line electrospray ionization mass spectrometry profiling of bisdesmodic saponins from *Saponaria officinalis* possessing synergistic toxicity enhancing properties on targeted antitumor toxins. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2014 Apr 1;955-956:1-9. doi: 10.1016/j.jchromb.2014.02.008.

125. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). За ред. О.В. Стефанова. Київ: Авіцена. 2002. 527 с.
126. Andersen ML, Winter LMF. Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns. *An Acad Bras Cienc.* 2019;91(suppl 1):e20170238. doi: 10.1590/0001-3765201720170238.
127. Mota-Rojas D, Olmos-Hernández A, Verduzco-Mendoza A, Lecona-Butrón H, Martínez-Burnes J, Mora-Medina P, Gómez-Prado J, Orihuela A. Infrared thermal imaging associated with pain in laboratory animals. *Exp Anim.* 2021 Feb 6;70(1):1-12. doi: 10.1538/expanim.20-0052.
128. Посібник до лабораторних і семінарських занять з біологічної хімії : Навч. метод. Посібник для вузів / Вороніна Л.М., Десенко В.Ф., Кравченко В.М., Сахарова Т.С.// Під. ред. Десенко В.Ф. – Х.: Основа,1996. 432 с.
129. Цубанова Н.А. Корекція дискоординації системи ПОЛ-АОС та порушень ліпідного профілю венотропіном на тлі тромбофлебіту. *Кровообіг та гемостаз.*-№ 1.- 2005.- С.67-71.
130. Maloshtan L. M., Artemova K. O., Borodina N. V., Kukhtenko A. S. Study of pharmacological activity of dry extract of Sakhalin willow shoots against the background of experimental thrombophlebitis. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* № 4(44), 2023. P. 97-103.
131. Клінічна біохімія / Д. П. Бойків, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків та ін. ; за ред. О. Я. Склярва. – К. : Медицина, 2006.– 432 с.
132. Кондратюк А. С., Гиненко Т. В. Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові турбідиметричним методом з використанням анцистрону. *Фізика живого.* Т. 18, № 1, 2010. С. 160-163.
133. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабіч П. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях із використанням Excel. 2-е вид., перероб. и доп. Київ : МОРІОН, 2001. 408 с.
134. Марчишин С.М., Застрижна М.Л., Цубанова Н.А. та ін. Патент на корисну модель UA 156506. Спосіб одержання фармакологічно активної субстанції з мембраностабілізуювальною дією. МПК (2024.01) А61К 36/36

(2006.01) A61K 31/045 (2006.01) B01D 11/00. 03.07.2024, Бюл.№ 27. 5с/
<https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1807454/>

135. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. In: CLSI Supplement M100. 32th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.

136. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*. 2019 Mar 21;24(6):1123. doi: 10.3390/molecules24061123.

137. Hosseini A, Razavi BM, Banach M, Hosseinzadeh H. Quercetin and metabolic syndrome: A review. *Phytother Res*. 2021 Oct;35(10):5352-5364. doi: 10.1002/ptr.7144.

138. Di Petrillo A, Orrù G, Fais A, Fantini MC. Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review. *Phytother Res*. 2022 Jan;36(1):266-278. doi: 10.1002/ptr.7309.

139. Magar RT, Sohng JK. A Review on Structure, Modifications and Structure-Activity Relation of Quercetin and Its Derivatives. *J Microbiol Biotechnol*. 2020 Jan 28;30(1):11-20. doi: 10.4014/jmb.1907.07003.

140. Schmaier A. A., Ambesh P., Campia U. Venous Thromboembolism and Cancer. *Curr. Cardiol. Rep*. 2018. Vol. 20 (10). P. 89.

141. Nordman S., Dumont J. Wirkunder von Venosen Stanung and der Ratte // *Swiss. Med*. 1984. -Vol.6.- № 40. -P. 63-66.

142. Zhang R, Ni L, Di X, Wang X, Ma B, Niu S, Liu C. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of venous thromboembolic events in novel coronavirus disease-2019 patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Mar;9(2):289-298.e5. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.11.023.

143. Застрижна М. Л., Волощук Н. І., Цубанова Н. А. Вивчення антиексудативної дії екстракту трави *Saponaria Officinalis* L за умов зимозанового набряку, XX Наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2023», 21-22 квітня 2023 р., Вінниця 2023, с. 601-602.

144. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., Застрижна М. Л. (2026). Дослідження антиексудативної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* l за умов запалення різного генезу. Перспективи та інновації науки (Серія “Педагогіки”, серія “Психології”, серія “Медицини”), 1(59), 2816–2824. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1\(59\)-2816-2824](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2816-2824)

145. Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Застрижна М. Л. Вивчення проти-запальної активності екстракту трави *Saponaria officinalis* L. Мат. науково-практичної Internet конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy»: (25-26 жовт. 2023 р., м. Харків) / ред. : О.Ф. Пімінова та ін. – Х. : НФаУ, 2023. –С. 209

146. Tsubanova N. A., Voloshchuk N. I., Zastryzhna M. L. Study of the effect of *Saponaria officinalis* herb extract on histological changes in the marginal vein of the ear under conditions of experimental thrombophlebitis. Reports of Morphology. 2025. Vol. 31, № 1. P. 12–21. DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(1\)-02](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-02)

147. Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Застрижна М. Л. Дослідження впливу екстракту трави *saponaria officinalis* на показники згортання крові. Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнар. уч. «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку», 9–12 квітня 2024, Одеса. С. 266-267.

148. Цубанова Н.А., Волощук Н.І., Застрижна М. Л. Вивчення впливу екстракту трави *Saponaria Officinalis* на показники згортання крові за умов експериментального тромбофлебиту, Матер. міжн. наук.-практ. конф. “Експериментальна та клінічна фармакологія”, присв. 100-річчю кафедри фармакології НФаУ, 23-24 жовтня 2024 р., Харків 2024. С. 124-126.

149. Застрижна М. Л. Дослідження впливу екстракту трави мильнянки лікарської на коагуляційний гемостаз за умов експериментального тромбофлебиту, Proceedings of IV Intern. Scientific and practical conference “Scientific research: modern challenges and Future prospects” 18-20 November 2024. Munich, Germany. С. 67-68.

150. Цубанова Н. А., Застрижна М. Л. Антиоксидантна активність як основа фармакологічної дії рослинних лікарських засобів для нормалізації метаболічних порушень. Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. “Фітофармакологія нирок, печінки та обміну речовин”: (19-20 травня 2022 року) Х. НфаУ, 2022. С. 84-85.

151. Zhao M, Yang Y, Li J, Lu M, Wu Y. Silencing of OIP5-AS1 Protects Endothelial Cells From ox-LDL-Triggered Injury by Regulating KLF5 Expression via Sponging miR-135a-5p. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Mar 12;8:596506. doi: 10.3389/fcvm.2021.596506.

152. Zahl SM, Mack JA, Rossant C, Squier W, Wester K. Thrombosis is not a marker of bridging vein rupture in infants with alleged abusive head trauma. *Acta Paediatr.* 2021 Oct;110(10):2686-2694. doi: 10.1111/apa.15908.

153. Xu J, Xu X, Tian J, Huang M, Xia Z, Luo X, et al. Comparison of day surgery between varicose veins with and without superficial venous thrombosis below knee: a propensity score-matched analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023 Aug 3;23(1):387. doi: 10.1186/s12872-023-03398-2.

154. Yuan J, Che S, Zhang L, Ruan Z. Reparative Effects of Ethanol-Induced Intestinal Barrier Injury by Flavonoid Luteolin via MAPK/NF- κ B/MLCK and Nrf2 Signaling Pathways. *J Agric Food Chem.* 2021 Apr 14;69(14):4101-4110

155. Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Застрижна М. Л. Вивчення репаративної дії екстракту трави *Saponaria Officinalis* на моделі лінійних різаних ран, Матеріали наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю “Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації”, 29-30 жовтня 2024 р., Харків 2024. С. 277 [154].

156. Tsubanova N. A., Voloshchuk N. I, Zastryzhna M. L. Phlebotective effect of *Saponaria officinalis* herbs extract under conditions of experimental venostasis. / Вісник Вінницького національного медичного університету, 2024, Т. 28, №1., С.29-34 [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical2024-28\(1\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical2024-28(1)-05)

157. Raffetto J.D., Ligi D., Maniscalco R., Khalil R.A, Mannello F. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology,

Clinical Consequences, and Treatment. *J Clin Med*. 2020 Dec 24;10(1):29. doi: 10.3390/jcm10010029.

158. Jameson L, Fauci A, Kasper D et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 20th ed. McGraw-Hill Medical Publ. Division, 2018

159. Patel SK, Surowiec SM. Venous Insufficiency. 2024 Feb 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 28613694

160. Hu H, Hu L, Deng Z, Jiang Q. A prognostic nomogram for recurrence survival in post-surgical patients with varicose veins of the lower extremities. *Sci Rep*. 2024 Mar 6;14(1):5486. doi: 10.1038/s41598-024-55812-0.

161. Mansilha A, Sousa J. Benefits of venoactive drug therapy in surgical or endovenous treatment for varicose veins: a systematic review. *Int Angiol*. 2019 Aug;38(4):291-298. doi: 10.23736/S0392-9590.19.04216-0.

162. Porter M. A case study of venous leg ulceration. *British Journal of Community Nursing*. 2018 Sep 1;23(Sup9):S30-6.

163. Zaragoza C, Monserrat J, Mantecón C, Villaescusa L, Álvarez-Mon MÁ, Zaragoza F, Álvarez-Mon M. Binding and antiplatelet activity of quercetin, rutin, diosmetin, and diosmin flavonoids. *Biomed Pharmacother*. 2021 Sep;141:111867. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111867.

164. Nethengwe M, Kerebba N, Okaiyeto K, Opuwari CS, Oguntibeju OO. Antioxidant, Anti-Diabetic, and Anti-Inflammation Activity of *Garcinia livingstonei* Aqueous Leaf Extract: A Preliminary Study. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 10;25(6):3184. doi: 10.3390/ijms25063184.

165. Tomou EM, Papakyriakopoulou P, Saitani EM, Valsami G, Pippa N, Skaltsa H. Recent Advances in Nanoformulations for Quercetin Delivery. *Pharmaceutics*. 2023 Jun 5;15(6):1656. doi: 10.3390/pharmaceutics15061656.

166. Kubatka P, Mazurakova A, Koklesova L, Samec M, Sokol J, Samuel SM, et al. Antithrombotic and antiplatelet effects of plant-derived compounds: a great utility potential for primary, secondary, and tertiary care in the framework of

3P medicine. EPMA J. 2022 Aug 15;13(3):407-431. doi: 10.1007/s13167-022-00293-2.

167. Zieliński A, Jasińska-Sumińska K, Bręborowicz A, Kowalska K, Zabel M, Wysocka T, et al. Changes of the serum properties and its effect on the endothelial cells restoration in patients with chronic venous disease treated with sulodexide. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2024 Sep;12(5):101941. doi: 10.1016/j.jvsv.2024.101941.

168. Zhao N, Guo H, Zhang Y, Hu X, He JN, Wang D, Huang W, Gan H, Pang PF. Comparison of endovenous microwave ablation versus radiofrequency ablation for lower limb varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2024 Jan;12(1):101662. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.03.022.

169. Марчишин С.М., Будняк Л.І., Слободянюк Л.В., Костишин Л.В. Встановлення оптимального режиму екстрагування сапонінів та поліфенолів з трави Мильнянки лікарської методом дисперсійного аналізу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023. № 1. С.128 -135.

170. Chandra, S., Rawat, D.S., Bhatt, A.. Phytochemistry and pharmacological activities of *Saponaria officinalis* L.: A review. *Notulae Scientia Biologicae*, 2021. №13(1), P. 10809

171. Sengul M, Ercisli S, Yildiz H, Gungor N, Kavaz A, Cetin B. Antioxidant, Antimicrobial Activity and Total Phenolic Content within the Aerial Parts of *Artemisia absinthum*, *Artemisia santonicum* and *Saponaria officinalis*. *Iran J Pharm Res*. 2011 Winter;10(1):49-56. PMID: 24363680; PMCID: PMC3869595

172. Han J, Wang S, Yang B, Wang Q, Kuang H. Luteolin: A promising multifunctional natural flavonoid for human diseases. *Phytother Res*. 2024 Jul;38(7):3417-3443. doi: 10.1002/ptr.8217.

173. Ziadlou R, Barbero A, Martin I, Wang X, Qin L, Alini M, Grad S. Anti-Inflammatory and Chondroprotective Effects of Vanillic Acid and Epimedin C in Human Osteoarthritic Chondrocytes. *Biomolecules*. 2020 Jun 19;10(6):932. doi: 10.3390/biom10060932.

174. Zhu L, Zhang H, Zhang X, Xia L, Zhang J. Research progress on antiseptic effect of apigenin and its mechanism of action. *Heliyon*. 2023 Nov 15;9(11):e22290. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22290.

175. Zhong X, Huang R, Chen X, Lei Y. A Review on the Pharmacological Aspects of Engeletin as Natural Compound. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Dec 23;17:3833-3843. doi: 10.2147/DDDT.S437703.

176. Zhao WM, Wang ZJ, Shi R, Zhu Y, Li XL, Wang DG. Analysis of the potential biological mechanisms of diosmin against renal fibrosis based on network pharmacology and molecular docking approach. *BMC Complement Med Ther*. 2023 May 13;23(1):157. doi: 10.1186/s12906-023-03976-z.

177. Wang L, Zhao YL, Liu NN, Zhu XS, Liu QQ, Mei HY, et al. Epithelial HO-1/STAT3 affords the protection of subanesthetic isoflurane against zymosan-induced lung injury in mice. *Oncotarget*. 2017 Jun 22;8(33):54889-54903. doi: 10.18632/oncotarget.18605.

178. Torres-Rêgo M, Aquino-Vital AKS, Cavalcanti FF, Rocha EEA, Daniele-Silva A, Furtado AA, et al. Phytochemical analysis and preclinical toxicological, antioxidant, and anti-inflammatory evaluation of hydroethanol extract from the roots of *Harpalyce brasiliensis* Benth (Leguminosae). *J Ethnopharmacol*. 2022 Aug 10;294:115364. doi: 10.1016/j.jep.2022.115364.

179. Teixeira FM, Coelho MN, José-Chagas FDN, Malvar DDC, Kanashiro A, Cunha FQ, et al. Oral treatments with a flavonoid-enriched fraction from *Cecropia hololeuca* and with rutin reduce articular pain and inflammation in murine zymosan-induced arthritis. *J Ethnopharmacol*. 2020 Oct 5;260:112841. doi: 10.1016/j.jep.2020.112841.

180. Stefanucci A, Scioli G, Marinaccio L, Zengin G, Locatelli M, Tartaglia A, et al. A Comparative Study on Phytochemical Fingerprint of Two Diverse *Phaseolus vulgaris* var. Tondino del Tavo and Cannellino Bio Extracts. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jul 28;11(8):1474. doi: 10.3390/antiox11081474.

181. Lim-Paik C, Zeng Q, Beyea R, Boohaker R, Wang P. Improving Cytotoxicity of Saporin with Saponin SO1406 Isolated from the Roots

of *Saponaria officinalis*. *Biomedicines*. 2026 Mar 11;14(3):626. doi: 10.3390/biomedicines14030626.

182. Matsumoto S, Ibrahim R, Grégoire JC, L'Allier PL, Pressacco J, Tardif JC, Budoff MJ. Effect of treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (atreleuton) on coronary plaque progression: a serial CT angiography study. *Clin Cardiol*. 2017 Apr;40(4):210-215. doi: 10.1002/clc.22646.

183. Varricchi G, Loffredo S, Borriello F, Pecoraro A, Rivellese F, Genovese A, Spadaro G, Marone G. Superantigenic Activation of Human Cardiac Mast Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 12;20(8):1828. doi: 10.3390/ijms20081828.

184. Marone G, Rossi FW, Pecoraro A, Pucino V, Criscuolo G, Paulis A, Spadaro G, Marone G, Varricchi G. HIV gp120 Induces the Release of Proinflammatory, Angiogenic, and Lymphangiogenic Factors from Human Lung Mast Cells. *Vaccines (Basel)*. 2020 May 3;8(2):208. doi: 10.3390/vaccines8020208.

185. Zhao Y, He X, Wang H, Wang H, Shi Z, Zhu S, Cui Z. Polyphenol-Enriched Extract of Lacquer Sap Used as a Dentine Primer with Benefits of Improving Collagen Cross-Linking and Antibacterial Functions. *ACS Biomater Sci Eng*. 2022 Sep 12;8(9):3741-3753. doi: 10.1021/acsbomaterials.1c01287.

186. Zhongyin Z, Wei W, Juan X, Guohua F. Epigallocatechin Gallate Relieved PM2.5-Induced Lung Fibrosis by Inhibiting Oxidative Damage and Epithelial-Mesenchymal Transition through AKT/mTOR Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Jun 6;2022:7291774. doi: 10.1155/2022/7291774.

187. Zymone K, Benetis R, Trumbeckas D, Baseviciene I, Trumbeckaite S. Different Effects of Quercetin Glycosides and Quercetin on Kidney Mitochondrial Function-Uncoupling, Cytochrome C Reducing and Antioxidant Activity. *Molecules*. 2022 Sep 27;27(19):6377. doi: 10.3390/molecules27196377.

188. Zwolak I. Epigallocatechin Gallate for Management of Heavy Metal-Induced Oxidative Stress: Mechanisms of Action, Efficacy, and Concerns. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 14;22(8):4027. doi: 10.3390/ijms22084027.

189. Panka BA, de Grooth HJ, Spoelstra-de Man AM, Looney MR, Tuinman PR. Prevention or Treatment of Ards With Aspirin: A Review of Preclinical Models

and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Shock*. 2017 Jan;47(1):13-21. doi: 10.1097/SHK.0000000000000745.

190. Giménez-Bastida JA, González-Sarriás A, Laparra-Llopis JM, Schneider C, Espín JC. Targeting Mammalian 5-Lipoxygenase by Dietary Phenolics as an Anti-Inflammatory Mechanism: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 25;22(15):7937. doi: 10.3390/ijms22157937.

191. Xiao L, Feng X, Zhang H, Zhong L, Song X, Wang F. Efficacy of oral treprostinil for treating pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2024 Sep;20(3):258-263. doi: 10.5114/aic.2024.143558.

192. Vietto V, Franco JV, Saenz V, Cytryn D, Chas J, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 10;1(1):CD006544. doi: 10.1002/14651858.CD006544.pub3.

193. Suryavanshi S. V., Yogesh A. K. "Toxicity of Escin-Triterpene Saponins from Aesculus." *Toxicological & Environmental Chemistry*. 2021. № 104 (1): 141–48. doi:10.1080/02772248.2021.1996577.

194. Shi C, Ye J, Xu R, Jin W, Xu S, Teng F, Lin N. Effect of the vancomycin minimum inhibitory concentration on clinical outcomes in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Jan 15;11(1):e040675. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040675.

195. McKerrow Johnson I, Shatzel J, Olson S, Kohl T, Hamilton A, DeLoughery TG. Travel-Associated Venous Thromboembolism. *Wilderness Environ Med*. 2022 Jun;33(2):169-178. doi: 10.1016/j.wem.2022.02.004.

196. Fusaro L, Di Bella S, Martingano P, Crocè LS, Giuffrè M. Pylephlebitis: A Systematic Review on Etiology, Diagnosis, and Treatment of Infective Portal Vein Thrombosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 25;13(3):429. doi: 10.3390/diagnostics13030429.

197. Gloviczki P, Lawrence PF, Wasan SM, Meissner MH, Almeida J, Brown KR, Bush RL, Di Iorio M, Fish J, Fukaya E. The 2023 Society for Vascular

Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2024 Jan;12(1):101670. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.08.011.

198. Zia A, Russell J, Sarode R, Veeram SR, Josephs S, Malone K, Zhang S, Journeycake J. Markers of coagulation activation, inflammation and fibrinolysis as predictors of poor outcomes after pediatric venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2017 Dec;160:1-8. doi: 10.1016/j.thromres.2017.10.003.

199. Zhu Y, Lan MJ, Liang JS, Cai LY, Guo LY, Gu PP, Zeng F. Assessing Venous Thrombotic Risks in Extracorporeal Membrane Oxygenation-Supported Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024 Jan-Dec;30:10760296241279293. doi: 10.1177/10760296241279293.

200. Zaragoza C, Monserrat J, Mantecón C, Villaescusa L, Álvarez-Mon MÁ, Zaragoza F, Álvarez-Mon M. Binding and antiplatelet activity of quercetin, rutin, diosmetin, and diosmin flavonoids. *Biomed Pharmacother*. 2021 Sep;141:111867. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111867.

201. Burlec AF, Pecio Ł, Mircea C, Cioancă O, Corciovă A, Nicolescu A, Oleszek W, Hăncianu M. Chemical Profile and Antioxidant Activity of *Zinnia elegans* Jacq. Fractions. *Molecules*. 2019 Aug 13;24(16):2934. doi: 10.3390/molecules24162934.

202. Wang EJ, Wu MY, Lu JH. Ferulic Acid in Animal Models of Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Cells*. 2021 Oct 5;10(10):2653. doi: 10.3390/cells10102653.

203. Han H, Dye L, Mackie A. The impact of processing on the release and antioxidant capacity of ferulic acid from wheat: A systematic review. *Food Res Int*. 2023 Feb;164:112371. doi: 10.1016/j.foodres.2022.112371.

204. Otero C, Klagges C, Morales B, Sotomayor P, Escobar J, Fuentes JA, Moreno AA, Llancahuen FM, Arratia-Perez R, Gordillo-Fuenzalida F, Herrera M,

Martínez JL, Rodríguez-Díaz M. Anti-Inflammatory Chilean Endemic Plants. *Pharmaceutics*. 2023 Mar 10;15(3):897. doi: 10.3390/pharmaceutics15030897.

205. Benedetto N, Carlucci V, Faraone I, Lela L, Ponticelli M, Russo D, Mangieri C, Tzvetkov NT, Milella L. An Insight into *Citrus medica* Linn.: A Systematic Review on Phytochemical Profile and Biological Activities. *Plants (Basel)*. 2023 Jun 10;12(12):2267. doi: 10.3390/plants12122267.

206. Fleck JD, Betti AH, da Silva FP, Troian EA, Olivaro C, Ferreira F, Verza SG. Saponins from *Quillaja saponaria* and *Quillaja brasiliensis*: Particular Chemical Characteristics and Biological Activities. *Molecules*. 2019 Jan 4;24(1):171. doi: 10.3390/molecules24010171. PMID: 30621160; PMCID: PMC6337100.

207. Biswas T, Dwivedi UN. Plant triterpenoid saponins: biosynthesis, in vitro production, and pharmacological relevance. *Protoplasma*. 2019. №256(6): P.1463–1486.

208. Lorent JH, Quetin-Leclercq J, Mingeot-Leclercq MP. The amphiphilic nature of saponins and their effects on artificial and biological membranes and potential consequences for red blood and cancer cells. *Org Biomol Chem*. 2014; № 12(44): P. 8803–8822.

209. Gallelli L, Cione E, Wang T, Zhang L. Glucocorticoid-Like Activity of Escin: A New Mechanism for an Old Drug. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Feb 24;15:699-704. doi: 10.2147/DDDT.S297501.

210. Zhao L, Wang H, Du X. The therapeutic use of quercetin in ophthalmology: recent applications. *Biomed Pharmacother*. 2021 №137: P. 111371-111378.

211. Shabbir U, Rubab M, Daliri EB. Curcumin, Quercetin, Catechins and Metabolic Diseases: The Role of Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021. №13(1): P. 206-212.

212. Yang X, Feng Y, Liu Y. Fuzheng Jiedu Xiaoji formulation inhibits hepatocellular carcinoma progression in patients by targeting the AKT/CyclinD1/p21/p27 pathway. *Phytomedicine*. 2021 №87: P.153575-153579.

213. Nadeem M, Khalique A, Imran M,. Nutritional and therapeutic perspectives of Chia (*Salvia hispanica* L.): a review. *J Food Sci Technol.* №53(4): P.1750-1758.
214. Guglemone H.A., Agnese A.M., Montya S.C. Anticoagulant effect and action mechanism of sulphated flavonoids from *Flaveria bidentis*. *Thrombosis Researsh.* 2002; №105(2): P. 183–188.
215. Rakhmatullina A.A., Turaev R.G., Kiselev L.V. The influence of camphene derivatives on coagulation processes blood. *K. Medical Journal.* 2015; №96(3): P. 455–458.
216. Bekendam RH, Flaumenhaft R. Inhibition of Protein Disulfide Isomerase in Thrombosis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016. №119 Suppl 3: P.42-48.
217. Wróbel-Biedrawa D, Grabowska K, Galanty A, Sobolewska D, Podolak I. A Flavonoid on the Brain: Quercetin as a Potential Therapeutic Agent in Central Nervous System Disorders. *Life (Basel).* 2022 Apr 15;12(4):591. doi: 10.3390/life12040591. PMID: 35455082; PMCID: PMC9027262.
218. Zeghib W, Boudjouan F, Vasconcelos V, Lopes G. Phenolic Compounds' Occurrence in *Opuntia* Species and Their Role in the Inflammatory Process: A Review. *Molecules.* 2022 Jul 25;27(15):4763. doi: 10.3390/molecules27154763. PMID: 35897933; PMCID: PMC9330797..
219. Ulloa JH. Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) for Patients Suffering from Chronic Venous Disease: A Review of New Evidence. *Adv Ther.* 2019 Mar;36(Suppl 1):20-25. doi: 10.1007/s12325-019-0884-4.
220. Bolshakov AP, Stepanichev MY, Dobryakova YV, Spivak YS, Markevich VA. Saporin from *Saponaria officinalis* as a Tool for Experimental Research, Modeling, and Therapy in Neuroscience. *Toxins (Basel).* 2020 Aug 25;12(9):546. doi: 10.3390/toxins12090546.
221. Bai D, Kim H, Wang P. Development of semisynthetic saponin immunostimulants. *Med Chem Res.* 2024;33(8):1292-1306. doi: 10.1007/s00044-024-03227-x.

222. Wang X, Ma Y, Xu Q, Shikov AN, Pozharitskaya ON, Flisyuk EV, Liu M, Li H, Vargas-Murga L, Duez P. Flavonoids and saponins: What have we got or missed? *Phytomedicine*. 2023 Jan;109:154580. doi:10.1016/j.phymed.2022.154580.
223. Nebyu DA, Mebrahtu SG, Abdu N. Saponins and their synergistic antibacterial activity with traditional antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*: review. 2022. doi:10.32388/yo91ze
224. Charalambous D, Christoforou M, Christou K, Christou M, Ververis A, Andreou M, et al. Saponin and phenolic composition and assessment of biological activities of *Saponaria officinalis* L. root extracts. *Plants*. 2024;13(14):1982. doi:10.3390/plants13141982
225. Mala L, Lalouckova K, Skrivanova E. Bacterial skin infections in livestock and plant-based alternatives to their antibiotic treatment. *Animals*. 2021;11(8):2473. doi:10.3390/ani11082473
226. Patra AK. An overview of antimicrobial properties of different classes of phytochemicals. In: *Dietary phytochemicals and microbes*. 2012. p. 1–32. doi:10.1007/978-94-007-3926-0_1
227. Rahnama M, Fakheri BA, Mashhady MA, Saeidi S. Anti-bacterial and anti-biofilm activity of *Glycyrrhiza glabra*, *Rosmarinus officinalis* and *Saponaria officinalis* extracts on important food pathogens. *Gene Cell Tissue*. 2019;6(4). doi:10.5812/gct.96326
228. Antonelli G, Cappelli L, Cinelli P, Cuffaro R, Manca B, Nicchi S, et al. Strategies to tackle antimicrobial resistance: the example of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4943. doi:10.3390/ijms22094943
229. Mirghani R, Saba T, Khaliq H, Mitchell J, Do L, Chambi L, et al. Biofilms: formation, drug resistance and alternatives to conventional approaches. *AIMS Microbiol*. 2022;8(3):239–277. doi:10.3934/microbiol.2022019

230. Jubair N, Rajagopal M, Chinnappan S, Abdullah NB, Fatima A. Review on the antibacterial mechanism of plant-derived compounds against multidrug-resistant bacteria (MDR). *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:3663315. doi:10.1155/2021/3663315
231. Grzywaczyk A, Smulek W, Kaczorek E. *Saponaria officinalis* saponins as a factor increasing permeability of *Candida* yeasts' biomembrane. *World J Microbiol Biotechnol.* 2024;40(5):152. doi:10.1007/s11274-024-03961-9
232. Yu GR, Kim DH, Kim H, Lim DW. Evaluation of saponin-rich callus from *Saponaria officinalis* L. as a novel scrub material with significant exfoliating and anti-inflammatory effects. *Plants (Basel).* 2025;14(10):1535. doi:10.3390/plants14101535
233. Veda G, Talluri MR, Ganga B. Antibacterial activity of *Saponaria officinalis* and *Zanthophyllum aramatum*. *Int J Pharmacol Toxicol.* 2016;5(1):1. doi:10.14419/ijpt.v5i1.6898
234. Sengul M, Ercisli S, Yildiz H, Gungor N, Kavaz A, Cetin B. Antioxidant, antimicrobial activity and total phenolic content within the aerial parts of *Artemisia absinthum*, *Artemisia santonicum* and *Saponaria officinalis*. *Iran J Pharm Res.* 2011;10(1):49–56
235. Krychowiak-Maśnicka M, Krauze-Baranowska M, Godlewska S, Kaczyński Z, Bielicka-Giełdoń A, Grzegorzczak N, et al. Potential of silver nanoparticles in overcoming the intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to secondary metabolites from carnivorous plants. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4849. doi:10.3390/ijms22094849
236. Застрижна МЛ, Римша ОВ, Багнюк НА, Волощук НІ, Цубанова НА. Дослідження протимікробних властивостей екстракту *Saponaria officinalis* щодо музейних і клінічних штамів *S. aureus* and *E. coli*. *Перспективи та інновації науки (серія «Педагогіки», серія «Психології», серія «Медицини»)*. 2025;10(56):2543–2558. doi:10.52058/2786-4952-2025-10(56)-2543-2558

237. Цубанова НА, Волощук НІ, Застрижна МЛ. Вивчення антимікробної дії екстракту трави мильнянки лікарської. В: Матеріали наук.-практ. internet-конференції «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації»; 2025; Харків. с. 279–280

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І. & Застрижна М. Л. (2024). Флебопротекторна дія екстракту трави *Saponaria officinalis* за умов експериментального веностазу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 28(1), 29–34. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-05) (*Фахове видання України категорії Б*)

Tsubanova N.A. - концептуалізація, вироблення напрямку дослідження;
Voloshchuk N.I. – консультативна допомога в інтерпретації отриманих даних та їх систематизації, допомога при узагальненні отриманих результатів та висновків.

2. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І. & Застрижна М. Л. (2024). Дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* за умов експериментального тромбофлебиту. *Фармакологія та лікарська токсикологія.*, 18(2), 144–153. <https://doi.org/10.33250/18.02.144> (*Фахове видання України категорії Б*).

Цубанова Н.А. – розробка напрямку досліджень, допомога в формулюванні висновків;

Волощук Н.І. – допомога в роботі над літературними джерелами, узагальнення отриманих результатів.

3. Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I. & Zastrzyzhna, M. L. (2025). Study of the effect of *Saponaria officinalis* herb extract on histological changes in the marginal vein of the ear under conditions of experimental thrombophlebitis. *Reports of Morphology*, 31(1), 12–21. <https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025->

31(1)-02 (Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus, Q4)

Tsubanova N. A. – концептуалізація дослідження, написання та редагування статті, формальний аналіз та валідація.

Voloshchuk N. I. – адміністрування проекту, концептуалізація, керівництво, редагування, верифікація.

4. **Застрижна М. Л.,** Римша О. В., Багнюк Н. А., Волощук Н. І. & Цубанова Н. А. (2025). Дослідження протимікробних властивостей екстракту *Saponaria Officinalis* щодо музейних і клінічних штамів *S. aureus* and *E. coli*. *Перспективи та інновації науки (Серія “Педагогіки”, серія “Психології”, серія “Медицини”)*, 10(56), 2543–2558. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-10\(56\)-2543-2558](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-10(56)-2543-2558) (**Фахове видання України категорії Б**)

Римша О.В. – допомога в проведенні мікробіологічних досліджень, оцінці отриманих результатів;

Багнюк Н.А. – допомога в підготовці експерименту, аналізі отриманих результатів;

Волощук Н.І. – нагляд та адміністрування проекту;

Цубанова Н.А. – редагування рукопису статті.

5. Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., **Застрижна М. Л.** (2026). Дослідження антиексудативної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* l за умов запалення різного генезу. *Перспективи та інновації науки (Серія “Педагогіки”, серія “Психології”, серія “Медицини”)*, 1(59), 2816–2824. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1\(59\)-2816-2824](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2816-2824) (**Фахове видання України категорії Б**)

Цубанова Н.А. - допомога при узагальненні отриманих результатів та висновків;

Волощук Н.І. – редагування рукопису статті.

**Список наукових праць, які додатково відображають
наукові результати дисертації:**

6. Патент на корисну модель № 156506 Україна, МПК А61К36/36, А61К31/045. Спосіб одержання фармакологічно активної субстанції з мембраностабілізуючою дією / **Марчишин, С.М.**, Застрижна, М.Л., Цубанова, Н.А., Козир, Г.Р., Волощук, Н.І., Слободянюк, Л.В., Кравчук, Л.О., Міц, І.Р. заявник та патентовласник Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. - № и 202305985; заявл. 11.12.2023; опубл. 03.07.2024, Бюл. № 27/2024.

Марчишин С.М. - розробка наукової концепції, участь в розробці дизайну досліджень;

Цубанова Н.А. - участь в підготовці дослідження та обрахунку отриманих результатів;

Козир Г.Р. - підготовка матеріалу для фармакогностичних досліджень;

Волощук Н. І. – організація та проведення фармакологічних досліджень;

Слободянюк Л. В. - проведення фітохімічних досліджень;

Міц І.Р. – допомога в проведенні фітохімічних досліджень.

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

7. Цубанова Н.А., **Застрижна М.Л.** (2022). Антиоксидантна активність як основа фармакологічної дії рослинних лікарських засобів для нормалізації метаболічних порушень. *Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Фітофармакологія нирок, печінки та обміну речовин»*, Харків, 19-20 травня 2022 р. (с. 84-85). Харків: НФаУ.

Цубанова Н. А. - участь в розробці дизайну дослідження та аналізі результатів дослідження.

8. Цубанова Н.А., **Застрижна М.Л.** (2022). Застосування трави *Saponaria officinalis* L у медичній практиці. *Матеріали VI Всеукраїнської*

науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук», Тернопіль, 27-28 жовтня 2022 р. (с. 74-75). Тернопіль: ТНМУ.

Цубанова Н. А. - допомога в проведенні дослідження та аналізі отриманих результатів.

9. **Застрижна М.Л.** (2023). Вивчення антиексудативної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* L за умов зимозанового набряку. *Матеріали ХХ наукової конференції студентів та молодих учених «Перший крок в науку – 2023»*, Вінниця, 21-22 квітня 2023 р. (с. 600-601). Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

10. Цубанова Н.А., Волощук Н.І., **Застрижна М.Л.** (2023). Вивчення протизапальної активності екстракту трави *Saponaria officinalis* L. *Матеріали науково-практичної internet-конференції «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації»*, Харків. 25-26 жовтня 2023 р. (с. 209). Харків: НФаУ.

Цубанова Н. А. – розробка дизайну дослідження і інтерпретації результатів;

Волощук Н.І. – допомога в аналізі отриманих результатів.

11. Цубанова Н.А., Волощук Н.І., **Застрижна М.Л.** (2024). Дослідження впливу екстракту трави *Saponaria officinalis* на показники згортання крові. *Матеріали Всеукраїнської науково-практична конференція «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку»*, Одеса, 9-12 квітня 2024 р. (с. 266-267). Одеса.

Цубанова Н. А. – підготовка тематики дослідження, участь в постановці експерименту;

Волощук Н.І. - участь в підготовці дослідження редагування рукопису тез.

12. Цубанова Н.А., Волощук Н.І., **Застрижна М.Л.** (2024). Вивчення репаративної дії екстракту трави *Saponaria officinalis*. *Матеріали науково-практичної internet-конференції «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації»*, Харків, 29-30 жовтня 2024 р. (с. 277). Харків: НФаУ.

Цубанова Н.А. - концептуалізація дослідження та редагування рукопису тез;

Волощук Н.І. - участь в підготовці дослідження та обрахунку отриманих результатів.

13. **Zastryzhna M.L.** (2024). Effect of *Saponaria officinalis* extract on coagulation hemostasis under experimental thrombophlebitis. *Proceedings of IV Intern. scientific conf. "Scientific Research: Modern Challenges and Future Prospects"*. Munich, 18-20 November 2024. (pp. 67-68). Munich.

14. Цубанова Н.А., Волощук Н.І., Застрижна М.Л. (2025). Вивчення антимікробної дії екстракту трави мильнянки лікарської. *Матеріали науково-практичної internet-конференції «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації»*, Харків, 28 жовтня 2025 р. (с. 279-280). Харків: НФаУ.

Цубанова Н. А. - концептуалізація дослідження та обрахунку отриманих результатів;

Волощук Н.І. - участь в підготовці дослідження редагування рукопису тез.

Апробація результатів дисертації:

- Міжнародна науково-практична конференція «Фітофармакологія нирок, печінки та обміну речовин» (м. Харків, 19-20 травня 2022 р.) – *публікація тез*;
- VI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р.) – *публікація тез*;
- XX наукова конференція студентів та молодих учених «Перший крок в науку – 2023» (м. Вінниця 2023 р.) – виступ, *публікація тез*;
- Науково-практична internet-конференція «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації» (м. Харків, 2023р.) – *публікація тез*.

- Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» (м. Одеса, 2024 р.) – *публікація тез*;
- Науково-практична internet-конференція «Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy» (м. Харків, 2024 р.) – *публікація тез*;
- IV International scientific conference “Scientific research: modern challenges and future prospects” (Munich, 2024 р.) – *публікація тез*;
- Науково-практична internet-конференція «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації» (м. Харків, 2025 р.) – *публікація тез*.

ДОДАТОК Б

АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України
засл. діяч науки і техніки України,
д.біол.н. проф. КЛІЩ Р.М.



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* L.»
 2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірантка Застрижна Марта Львівна.
 3. **Джерела інформації:**
 - Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Zastryzhna, M. L. (2024). Phleboprotective effect of *Saponaria officinalis* herbs extract under conditions of experimental venostasis. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 28(1), 29–34. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-05).
 - Цубанова, Н. А., Волошук, Н. І., Застрижна М. Л. (2024). Дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* за умов експериментального тромбофлебіту. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 18(2), 144–153. <https://doi.org/10.33250/18.02.144>.
 - Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Zastryzhna, M. L. (2025). Study of the effect of *Saponaria officinalis* herb extract on histological changes in the marginal vein of the ear under conditions of experimental thrombophlebitis. *Reports of Morphology*, 31(1), 12–21. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(1\)-02](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-02)
 4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського з 2024-2025 навчального року.
 5. **Результат впровадження:** Встановлені дисертанткою наукові положення містять результати експериментального дослідження, що дозволяє розширити наукові уявлення про фармакологічні і токсикологічні властивості, механізми дії нової фармацевтичної композиції на основі густого екстракту трави мильнянки лікарської, зокрема, виразну флебопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, репаративну та протимікробну дію а також перспективи його використання для лікування хронічної венозної недостатності
 6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, протокол № 11 від „21” жовтня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри фармакогнозії
з медичною ботанікою
д.фарм.н., проф.

Світлана МАРЧИШИН

«Затверджую»

Директор ННЦ

«Інститут біології та медицини»

Київського національного
університету імені Тараса Шевченка

Дмитро ЛУКАШОВ

13 грудня 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* L.»
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірантка Застрижна Марта Львівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Zastrzhna, M. L. (2024). Phleboprotective effect of *Saponaria officinalis* herbs extract under conditions of experimental venostasis. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 28(1), 29–34. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-05).
 - Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., Застрижна М. Л. (2024). Дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* за умов експериментального тромбофлебіту. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 18(2), 144–153. <https://doi.org/10.33250/18.02.144>.
 - Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Zastrzhna, M. L. (2025). Study of the effect of *Saponaria officinalis* herb extract on histological changes in the marginal vein of the ear under conditions of experimental thrombophlebitis. *Reports of Morphology*, 31(1), 12–21. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(1\)-02](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-02)
4. **4. Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри технології медичної діагностики та лікування ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського Національного університету ім. Тараса Шевченка з „15” грудня 2025 р.
5. **Результат впровадження:** Встановлені дисертанткою наукові положення містять результати експериментального дослідження, що дозволяє розширити наукові уявлення про фармакологічні і токсикологічні властивості, механізми дії нової фармацевтичної композиції на основі густого екстракту трави мильнянки

лікарської, зокрема, виразну флебопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, репаративну та протимікробну дію а також перспективи його використання для лікування хронічної венозної недостатності

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри технології медичної діагностики та лікування ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського Національного університету ім. Тараса Шевченка протокол №4 від „12” грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри

технології медичної діагностики та лікування

ННЦ «Інститут біології та медицини»

КНУ імені Тараса Шевченка

д.мед.н., проф.



Олександр МАЄВСЬКИЙ



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
проф. Погорілий В.В.

12 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* L.»
 2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірантка Застрижна Марта Львівна.
 3. **Джерела інформації:**
 - Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Zastrizhna, M. L. (2024). Phleboprotective effect of *Saponaria officinalis* herbs extract under conditions of experimental venostasis. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 28(1), 29–34. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-05).
 - Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., Застрижна М. Л. (2024). Дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* за умов експериментального тромбофлебіту. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 18(2), 144–153. <https://doi.org/10.33250/18.02.144>.
 - Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Zastrizhna, M. L. (2025). Study of the effect of *Saponaria officinalis* herb extract on histological changes in the marginal vein of the ear under conditions of experimental thrombophlebitis. *Reports of Morphology*, 31(1), 12–21. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(1\)-02](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-02)
 4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова з грудня 2025 р.
 5. **Результат впровадження:** Встановлені дисертанткою наукові положення містять результати експериментального дослідження, що дозволяє розширити наукові уявлення про фармакологічні і токсикологічні властивості, механізми дії нової фармацевтичної композиції на основі густого екстракту трави мильнянки лікарської, зокрема, виразну флебопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, репаративну та протимікробну дію а також перспективи його використання для лікування хронічної венозної недостатності
 6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, протокол № 8 від „11” грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри клінічної фармації
та клінічної фармакології Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., доц.

Святослав СЕМЕНЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
доц. Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Назва пропозиції для впровадження:
Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* L.»
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірантка Застрижна Марта Львівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Zastryzhna, M. L. (2024). Phleboprotective effect of *Saponaria officinalis* herbs extract under conditions of experimental venostasis. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 28(1), 29–34. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-05).
 - Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., Застрижна М. Л. (2024). Дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* за умов експериментального тромбофлебіту. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 18(2), 144–153. <https://doi.org/10.33250/18.02.144>.
 - Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Zastryzhna, M. L. (2025). Study of the effect of *Saponaria officinalis* herb extract on histological changes in the marginal vein of the ear under conditions of experimental thrombophlebitis. *Reports of Morphology*. 31(1), 12–21. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(1\)-02](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-02)
4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету з «01» грудня 2025 р.
5. **Результат впровадження:** Встановлені дисертанткою наукові положення містять результати експериментального дослідження, що дозволяє розширити наукові уявлення про фармакологічні і токсикологічні властивості, механізми дії нової фармацевтичної композиції на основі густого екстракту трави мильнянки лікарської, зокрема, виразну флебопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, репаративну та протимікробну дію а також перспективи його використання для лікування хронічної венозної недостатності
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, протокол № 8 від „16” грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармакології
Буковинського державного
медичного університету
д.мед.н., проф.

Ігор ЗАМОРСЬКИЙ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи Одеського
національного університету
ім. І.І. Мечникова



проф. Івашко В.О.

29 грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* L.»
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірантка Застрижна Марта Львівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Zastryzhna, M. L. (2024). Phlebotective effect of *Saponaria officinalis* herbs extract under conditions of experimental venostasis. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 28(1), 29–34. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-05).
 - Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., Застрижна М. Л. (2024). Дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* за умов експериментального тромбофлебіту. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 18(2), 144–153. <https://doi.org/10.33250/18.02.144>.
 - Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Zastryzhna, M. L. (2025). Study of the effect of *Saponaria officinalis* herb extract on histological changes in the marginal vein of the ear under conditions of experimental thrombophlebitis. *Reports of Morphology*, 31(1), 12–21. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(1\)-02](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-02)
4. **Де і коли впроваджено:** у освітньо-науковий процес кафедри загальної та клінічної фармації Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова з грудня 2025 р.
5. **Результат впровадження:** Встановлені дисертанткою наукові положення містять результати експериментального дослідження, що дозволяє розширити наукові уявлення про фармакологічні і токсикологічні властивості, механізми дії нової фармацевтичної композиції на основі густого екстракту трави мильнянки лікарської, зокрема, виразну флебопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, репаративну та протимікробну дію а також перспективи його використання для лікування хронічної венозної недостатності
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної фармації Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова, протокол № 5 від „13” грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри загальної та клінічної фармації
Одеського національного
університету ім. І.І. Мечникова
д.мед.н., проф.

Олександр НЕФЬОДОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
КЗВО ЛОР «Львівська медична академія
імені Андрея Крупинського»,
доц. Стоколос-Ворончук О.О.

„ 08 ” січня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Результати дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* L.»
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірантка Застрижна Марта Львівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Zastryzhna, M. L. (2024). Phleboprotective effect of *Saponaria officinalis* herbs extract under conditions of experimental venostasis. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 28(1), 29–34. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-05](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-05).
 - Цубанова, Н. А., Волощук, Н. І., Застрижна М. Л. (2024). Дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* за умов експериментального тромбофлебіту. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 18(2), 144–153. <https://doi.org/10.33250/18.02.144>.
 - Tsubanova, N. A., Voloshchuk, N. I., & Zastryzhna, M. L. (2025). Study of the effect of *Saponaria officinalis* herb extract on histological changes in the marginal vein of the ear under conditions of experimental thrombophlebitis. *Reports of Morphology*, 31(1), 12–21. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(1\)-02](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-02)
4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес відділення післядипломної освіти з „5” січня 2026 р.
5. **Результат впровадження:** Встановлені дисертанткою наукові положення містять результати експериментального дослідження, що дозволяє розширити наукові уявлення про фармакологічні і токсикологічні властивості, механізми дії нової фармацевтичної композиції на основі густого екстракту трави мильнянки лікарської, зокрема, виразну флебопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, репаративну та протимікробну дію а також перспективи його використання для лікування хронічної венозної недостатності.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні відділення післядипломної освіти, протокол № 6 від „05” 01 2026 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення післядипломної освіти



Ільчишин О.В.