

О. Я. Міщенко, О. В. Андріяненко

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження протизапальної дії густих екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі гострого запалення

Мета – дослідження протизапальних властивостей новостворених екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі гострого запалення – зимозанового набряку лапи у щурів.

Матеріали та методи. Досліджено маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) трави екстракти густі: ліпофільний (хлороформний) – ЛЕМД та гідрофільний (водно-спиртовий) – ГЕМД. Для дослідження протизапальної дії ЛЕМД та ГЕМД була використана модель набряку в щурів (субплантарне уведення 2 % розчину зимозану в задню ліву кінцівку). Використано 30 білих нелінійних статевозрілих самців щурів з вихідною масою 160-180 г. Тварин розподілили на 5 груп: перша – контрольна патологія (КП), тварини якої отримували розчинник (дистильована вода); друга і третя – тварини отримували внутрішньошлунково ГЕМД та ЛЕМД у дозі 50 мг/кг; четверта та п'ята групи – тварини, відповідно, отримували внутрішньошлунково препарати порівняння гранули кверцетину в дозі 200 мг/кг і таблетки диклофенаку натрію у дозі 5 мг/кг. Протизапальну дію засобів оцінювали за пригніченням розвитку набряку кінцівки у динаміці (на 0,5, 1, 2, 3 год) порівняно з тваринами групи контрольної патології. Об'єм стопи визначали за допомогою плетизмометра (*PanLab LE7500, Spain*).

Результати та їхнє обговорення. ГЕМД виявив протизапальний ефект практично однаковий упродовж всього періоду дослідження (30,6–39,2 %), в перші 30 хв – на рівні 36,6 % ($p < 0,05$), в період простагландинової фази – 39,2 % ($p < 0,05$). Така динаміка протизапальної дії ГЕМД, ймовірно, свідчить про здатність біологічно активних речовин (БАР) цього екстракту гальмувати як вивільнення лейкотрієнів, так і простагландинів. Порівняно з іншими досліджуваними засобами ЛЕМД виявив найменшу протизапальну дію впродовж всього терміну дослідження (на рівні 14,3 %).

Висновок. Отримані результати щодо вираженості протизапальної активності ГЕМД, що була визначена в динаміці на моделі зимозанового запалення, свідчать, що в її реалізації лежить гальмівний вплив на вивільнення медіаторів запалення, зокрема лейкотрієнів і простагландинів. ЛЕМД виявив найменшу протизапальну дію впродовж всього терміну дослідження. Враховуючи вищенаведене, для подальшого дослідження був обраний ГЕМД як такий, що виявляє як анагетичну, так і протизапальну активність.

Ключові слова: протизапальна дія; маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) трави екстракт густий ліпофільний (ЛЕМД); маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) трави екстракт густий гідрофільний (ГЕМД); зимозановий набряк.

О. Ya. Mishchenko, O. V. Andriianenkov

Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study of the anti-inflammatory effect of thick extracts of *Tanacetum parthenium* L. herb on the model of acute inflammation

Aim. To study the anti-inflammatory properties of newly created extracts of *Tanacetum parthenium* (L.) on the model of acute inflammation – zymosan-induced paw edema in rats.

Materials and methods. The work investigated the thick extracts of *Tanacetum parthenium* L.: lipophilic (chloroform) – LETP and hydrophilic (hydroalcoholic) – HETP. To study the anti-inflammatory effect of LETP and HETP, a model of paw edema in rats (subplantar injection of 2 % zymosan solution into the left hind limb) was used. Thirty (30) white non-linear sexually mature male rats with an initial weight of 160-180 g were used. The animals were divided into 5 groups: the first – control pathology (CP), the animals of which received the solvent (distilled water), the second and third – animals received intragastric HETP and LETP in the dose of 50 mg/kg. The fourth and fifth groups of animals, respectively, received intragastric reference drugs – quercetin granules in the dose of 200 mg/kg and diclofenac sodium tablets in the dose of 5 mg/kg. The anti-inflammatory effect of the drugs was assessed by inhibiting the development of the limb edema in dynamics (for 0.5, 1, 2, 3 hours) compared to animals of the control pathology group. The foot volume was determined using a plethysmometer (*PanLab LE7500, Spain*).

Results. HETP showed almost the same anti-inflammatory effect throughout the entire study period (30.6–39.2 %), in the first 30 min – at the level of 36.6 % ($p < 0.05$), during the prostaglandin phase – 39.2 % ($p < 0.05$). This dynamics of the anti-inflammatory effect of HETP probably indicates the ability of the biologically active substances of the extract to inhibit both the release of leukotrienes and prostaglandins. Compared with other agents studied, LETP showed the lowest anti-inflammatory effect throughout the entire study period (at the level of 14.3 %).

Conclusions. The results obtained regarding the severity of the anti-inflammatory activity of HETP determined in the dynamics on the zymosan-induced inflammation model indicate that its implementation has the inhibitory effect

on the release of inflammatory mediators, in particular, leukotrienes and prostaglandins. LETP showed the least anti-inflammatory effect throughout the entire study period. Taking into account the above, HETP was chosen for further research as showing both analgesic and anti-inflammatory activity.

Keywords: anti-inflammatory effect; thick lipophilic extract of *Tanacetum parthenium* L. herb (LETP); thick hydrophilic extract of *Tanacetum parthenium* L. herb (HETP); zymosan-induced edema.

Вступ. Запалення, як типовий патологічний процес [1, 2], лежить в основі багатьох інфекційних та неінфекційних захворювань людини, корелює з різними розладами та хронічними захворюваннями, такими як ожиріння, цукровий діабет, рак, серцево-судинні захворювання тощо [3-5], і є патогенетичним механізмом розвитку та перебігу багатьох захворювань опорно-рухового апарату: остеоартриту, ревматоїдного артрити, болю у спині [6]. Незмінним супутником запального процесу є біль, що виникає внаслідок альгогенної дії медіаторів запалення [7-9] і значно знижує якість життя пацієнтів, що потребує ефективної фармакокорекції.

Для контролю запалення та болю і поліпшення якості життя людини використовуються численні фармакологічні засоби: стероїдні та нестероїдні протизапальні (НПЗЗ) і антицитокінові препарати, які поряд з протизапальною та анальгетичною дією виявляють низку несприятливих побічних ефектів, що ускладнює їхнє використання [10]. Відомі гастро- та гепатотоксичні ефекти НПЗЗ і здатність підвищувати ризик кардіоваскулярних та ренальних порушень [11, 12] обмежують іноді їхнє застосування й особливо за коморбідних патологій шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи, у хворих із серцево-судинними захворюваннями. Зважаючи на небажані ефекти НПЗЗ, потреба в нових протизапальних препаратах сприяє просуванню досліджень нових безпечніших, ефективних засобів з меншою кількістю побічних ефектів, зокрема з рослинних джерел [13].

Світова тенденція популяризації фітотерапії зумовлена передусім саме високою безпекою рослинних препаратів, а також більш фізіологічним втручанням у біохімічні процеси людського організму, що обумовлено подібністю структури біологічно активних речовин (БАР) рослин за своєю будовою активним речовинам організму [13]. Ще однією важливою перевагою фітозасобів є полівалентність фармакологічної дії, тобто здатність впливати на різні клітинні та молекулярні мішені [13, 14], які задіяні в розвитку патології, зокрема запалення та болю, що зумовлює їхню високу клінічну ефективність і більшу безпеку порівняно із синтетичними протизапальними препаратами, зокрема порівняно з НПЗЗ.

Перспективною лікарською рослинною сировиною з прогнозованими протизапальними та анальгетичними властивостями є маруна дівоча – *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip – багаторічна трав'яниста рослина-геліофіт роду Пижма (*Tanacetum*) родини Айстрові (*Asteraceae*). Трава маруни дівочої виявляє протизапальний, кардіотонічний, антипіретичний, спазмолітичний та антиоксидантний ефекти [15] завдяки сесквітерпеновим лактонам та фенольним сполукам [16].

Враховуючи вищенаведене, актуальним є розроблення та створення нових протизапальних засобів саме з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.)). У контексті створення стандартизованих фітопрепаратів актуальним є отримання екстрактів з рослинної сировини з використанням різних екстракторів, що дає змогу екстрагувати БАР з певними хімічними та фармакологічними властивостями.

Метою роботи було дослідження протизапальних властивостей новостворених екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.)) на моделі гострого запалення – зимозанового набряку лапи у щурів.

Матеріали та методи. У роботі були досліджені маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) трави екстракти густі: ліпофільний (хлороформний) – ЛЕМД та гідрофільний (водно-спиртовий) – ГЕМД, отримані в Національному фармацевтичному університеті під керівництвом проф. Т. М. Гонтової та стандартизовані фармакопейними методами [17, 18].

ЛЕМД являє собою в'язку масу темно-зеленого кольору зі специфічним запахом, яка розтягується у нитки і знову об'єднується у суцільну масу [17, 18].

ГЕМД являє собою темно-коричневу в'язку масу із сильним специфічним ароматом [17, 18].

Загальна сума ідентифікованих сполук у ГЕМД склала 72432,09 мкг/г кількісний вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид становить $(5,16 \pm 0,03) \%$, а кількісний вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту – $(13,92 \pm 0,02) \%$ [17, 18]. ЛЕМД було стандартизовано за вмістом партеноліду – не менше 2,5 % [17, 18].

Для планування експериментального дослідження були використані основні принципи концепції Quality by design [19]. План дослідження був схвалений комісією з питань біоетики НФаУ (протокол № 6 від 25.06.2021 р.).

Усі дослідження на тваринах було проведено на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ, атестованого ДЕЦ МОЗ України. Під час експерименту тварини утримувалися в стандартних умовах віварію з природним світловим режимом «день-ніч» та вільним доступом до води та корму. Усі маніпуляції проводилися відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей [20] та методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗУ «Доклінічні дослідження лікарських засобів» [21].

Тварин утримували відповідно до чинних правил щодо пристроїв, обладнання та віварію за температури повітря в приміщенні 21-24 °С, вологості не більше 60-65 %, на стандартному харчуванні та воді – ad libitum. Перед початком експерименту

щури проходили акліматизацію протягом 7 днів в умовах кімнати для проведення випробувань.

З метою дослідження протизапальних властивостей досліджуваних екстрактів була використана модель зимозанового набряку лапи у щурів [21].

У досліді використано 30 білих нелінійних самців щурів з вихідною масою 160-180 г, віком 3,0 місяці. Групи тварин сформовані методом випадкового відбору з використанням маси тіла як головної ознаки (межі значень вихідної маси з-поміж і всередині груп не перевищували $\pm 10\%$) [21]. Тварин розподілили на 5 груп: перша – контрольна патологія (КП), тварини якої отримували розчинник (дистильована вода); друга і третя – тварини отримували ГЕМД у дозі 50 мг/кг та ЛЕМД у дозі 50 мг/кг, що були визначені як найбільш ефективні за анальгетичною дією [22]; четверта та п'ята групи тварин отримували препарати порівняння гранули кверцетину [23] у дозі 200 мг/кг і таблетки диклофенаку натрію у дозі 5 мг/кг [21] відповідно. Дозу кверцетину перераховано з урахуванням міжвидових відмінностей, як зазначено [24], виходячи з рекомендованої дози для людини [23]. Досліджувані засоби та препарати порівняння вводили однократно внутрішньошлунково у вигляді водного розчину тварин через металевий зонд [21] в об'ємі 1 мл/100 г, тварини групи КП отримували очищену воду в аналогічному об'ємі.

Запалення викликали субплантарним введенням 2 % розчину зимозану в задню ліву кінцівку [21]. Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково одноразово за 1 год до введення флогогену та спостерігали за розвитком набряку. Протизапальну дію засобів оцінювали за пригніченням розвитку набряку кінцівки у динаміці (на 0,5, 1, 2, 3 год) порівняно з тваринами групи КП та препаратами порівняння.

Результати представляли як різницю об'ємів стопи в момент вимірювання та його вихідним значенням у мл. Об'єм стопи визначали за допомогою плетизмометра (*PanLab LE7500, Spain*). Для інтегральної оцінки ефективності застосування досліджуваних об'єктів за цієї патології розраховували показник їхньої протизапальної активності (ПЗА, %) за формулою:

$$\text{ПЗА} = ((\Delta V_{\text{ПК}} - \Delta V_{\text{Д}}) / \Delta V_{\text{ПК}}) \cdot 100 \%,$$

де ПЗА – протизапальна активність, показник пригнічення розвитку набряку в дослідних тварин порівняно з тваринами групи КП, %; $\Delta V_{\text{Д}}$ і $\Delta V_{\text{ПК}}$ – різниця між об'ємом набряклої та ненабряклої стопи у досліді і в контролі відповідно, мл.

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснювали методами варіаційної статистики з розрахунком середніх значень (M) та їхніх стандартних помилок (m). Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовано параметричні методи аналізу (однофакторний дисперсійний аналіз *ANOVA*, критерій Ньюмена-Кейлса) та непараметричні методи аналізу (критерій Крускала-Уолліса, Манна-Уїтні). Відмінності між

групами вважали статистично значущими за $p < 0,05$. Для розрахунків застосовували стандартний пакет програм «Statistica 6.0» та MS Excel 2007 [25].

Результати та їхнє обговорення. Відомо, що в розвитку зимозанового набряку задіяні різні медіатори запалення, зокрема лейкотрієни в перші 15-30 хв, а також кініни та простагландини переважно на третій годині набряку [21].

Зважаючи на дані літератури про те, що БАР рослинного походження, зокрема флавоноїди та інші поліфенольні сполуки, здатні впливати як на ліпооксигеназний, так і циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти [14], доцільним було дослідити протизапальну активність маруни дівочої (*Tanacetum parthenium L.*) трави екстрактів густих ЛЕМД та ГЕМД саме на моделі зимозанового набряку лапи у щурів.

У результаті дослідження (табл.) встановлено, що НПЗЗ диклофенак натрію виявив виражену протизапальну активність впродовж всього терміну дослідження на рівні 44,6–51,1 % (в середньому на рівні 48,4 %, ($p < 0.05$)), а найбільшу (51,1 %, ($p < 0.05$)) – на третю годину, тобто у час пікового вивільнення простагландинів. Інгібітор ліпооксигенази кверцетин виявив протизапальну дію на рівні 24,9 %, тобто менш виражену порівняно з диклофенаком натрію, мав найбільший гальмівний вплив на розвиток зимозанового набряку в перші 30 хв (на рівні 34 %, ($p < 0.05$)) і був мало ефективним (ПЗА=15,4 %) у період простагландинової фази (третя година набряку).

ГЕМД виявив протизапальний ефект практично однаковий впродовж всього періоду дослідження (30,6–39,2 %), в перші 30 хв – на рівні 36,6 % ($p < 0.05$), в період простагландинової фази – 39,2 % ($p < 0.05$). Така динаміка протизапальної дії ГЕМД, ймовірно, свідчить про здатність БАР цього екстракту гальмувати вивільнення як лейкотрієнів, так і простагландинів.

Порівняно з іншими досліджуваними засобами ЛЕМД виявив найменшу протизапальну дію впродовж всього терміну дослідження (на рівні 14,3 %).

Очевидно, що фармакологічна активність досліджуваних екстрактів з трави маруни дівочої забезпечується наявними БАР. Фітохімічними дослідженнями [17] встановлено, що ЛЕМД містить токоферолі, 6,48 % лактону партеноліді, для цієї сполуки за даними літератури [26] встановлені анальгетичні та протизапальні властивості. Незначна протизапальна дія ЛЕМД, ймовірно, пояснюється досить низькою використаною дозою екстракту в цьому експерименті.

ГЕМД містить значну кількість гідроксикоричних кислот, з-поміж яких домінуючими є 3,5-дикофеїлхінна, хлорогенова та 3,4-дикофеїлхінна кислоти. Так, на 3,5-дикофеїлхінну кислоту припадає від 43 до 50 % від усіх визначених речовин [18]. Очевидно, що протизапальна дія цих БАР реалізується через гальмування вивільнення медіаторів запалення, з чим також пов'язаний периферичний механізм анальгетичної дії екстрактів. Можливі механізми протизапальної

Таблиця

Вплив досліджуваних густих екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.): ліпофільного (хлороформного, ЛЕМД) та гідрофільного (водно-спиртового, ГЕМД) на розвиток запалення у щурів за умови експериментального зимозанового набряку в щурів ($M \pm m$), $n = 6$

Умови досліджу		Динаміка розвитку запалення, год				Середнє значення ПЗА, %
		0,5	1,0	2,0	3,0	
Контрольна патологія	ΔV , мл	$0,64 \pm 0,05$	$0,62 \pm 0,07$	$0,69 \pm 0,07$	$0,78 \pm 0,09$	–
Кверцетин, 200 мг/кг	ΔV , мл	$0,42 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,06$	$0,55 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,09^{**}$	24,9
	ПЗА, %	34,0	29,5	21,0	15,4	
Диклофенак натрію, 5 мг/кг	ΔV , мл	$0,36 \pm 0,07^*$	$0,31 \pm 0,06^*$	$0,36 \pm 0,07^*$	$0,38 \pm 0,06^*$	48,4
	ПЗА, %	44,6	50,3	47,5	51,1	
ГЕМД, 50 мг/кг	ΔV , мл	$0,41 \pm 0,06^*$	$0,43 \pm 0,06$	$0,46 \pm 0,06^*$	$0,48 \pm 0,06^*$	34,9
	ПЗА, %	36,6	30,6	33,1	39,2	
ЛЕМД, 50 мг/кг	ΔV , мл	$0,52 \pm 0,10$	$0,51 \pm 0,08$	$0,62 \pm 0,08^{**}$	$0,71 \pm 0,12^{**}$	14,3
	ПЗА, %	18,9	18,8	9,9	9,4	

Примітка: * – значення статистично значущі щодо контрольної патології, $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні); ** – значення статистично значущі щодо диклофенаку натрію, $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні); n – кількість тварин у кожній групі; ПЗА – протизапальна активність (%).

та анальгетичної дії досліджуваних екстрактів маруни дівочої, зокрема гідрофільної, можна пояснити результатами дослідників інших країн. В експерименті на мишах доведено протизапальну та нейромодулювальну активність водного екстракту маруни дівочої, де підтверджено зменшення вивільнення простагландинів та експресії гена IL-1 β у корі головного мозку, а в клітинах гіпоталамусу екстракт знижував рівень позаклітинного дофаміну й збільшував експресію гена-транспортера дофаміну [27]. В іншому дослідженні [28] показано, що водний екстракт маруни дівочої пригнічує вироблення медіаторів запалення NO, PGE₂, прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β та IL-6, а також експресію мРНК двох основних ферментів-продуцентів медіаторів запалення ЦОГ-2 та індукцибельну синтазу оксиду азоту (iNOS).

Оксидативний стрес, що розвивається у результаті посилення вільно-радикального окиснення, є ще одним з основних механізмів розвитку багатьох патологічних процесів, зокрема запальних [29]. Одним із компонентів протизапальної дії ГЕМД є антиоксидантна дія БАР – їхня здатність захоплювати вільні радикали та гальмувати вільнорадикальні процеси. Більшою мірою антиоксидантну активність ГЕМД забезпечують гідроксикоричні кислоти (3,4-дикафеоїлхінінова кислота; 4,5-дикафеоїлхінінова кислота; 3,5-дикафеоїлхінінова кислота; хлорогенова кислота) [30-32] та флавоноїди (переважно рутин) [33], які були ідентифіковані в екстракті. За даними інших дослідників, 3,4-дикафеоїлхінінова кислота, 3,5-дикафеоїлхінінова та 4,5-дикафеоїлхінінова кислоти інгібують вивільнення PGE₂ та секрецію IL-6 [34] у поєднанні з хлорогеновою кислотою, яка інгібуює iNOS, синтез NO та прозапальні цитокіни IL-1 β і ФНП- α , NF- κ B [35, 36],

експресію IL-6 та ЦОГ1. Наведені механізми очевидно забезпечують протизапальну активність екстракту, який містить 3,5-дикафеоїлхініну та 4,5-дикафеоїлхініну кислоти. Протизапальний ефект виявляє і неохлорогенова кислота [37], яка є значною складовою ГЕМД. Виражений протизапальний ефект ГЕМД на моделі зимозанового запалення, ймовірно, зумовлений вищевказаними механізмами дії, зокрема здатністю вловлювати вільні радикали (антиоксидантна дія) і таким чином стабілізувати мембрани клітин.

Отже, отримані результати на моделі зимозанового набряку свідчать, що ГЕМД має виражену протизапальну дію, в реалізації якої задіяні різні механізми, а саме гальмівний вплив на лейкотрієни, простагландини, прозапальні цитокіни, а також на процеси вільнорадикального окиснення за рахунок антирадикальних властивостей, на користь чого свідчать результати, отримані *in vitro* [38].

Висновки. Отримані результати щодо вираженості протизапальної активності ГЕМД, що була визначена в динаміці на моделі зимозанового запалення, свідчать, що в її реалізації лежить гальмівний вплив на вивільнення медіаторів запалення, зокрема лейкотрієнів і простагландинів.

ЛЕМД виявив найменшу протизапальну дію впродовж всього терміну дослідження.

Враховуючи вищевказане, для подальшого дослідження був обраний ГЕМД як такий, що виявляє як анальгетичну, так і протизапальну активність.

Перспективи подальших досліджень. З метою обґрунтування рекомендувати досліджувани екстракти для клінічного дослідження необхідно вивчити їхню ефективність на експериментальних моделях хронічного запалення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Biomarkers of chronic inflammation in disease development and prevention: Challenges and opportunities / C. H. Liu et al. *Nat. Immunol.* 2017. Vol. 18. P. 1175–1180.
2. A review on medicinal plants used as antiinflammatory agents / S. J. Virshette et al. *Phytochem.* 2019. Vol. 8. P. 1641–1646.
3. Macrophage Lamin A/C Regulates Inflammation and the Development of Obesity-Induced Insulin Resistance / Y. Kim et al. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1–14.
4. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases / I. Mozos et al. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1058.
5. Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis / H. Qi et al. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 928.
6. González-Costa M., Padrón González A. A. Inflammation from an immunologic perspective: A challenge to medicine in the 21st century. *Rev. Haban. Cienc. Méd.* 2018. Vol. 18. P. 30–44.
7. Bedard N. A., Schoenfeld A. J., Kim S. C. Optimum Designs for Large Database Research in Musculoskeletal Pain Management. *J. Bone Joint Surg Am.* 2020. Vol. 102(1). P. 54. DOI: 10.2106/JBJS.20.00001.
8. The anti-inflammatory and analgesic effects of formulated full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain associated with multiple sclerosis / Z. H. Maayah et al. *Inflamm. Res.* 2020. Vol. 69(6). P. 549–558. DOI: 10.1007/s00011-020-01341-1.
9. Anti-inflammatory and analgesic potential of OA-DHZ; a novel semisynthetic derivative of dehydrozingerone / P. Chibber et al. *Int. immunopharmacol.* 2020. Vol. 3(83). P. 106469. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106469.
10. Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: The experience of patients with musculoskeletal disorders / A. T. Onigbinde et al. *American Journal of Health Research.* 2014. Vol. 2(4). P. 106–112.
11. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 16. P. 821–847.
12. Protection from diclofenac-induced liver injury by Yulangsan polysaccharide in a mouse model / J. Huang et al. *J. Ethnopharmacol.* 2016. Vol. 193. P. 207–213.
13. The impacts of herbal medicines and natural products on regulating the hepatic lipid metabolism / S. Li et al. *Front Pharmacol.* 2020. Vol. 24(11). P. 351. DOI: 10.3389/fphar.2020.00351.
14. Azab A. N., Nassar A. Anti-inflammatory activity of natural products. *Molecules.* 2016. Vol. 21. P. 1321.
15. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review / A. Pareek et al. *Pharmacogn. Rev.* 2011. Vol. 5(9). P. 103–110.
16. Multiple pharmacological and toxicological investigations on *Tanacetum parthenium* and *Salix alba* extracts: Focus on potential application as anti-migraine agents / V. di Giacomo et al. *Food Chem. Toxicol.* 2019. Vol. 133. P. 110783.
17. Гордей К. Р., Гонтова Т. М. Стандартизація густого ліпофільного екстракту із трави маруни дівочої. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 26 листоп. 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 152–153.
18. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Котова Е. Е. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту фенольних сполук у траві маруни дівочої та сорти *Phlora pleno*. *Planta+*. *Наука, практика та освіта*: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Київ, 19 лют. 2021 р. Київ: Паливода А. В., 2021. С. 71–73.
19. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ: МОЗ України, 2011. 42 с.
20. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes. European Treaty Series № 123. URL: <https://rm.coe.int/168007a67b> (Date of access: 15.12.2025).
21. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / С. М. Дроговоз та ін. *Доклінічні дослідження лікарських засобів*: метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. Київ: Авіцена, 2001. С. 292–320.
22. Міщенко О. Я., Кириченко І. В. Аналгетичні властивості екстрактів трави пижми дівочої (*Tanacetum parthenium*). *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2022. Т. 16(3). С. 167–175. DOI: 10.33250/16.03.167.
23. Кверцетин (*Quercetinum*). *Компендіум*. URL: <https://compendium.com.ua/info/4601/kvertsetin/> (дата звернення: 15.12.2025).
24. Ulanova I. P., Sidorov K. K., Halepo A. I. To the question of accounting for the body surface of experimental animals in toxicological research. Kyiv; Lviv: Medicine, 1968. Vol. 10. P. 18–25.
25. Бондаренко Я. С., Кравченко С. В. Посібник до вивчення дисципліни «Статистичний аналіз даних». Дніпро: Ліра, 2018. 40 с.
26. Pugh W. J., Sambo K. Prostaglandin synthetase inhibitors in feverfew. *J. Pharm. Pharmacol.* 1988. Vol. 40. P. 743–745.
27. Anti-inflammatory and neuromodulatory effects induced by *Tanacetum parthenium* water extract: results from in silico, in vitro and ex vivo studies / L. Recinella et al. *Molecules.* 2020. Vol. 23. P. 14–22.
28. Revealing anti-inflammation mechanism of water-extract and oil of *forsythiae fructus* on carrageenan-induced edema rats by serum metabolomics / A. Yuan et al. *Biomed. Pharmacother.* 2017. Vol. 95. P. 929–937.
29. Oxidative Stress: harms and benefits for human health / G. Pizzino et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017. Vol. 2017. P. 8416763. DOI: 10.1155/2017/8416763.8416763.
30. Miao M., Xiang L. Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid. *Adv. Pharmacol.* 2020. Vol. 87. P. 71–88.
31. Xu J. G., Hu Q. P., Liu Y. Antioxidant and DNA-protective activities of chlorogenic acid isomers. *J. Agric. Food Chem.* 2012. Vol. 60(46). P. 11625–11630.
32. Study of antioxidant activity of some medicinal plants having high content of caffeic acid derivatives / A. Tajner-Czopek et al. *Antioxidants (Basel).* 2020. Vol. 9(5). P. 412.
33. Rutin as a potent antioxidant: implications for neurodegenerative disorders / A. B. Enogieru et al. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018. Vol. 27. P. 6241017.

34. Screening and analyzing the potential bioactive components from reduning injection, using macrophage cell extraction and ultra-high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry / Y. Li et al. *Am. J. Chin. Med.* 2013. Vol. 41(1). P. 221–229.
35. Anti-inflammatory effects of chlorogenic acid in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells / S. J. Hwang et al. *Inflam. Res.* 2014. Vol. 63. P. 81–90.
36. Yun N., Kang J., Lee S. Protective effects of chlorogenic acids against ischemia/ reperfusion injury in rat liver: molecular evidence of its antioxidant and anti-inflammatory properties. *J. Nutrit. Biochem.* 2012. Vol. 23. P. 1249–1255.
37. Anti-inflammatory effects of neochlorogenic acid extract from mulberry leaf (*Morus alba* L.) against LPS-stimulated inflammatory response through mediating the AMPK/Nrf2 signaling pathway in A549 Cells / X. H. Gao et al. *Molecules.* 2020. Vol. 25(6). P. 1385.
38. Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract / O. Mischenko et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022. Vol. 39(5). P. 91–99. DOI: 10.15587/2519-4852.2022.266400.

REFERENCES

1. Liu, C. H., Abrams, N. D., Carrick, D. M., Chander, P., Dwyer, J., Hamlet, M. R. J., Macchiarini, F., PrabhuDas, M., Shen, G. L., Tandon, P., & Vedamony, M. M. (2017). Biomarkers of chronic inflammation in disease development and prevention: Challenges and opportunities. *Nature Immunology*, 18, 1175–1180.
2. Virshette, S. J., Patil, M. K., Somkuwar, A. P., & Jadhav, R. B. (2019). A review on medicinal plants used as anti-inflammatory agents. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8, 1641–1646.
3. Kim, Y., Bayona, P. W., Kim, M., Chang, J., Hong, S., Park, Y., Budiman, A., Kim, Y. J., Choi, C. Y., Kim, W. S., Lee J., & Cho, K. W. (2018). Macrophage lamin A/C regulates inflammation and the development of obesity-induced insulin resistance. *Frontiers in Immunology*, 9, 1–14.
4. Mozos, I., Malainer, C., Horbańczuk, J., Gug, C., Stoian, D., Luca, C. T., & Atanasov, A. G. (2017). Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases. *Frontiers in Immunology*, 8, 1058.
5. Qi, H., Yang, S., Zhang, L., Neale, M. J., & Qu, J. (2017). Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis. *Frontiers in Immunology*, 8, 928.
6. González-Costa, M., & Padrón González, A. A. (2018). Inflammation from an immunologic perspective: A challenge to medicine in the 21st century. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 18, 30–44.
7. Bedard, N. A., Schoenfeld, A. J., & Kim, S. C. (2020). Optimum designs for large database research in musculoskeletal pain management. *The Journal of Bone and Joint Surgery American*, 102(1), 54. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00001>
8. Maayah, Z. H., Takahara, S., Ferdaoussi, M., Dyck, J. R. B., & El-Kadi, A. O. S. (2020). The anti-inflammatory and analgesic effects of formulated full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain associated with multiple sclerosis. *Inflammation Research*, 69(6), 549–558. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01341-1>
9. Chibber, P., Kumar, C., Singh, A., Singh, I., & Kumar, S. (2020). Anti-inflammatory and analgesic potential of OA-DHZ: A novel semisynthetic derivative of dehydrozingerone. *International Immunopharmacology*, 3(83), 106469. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106469>
10. Onigbinde, A. T., M'Kumbuzi, V., Olaogun, M. O., & Akinpelu, A. O. (2014). Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: The experience of patients with musculoskeletal disorders. *American Journal of Health Research*, 2(4), 106–112.
11. Harirforoosh, S., Asghar, W., & Jamali, F. (2013). Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy Pharmaceutical Sciences*, 16, 821–847.
12. Huang, J., Nguyen, V., Tang, X., Zhang, H., Li, Y., & Chen, J. (2016). Protection from diclofenac-induced liver injury by Yulangsan polysaccharide in a mouse model. *Journal of Ethnopharmacology*, 193, 207–213.
13. Li, S., Xu, Y., Guo, W., Chen, F., & Li, J. (2020). The impacts of herbal medicines and natural products on regulating the hepatic lipid metabolism. *Frontiers in Pharmacology*, 24(11), 351. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00351>
14. Azab, A. N., & Nassar, A. (2016). Anti-inflammatory activity of natural products. *Molecules*, 21, 1321.
15. Pareek, A., Suthar, M., Rathore, G., & Bansal, V. (2011). Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), 103–110.
16. Di Giacomo, V., Ferrante, C., Ronci, M., Cataldi, A., Di Valerio, V., Rapino, M., & Menghini, L. (2019). Multiple pharmacological and toxicological investigations on *Tanacetum parthenium* and *Salix alba* extracts: Focus on potential application as anti-migraine agents. *Food and Chemical Toxicology*, 133, 110783.
17. Hordiei, K. R., & Hontova, T. M. (2020). Standartyzatsiia hustogo lipofilnoho ekstraktu iz travy maruny divochoi. In *Tekhnolohichni ta biofarmatsevychni aspekty stvorennia likarskykh preparativ riznoi napravlenosti dii* (pp. 152–153). National University of Pharmacy.
18. Hordiei, K. R., Hontova, T. M., & Kotova, E. E. (2021). Doslidzhennia yakisnoho skladu ta kilkisnoho vmistu fenolnykh spoluk u travy maruny divochoi ta sorti Phlora pleno. In *Planta+: Nauka, praktyka ta osvita* (pp. 71–73). Palyvoda A. V.
19. Derzhavne pidpriumstvo «Derzhavnyi naukovyi tsentr likarskykh zasobiv i medychnoi produktsii». (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-3.0:2011 «Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8)»*. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>
20. *European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes. European Treaty Series № 123.* <https://rm.coe.int/168007a67b>
21. Drohovozy, S. M., Zupanets, I. A., Mokhort, M. A., Yakovleva, L. V., & Klebanov, B. M. (2001). Eksperymentalne (doklinichne) vyvchennia farmakolohichnykh rechovyn, yaki proponuutsia yak nesteroidni protyzapalni zasoby. U O. V. Stefanova (Red.). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metod. rek.* (pp. 292–320). Avitsena.
22. Mishchenko, O. Y., & Kyrychenko, I. V. (2022). Analgetychni vlastyvoli ekstraktiv travy pyzhmy divochoi (*Tanacetum parthenium*). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 16(3), 167–175. <https://doi.org/10.33250/16.03.167>
23. *Kvertsetyn (Quercetinum)*. Kompendium. <https://compendium.com.ua/info/4601/kvertsetin/>
24. Ulanova, I. P., Sidorov, K. K., & Halepo, A. I. (1968). To the question of accounting for the body surface of experimental animals in toxicological research. *Medicine*, 10, 18–25.

25. Bondarenko, Y. S., & Kravchenko, S. V. (2018). *Posibnyk do vyvchennia dystsyplyny «Statystychnyi analiz danykh»*. Lira.
26. Pugh, W. J., & Sambo, K. (1988). Prostaglandin synthetase inhibitors in feverfew. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 40, 743–745.
27. Recinella, L., Chiavaroli, A., Di Giacomo, V., Orlando, G., Ferrante, C., & Brunetti, L. (2020). Anti-inflammatory and neuromodulatory effects induced by *Tanacetum parthenium* water extract: Results from in silico, in vitro and ex vivo studies. *Molecules*, 23, 14–22.
28. Yuan, A., Gong, L., Luo, L., Chen, Z., & Lu, Y. (2017). Revealing anti-inflammation mechanism of water-extract and oil of *Forsythiae fructus* on carrageenan-induced edema rats by serum metabolomics. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 95, 929–937.
29. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 8416763. <http://doi.org/10.1155/2017/8416763>
30. Miao, M., & Xiang, L. (2020). Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid. *Advances in Pharmacology*, 87, 71–88.
31. Xu, J. G., Hu, Q. P., & Liu, Y. (2012). Antioxidant and DNA-protective activities of chlorogenic acid isomers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(46), 11625–11630.
32. Tajner-Czopek, A., Gertchen, M., Rytel, E., & Kita, A. (2020). Study of antioxidant activity of some medicinal plants having high content of caffeic acid derivatives. *Antioxidants (Basel)*, 9(5), 412.
33. Enogieru, A. B., Haylett, W., Hiss, D. C., Bardiens, S., & Ekpo, O. E. (2018). Rutin as a potent antioxidant: Implications for neurodegenerative disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 27, 6241017.
34. Li, Y., Wang, P., Xiao, W., Sun, J., & Zhang, Y. (2013). Screening and analyzing the potential bioactive components from reduning injection using macrophage cell extraction and ultra-high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry. *American Journal of Chinese Medicine*, 41(1), 221–229.
35. Hwang, S. J., Kim, Y., Park, Y., Lee, H. J., & Kim, K. W. (2014). Anti-inflammatory effects of chlorogenic acid in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Inflammation Research*, 63, 81–90.
36. Yun, N., Kang, J., & Lee, S. (2012). Protective effects of chlorogenic acids against ischemia/reperfusion injury in rat liver: Molecular evidence of its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 23, 1249–1255.
37. Gao, X. H., Zhang, S. D., Wang, L. T., Yu, L., Zhao, J., & Liu, Y. (2020). Anti-inflammatory effects of neochlorogenic acid extract from mulberry leaf (*Morus alba* L.) against LPS-stimulated inflammatory response through mediating the AMPK/Nrf2 signaling pathway in A549 cells. *Molecules*, 25(6), 1385.
38. Mishchenko, O., Kyrychenko, I., Gontova, T., Kalko, K., & Hordiei, K. (2022). Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 39(5), 91–99. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266400>

Відомості про авторів:

О. Я. Міщенко, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: oksanamishch2021@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>

О. В. Андріяненко, кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: alexseyandriyanenkov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4209-756X>

Information about the authors:

O. Ya. Mishchenko, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology of the Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: oksanamishch2021@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>

O. V. Andriianenkov, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Teaching Assistant of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: alexseyandriyanenkov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4209-756X>

Дата першого надходження: 20.01.2026 р.

Дата прийняття до друку: 07.02.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.