

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармакології та фармакотерапії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГУСТОГО
ЕКСТРАКТУ КОРЕНІВ ЛОПУХА ВЕЛИКОГО»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс17(5,5з)-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Ріта АРУСХАНЯН

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакології та фармакотерапії, д.фарм.н., професор
Катерина ЩОКІНА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
клінічної фармакології ПКСФ, д.фарм.н., доцент
Євген БОНДАРЄВ

Харків – 2022 рік

АНОТАЦІЯ

Проведено експериментальне вивчення протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого. Визначено помірні антиексудативну, репаративну та антипроліферативну дії даного екстракту. Отримані результати можуть бути використані для подальшого доклінічного вивчення та створення на основі густого екстракту коренів лопуха великого вітчизняних фітопрепаратів для комплексної терапії запальних захворювань.

Робота складається зі вступу, основної частини (огляд літератури, методи дослідження, власні дослідження та їх обговорення), висновків, списку використаних джерел та містить 45 сторінок, 6 таблиць, 53 посилання на джерела літератури.

Ключові слова: густий екстракт коренів лопуха, протизапальна, антиексудативна, репаративна, антипроліферативна дія.

ANNOTATION

An experimental study of the anti-inflammatory properties of a thick extract of burdock roots was conducted. Moderate antiexudative, reparative and antiproliferative effects of this extract were determined. The obtained results can be used for further preclinical study and the creation of domestic herbal preparations based on a thick extract of burdock roots for complex therapy of inflammatory diseases.

The work consists of an introduction, the main part (literature review, research methods, own research and their discussion), conclusions, a list of used sources and contains 45 pages, 6 tables, 53 references to literature sources.

Key words: thick extracts of roots of burdock, anti-inflammatory, anti-exudative, reparative, anti-proliferative effect.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ДОСЯГНЕННЯ ТА ПРОБЛЕМИ СУЧАСНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	8
1.1. Сучасні напрямки терапії запальних захворювань	8
1.2. Біологічно-активні речовини та препарати рослинного походження, які володіють протизапальними властивостями	13
1.3. Обґрунтування доцільності вивчення протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого.....	20
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	25
РОЗДІЛ 3. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	31
3.1. Дослідження антиексудативної дії густого екстракту коренів лопуха великого на моделі карагенінового набряку у щурів.....	32
3.2. Вивчення антиексудативної дії екстракту коренів лопуха великого на моделі зимозанового набряку у щурів	34
3.3. Дослідження антиальтеративної активності екстракту коренів лопуха великого на моделі оцтовокислих виразок у щурів.....	37
3.4. Вивчення антипроліферативної дії густого екстракту коренів лопуха великого на моделі ватної гранульоми у щурів.....	42
ВИСНОВКИ	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	46
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФК – активні форми кисню

БАД – біологічно-активна добавка

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози

ДЕЦ – Державний експертний центр

ЛТ – лейкотриєни

МОЗ – міністерство охорони здоров'я

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ПГ – простагландини

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

РА – ревматоїдний артрит

хв – хвилини

ЦОГ – циклооксигеназа

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема фармакологічної корекції запалення, як і раніше, залишається актуальною, не повністю вирішеною проблемою сучасної медицини. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є однією з груп лікарських препаратів, які найбільш часто використовуються у клінічній практиці. Останнє пов'язано з наявністю у препаратів цієї групи низки фармакологічних властивостей: протизапальних, знеболювальних, жарознижувальних, антитромботичних. Вони є препаратами «першого ряду» для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату. За останні роки кількість НПЗЗ у світі стрімко зростає, і наразі ця група налічує багато препаратів, відмінних за особливостями дії та формою випуску. Зважаючи на широке застосування цих засобів, питанням їх безпеки варто приділяти особливу увагу, оскільки навіть короткочасне їх уживання може призвести до розвитку побічних реакцій.

У зв'язку з вищевказаним, незважаючи на різноманітний асортимент протизапальних засобів, існує потреба в препаратах для корекції запалення, є актуальним та постійно проводиться пошук нових препаратів з нетрадиційним механізмом дії і мінімальними побічними ефектами. Одним з перспективних напрямків створення безпечних та ефективних протизапальних засобів є фітопрепарати.

В останні роки значно збільшився інтерес до ліків рослинного походження. На відміну від синтетичних препаратів вони володіють більш м'якою фізіологічною дією та меншою токсичністю. Треба також наголосити, що лікарські рослини відрізняються різноманітністю хімічного складу, що обумовлює великі фармакодинамічні можливості рослинних препаратів.

Однією з рослин, які багато років використовуються в народній медицині для лікування запальних станів, є лопух великий. Корені лопуха застосовуються при лікуванні захворювань шкіри, дихальних шляхів, захворювань печінки, підшлункової залози, виразки шлунка, захворювань суглобів, нирок тощо.

Усе вищенаведене, а також аналіз фітохімічного складу коренів лопуха великого дозволяє передбачити у даної лікарської сировини наявність протизапальних властивостей. Важливою перевагою цієї рослини є також велика сировинна база. Отже, фармакологічне вивчення протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого з метою подальшого створення лікарських засобів для лікування запальних захворювань є актуальним та перспективним.

Мета даної роботи: експериментальне вивчення протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого на адекватних моделях запалення у щурів.

Завдання дослідження:

1. Проведення аналізу ринку сучасних фітопрепаратів з протизапальними властивостями та визначення перспективних напрямків удосконалення фармакотерапії запальних захворювань.
2. Вивчення антиексудативних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого в широкому діапазоні доз на моделях гострого асептичного запалення у щурів.
3. Визначення середньої ефективної дози екстракту коренів лопуха великого для проведення подальших досліджень.
4. Оцінка вираженості антиальтеративних та репаративних властивостей екстракту коренів лопуха великого на моделі оцтовокислих виразок у щурів.
5. Дослідження антипроліферативних властивостей густого екстракту коренів лопуха на моделі ватної гранульоми у щурів.
6. Аналіз отриманих даних та оцінка доцільності подальших доклінічних досліджень протизапальних властивостей густого екстракту лопуха великого.

Предмет дослідження: запальні захворювання.

Об'єкт дослідження: протизапальні властивості густого екстракту коренів лопуха великого.

Методи дослідження: фармакологічні, макроскопічні, статистичні методи.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами роботи встановлено, що густий екстракт коренів лопуха великого володіє помірними анти ексудативними, репаративними та антипроліферативними властивостями та може бути використаний в комплексній терапії запальних захворювань різного генезу. Доведено, що густий екстракт коренів лопуха великого є перспективною речовиною для подальшого поглибленого доклінічного і клінічного вивчення з метою створення нових вітчизняних препаратів з протизапальними властивостями. Результати роботи висвітлено у 3 тезах.

Елементи наукових досліджень. Вперше проведене експериментальне вивчення протизапальних та репаративних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого на адекватних моделях запалення у щурів. Визначено, що густий екстракт коренів лопуха в умовах гострого асептичного запалення чинить помірну антиексудативну дію. Досліджуваний екстракт в умовно-ефективній дозі 25 мг/кг не виявляє антиальтеративної дії, але володіє помірними репаративними властивостями в умовах оцтовокислих виразок у щурів. За репаративною дією на цієї моделі екстракт коренів лопуха не поступається диклофенаку натрію та перевищує кверцетин. Встановлено також, що досліджуваний засіб чинить помірну (34,2%) антипроліферативну дію на моделі ватної гранульоми.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи апробовано на Міжнародній науково-практичній Internet-конференції «Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації» (27-28 жовтня 2022, м. Харків, ПКСФ НФаУ), V Міжнародній науково-практичній Internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (23-25 листопада 2022, м. Харків, НФаУ), III Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (7-8 грудня 2022, м. Харків, НФаУ) та висвітлено у 3 тезах.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається з вступу, основної частини (огляд літератури, методи дослідження, власні дослідження та їх обговорення), висновків, списку використаних джерел та містить 45 сторінок, 6 таблиць, 53 посилання на джерела літератури.

РОЗДІЛ 1

ДОСЯГНЕННЯ ТА ПРОБЛЕМИ СУЧАСНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ (огляд літератури)

1.1. Сучасні напрямки терапії запальних захворювань

Запалення – типовий патологічний процес, складна захисна реакція організму на дію шкідливих агентів, що виробилась протягом тривалої еволюції та є комплексом тканинно-судинних змін. Це один з процесів, що лежить в основі багатьох захворювань, різних за своєю природою. Запалення є реакцією живих тканин на пошкодження будь-якої етіології. Ця реакція полягає у складних змінах мікроциркуляторного русла, системи крові та сполучної тканини, спрямованих на ізоляцію та усунення пошкоджувального агента і відновлення (або заміщення) пошкоджених тканин.

Запалення можуть спричинити екзогенні (зовнішні) фактори (мікроорганізми, найпростіші, хімічні речовини, стороннє тіло, тиск, розриви, термічні впливи, променева енергія та ін.) та ендогенні (внутрішні) фактори, що виникають у самому організмі внаслідок іншого захворювання (камені в жовчному або сечовому міхурі, тромби, комплекси антиген-антитіло, вогнища некрозу, гематома та ін.). Ці прояви запальної реакції тканин на пошкодження реалізуються на рівні клітин, мікроциркуляції та сполучної тканини. В патогенезі з. умовно розрізняють три стадії: альтерацію, ексудацію та проліферацію [1].

Запалення починається з пошкодження клітин – альтерації. Розрізняють первинну і вторинну альтерацію. Первинна альтерація – результат ушкоджувальної дії запального фактора і залежить в основному від його властивостей. Первинна альтерація — ще не компонент запалення, оскільки запалення – це реакція на ушкодження, тобто на первинну альтерацію. Вторинна альтерація – результат впливу на сполучну тканину, мікросудини та кров лізосомальних ферментів, які вивільнилися з клітин, і активних метаболітів кисню. Тобто, вторинна альтерація є невід’ємною частиною запального процесу,

оскільки це реакція організму на пошкодження. Альтерація клітин супроводжується порушенням структури і функції внутрішньоклітинних утворень. При пошкодженні мітохондрій обмежується або припиняється дихання, підсилюється гліколіз, знижується концентрація макроергічних сполук, активність іонного насоса плазматичної мембрани, клітини втрачають іони K, P, Mg, Ca, Zn. У вогнищі З. розвивається тканинна гіпоксія, метаболічний ацидоз, гіперонкія, а внаслідок збільшення кількості позаклітинних молекул — гіперосмія. Наслідком ушкодження лізосом є вихід лізосомальних ферментів. Альтерація судинної стінки супроводжується підвищенням її проникності. Альтерація нервових утворень з порушенням проведення імпульсу по вазоконстрикторах призводить до нейропаралітичної артеріальної гіперемії. Подразнення нервових елементів, напр. рецепторів, за механізмом аксон-рефлексу також виявляється розширенням артеріол, розслабленням прекапілярних сфінктерів з розвитком артеріальної гіперемії. Гіпоксія і продукти первинної альтерації ініціюють вторинну альтерацію. Гіпоксія, в свою чергу, індукує активацію перекисного окиснення ліпідів, але особливе значення в розвитку вторинної альтерації мають лізосомальні ферменти нейтрофілів, макрофагів і контактна («сторожова») полісистема білків плазми крові. Лізосомальні ферменти (більше 60) руйнують клітинні мембрани і компоненти опорної тканини як безпосередньо – через дію фосфоліпази, колагенази, еластази та екзоглікозидази, так і опосередковано – шляхом звільнення медіаторів (біогенних амінів) тучними клітинами, базофілами, тромбоцитами або через компоненти «сторожової» системи білків плазми крові [1, 2].

За стадією альтерації настає стадія ексудації – виходу рідкої частини крові, електролітів, білків і клітин через судинну стінку в запалену тканину. Основний механізм ексудації – підвищення проникності судинної стінки, зумовлений дією низки патогенетичних факторів. До них належать: руйнування судинної стінки при альтерації; округлення ендотеліальних клітин і утворення складчастості плазматичної мембрани ендотеліоцитів при скороченні цитоскелета; «розсування» ендотеліальних клітин лейкоцитами. Підвищення проникності в

першій, ранній, короткочасній (5–30 хв) фазі опосередковується дією біогенних амінів і ацетилхоліну на посткапілярні венули. В пізнішій фазі (1–7 діб) підвищення проникності опосередковується дією поліпептидних і ліпідних медіаторів з на венули і капіляри. Розлади мікроциркуляції і підвищення судинної проникності не тільки зумовлюють ексудацію, а й лежать в основі лейкоцитарної інфільтрації вогнища запалення, що іноді досягає 50% добової продукції фагоцитів. Акумуляція нейтрофілів у зоні запалення досягає піку через 2–4 години після його початку. У крові лейкоцити знаходяться в неактивованому стані. Їх активація відбувається в осередку запалення, де вони беруть участь у фагоцитозі. Нейтрофіли мають здатність поглинати патогенні мікроорганізми, а також переварювати змертвілі тканини, підтримувати каскад запально-репаративного процесу. Якщо нейтрофіли при фагоцитозі гинуть, то макрофаги зберігаються, резорбують продукти розпаду клітин і міжклітинної речовини, розчищаючи поле для регенерації. Цей процес реалізується за допомогою таких лізосомальних ферментів, як колагеназа і еластаза. Встановлюється рухома рівновага між макрофагами і фібробластами – основними продуцентами колагену. Макрофаги відіграють важливу роль у зв'язку ексудативної та проліферативної фаз запалення. Проліферація – це процес розмноження клітин сполучної тканини. Проліферативна фаза запалення забезпечує відтворення структури тканини, включаючи всі елементи органо-тканинного функціонального комплексу. Макрофаги стимулюють проліферацію фібробластів через секрецію низки БАР (цитокінінів і факторів росту). Фібробласти забезпечують утворення основних елементів строми в ході проліферації. Паралельно відбувається новоутворення судин. Від капілярів відокремлюються тяжі клітин, що утворюються з ендотелію. Пізніше в цих тяжях з'являється просвіт новоутворених капілярів [3].

Запалення класифікується за вираженістю основного місцевого процесу (альтеративне, ексудативне і проліферативне); реактивністю організму (нормергічне, гіпоергічне і гіперергічне); видом ексудату (серозне, гнійне, геморагічне, фібринозне, змішане); перебігом (гостре, підгостре, хронічне). Основними фізико-хімічними змінами в осередку запалення є гіперосмія,

гіперонкія, ацидоз. Ацидоз зумовлює набряк сполучної тканини, збільшує ексудацію і локальний набряк. Підвищення осмотичного тиску збільшує ексудацію. Ацидоз і підвищення осмотичного тиску створюють умови для появи припухлості (tumor) у вогнищі запалення. Почервоніння (rubor) виникає внаслідок розширення судин, збільшення припливу артеріальної крові з вмістом оксигемоглобіну яскраво-червоного кольору і розкриття капілярів, які не функціонували раніше. Надходженням у тканини теплішої артеріальної крові та посиленням обміну речовин можна пояснити підвищення локальної температури. Біль виникає внаслідок подразнення чутливих нервових закінчень різними БАР — медіаторами болю (брадикінін, гістамін, недоокиснені продукти обміну, напр. молочна кислота), а також унаслідок натягнення тканини при набряку, що спричиняє стиснення чутливих нервових закінчень. Різко виражений запальний процес, що супроводжується змінами метаболізму, кровообігу, іннервації в тканинах, як правило, проявляється порушенням функції органа або системи (functio laesa). Поряд з місцевими ознаками З. в організмі виникають зміни загального характеру. Типовою загальною ознакою більшості запальних процесів є збільшення кількості лейкоцитів в одиниці об'єму периферичної крові (лейкоцитоз) і зміна лейкоцитарної формули. Досить часто запалення супроводжується гарячкою. Вона розвивається під впливом пірогенів, що утворюються нейтрофільними лейкоцитами. При запаленні змінюється співвідношення білкових фракцій крові: знижується рівень альбумінів і підвищується рівень глобулінів. Унаслідок зміни складу білкових фракцій плазми крові та зниження заряду еритроцитів підвищується швидкість осідання еритроцитів [2, 3].

Запалення є найбільш поширеним патологічним процесом. Немає жодного напрямку медицини, який би не був пов'язаний з профілактикою, діагностикою і лікуванням запального процесу. У зв'язку з цим знання загальних механізмів виникнення, розвитку і наслідків запалення необхідні лікарю і фармацевту для вирішення питань їх фармакологічної корекції. Протизапальними властивостями володіють глюкокортикоїдні гормони, НПЗЗ, група малих імунодепресантів

(хлорохін, Д-пеніциламін, препарати золота та ін.), деякі ферментні препарати (вобензим та ін.); місцеву протизапальну дію проявляють в'язучі препарати (спирт етиловий та ін.). Запалення мікробної етіології потребує застосування хіміотерапевтичних, антибактеріальних препаратів.

Проблема фармакологічної корекції запалення, як і раніше, залишається актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки вона до кінця не вирішена. Це пов'язане з великою розповсюдженістю та різноманітністю запальних синдромів, складністю патогенетичних механізмів формування запалення і не завжди достатньою ефективністю та безпечністю препаратів, які застосовуються в терапії запальних захворювань [5].

Однією з найбільш затребуваних груп лікарських препаратів у терапії запалення є НПЗЗ. Це пояснюється унікальним сполучанням їх фармакологічних особливостей, що дозволяє вважати НПЗЗ одними з найважливіших симптоматичних і патогенетичних ліків. Вони є препаратами «першого ряду» для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату, а також застосовуються в комплексній терапії невралгій, простатитів, аднекситів, циститів, інфекційно-запальних захворювань ЛОР-органів тощо. Ці препарати приймає кожний сьомий пацієнт, який страждає на ревматологічні захворювання, і кожний п'ятий з іншими патологічними станами, які асоціюються з болем, запленням і лихоманкою. За даними ВООЗ, кожний день понад тридцять мільйонів людей у світі застосовують НПЗЗ [5].

Аналізуючи дані літератури щодо фармакологічних властивостей сучасних протизапальних препаратів нестероїдної структури, слід наголосити, що, незважаючи на високу клінічну ефективність, застосування НПЗЗ має певні обмеження, які можна пояснити серйозними ускладненнями, пов'язаними з їх механізмом дії. Навіть короткостроковий прийом цих препаратів у невеликих дозах може призвести до розвитку побічних ефектів, які зустрічаються приблизно в 25% випадків, а у 5% хворих становлять загрозу для життя [6, 7, 8, 9].

Саме тому, незважаючи на різноманітний асортимент протизапальних засобів, для корекції запалення постійно проводиться пошук нових комплексних

схем лікування та препаратів з нетрадиційним механізмом дії та мінімальними побічними ефектами. Одним з перспективних напрямків створення безпечних і ефективних протизапальних засобів є використання фітопрепаратів.

В останні роки зріс інтерес до препаратів рослинного походження. Вони не мають недоліків, притаманих синтетичним лікам, володіють більш м'якою фізіологічною дією, не пригнічують імунну систему організму. Науці відомо майже 500 тисяч видів рослин, з них лише близько 290 описані як лікарські. На початку ХХ сторіччя лікарські рослини складали до 80% усіх існуючих ліків, але потім синтетичні, гормональні препарати, антибіотики значно їх потиснули. Однак, не зважаючи на успіхи в створенні синтетичних препаратів, ліки рослинного походження продовжують посідати важливе місце в сучасній медицині. Лікарські рослини відрізняються великою різноманітністю хімічного складу та містять десятки фармакологічно активних речовин. Сьогодні багато хронічних захворювань успішно лікуються за допомогою лікарських рослин, тому фітотерапія – це не тільки історія медицини, але й один з найважливіших розділів медицини майбутнього.

1.2. Біологічно-активні речовини та препарати рослинного походження, які володіють протизапальними властивостями

Багатовікові традиції світової медицини сформували високу довіру до лікарських рослин практично у всіх соціальних групах населення світу. Доля лікарських засобів рослинного походження в останні роки складає близько 20-25% всіх рецептів, що виписуються. Це пов'язане з перевагами препаратів рослинного походження перед синтетичними, перш за все, широтою їх терапевтичною дією та низькою токсичністю.

Лікарські рослини відіграють важливу роль в народній медицині та застосовуються в якості допоміжних засобів при лікуванні та у підтримувальній терапії запальних захворювань суглобів та сполучної тканини.

Досить багато лікарських рослин володіє протизапальною дією, однак в комплексній терапії ревматологічних захворювань широко використовуються

арніка гірська, верба біла, кропива двудомна, лопух великий, кульбаба лікарська, перець стручковий, шабельник болотний, брусниця звичайна, борщівник європейський, вітрогонка дібровна, багатоніжка звичайна, бузок звичайний, солодка гола, шавлія лікарська та ін. [10].

Арніка гірська містить фарадіол, арніцин, арніфолін, каротиноїди, ефірну олію, стерини, дубильні речовини, камедь, мінеральні солі. Найбільш вираженою фармакологічною активністю володіє фарбуюча речовина суцвіть арніки - фарадіол, який проявляє місцевоподразнювальну (розогрівальну) дію та сприяє розсмоктуванню гематом. У вигляді настойки з суцвіть арніка входить до складу лікарських мазей, які використовуються при розтягненнях, забиттях, гематомах, для спортивного масажу. Арніка є одним з основних компонентів більшості» гомеопатичних препаратів, які використовуються в лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухового апарату [10].

Верба біла містить дубильні речовини, глікозиди (саліцилін, саліцин, салікортин, флагилін), флавонони, аскорбінову кислоту, пектини, лігнин, антоціани. До складу саліцину входять саліциловий спирт і глюкоза. Саме з верби була виділена саліцилова кислота, яка, з якої потім отримана ацетилсаліцилова. Кора верби володіє вираженими знеболювальними та протизапальними властивостями. Екстракт кори верби білої входить до складу ряду комбінованих лікарських препаратів (наприклад, Івалаксин), а також слугує одним з самих розповсюджених компонентів БАД для підтримання нормальної функції суглобів [9, 10].

Кропива двудомна містить вітамін К, пантотенову, аскорбінову кислоту, каротиноїди (в т.ч. каротин), хлорофіл, дубильні речовини, органічні кислоти (щавелева, бурштинова, фумарова, молочна, лимонна, хинна), азотвмісні кислоти, мурашину кислоту, ацетилхолін, секретин. Завдяки вітаміну К листя кропиви володіє вираженою кровозупинною дією. Крім того, біологічно активні речовини кропиви проявляють протизапальну, антисептичну, діуретичну активність. Настій кореня кропиви призначають при ревматизмі. Відвар листя використовується в офіційній медицині для лікування подагри. Екстракт листя кропиви входить до

складу ряду комбінованих фітопрепаратів і БАД, які застосовуються при дегенеративно-дистрофічних процесах у суглобах [10, 11].

Кульбаба лікарська містить тритерпенові сполуки, інулін (до 40%), дубильні речовини, органічні кислоти, гіркоти, цукри . Поєднує протизапальну активність, обусловлену інуліном, зі спазмолітичною, яка пов'язана з наявністю тритерпенів. Крім того, нормалізує загальний обмін речовин і виявляє легку діуретичну дію (що, зокрема, має певне значення при подагрі). Екстракт кореня кульбаби входить до складу ряду БАД для профілактики і комплексної терапії захворювань суглобів, а також деяких гомеопатичних препаратів. У Німеччині при ревматизмі і подагрі використовують сік кульбаби [10, 11].

Плоди перця стручкового містять цукор, крахмал, білок, жир, клітковину, вітаміни С, В, Р, каротин і алкалоїд капсаїцин, який надає плодам пекучий смак. Препарати плодів перця стручкового володіють відволікальною та знеболювальною дією (перш за все, за рахунок капсаїцину) [10]. При нанесенні препаратів перця на шкіру з'являється відчуття тепла. Перець подразнює нервові закінчення, хоча не виявляє прямої дії на капіляри. Препарати перця стручкового усувають набряк і покращують мікроциркуляцію, зменшують біль при ревматизмі, артритих і міозитах [11].

Шабельник болотний містить органічні кислоти, картин, вітамін С, дубильні речовини, ефірні олії. Володіє вираженою знеболювальною, протизапальною, протиревматичною та ранозагоювальною дією. Кореневища шабельника - один з самих популярних компонентів БАД і лікувально-профілактичних мазей, які застосовуються в комплексній терапії радикуліту, ревматоїдного артриту, хронічного ревматизму, остеохондрозу, артрозів, подагри та інших захворювань суглобово-м'язової системи. Сабельник-Евалар містить комплекс натуральних речовин на основі шабельника болотного, покращує функціональний стан опорно-рухового апарату. Шабельника настойка – перший рослинний препарат для лікування артритів, артрозів та інших запальних і дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату [10, 11].

Вітрогонка (анемона) дібровна містить сапоніни, протоанемонін, хелідонову та аскорбінову кислоти, мінеральні речовини. Трава ветрениці володіє аналгетичною, спазмолітичною, антибактеріальною дією та застосовується при ревматичних болях у суглобах [10].

Багатоніжка звичайна містить глікозиди (поліподин, самамбаїн), сапоніни, сітостерин, дубильні речовини, органічні кислоти, метилсаліцилат, ефіпні олії, каучук, смоли та цукри. Кореневище багатоніжки володіє відхаркувальною, аналгетичною, жовчогонною і сечогонною дією. Застосовується при подагрі, ревматизмі [10].

Бедринець камнеломковий містить умібеліфенон, пімпіпелін, бергаптен, сапоніни, смоли, дубильні речовини, органічні кислоти. Володіє протизапальною, спазмолітичною, сечогінною активністю. Корень бедринця використовується при подагрі [11].

Борщівник європейський містить ефірну олію, кумарини, фурокумарини, аробан, аргінін, глютамін, мінеральні речовини, вітаміни. Корені та листя борщівника виявляють протизапальну, спазмолітичну, протисудомну, аналгетичну, антибластомну дію. Використовується при ревматизмі [10].

Брусниця звичайна містить глікозиди (арбутин, метиларбутин, меламісорин, гідрохінон), дубильні речовини, органічні кислоти, флавоноїди, вітаміни, макро- і мікроелементи, барвники. Володіє протизапальною, сечогонною, цукрознижувальною, антисептичною, в'язучою, жовчогонною, солерозчинною, антибластомною активністю. Листя і плоди брусниці призначаються при ревматизмі, подагрі [10, 11].

Бузок звичайний містить ефірну олію, глікозиди (сірингін, сірингопикрин), фенол, фармезол. Квітки бузка володіють протизапальною, потогінною, протикашльовою, бронхолітичною, аналгетичною, противосудомною дією. Застосовуються при ревматизмі [10].

В коренях солодки голої містяться вуглеводи, органічні кислоти, ефірна олія, терпеноїди, ароматичні сполуки, гетероциклічні сполуки, вищі аліфатичні вуглеводороди, тритерпеноїди, стероїди, смоли, фенолкарбонові кислоти та їх

похідні (ферулова, синапова, саліцилова, ацетилсаліцилова), лігнин, кумарини, дубильні речовини, флавоноїди, жирні кислоти. В наземній частині рослини знайдені вуглеводи, органічні кислоти, дубильні речовини, аскорбінова кислота, стероїди, кумарини, флавоноїди та інші речовини. Препарати солодки голої володіють багатьма видами біологічної активності. В ході досліджень було визначено, що протизапальна дія препаратів солодки близька до ефекту кортизону. В наступні роки було вивчено декілька нових похідних гліциризинової кислоти в експериментах на тваринах. Було визначено, що препарати солодки володіють вираженою протизапальною активністю, яка не поступається антифлогістичній дії глюкокортикоїдів і бутадіону, а в ряді випадків їх переважають [10]. Препарати гліциризинової кислоти пригнічують і ексудативну, і проліферативну фази запального процесу. Механізм протизапальної дії пояснюється стимулювальним впливом гліциризинової кислоти на кору наднирників. Ця фармакологічна властивість рослини є найбільш важливою.

Найбільш активні з фітохімічного складу цієї групи рослин сітостерин та інші стероїди проявляють естрогенну активність, гліцеретова кислота - антиестрогенну. Основний фармакологічний ефект гліциризинової, гліцерретової кислот та їх похідних посідає в зниженні метаболізму кортикостероїдів в печінці, у зв'язку з чим вони застосовуються для усунення синдрому відміни при припиненні лікування кортикостероїдами у хворих на інфекційний неспецифічний поліартрит тощо. Ці складові володіють протизапальною (антиексудативною та антипроліферативною) активністю, гальмують розвиток експериментального артриту та можуть бути рекомендовані для лікування очних, шкірних і інших захворювань запального генезу (зокрема, ревматизму), виявляють антитипсинову та антигіалуронідазну дію, стимулюють процеси регенерації при термічних опіках [11]. Препарати коренів солодки Ліквіритон і Флакарбін застосовуються в якості протизапальних, спазмолітичних та антацидних засобів при гіперацидних гастритах, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки. Гліцирам використовується при бронхіальній астмі, алергічних дерматитах, екземі, Гліциринат – для лікування трихомонадних уrogenітальних і гінекологічних

захворювань, Халкорин – для лікування захворювань шлунка та печінки. У Німеччині був розроблений препарат Біогастрон для лікування виразкової хвороби шлунка; в ряді зарубіжних країн препарати противиразкової дії - "Sucsanzulen", "Soluvetan"; у Франції, Великобританії та США запатентовані складні мазі, присипок, препаратів для ін'єкцій і перорального прийому як протизапальні та антиалергічні засоби для лікування ревматизму, бронхіальної астми, алергічних і професійних дерматитів, запальних захворювань шкіри, очей, ушей, носу, порожнини рота [11].

Листя шавлії лікарського містять ефірну олію, алкалоїди та дубильні речовини. В медицині застосовують настій або настойку листя шавлії в якості в'язучого та протизапального засобу для полоскань при захворюваннях порожнини рота, глотки, гортані. Протизапальні властивості шавлії пов'язані з дубильними речовинами, флавоноїдними сполуками і вітаміном Р, які ущільнюють епітеліальні тканини, знижують проникність клітинних мембран, стінок кровоносних і лімфатичних судин. У корейській медицині корені шавлії лікарської застосовують в якості знеболюючого та протизапального засобу при ревматоїдному артриті, болях у кінцівках. У вигляді ван і аппликацій листя шавлії використовують при суглобному ревматизмі, хронічних запальних і обмінно-дистрофічних захворюваннях суглобів, деформуючому остеоартрозі, радикулиті, міжпозвоноковому остеохондрозі [10, 11].

Босвеллія або ладанне дерево містить босвеллові кислоти. На протязі сторіч смола босвеллії застосовувалась при лікуванні остеоартриту. Екстракти босвеллії надають позитивні результати і при лікуванні РА. Вони значно знижують відчуття болі, набряклість суглобів і ранкову скутість, пригнічують розвиток запалення, покращують кровопостачання суглобів. Згідно результатів багатьох досліджень, екстракт босвеллії покращує стан як хворих на остеоартрит, так і хворих на РА. Був проведений експеримент, в якому пацієнти з РА протягом місяця приймали екстракт босвеллії. У 14% з них лікування дало відмінні результати, у 44% - добрі та у 30% - задовільні [10].

Африканська рослина «кіготь диявола» здавна застосовувалась для лікування артритів. Експериментальні дослідження на тваринах довели, що «кіготь диявола» володіє знеболювальним ефектом, порівняним з дією фенілбутазону. По одним даним, «кіготь диявола» не гальмує запалення або має незначну протизапальну активність, згідно інших даних, ця рослина володіє значними протизапальними властивостями [11].

При ревматизмі, подагрі призначаються також аконіт, арніка, арум, астрагал, багно, білена чорна, вероніка, вовчі ягоди, вовчук, волошка, герань, гірськокаштан, горчиця, рябина звичайна, деревій, коров`як, звіробій, квасоля, конопля посівна, конюшина, копитень, коріандр, липа, лобода біла, лопух великий, буркун лікарський, любисток, материнка, мильнянка, м`ята, овес, пасльон, пижмо, мати-й-мачуха, піздньоцвіт осінній, плющ, пушиця, редька чорна, смородина чорна, суниця, тополя, фенхель [10, 11].

Усі рослини з протизапальними властивостями можна розділити на три групи залежно від вмісту в них тої або іншої діючої речовини.

Перша група – рослини, які містять саліцилати. Ацетилсаліцилову кислоту – родоначальника протизапальних засобів отримано з кори верби. Про жарознижувальні властивості верби було відомо ще до нашої ери, а основна активна речовина саліцин була виділена з її кори в 1828 году. Пізніше з цього алкалоїду була отримана всім відома саліцилова кислота, а потім і ацетилсаліцилова кислота. Саліцилати містять наступні рослини: лабазнік в`язолистий (таволга), півонія (корінь), малина звичайна (лист), верба біла (кора), чорна тополя (бруньки) та інші. В гострому періоді запального процесу доцільно призначати препарати лікарських рослин, що містять саліцилові сполуки.

Найбільш вираженою протизапальною активністю володіють глікозиди саліцин, кверцетин, саліцилова та гліциризинова кислоти, деякі флавоноїди, вітаміни-антиоксиданти та ефірні олії [10].

Друга група рослин з протизапальними властивостями містить так звані фітостерини, ді- та тритерпеноїди та інші речовини, що мають стероїдну структуру. Їх структура та, відповідно, фармакологічні властивості, близькі до дії

глюкокортикостероїдів. Фітоестрогени зв'язуються з естрогеновими рецепторами хрящових клітин і попереджають їх руйнування. Найбільша кількість фітостеринів міститься в солодці голій. Також містять містять фітостерини смородиновий лист, пасльон солодко-гіркий, тирлич жовтий, багно болотне, рододендрон даурський, солянка холмова, борець отруйний, ангеліка китайська чи дягіль, люцерна посівна та інші [10].

При лікуванні остеоартриту частіше за все використовують рослинні препарати, багаті на фітоестрогени. Жінки страждають на остеоартрит частіше, ніж чоловіки, оскільки провідну роль у розвитку цього захворювання відіграють саме естрогени. Історично при лікуванні остеоартриту застосовувались такі рослини, як солодка гола, ангеліка китайська, люцерна посівна [10, 11].

Третя група протизапальних рослин реалізує протизапальний ефект тільки при нанесенні на відкриту запалену рану або на слизові оболонки. Ці рослини містять таніни та галову кислоту, володіють в'язучою дією, що забезпечує протизапальну дію. При потраплянні на ранову поверхню чи слизову оболонку БАР цих рослин зв'язують поверхневі білки, в результаті чого утворюється щільна плівка з альбумінатів, яка захищає тканини від подразнення та сприяє репарації. Це приводить до звуження кровоносних судин та зниження їх проникності і зменшує ексудацію. Також зменшується секреція залоз і знижується чутливість нервових закінчень. Так проявляється протизапальна дія таких рослин як бадан, дуб, торбах дубильний, вільха, шалвія, ромашка та інших [11].

До лікарських рослин, яка з давних давен використовуються в народній медицині для лікування запальних захворювань, належить лопух великий.

1.3. Обґрунтування доцільності вивчення протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого

Лопух великий (*Arctium lappa* L.) належить до родини складноцвітних (Compositae) [10]. В народній медицині лопух широко застосовують при запальних захворюваннях шкіри, дихальних шляхів, печінки, підшлункової залози, суглобів, нирок, ШКТ. В багатьох країнах лопух великий є офіційною

лікарською рослиною та використовується при лікуванні багатьох захворювань. Завдяки багатому фітохімічному складу корені лопуха володіють різноманітними фармакологічними властивостями [12].

Корені лопуха містять полісахарид інулін (до 45%), протеїни (до 12,5%), ефірну барданову олію (до 0,17%), флавоноїди, сірковмісні сполуки, жироподібні речовини, іридоїдні глікозиди, пальмітинову та стеаринову кислоти, білкові, дубильні та гіркі речовини, зокрема, гіркий сесквітерпеновий лактон – арктіопікрин. Корені лопуха великого містять вітаміни, перш за все, аскорбінову кислоту, та мікроелементи. В коренях лопуха міститься близько 1,2% міді, до 6% титану, 6,4% бору, 3,8% марганцю, 7,5% стронцію, 0,6% цинку, 3,7% олова, 0,5% ванадію, до 35% заліза. В коренях лопуха також виявлений мідьвмісний фермент, який бере участь в процесі розчинення солей сечової кислоти при подагрі та сечокислих діатезах [13].

Лопух є джерелом фенольних гідроксикоричних кислот, органічних кислот і флаволігнанів (діарктигенін, арктигенін, диметилтраксилагенін, дібензил-бутеролактон). Поліфенольні сполуки, визначені в коренях лопуха великого, володіють потужними антиоксидантними властивостями, мають потогінну, сечогінну, жовчогінну, проносну, жарознижувальну, протизапальну, знеболювальну дію, посилюють антитоксичну функцію печінки, гальмують розвиток злоякісних новоутворень [14].

У Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця було проведено ряд досліджень та визначено, що екстракти коренів лопуха володіють протизапальними властивостями [15, 16].

Арктигенін широко застосовується в традиційній китайській медицині в якості протизапального засобу, при цьому його молекулярний механізм все ще точно не з'ясовано. В фармацевтичному університеті м. Шаньдун було проведено ряд досліджень по вивченню його протизапальних ефектів, точніше, визначався його вплив на синтез окису азоту, активність циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та прозапальних цитокінів. Було визначено, що арктигенін пригнічує активність

ліпополісахаридів, які стимулюють синтез окису азота та прозапальних цитокінів, як-от фактор некрозу пухлини та інтерлейкін. Тобто протизапальний ефект арктигеніну реалізується перш за все за рахунок гальмування синтезу окису азота та ліпополісахаридів, а не внаслідок пригнічення циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, на відміну від класичних протизапальних препаратів [17, 18].

В національному фармацевтичному університеті м. Сеула також були проведені дослідження, присвячені вивченню механізмів протизапальної дії дібензилбутиролактону, виділеному з коренів лопуха. Встановлено, що дібензилбутиролактон пригнічує процеси фосфорилування в макрофагах, а це сприяє гальмуванню синтезу окису азота [18, 19]. Тобто, лігнани лопуха арктигенін, діметилтраксилагенін, дібензилбутеролактон володіють антиоксидантними та протизапальними властивостями [20, 21, 22].

Сьогодні існує велика кількість БАД на основі коренів лопуха. Як-от, Лопуха корені Burdock root володіє сечогінною, жовчогінною, антибактеріальною, антибактеріальною, потогінною, жарознижувальною, антитоксичною, гіпоглікемічною, репаративною, протизапальною, противоревматичною та онкопротекторною дією та показана до застосування при захворюваннях опорно-рухового апарата; подагрі та інших хворобах, пов'язаних з порушенням обміну сечової кислоти; цукровому діабеті; захворюваннях шкіри; хворобах крові та лімфи; хронічному панкреатиті; хронічному гастриті, виразковій хворобі шлунка; набряках різного походження; для профілактики онкозахворювань; при порушеннях функції печінки та жовчного міхура [23, 24, 25, 26].

Екстракти коренів лопуха є складовими фітокомплексів Хрящевіт, Суставіт іи Сустагін, фіточаю для суглобів Ахіл, які застосовуються для профілактики і терапії артритів, артрозів, подагри, захворювань хребта [27, 28, 29]. БАД Лопух з кореней лопуха застосовується в комплексній терапії виразкової хвороби шлунка и дванадцятипалої кишки, гастритів, колітів, закріпів, захворювань печінки та жовчного міхура, атеросклерозу, остеохондрозу, артритів,

подагри, ревматизму, цукрового діабету, нирковокам'яної хвороби, циститів, шкірних захворювань, мастопатій, імпотенції та фрігідності [30, 31, 32].

БАД Артромакс містить корені лопуха та кульбаби, володіє детоксикаційною, антиалергічною, жовчогінною, антиоксидантною дією, є джерелом протеїнів і будівельним матеріалом людського організму для виробництва гормонів, дозволяє організму нормалізувати роботу ферментних систем, відновлює вуглеводно-білково-ліпідний обмін, знижує рівень холестеролу в крові, нормалізує мікроциркуляцію крові та роботу ендокринної і сечовидільної систем, знижує артеріальний тиск [33, 34, 35, 36].

Цивілін містить екстракти коренів лопуха та стулок квасолі, володіє протизапальною, антибактеріальною, антигіпертензивною, протипухлинною дією, активує репаративні процеси. Призначений для профілактики та у комплексній терапії ревматологічних захворювань, ревматизму, цукрового діабету, хронічного панкреатиту, холециститу, гепатитів, виразкової хвороби шлунка, псоріазу, простатитів, мастопатій, злоякісних і доброякісних новоутворень, гіперхолестеролемій [37, 38, 39, 40].

На ринку України присутні екстракт коренів лопуха і лопуха коренів брикет. Їх застосовують для профілактики та комплексної терапії цукрового діабету, захворювань ШКТ, інфекційних захворювань, атеросклерозу, подагри і сечокам'яної хвороби; ревматизму; артрозів, артритів, остеохондрозу, ДГПЗ, захворювань шкіри [41, 42, 43, 44, 45].

Препарат Бердок/Корень лопуха застосовується при артритах, ревматизмі, подагрі, остеохондрозі, шкірних захворюваннях, гастритах, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, ДГПЗ, цукровому діабеті [46, 47].

Отже аналіз фітохімічного складу коренів лопуха великого, а також наявність антиоксидантних, протизапальних, репаративних властивостей дозволяють припустити можливість створення на основі цієї рослинної сировини протизапальних препаратів.

Незважаючи на те, що препарати коренів лопуха широко застосовуються в народній медицині, достовірних даних щодо результатів їх експериментальних і клінічних досліджень недостатньо.

Висновки до розділу 1

Таким чином, на підставі вищенаведених даних літератури, є актуальним провести поглиблене дослідження протизапальної активності густого екстракту коренів лопуха великого. Це дозволить розширити асортимент вітчизняних протизапальних препаратів і буде сприяти оптимізації протизапальної терапії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідженні використано густий екстракт коренів лопуха великого, отриманий та вивчений на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. Хворост О.П. [48]. Фітохімічний склад екстракту коренів лопуха наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Фітохімічний склад густого екстракту коренів лопуха великого [14, 49]

Фармакологічно-активна речовина, %	Густий екстракт коренів лопуха великого
Інулін	27,34
Гідроксикоричні кислоти	4,24
Флавоноїди	3,94
Дубильні речовини	0,91
Аскорбінова кислота	0,037
Макро- та мікроелементи	5,77
Амінокислоти	2,7

Протизапальні властивості густого екстракту коренів лопуха великого вивчали на моделях гострого асептичного запалення – карагеніновому та зимозановому набряках, на моделі оцтовокислих виразок та моделі ватної гранульоми у щурів. Експериментальні моделі відтворювали згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів [50].

За препарати порівняння було обрано еталонні НПЗЗ диклофенак натрію та індометацин, а також препарат рослинного походження з доведеними протизапальними властивостями – кверцетин.

При проведенні досліджень фармакологічної активності потенційних протизапальних засобів одним з адекватних і інформативних критеріїв їх активності є антиексудативна дія [50]. Тому на першому етапі роботи проводилось дослідження антиексудативної дії густих екстрактів кореня та листя лопуха на моделях гострого асептичного запалення.

Протизапальні засоби з різними механізмами дії виявляють вплив на окремі патофізіологічні та біохімічні ланки запалення, або на декілька одночасно. Враховуючи те, що запалення, викликане різними флогогенними агентами, відрізняється особливостями свого розвитку та факторами, які беруть участь в його генезі, було доцільним дослідити антиексудативні властивості густого екстракту коренів лопуха у широкому діапазоні доз на моделях гострого запалення, індукованого різними флогогенними агентами – карагеніном та зимозаном. За препарати порівняння обрано НПЗЗ з вираженою протизапальною дією – диклофенак натрію та препарат рослинного походження з доведеною протизапальною активністю – кверцетин. Також вибір кверцетину можна пояснити тим, що, як відомо, його механізм дії пов'язаний з пригніченням 5-ліпоксигенази та блокуванням синтезу лейкотрієнів. В даному та наступних дослідженнях ми використовуємо диклофенак натрію під торговою маркою «Вольтарен», таблетки гастрорезистентні 25 мг, виробництва фірми «Novartis» та гранули кверцетину Борщагівського ХФЗ (Україна) 2,0.

З метою визначення середньої ефективної дози густого екстракту коренів лопуха при вивченні антиексудативної активності його вводили внутрішньошлунково дозах 25; 50 та 75 мг/кг. Диклофенак натрію вводили внутрішньошлунково в дозі 8 мг/кг, яка є дозою ED_{50} за антиексудативною активністю [49]. Кверцетин вводили внутрішньошлунково в умовно-ефективній дозі, яка згідно з даними літератури складає 50 мг/кг. Контрольним тваринам вводили еквівалентну кількість розчинника. Препарати вводили у профілактичному режимі протягом 4 діб до відтворення модельної патології, останній раз - за 1 годину до індукції запалення. Розчини або суспензію

досліджуваних речовин в усіх дослідах вводили з розрахунку 1 мл на 100 г маси тварини.

Гостре асептичне запалення відтворювали введенням 1% розчину карагеніну та 2% розчину зимозану [50]. Флогогенні агенти вводили щурам субплантарно в об'ємі 0,1 мл на тварину через 1 годину після останнього введення досліджуваних препаратів.

Вимірювання величини набряку лап у щурів на двох моделях набряків проводили за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським в динаміці:

- через 1, 2, 3, 4, 5 і 6 годин після введення карагеніну;
- через 1, 2, 3, 4 години після введення зимозану.

Антиексудативну активність досліджуваних препаратів при гострому ексудативному запаленні визначали за здатністю зменшувати розвиток набряку у порівнянні з групою контрольної патології, розраховували за наступною формулою та виражали у відсотках.

$$(M_0 - M_3) \times 100$$

$A = 100\% - \frac{\quad}{M_0^k - M_3^k}$, де

$$M_0^k - M_3^k$$

A – антиексудативна активність, %;

M_0 – об'єм набряклої лапи в досліді (у тварин, що лікуються);

M_3 – об'єм здорової лапи в досліді;

M_0^k – об'єм набряклої лапи в контролі (у тварин, що не лікуються);

M_3^k – об'єм здорової лапи в контролі.

Всього при визначенні антиексудативної активності екстрактів лопуха на моделях гострого асептичного запалення було використано 108 білих безпородних щурів масою 170-230 г.

У дослідженнях антиексудативної активності екстракту коренів лопуха великого була визначена його умовно-ефективна доза, яка складає 25 мг/кг. Вона була використана в подальших дослідженнях.

Другим етапом вивчення протизапальної активності препарату лопуха було визначення його впливу на розвиток та перебіг запалення з переважанням альтеративних процесів.

В альтеративній стадії запалення виникають різноманітні біохімічні та морфологічні зміни, які проявляються у вигляді дистрофії та некрозу і спрямовані на включення до запального процесу інтегральних регуляторних систем всього організму [1].

Дослідження антиальтеративної активності екстракту коренів лопуха великого проводили на моделі оцтовокислих виразок у щурів згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів [50]. Референс-препаратами були обрані диклофенак натрію та кверцетин. Досліди проводили на білих безпородних щурах вагою 170-200 г.

Некротичні виразки викликали шляхом введення експериментальним тваринам підшкірно 0,5 мл 9% розчину оцтової кислоти та водночас внутрішньочеревинно 6% розчину декстрану в дозі 300 мг/кг. Останній вводили з метою сенсibiliзації організму тварини та підсилення некротичної реакції. Досліджувані препарати вводили в лікувальному режимі протягом 25 діб один раз на добу: екстракт коренів лопуха – в умовно-ефективній дозі 25 мг/кг, диклофенак натрію – в дозі 8 мг/кг, кверцетин – в дозі 50 мг/кг. Вимірювання площі виразок проводили планіметричним методом у динаміці на 7, 12, 20 та 25 добу дослідження. Для визначення антиальтеративної і репаративної активності виучуваних препаратів ми використовували такі показники:

1. Площа ран, мм²;
2. Швидкість загоєння ран (%), розраховану за формулою:

$$V = 100 \times \frac{S_0 - S_t}{S_0}, \text{ де}$$

S_0 – максимальна площа рани, мм²;

S_t – площа рани в день вимірювання, мм².

3. Відсоток тварин з ранами, які зарубцювались.

Відомо, що надмірна проліферація призводить до значних порушень функціонального стану органів та систем, особливо опорно-рухової системи. Тому нами було проведене дослідження антипроліферативних властивостей екстракту коренів лопуха.

За препарати порівняння було обрано відомий НПЗЗ індометацин, оскільки за антипроліферативною активністю він переважає інші НПЗЗ, та кверцетин [2]. Ми використовували індометацин під торговою маркою «Індометацин Софарма» виробництва «Sofarma» (Болгарія) таблетки, вкриті кишечко-розчинною оболонкою, 25 мг.

Дослідження по вивченню антипроліферативної дії густого екстракту коренів лопуха проводили на моделі ватної гранульоми у щурів. Досліди проводили на білих безпородних щурах масою 180-210 г.

Модельну патологію відтворювали згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів [50]. У щурів під легким ефірним наркозом на спині деепілювали ділянку шкіри та в асептичних умовах ножицями робили повздовжний розтин шкіри та підшкірної клітковини довжиною 1,5 см, формували порожнину, куди поміщали стерильну ватну кульку масою 15-20 мг, після чого на рану накладали 1-2 шви. Наприкінці 8-ї доби досліді імплантовану кульку з утвореною навколо неї грануляційною тканиною виймали, висушували до постійної маси при температурі 55-60°C. Масу грануляційно-фіброзної тканини, що утворилася, визначали за різницею між масою висушеної гранульоми та імплантованої ватної кульки.

Екстракт коренів лопуха вводили внутрішньошлунково в умовно-терапевтичній дозі 3 мг/кг, індометацин в дозі ED_{50} , яка складає 10 мг/кг, та кверцетин в дозі 50 мг/кг, в лікувальному режимі протягом 7 діб з моменту імплантації стерильної ватної кульки.

Антипроліферативну активність досліджуваних речовин визначали за їх здатністю пригнічувати утворення грануляційної тканини у порівнянні з контролем і виражали у відсотках (%).

Фармакологічні дослідження були проведені на 104 стандартизованих щурах, вирощених у розпліднику віварію ЦНДЛ НФаУ.

Для з'ясування міжгрупових відмінностей у випадку нормального розподілу вибірових даних використовували t-критерій Стьюдента (при попарних порівняннях) або однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. За відсутності нормального розподілу використовували U-критерій Манна-Вітні.

Дослідження були проведені згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України (Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації, 2001). При роботі з тваринами дотримувались вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Україна, 2006), узгодженого з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 5 1986), Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. №249 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах».

Висновки до розділу 2

Таким чином, визначено тест-систему та об'єкт дослідження. Відповідно до мети роботи обрано адекватний комплекс методів, що дозволяють максимально оцінити наявність чи відсутність протизапальних властивостей у об'єкта дослідження – густого екстракту коренів лопуха великого. Запропоновано релевантні методи статистичного аналізу результатів.

РОЗДІЛ 3

ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомо, що при доклінічному вивченні фармакологічної активності потенційних протизапальних засобів одним з адекватних і інформативних критеріїв їх активності є антиексудативна дія. Враховуючи також те, що ексудація є початковим етапом будь-якого запального процесу, крім того, з метою визначення середньої ефективної дози було доцільним розпочати вивчення протизапальних властивостей густого екстракту лопуха великого з визначення його антиексудативної активності на моделях гострого ексудативного запалення.

Для вивчення протинабрякової дії густого екстракту коренів лопуха ми обрали моделі карагенінового та зимозанового набряків. Вибір моделей обумовлений їх інформативністю та простотою відтворення. Різноманітність механізму розвитку гострого ексудативного запалення на цих моделях набряків дозволить досконаліше вивчити особливості антиексудативної дії виучуваних препаратів, оскільки у розвитку карагенінового набряку головним чином беруть участь простагландини (ПГ), а у розвитку зимозанового запалення – більшою мірою лейкотриєни (ЛТ). В якості препаратів порівняння було обрано кверцетин, як препарат рослинного походження з доведеною у попередніх дослідженнях антиексудативною активністю, та диклофенак натрію, який є еталонним протизапальним засобом [51].

Досліджувані об'єкти вводили внутрішньошлунково в профілактичному режимі протягом п'яти діб до відтворення модельної патології. Екстракт коренів лопуха великого вводили в дозах 25; 50 та 75 мг/кг, які були обрано згідно методичних рекомендацій з до клінічного вивчення лікарських засобів, кверцетин – в умовно-ефективній дозі, яка складала 50 мг/кг, диклофенак натрію в дозі ED₅₀, яка становить 8 мг/кг [50]. Гостре асептичне запалення відтворювали субплантарним введенням 1% розчину карагеніну та 2% розчину зимозану в об'ємі 0,1 мл на тварину через 1 годину після останнього введення досліджуваних речовин.

Вимірювання величини набряку лап у щурів при гострому ексудативному запаленні проводили за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським в динаміці при карагеніновому набряку – через 1, 2, 3, 4, 5 і 6 годин, при зимозановому – через 1, 2, 3 і 4 години після введення відповідного флогогенного агенту. Антиексудативну активність досліджуваних речовин визначали за здатністю зменшувати розвиток набряку у порівнянні з групою контрольної патології, її розраховували та виражали у відсотках.

3.1. Вивчення антиексудативної активності екстракту коренів лопуха на моделі карагенінового набряку у щурів

Введення розчину карагеніну призвело до набрякості задніх кінцівок в експериментальних тварин. Так, в у щурів з групи контрольної патології об'єм лап через 1 годину збільшився в 1,2 разу, через 2 години – в 1,6 разу, через 3 години - в 1,6, через 4 години – в 1,8 разу, через 5 години – в 1,7, через 6 годин – в 1,5 разу. Максимальній набряк спостерігався упродовж 3, 4 та 5 годин та зберігався до закінчення дослідження (табл. 3.1).

Введення досліджуваних речовин привело до достовірного зменшення набряку кінцівок експериментальних тварин. На першу годину дослідження достовірну антиексудативну активність не виявив жоден виучуваний препарат. Активність диклофенаку натрію складала 27,7%, але зміни об'єму лап щурів не були достовірними. Наприкінці 2 годину достовірну антиексудативну активність виявив диклофенак натрію (71,4%). Екстракт коренів лопуха в усіх дозах та кверцетин упродовж двох перших годин дослідження не виявили достовірної антиексудативної дії.

Таблиця 3.1

Антиексудативна активність екстрактів коренів лопуха на моделі карагенінового набряку у щурів (n = 5)

Групи тварин	Об'єм лапи (в умовних одиницях)/антиексудативна активність (в %) протягом							
	початковий	1 година	2 години	3 години	4 години	5 годин	6 годин	Середня
Контрольна патологія	48,1±1,4	59,6±3,5	67,9±2,2	78,2±2,1	84,5±1,4	81,0±3,0	73,4±1,9	-
Екстракт коренів лопуха, 25 мг/кг	50,3±1,7	<u>59,4±2,7</u> 21,2	<u>65,4±3,7</u> 23,5	<u>71,2±1,6*</u> 30,7	<u>74,0±2,0*</u> 34,9	<u>70,9±2,7*</u> 37,3	<u>66,8±1,2*</u> 34,8	30,4
Екстракт коренів лопуха, 50 мг/кг	48,3±1,8	<u>56,0±2,2</u> 33,0	<u>63,6±3,2</u> 22,7	<u>73,2±1,3</u> 17,3	<u>75,8±2,6*</u> 24,5	<u>71,0±1,9*</u> 31,0	<u>67,6±2,3</u> 23,1	25,3
Екстракт коренів лопуха, 75 мг/кг	47,7±1,4	<u>57,1±3,6</u> 18,3	<u>63,1±2,0</u> 22,2	<u>69,0±2,4*</u> 29,2	<u>74,3±2,8*</u> 26,9	<u>70,5±3,2*</u> 30,7	<u>69,3±4,3</u> 15,3	23,7
Кверцетин, 50 мг/кг	49,9±2,0	<u>59,2±4,0</u> 19,4	<u>64,9±2,1</u> 24,2	<u>71,6±1,7*</u> 27,9	<u>75,6±2,4*</u> 29,5	<u>74,1±1,9*</u> 26,3	<u>69,8±1,4</u> 21,5	24,8
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	48,5±1,5	<u>56,8±3,1</u> 27,7	<u>54,2±2,9*</u> 71,4	<u>54,8±3,2*</u> 79,2	<u>52,7±4,2*</u> 88,4	<u>55,7±2,2*</u> 78,0	<u>58,8±3,7*</u> 59,1	67,3

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * - до контрольної патології.

Наприкінці третьої години екстракт коренів лопуха в дозах 25 та 75 мг/кг та обидва референс-препарати виявили достовірну протинабрякову дію. Найбільш активним був диклофенак натрію, його антиексудативна активність складала 79,2%. Екстракт коренів лопуха в дозах 25 і 75 мг/кг та кверцетин проявили меншу антиексудативну активність в межах 27,9-30,7%. У екстракту коренів лопуха в дозі 50 мг/кг достовірної протинабрякової активності не спостерігалось. Протягом наступної години найбільш активним був диклофенак натрію (88,4%). Меншу активність виявили екстракт коренів лопуха в усіх дозах (24,5%-34,9%) та кверцетин (29,5%).

На п'яту годину спостерігалась аналогічна картина. Максимальну активність виявив диклофенак натрію (78%), активність екстракту коренів лопуха в дозі 25 мг/кг складала 37,3%, а в дозах 50 та 75 мг/кг була на одному рівні (31% та 30,7% відповідно). Найменш активним був кверцетин, його протинабрякова дія була 26,3%.

Наприкінці дослідження дія диклофенака натрію складала 59,1%, дія екстракту коренів лопуха в дозі 25 мг/кг – 34,8%. Екстракт коренів лопуха в дозах 50 та 75 мг/кг та кверцетин не виявили достовірної антиексудативної активності.

За середньою антиексудативною активністю досліджувані речовини можна розташувати у наступний ряд: диклофенак натрію (67,3%) > екстракт коренів лопуха, 25 мг/кг (30,4%) ≥ екстракт коренів лопуха, 50 мг/кг (25,3%) = кверцетин (24,8%) = екстракт коренів лопуха, 75 мг/кг (23,7%).

Отже, на цій моделі запалення найбільшу протинабрякову дію виявив екстракт листя коренів лопуха в дозі 25 мг/кг.

3.2. Вивчення антиексудативної активності екстракту коренів лопуха на моделі зимозанового набряку у щурів

Відомо, що метаболізм арахідонової кислоти може відбуватись не тільки кисневим (циклооксигеназним), але й безкисневим (5-ліпоксигеназним)

шляхом, який призводить до утворення лейкотриєнів [1]. Для визначення впливу екстракту коренів лопуха на фазу ексудації запального процесу у щурів при зимозановому набряці, провідна роль у розвитку якого належить саме лейкотриєнам, а також для підтвердження вибору умовно-ефективної дози виучуваного екстракту доцільно було дослідити протинабрякову дію вищезазначених препаратів на моделі зимозанового набряку у щурів. В якості препарату порівняння, разом з диклофенаком натрію, було обрано кверцетин, як препарат, який володіє здатністю пригнічувати 5-ліпоксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти [1, 10]. Результати дослідження наведені в табл. 3.2.

Введення флогогенного агенту викликало набряку та збільшення об'єму кінцівок експериментальних тварин в середньому в 1,2-1,7 разу (табл. 3.2).

Профілактичне введення препаратів сприяло достовірному зменшенню об'єму щурів, тобто всі виучувані речовини різною мірою виявили протизапальну дію. На першу та другу годину дослідження всі препарати проявляли певну протинабрякову дію, але вона була недостовірною. Тобто можна стверджувати лише про тенденцію до протинабрякової дії.

На третю годину всі речовини, крім екстракту коренів лопуха лопуха в дозі 50 мг/кг, виявили достовірну протинабрякову дію. Екстракт коренівлопуха в дозі 25 мг/кг, кверцетин та диклофенак натрію діяли майже на одному рівні, їх антиексудативна активність була в межах 40-41,5%. Найменш активним був екстракт коренів лопуха в дозі 75 мг/кг (30,9%).

Наприкінці четвертої години найбільш активно знижував набряклість кінцівок експериментальних тварин кверцетин (45,9%).

Менш активними були екстракт коренів лопуха в дозі 25 мг/кг (35,4%) та диклофенак натрію (30,8%). У екстрактів кореня лопуха в інших дозах спостерігалась лише тенденція до протинабрякової дії.

Таблиця 3.2

**Антиексудативна активність екстракту коренів лопуха
на моделі зимозанового набряку у щурів (n = 5)**

Групи тварин	Розмір лапи (в умовних одиницях) / антиексудативна активність (%) протягом					
	початковий	1 година	2 години	3 години	4 години	середня
Контрольна патологія	46,3±1,0	56,0±1,6	61,5±2,0	69,9±1,5	78,2±2,8	-
Екстракт коренів лопуха, 25 мг/кг	47,5±1,2	<u>55,6±3,3</u> 16,2	<u>59,1±3,6</u> 23,6	<u>61,7±2,0*</u> 40,0	<u>67,3±2,2*</u> 35,4	28,8
Екстракт коренів лопуха, 50 мг/кг	48,2±1,6	<u>56,7±4,0</u> 12,4	<u>59,3±3,2</u> 27,0	<u>65,2±2,1</u> 28,0	<u>70,6±2,4</u> 27,0	23,6
Екстракт коренів лопуха, 75 мг/кг	47,4±1,4	<u>55,9±2,7</u> 10,3	<u>59,1±1,7</u> 23,0	<u>63,7±1,4*</u> 30,9	<u>71,8±1,9</u> 20,5	21,2
Кверцетин, 50 мг/кг	48,8±1,7	<u>56,2±2,7</u> 23,9	<u>58,1±1,5</u> 38,7	<u>62,7±1,3*</u> 41,1	<u>65,4±3,1*</u> 45,9	37,4
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	47,0±2,0	<u>54,0±4,2</u> 28,1	<u>56,7±1,9</u> 36,2	<u>60,8±2,0*</u> 41,5	<u>68,2±2,6*</u> 30,8	34,2

Примітка. * - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,05$.

За середньою антиексудативною дією препарати розташовані у наступний ряд: кверцетин (37,4%) \geq диклофенак натрію (34,2%) $>$ екстракт коренів лопуха, 25 мг/кг (28,8%) \geq екстракт коренів лопуха, 50 мг/кг (23,6%) = екстракт коренів лопуха, 75 мг/кг (21,2%).

Таким чином, найбільшу протинабрякову активність виявив екстракт коренів лопуха в дозі 25 мг/кг.

Вивчення антиексудативної дії препаратів лопуха великого було проведене на моделях карагенінового та зимозанового набряків у щурів. Вибір моделей обумовлений їх інформативністю, оскільки на кожній стадії розвитку запалення у разі інших рівних умов переважне значення має певна група (або групи) медіаторів, які беруть участь у розвитку ексудативної реакції. Так, у перші 30-90 хв. в патогенезі гострого запалення беруть участь біогенні аміни – серотонін і гістамін. В інтервалі між 1,5-2,5 годинами активується система кінінів (брадикінін, калідін, фрагменти комплекта), а між 2,5-5,5 годинами – лейкотриєни, простагландини [50].

Різноманітність механізму розвитку гострого ексудативного запалення на обраних моделях набряків, визначення впливу густого екстракту коренів лопуха на перебіг моделей гострого асептичного запалення дозволила вивчити особливості механізму антиексудативної дії та визначити умовно-ефективну дозу екстракту, необхідну для проведення подальших досліджень.

3.3. Вивчення антиальтеративної активності екстракту коренів лопуха на моделі оцтовокислих виразок у щурів

Відомо, що протизапальний ефект складається з антиальтеративної, антиексудативної та антипроліферативної дії.

У попередніх дослідженнях було встановлено, що густий екстракт коренів лопуха володіє помірною антиексудативною активністю, а це робить доцільним подальше вивчення його антиальтеративної та антипро-

ліферативної активності. Умовно-ефективна доза екстракту коренів лопуха дорівнює 25 мг/кг.

Альтерація є першою фазою запального процесу. Саме вона запускає весь каскад запалення, зумовлюючи деструктивні зміни в ураженій тканині. Тому пригнічення запалення на стадії його ініціації є важливою складовою успіху протизапальної терапії.

Вивчення антиальтеративної активності густих екстракту та коренів лопуха проводили на моделі оцтовокислих виразок шкіри у щурів. Досліди проводили на білих безпородних щурах вагою 170-200 г. Референс-препаратами було обрано диклофенак натрію та кверцетин.

Тварини були розподілені на чотири групи: I – контрольна патологія ; II – щури, яким вводили екстракт коренів лопуха в дозі 25 мг/кг; III – щури, яким вводили диклофенак натрію в дозі 8 мг/кг, та IV група - тварини, яким вводили кверцетин в дозі 50 мг/кг.

Досліджувані об'єкти вводили в лікувальному режимі один раз на добу протягом 25 діб після введення розчину оцтової кислоти та декстрану. Вимірювання площі виразок проводили планіметричним методом у динаміці на 8, 12, 20 та 25 добу дослідження.

Отримані результати наведено в табл. 3.3-3.4.

Встановлено, що протягом перших 6 діб після ін'єкції щурам розчинів оцтової кислоти та декстрану спостерігалось формування виразкової поверхні (відчуження некротичної тканини, у деяких тварин спостерігалось виділення гнійного ексудату). На 7 добу площа раньового процесу була максимальною, після чого розпочалось загоєння ран, яке тривало до завершення дослідження (25 доба).

Згідно результатів експерименту, на 7 добу жоден з виучуваних препаратів не виявив значимої антиальтеративної дії, оскільки середня площа виразок у тварин вищезазначених груп достовірно не відрізнялась від аналогічного показника в групі тварин контрольної патології (табл. 3.3). Це співпадає з відомостями про особливості фармакодинаміки НПЗЗ [8, 52].

У тварин групи контрольної патології протягом 12-20 днів спостереження відбувалось спонтанне загоєння виразок, площа виразок зменшувалась на 12 добу зі швидкістю 12,4%, на 20 добу - 25,6%. Найбільш інтенсивно рани загоювались у період з 20 до 25 доби, швидкість загоєння ран становила 48,6%. Однак до закінчення експерименту (на 25 день) ран у жодної тварини не відбулося повного рубцювання.

У лікованих тварин активізація процесу грануляції почалася з 12 доби. У цей період в групі тварин, які отримували кверцетин, середня площа виразок зменшилась до $244,2 \pm 9,8$, та статистично не відрізнялась від показника групи контрольної патології, швидкість загоєння ран дорівнювала 17%. У щурів, що отримували екстракт коренів лопуха, на 12 добу середня площа виразок була достовірно менша, ніж у тварин групи контрольної патології, і складала $218,2 \pm 9,8$ мм². Швидкість рубцювання виразок дорівнювала 14,1%. При використанні диклофенаку натрію на 12 день спостерігалась швидкість загоєння ран 22,8% і площа виразок в цій групі зменшилась до $206,3 \pm 10,9$ мм², що достовірно відрізнялось від аналогічного показника у групі контрольної патології (табл. 3.3).

На 20 добу експерименту в усіх групах лікованих тварин швидкість загоєння ран значно зросла, складала 34,9% в групах тварин, що отримували кверцетин, 38,3% – у щурів, лікованих екстрактом коренів лопуха, 48,9% – в групі щурів, лікованих диклофенаком натрію.

Середня площа виразок в групі тварин, яким вводили екстракт коренів лопуха, складала $132,5 \pm 9,7$ мм². У тварин, отримуваних диклофенак натрію, середня площа виразок дорівнювала $136,8 \pm 9,2$ мм². Середня площа виразок в групі тварин, яким вводили кверцетин, достовірно не відрізнялась від аналогічного показника у тварин групи контрольної патології і дорівнювала $191,6 \pm 12,0$ мм².

Таблиця 3.3

**Динаміка змінення площі та швидкості загоєння ран
під впливом густого екстракту коренів лопуха
на моделі оцтовокислих виразок у щурів (n=5)**

Групи тварин	7 доба	12 доба		20 доба		25 доба		Серед- ня V, %
	Площа ран, мм ²	Площа ран, мм ²	V, %	Площа ран, мм ²	V, %	Площа ран, мм ²	V, %	
Контрольна патологія	284,7± 10,3	249,5± 8,2	12,4	211,9± 10,5	25,6	146,4± 10,1	48,6	28,9
Екстракт коренів лопу- ха, 25 мг/кг	256,4± 12,7	218,2± 9,8*	14,1	132,5± 9,7*/**	48,3	61,6± 7,4*/**	76,0	46,1
Кверцетин, 50 мг/кг	294,3± 14,1	244,2± 9,4#	17,0	191,6± 12,0#	34,9	128,7± 9,6#	56,3	36,1
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	267,5± 12,6	206,3± 10,9*/**	22,8	136,8± 9,2*/**	48,9	65,3± 5,4*/**	75,6	49,1

Примітки:

1. статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * - до контрольної патології, ** - до кверцетину, # - до диклофенаку натрію;
2. V – швидкість загоєння ран;
3. n – кількість тварин у групі.

Наприкінці 25 доби площа виразок в усіх групах тварин, що отримували виучувані препарати, крім лікованих кверцетином, була достовірно меншою порівняно з групою контрольної патології. Найменша середня площа виразок зафіксована у тварин, що отримували екстракт коренів лопуха та диклофенак натрію – $61,6 \pm 7,4$ мм² та $65,3 \pm 5,4$ мм² відповідно.

Середня площа ран у щурів, яким вводили кверцетин, складала $128,7 \pm 9,6$ мм² та достовірно не відрізнялась від показника спонтанного загоєння ран у тварин групи контрольної патології.

Таблиця 3.4

**Динаміка репаративної активності густого екстракту
коренів лопуха на моделі оцтовокислих
виразок (у відсотках) (n=5)**

Групи тварин	12 доба	20 доба	25 доба	Середня активність	% тварин із ранами, які загоїлися
Контрольна патологія	–	–	–	–	0
Екстракт коренів лопуха, 25 мг/кг	12,5	37,5	57,9	36,0	60,0 ^{*/**}
Кверцетин, 5 мг/кг	2,1	9,6	12,1	7,9	20 [#]
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	17,3	35,2	55,4	36,0	60,0 ^{*/**}

Примітки:

1. статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * - до контрольної патології, ** - до кверцетину, # - до диклофенаку натрію;
2. n – кількість тварин у групі.

Використання екстракту коренів лопуха та диклофенаку натрію сприяло достовірному зменшенню площі виразок, на відміну від кверцетину.

За середньою репаративною активністю (23,8%) екстракт коренів лопуха не поступався диклофенаку натрію (36%) і перевищував дію кверцетину (7,9%) (табл. 3.4).

Отримані дані щодо репаративної активності виучуваних препаратів підтверджуються також кількістю тварин в групі, у яких повністю загоїлися

виразки. В групах тварин, що отримували диклофенак натрію та екстракт коренів лопуха, рани повністю загоїлися у 3 тварин, у групі щурів, що отримували кверцетин – у 1 тварини.

За середньою репаративною дією досліджувані препарати можна розмістити так: екстракт коренів лопуха (36%) = диклофенак натрію (36 %) > кверцетин (7,9%).

Таким чином, можна зробити висновок, що на моделі некротичних виразок у щурів екстракт коренів лопуха не виявив антиальтеративних властивостей. Екстракт коренів лопуха за репаративною дією не поступався диклофенаку натрію та перевищував кверцетин.

3.4. Дослідження антипроліферативної активності екстракту коренів лопуха великого на моделі ватної гранульоми у щурів

Дослідження антипроліферативних властивостей екстракту коренів лопуха великого проводили на 24 білих безпородних щурах-самцях.

В якості препаратів порівняння було обрано кверцетин та індометацин, який широко використовується при запально-дегенеративних захворюваннях суглобів та сполучної тканини та має найвиразнішу антипроліферативну активність з усіх відомих НПЗЗ [52, 53].

Досліджувані препарати вводили в лікувальному режимі один раз на добу протягом 7 діб з моменту імплантації стерильної ватної кульки. Препарати вводили внутрішньошлунково: індометацин у дозі ED_{50} , яка складає 10 мг/кг, кверцетин, екстракт коренів лопуха - в умовно-ефективних дозах 50 мг/кг та 25 мг/кг відповідно.

Антипроліферативну активність обраних об'єктів визначали за різницею у масі грануляційно-фіброзної тканини з аналогічним показником у тварин групи контрольної патології

Результати дослідження наведені в таблиці 3.5.

Після вилучення маса ватної кульки в групі тварин контрольної патології склала 51,2 мг (табл. 3.5), що свідчить про інтенсивне утворення

грануляційної тканини навколо імплантованої кульки, а також про розвиток локального запального процесу.

Таблиця 3.5

**Антипроліферативна активність екстрактів коренів лопуха
на моделі ватної гранульомі у щурів (n=6)**

Групи тварин	Доза, мг/кг	Маса грануляційної тканини, мг	Антипролі- феративна активність, %
Контрольна патологія	–	51,2±3,1	–
Екстракт коренів лопуха	25,0	33,7±1,9*	34,2
Індометацин	10,0	27,3±2,0*/**	46,7
Кверцетин	50,0	42,6±2,3*/**	16,8

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * - по відношенню до контрольної патології, ** - по відношенню до екстракту коренів лопуха.

В усіх групах лікованих тварин спостерігалось достовірне зниження проліферативних процесів по відношенню до групи контрольної патології, але антипроліферативна активність була різною.

В групі тварин, яким вводили густий екстракт коренів лопуха, маса грануляційної тканини знизилась до 33,7 г, антипроліферативна активність складала 34,2%. При застосуванні індометацину маса грануляційної тканини дорівнювала 27,3 мг, а антипроліферативна активність була 46,7%, тобто достовірно перевищувала дію всіх інших досліджуваних речовин.

Кверцетин сприяв зниженню маси грануляційної тканини в середньому до 42,6 г, його антипроліферативна активність складала 16,8%, тобто в даному дослідженні кверцетин чинив найменшу антипроліферативну дію.

Виходячи з отриманих результатів, за ступенем антипроліферативної активності досліджувані препарати розподілилися в такий спосіб:

індометацин (46,7%) > екстракт коренів лопуха (34,2%) > кверцетин (16,8%).

Отже визначено, що на моделі ватної гранульоми екстракт коренів лопуха великого виявив помірну антипроліферативну дію, за якою він дещо поступався індометацину, але в 2 рази перевищував препарат рослинного походження кверцетин.

Виражену антипроліферативну дію індометацину можна пояснити його здатністю у значному ступені пригнічувати синтез колагену [1, 4, 37]. Антипроліферативна активність густого екстракту коренів лопуха за безпечується насамперед сітостеріном, який володіє антипроліферативними властивостями та застосовується у народній медицині для лікування аденоми передміхурової залози [35, 40, 46]. Також цитотоксичний вплив екстракту коренів лопуха на проліферативні клітини, імовірно, обумовлений активністю арктиїну та його аглікону арктигеніну [20, 26, 31].

Висновки до розділу 3

Таким чином, за результатами досліджень фармакологічних властивостей встановлено, що екстракт коренів лопуха великого виявив помірну антиексудативну дію, за якою поступався диклофенаку натрію (карагеніновий набряк) та кверцетину (зимозановий набряк). Виучуваний екстракт не виявив антиальтеративної активності, але чинив помірну репаративну та антипроліферативну дію.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз даних літератури свідчить про те, що, незважаючи на значний арсенал НПЗЗ, запальні захворювання є важливою медико-соціальною проблемою, а їх фармакотерапія потребує оптимізації.
2. Одним з напрямків удосконалення терапії запальних захворювань є створення та вивчення нових ефективних та безпечних фітопрепаратів з протизапальними властивостями. Однією з перспективних лікарських рослин, яка володіє потенційними протизапальними властивостями, є лопух великий.
3. За результатами проведених досліджень встановлено, що густий екстракт коренів лопуха великого в умовах гострого асептичного запалення чинить помірну антиексудативну дію (28,8-30,4%), за якою поступається диклофенаку натрію (карагеніновий набряк) та кверцетину (зимозановий набряк). Визначена також умовно-ефективна доза екстракту коренів лопуха за протизапальною активністю, яка дорівнює 25 мг/кг.
4. За результатами роботи встановлено також, що на моделі оцтовокислих виразок у щурів густий екстракт коренів лопуха не виявляє анти-альтеративної дії, але володіє помірними репаративними властивостями. За репаративною дією на моделі некротичних виразок екстракт коренів лопуха не поступається диклофенаку натрію та перевищує кверцетин.
5. Встановлено, що досліджуваний засіб чинить помірну (34,2%) антипроліферативну дію на моделі ватної гранульоми.
6. Отримані результати дослідження можна пояснити наявністю у складі екстракту коренів лопуха великою кількістю інуліну (27,3%), який володіє вираженими протизапальними властивостями.
7. Отримані результати доводять перспективність подальших доклінічних досліджень густого екстракту коренів лопуха великого з метою створення нових вітчизняних препаратів для комплексної терапії запальних захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю., Щекина Е.Г., Матвеева Е.В., Волощук Н.И., Тржецинский С.Д., Заморский И.И., Олещук А.М., Подплетняя Е.А., Штролбля А.Л., Иванчик Л.Б., Дроговоз В.В. Фармакологія в помощь студенту, провизору и врачу: Учебник-справочник. Харьков: Титул, 2018, 640 с.
2. Клінічна фармація : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця, І.Г. Купновицької. Вид. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013, 912 с.
3. Рій Н. М. Запалення // Енциклопедія Сучасної України : енциклопедія [електронна версія] / ред.: І. М. Дзюба, А. І. Жуковський, М. Г. Железняк та ін.; НАН України, НТШ. Київ: Інститут енциклопедичних досліджень НАН України, 2010. Т. 10. URL: <https://esu.com.ua/article-14909>.
4. Гладких Ф. В. Нестероїдні протизапальні засоби: терапевтичні та небажані ефекти, шляхи їх оптимізації. Вінниця: ТВОРИ, 2022. 216 с.
5. Безпека НПЗП: вплив на серцево-судинну систему та функцію нирок. *Укр. мед. часопис*. 2019. № 5 (133), Т. 1 – IX/X.
6. Бондаренко О.А., Агибалов А.Н. Лекарственно-индуцированные поражения верхних отделов пищеварительного тракта: профилактика и лечение. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. №2(106). С.55–65.
7. Бенца Т.М. Медикаментозні ураження печінки, пов'язані з застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів. *Ліки України*. 2021. № 3 (249).
8. НПЗП в ревматології: ефективність, ризики та безпека. *Український ревматологічний журнал*. 2021. № 2 (84). С. 46-51.
9. Kwon J., Kim S., Yoo H. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019. Vol. 14 (1). P. e0209264.
10. Ковальов В. М., Павлій О. І., Ісакова Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. (2-е вид). Х.: Вид-во НФаУ, МТК-книга. 2004. 704 с.
11. Серєда П.І., Максютіна Н.П., Давтян Л.Л. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина та фітозасоби / За ред. проф. П.І. Серєди. Вінниця: Нова книга. 2006. 352 с.

12. Enoch C., Yiu-Wa K., Simon Ming-Yuen L. A review of the pharmacological effects of *Arctium lappa* (burdock). *Inflammopharmacology*. 2011. Vol. 19, № 5. P. 245-254.
13. Опрошанська Т. В., Хворост О. П. Вичення макро- та мікроелементного складу кореня, листя та густих екстрактів кореня і листя у порівнянні з ґрунтом. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2009. Т. 4, № 1. С. 32-34.
14. Опрошанська Т. В., Хворост О. П. *Arctium lappa* L. – перспективна лікарська сировина. *Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України : матеріали VI Нац. з'їзду фармац. України*, м. Харків, 28-30 верес. 2005 р. Харків, 2005. С. 763.
15. Мимріков А. М., Максютіна Н. П. Фармакогностичне дослідження коренів *Arctium lappa* L. *Наукові основи створення лікарських засобів : тез. доп. міжвузівської студент. наук. конф.*, м. Харків, 14-15 квіт. 2005 р. Харків, 2005. С. 83.
16. Четверня С. О., Максютіна Н. П. Аркан і арктолігнан – нові структуровані форми біологічно активних добавок з кореня *Arctium lappa* L. *Фармацевтичний часопис*. 2008. № 3. С. 97-100.
17. Zhao F., Wang L., Liu K. In vitro anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L., through inhibition on iNOS pathway. *Journal Ethnopharmacology*. 2009. Vol. 122, № 3. P. 457-462.
18. Zhi-Bin Qin , Lin-Fen Ding , Xue Wang , Li-Jia Huang , Meng-jie Liang , Jie Bin , Na Luo , Liang Deng , Ya-Dong Guo. Lignans from the seeds of *Arctium lappa* L. (burdock) and their inhibitory effects on nitric oxide production. *Phytochemistry Letters*. 2019. (IF 1.873) Pub Date: 2019-09-23, DOI:10.1016/j.phytol.2019.09.006.
19. Yuk-Shing Chan, Yuk-Shing Chan, Long-Ni Cheng, Jian-Hong Wu, Enoch Chan. A review of the pharmacological effects of *Arctium lappa* (burdock). 2010. *Inflammopharmacology*. Vol. 19(5). P. 245-54.

20. Ahlam Alhusaini, Laila Fadda, Iman H. Hasan, Hanaa M. Ali, Naglaa F. El Orabi, Amira M. Badr, Enas Zakaria, Abeer M. Alenazi, Ayman M. Mahmoud. Arctium lappa Root Extract Prevents Lead-Induced Liver Injury by Attenuating Oxidative Stress and Inflammation, and Activating Akt/GSK-3 β Signaling. *Antioxidants*. 2019. Vol. 8(12). P. 582.
21. Ana Beatriz Albino de Almeida, Marina Sánchez-Hidalgo, Antonio Ramón Martín, Anderson Luiz-Ferreira, José Roberto Trigo, Wagner Vilegas, Lourdes Campaner dos Santos, Alba Regina Monteiro Souza-Brito, Catalina Alarcón de la Lastra. Anti-inflammatory intestinal activity of Arctium lappa L. (Asteraceae) in TNBS colitis model. *J Ethnopharmacol*. 2013. Vol. 146(1). P. 300-310.
22. B. Alipoor, L.M. Norouzabad, R. Abed, M.A.E. Oskouei, B.E. Sadat, M.A. Jafarabadi. Effect of Arctium lappa L. (Burdock) root tea on clinical signs and symptoms in patients with knee osteoarthritis. *Current topics in nutraceutical research*. 2014. Vol. 12(4). P.149-154.
23. Cao J., Li C., Zhang P. Antidiabetic effect of burdock (Arctium lappa L.) root ethanolic extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *African Journal of Biotechnology*. 2012. Vol. 11, № 37. P. 9079-9085.
24. Chan Y. S., Cheng L. N., Wu J. H. Study of Protection of Aqueous Extract of Arctium lappa Root on Hyperuricemia Mice: A review of the pharmacological effect of Arctium Lappa (burdock). *Inflammopharmacology*. 2011. Vol. 19, № 6. P. 245-254.
25. Chun-Ching Lin, Jer-Min Lin, Jeng-Jer Yang, Shu-Chuan Chuang and Takashi Ujiie. Anti-inflammatory and Radical Scavenge Effects of Arctium lappa. *The American Journal of Chinese Medicine*. 1996. Vol. 24, N. 02, P. 127-137.
26. Dan Wu, Lili Jin, Xing Huang, Hao Deng, Qing-kun Shen, Zhe-shan Quan. Arctigenin: pharmacology, total synthesis, and progress in structure modification. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2022. Vol. 37, Issue 1. P. 2452-2477.
27. Jingyi L., Yi-Zhong C., Shun W. Comparative Analysis of Caffeoylquinic Acids and Lignans in Roots and Seeds among Various Burdock (Arctium lappa)

- Genotypes with High Antioxidant Activity. *Journal Agriculture Food Chemistry*. 2012. Vol. 60, № 16. P. 4067–4075.
28. Kim Ye-Jin, Kang Se-Chan, NamKoong Seung, Choung, Myoung-Gun. Anti-inflammatory Effects by *Arctium lappa* L. Root Extracts through the Regulation of ICAM-1 and Nitric Oxide. *Korean Journal of Plant Resources*. 2012. Vol. 25, Issue 1. P.1-6.
29. Knipping K., van Esch E. C., Wijering S. C. In vitro and in vivo anti-allergic effects of *Arctium lappa* L. *Experimental Biological Medicine*. 2008. Vol. 233, № 11. P. 1469–1477.
30. Knott A., Reuschlein K., Mielke H. Natural *Arctium lappa* fruit extract improves the clinical signs of aging skin. *Journal Cosmetic Dermatology*. 2008. Vol. 7, № 4. P. 281-289.
31. Kou X., Qi S., Dai W., Luo L., Yin Z. Arctigenin inhibits lipopolysaccharide-induced iNOS expression in RAW264.7 cells through suppressing JAK-STAT signal pathway. *Int. Immunopharmacol*. 2011. Vol. 11(8). P.1095-102.
32. Kwon Kisang, Koong Hwa-Soo, Kang, Kyung-Hee. Effect of burdock extracts upon inflammatory mediator production. *Technology and Health Care*. 2016. Vol. 24, No. 3. P. 459-469.
33. Leila Maghsoumi-Norouzabad, Beitollah Alipoor, Reza Abed, Bina Eftekhar Sadat, Mehran Mesgari-Abbasi, Mohammad Asghari Jafarabadi. Effects of *Arctium lappa* L. (Burdock) root tea on inflammatory status and oxidative stress in patients with knee osteoarthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016. Vol.19, Issue 3. P. 255-261.
34. Machado F. B., Yamamoto R. E., Zanolli K. Evaluation of the antiproliferative activity of the leaves from *Arctium lappa* by a bioassay-guided. *Molecules*. 2012. Vol. 17, № 2, P. 1852-1859.
35. Matsumoto T., Hosono-Nishiyama K., Yamada H. Antiproliferative and apoptotic effects of butyrolactone lignans from *Arctium lappa* on leukemic cells. *Planta Medicine*. 2006. Vol. 72, № 3. P. 276-278.

36. Mi-Sun Kim, Ye-Seul Lee, Ho-Yong Sohn. Anti-thrombosis and anti-oxidative activity of the root of *Arctium lappa* L. *Korean journal of food preservation*. 2014. Vol. 21(5). P. 727-734.
37. Moore N., Duong M., Gulmez S. E. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Therapie*. 2019. Vol. 74 (2). P. 271–277.
38. Mukthinuthalapati P.K., Fontana R.J., Vuppalanchi R. Celecoxib-induced Liver Injury: Analysis of Published Case Reports and Cases Reported to the Food and Drug Administration. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 52 (2). P. 114–122.
39. Nianfeng Zhang, Yao Wang, Juan Kan, Xiaonan Wu, Xin Zhang, Sixue Tang, Ruim Sun, Jun Lium, Chunlu Qian, Changhai Jin. In vivo and in vitro anti-inflammatory effects of water-soluble polysaccharide from *Arctium lappa*. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 135. P. 717-724.
40. Predes F. S., Ruiz A. L., Carvalho J. E. Antioxidative and in vitro antiproliferative activity of *Arctium lappa* root extracts. *BMC Complement. Altern. Med.* 2011. Vol. 12, № 23. P. 11-25.
41. Tzou-Chi H., Shinn-Shyong T., Li-Fang L. Effect of *Arctium lappa* L. in the dextran sulfate sodium colitis mouse model. *World Journal Gastroenterology*. 2010. Vol. 16, № 33. P. 4193–4199.
42. Грушецький Р., Гриненко І., Захарченко Т. Інулін з лопуха. *Харчова і переробна промисловість*. 2003. № 6. С. 24.
43. Справочник лекарственных препаратов Компендиум. <https://compendium.com.ua>. – доступ вільний.
44. Woong-Suk Yang, Sung Ryul Lee, Yong Joon Jeong, Dae Won Park, Young Mi Cho, Hae Mi Joo, Inhye Kim, Young-Bae Seu, Eun-Hwa Sohn, Se Chan Kang. Antiallergic Activity of Ethanol Extracts of *Arctium lappa* L. Undried Roots and Its Active Compound, Oleamide, in Regulating FcεRI-Mediated and MAPK Signaling in RBL-2H3 Cells. *J. Agric. Food Chem.* 2016. Vol. 64, № 18. P. 3564–3573.

45. Wu J. G., Wu J. Z., Sun L. N. Ameliorative effects of arctiin from *Arctium lappa* on experimental glomerulonephritis in rats. *Phytomedicine*. 2009. Vol. 11, № 16. P. 1033-1041.
46. Fabricia S. Predes, Ana LTG Ruiz, João E. Carvalho, Mary A. Foglio, Heidi Dolder. Antioxidative and in vitro antiproliferative activity of *Arctium lappa* root extracts. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2011. Vol. 11. P. 25.
47. Лопух большой, лопух войлочный, лопух малый [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.golkom.ru/price/group/4014.html>.
48. Опрошанська Т. В., Хворост О. П. Розробка технології отримання густих екстрактів кореня та листя лопуха великого. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології : зб. матеріалів I наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20-21 листоп. 2008 р. Харків, 2008. С. 87.*
49. Опрошанская Т. В., Хворост О. П. Кількісне визначення сполук фенольної природи в сировині та субстанціях лопуха великого. *Фітотерапія. Часопис*. 2011. № 4. С. 69-71.
50. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001, 528 с.
51. Котвіцька А.А., Костюк В.Г. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 2. С. 46-53.
52. Schmeltzer P. A., Kosinski A. S., Kleiner D. E. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Int*. 2016. Vol. 36 (4). P. 603–609.
53. Свінціцький А. С., Катеренчук І. П., Ярмола Т. І. НПЗЗ-гастропатії: минуле, сьогодення і майбутнє. *Сучасні медичні технології*. 2010. №2. С. 95-100.

ДОДАТКИ



ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ КОРЕНІВ ЛОПУХА ВЕЛИКОГО

Щокіна К.Г., Арусханян Р. С.

Національний фармацевтичний університет,

м. Харків, Україна

asya@ukr.net

Вступ: проблема фармакологічної корекції запалення, як і раніше, залишається актуальною, але не повністю вирішеною проблемою сучасної медицини. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є однією з груп ліків, які найбільш часто використовуються у клінічній практиці. Вони є препаратами «першого ряду» для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату. Кожного дня понад тридцять мільйонів людей у світі застосовують НПЗП. Однак слід визначити, що не зважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, використання НПЗП має певні обмеження, які можна пояснити серйозними побічними ефектами та ускладненнями, пов'язаними з механізмом їх дії. У зв'язку з вищевказаним, незважаючи на різноманітний асортимент протизапальних засобів, існує потреба в препаратах для корекції запалення. Є актуальним та постійно проводиться пошук нових препаратів з нетрадиційним механізмом дії і мінімальними побічними ефектами. Одним з перспективних напрямків створення безпечних та ефективних протизапальних засобів є фітопрепарати. На відміну від синтетичних препаратів вони володіють більш м'якою фізіологічною дією. Малотоксичні, не викликають звикання, не пригнічують захисні сили організму, а, навпаки, здатні підвищувати імунітет. Треба також наголосити, що лікарські рослини відрізняються різноманітністю хімічного складу, містять багато десятків фармакологічно активних речовин, що обумовлює великі фармакодинамічні можливості рослинних препаратів.

Однією з рослин, які багато років використовуються в народній медицині для лікування запальних станів, є лопух великий. Аналіз фітохімічного складу коренів лопуха великого дозволяє передбачити у даної лікарської сировини наявність протизапальних властивостей.

Мета: метою роботи є експериментальне вивчення антиексудативних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого.

Матеріали та методи: В дослідженні використано густий екстракт коренів лопуха великого, отриманий на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. Хворост О.П. Дослідження антиексудативних властивостей густого екстракту коренів лопуха ми проводили на моделі гострого асептичного запалення у щурів – карагеніновому набряку. Гостре асептичне запалення відтворювали введенням 1% розчину карагеніну згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів. Флогогенний агент вводили щурам субплантарно в об'ємі 0,1 мл на тварину через 1 годину після останнього введення досліджуваних препаратів. Вимірювання величини набряку лап у щурів на двох моделях набряків проводили за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським в динаміці: через 1, 2, 3, 4, 5 і 6 годин після введення карагеніну. Антиексудативну активність досліджуваних препаратів при гострому ексудативному запаленні визначали за здатністю зменшувати розвиток набряку у порівнянні з групою контрольної патології та виражали у відсотках.

Густий екстракт коренів лопуха вводили внутрішньошлунково дозах 25; 50 та 75 мг/кг, препарати порівняння диклофенак натрію та кверцетин - внутрішньошлунково в дозах 8 мг/кг та 5 мг/кг відповідно. Контрольним тваринам вводили еквівалентну кількість розчинника. Препарати вводили у профілактичному режимі протягом 4 діб до відтворення модельної патології, останній раз - за 1 годину до індукції запалення.

ДОДАТОК Б

Результати та їх обговорення: введення розчину карагеніну призвело до набрякості задніх кінцівок в експериментальних тварин. Так, в у щурів з групи контрольної патології об'єм лап через 1 годину збільшився в 1,2 разу, через 2 години – в 1,6 разу, через 3 години - в 1,6, через 4 години – в 1,8 разу, через 5 годин – в 1,7, через 6 годин – в 1,5 разу. Максимальній набряк спостерігався упродовж 3, 4 та 5 годин та зберігався до закінчення дослідження.

Введення досліджуваних речовин сприяло достовірному зменшенню набряку кінцівок тварин. Наприкінці 2 години найбільшу антиексудативну активність виявив диклофенак натрію (71,4%). Екстракт коренів лопуха в усіх дозах та кверцетин упродовж 2 перших годин дослідження не виявили достовірної протинабрякової дії. Наприкінці третьої години найбільш активним був диклофенак натрію (79,2%). Екстракт коренів лопуха в дозах 25 і 75 мг/кг та кверцетин проявили антиексудативну активність в межах 27,9-30,7%. У екстракту коренів лопуха в дозі 50 мг/кг достовірної протинабрякової активності не спостерігалось. Протягом наступної години також найбільш активним був диклофенак натрію (88,4%), меншу активність виявили екстракт коренів допуха в усіх дозах (24,5%-34,9%) та кверцетин (29,5%).

На п'яту годину спостерігалась аналогічна картина. Максимальну активність виявив диклофенак натрію (78%), активність екстракту коренів лопуха в дозі 25 мг/кг складала 37,3%, а в дозах 50 та 75 мг/кг була 31% та 30,7% відповідно. Наприкінці дослідження дія екстракту коренів лопуха в дозі 25 мг/кг дорівнювала 34,8%. Досліджуваний екстракт в дозах 50 та 75 мг/кг та кверцетин не виявили достовірної антиексудативної активності.

Отже, за середньою антиексудативною активністю досліджувані речовини можна розташувати у наступний ряд: диклофенак натрію (67,3%) > екстракт коренів лопуха, 25 мг/кг (30,4%) ≥ екстракт коренів лопуха, 50 мг/кг (25,3%) = кверцетин (24,8%) = екстракт коренів лопуха, 75 мг/кг (23,7%).

Висновки: на моделі карагенінового набряку найбільшу протинабрякову дію виявив екстракт коренів лопуха великого в дозі 25 мг/кг. Ця доза є умовно-ефективною за протизапальною активністю і може бути використана у подальших дослідженнях.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ



Сертифікат

цим засвідчується, що

Арусханян Р. С.

брав(ла) участь у роботі

у Міжнародній науково – практичній Internet-конференції

ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН

23-25 листопада 2022 року, м. Харків, Україна

Ректор НФаУ



Ala Kotvitska

Алла КОТВИЦЬКА

Проректор з НПР

Inna Vladimirova

Інна ВЛАДИМИРОВА

Завідувач кафедри фармакогнозії

Olya Mala

Ольга МАЛА



**Дослідження протизапальних властивостей
густого екстракту коренів лопуха великого
Щокіна К.Г., Арусханян Р. С., Белік Г.В.
Національний фармацевтичний університет,
Кафедра фармакології та фармакотерапії (м. Харків, Україна)
asya@ukr.net**

Вступ: проблема фармакологічної корекції запалення, як і раніше, залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є найбільш часто використовуються у клінічній практиці. Вони є препаратами першого вибору для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату. Кожного дня понад тридцять мільйонів людей у світі застосовують НПЗП. Однак слід визначити, що не зважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, використання НПЗП має певні обмеження, які можна пояснити серйозними побічними ефектами та ускладненнями, пов'язаними з механізмом їх дії. У зв'язку з вищевказаним, незважаючи на різноманітний асортимент протизапальних засобів, існує потреба в препаратах для корекції запалення. Є актуальним та постійно проводиться пошук нових препаратів з нетрадиційним механізмом дії і мінімальними побічними ефектами. Одним з перспективних напрямків створення безпечних та ефективних протизапальних засобів є фітотерапія. На відміну від синтетичних препаратів вони володіють м'якою фізіологічною дією, не викликають звикання та інших серйозних побічних ефектів, не пригнічують захисні сили організму, а, навпаки, здатні проявляти імуностимулювальні властивості. Привертає увагу також те, що лікарські рослини відрізняються різноманітністю хімічного складу, містять багато десятків фармакологічно активних речовин, що обумовлює їх великі фармакодинамічні можливості. Однією з рослин, які традиційно використовуються в народній медицині для лікування запалення, є лопух великий. Відомо, що корені лопуха великого містять полісахарид інулін, ефірну олію, флавоноїди, жироподібні речовини, іридоїдні глікозиди, пальмітинову та стеаринову кислоти, дубильні речовини, зокрема, сесквітерпеновий лактон – арктіопікрин. Аналіз фітохімічного складу коренів лопуха великого дозволяє передбачити у даної лікарської сировини наявність протизапальних властивостей.

Мета: метою роботи є експериментальне вивчення антиексудативних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого.

Матеріали та методи: в дослідженні використано густий екстракт коренів лопуха великого, отриманий на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. Хворост О.П. Дослідження антиексудативних властивостей густого екстракту коренів лопуха ми проводили на моделі гострого асептичного запалення у щурів – зимозановому набряку.

Відомо, що метаболізм арахідонової кислоти може відбуватись не тільки кисневим (циклооксигеназним), але й безкисневим (5-ліпоксигеназним) шляхом, який призводить до утворення лейкотриєнів. Для визначення впливу екстракту коренів лопуха на фазу ексудації запального процесу у щурів при зимозановому набряці, провідна роль у розвитку якого належить саме лейкотриєнам, а також для підтвердження вибору умовно-ефективної дози доцільно було дослідити протинабрякову дію вищевказаного екстракту на моделі зимозанового набряку у щурів. В якості препарату порівняння, разом з диклофенаком натрію, було обрано кверцетин, як препарат, який володіє здатністю пригнічувати ліпоксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти та гальмувати утворення лейкотриєнів. Гостре асептичне запалення відтворювали введенням 2% розчину зимозану згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів. Флогогенний агент вводили субплантарно в об'ємі 0,1 мл на тварину через 1 годину після останнього введення досліджуваних препаратів.

ДОДАТОК Г

Вимірювання величини набряку лап у щурів проводили за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським в динаміці: через 1, 2, 3, 4 годин після введення флогогенної речовини. Антиексудативну активність досліджуваних препаратів при гострому ексудативному запаленні визначали за здатністю зменшувати розвиток набряку у порівнянні з групою контрольної патології та виражали у відсотках.

Густий екстракт коренів лопуха вводили внутрішньошлунково дозах 25; 50 та 75 мг/кг, препарати порівняння диклофенак натрію та кверцетин - внутрішньошлунково в дозах 8 мг/кг та 5 мг/кг відповідно. Контрольним тваринам вводили еквівалентну кількість розчинника. Препарати вводили у профілактичному режимі протягом 4 діб до відтворення модельної патології, останній раз - за 1 годину до індукції запалення.

Результати та їх обговорення: введення флогогенного агенту викликало набряк та збільшення об'єму кінцівок експериментальних тварин в середньому в 1,2-1,7 разу. Профілактичне введення досліджуваних речовин сприяло достовірному зменшенню об'єму лап, тобто всі вони різною мірою виявили протизапальну дію.

На першу та другу годину експерименту дія досліджуваних об'єктів була недостовірною. Тобто можна стверджувати лише про тенденцію до протинабрякової дії.

На третю годину всі препарати, крім екстракту коренів лопуха в дозі 50 мг/кг, виявили достовірну протинабрякову дію. Екстракт коренів лопуха в дозі 25 мг/кг, кверцетин та диклофенак натрію діяли майже на одному рівні, їх антиексудативна активність була в межах 40-41,5%. Найменш активним був екстракт коренів лопуха в дозі 75 мг/кг (30,9%).

Наприкінці четвертої години кверцетин найбільш активно знижував набряклість кінцівок експериментальних тварин (45,9%). Менш активними були екстракт коренів лопуха в дозі 25 мг/кг (35,4%) та диклофенак натрію (30,8%). У екстракту коренів лопуха в інших дозах спостерігалась лише тенденція до протинабрякової дії.

За середньою антиексудативною дією на моделі зимозанового запалення препарати розташовані у наступний ряд: кверцетин (37,4%) \geq диклофенак натрію (34,2%) \geq екстракт коренів лопуха, 25 мг/кг (28,8%) \geq екстракт коренів лопуха, 50 мг/кг (23,6%) = екстракт коренів лопуха, 75 мг/кг (21,2%).

Висновки: на моделі зимозанового набряку найбільшу протинабрякову дію виявив екстракт коренів лопуха великого в дозі 25 мг/кг. Ця доза є умовно-ефективною і може бути використана у подальших дослідженнях. На підставі отриманих даних та попередніх досліджень можливо припустити, що механізм протизапальної дії густого екстракту лопуха, на відміну від класичних НПЗЗ та кверцетину, не пов'язаний лише з пригніченням циклооксигенази або 5-ліпоксигенази. Це співпадає з даними літератури, що протизапальний ефект арктигеніну, одного з головних компонентів у фітохімічному складі лопуха, реалізується внаслідок зниження синтезу полісахаридів, які стимулюють синтез окису азоту і виділення прозапальних цитокінів. Антиексудативні та властивості екстракту коренів лопуха великого також забезпечуються, імовірно, наявністю флавоноїдів, гідроксикоричних кислот та дубильних речовин.



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

**Арусханян Р. С.,
Бєлік Г. В.**

**Науковий керівник:
Щокіна К. Г.**

брав(ла) участь у роботі III Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.
м. Харків
Україна

ВИВЧЕННЯ АНТИПРОЛІФЕРАТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ КОРЕНІВ ЛОПУХА ВЕЛИКОГО

Арусханян Р. С., Белік Г.В.

Науковий керівник: Щокіна К.Г.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

asya@ukr.net

Вступ. Проблема фармакологічної корекції запалення, як і раніше, залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є препаратами першого вибору для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату. Однак слід нагадати, що не зважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, НПЗП притаманна низка серйозних побічних ефектів. Ці ускладнення пов'язані з особливостями їх механізму дії. У зв'язку з цим, незважаючи на різноманітний асортимент протизапальних препаратів, проблема корекції запальних захворювань залишається невирішеною. Постійно проводиться пошук нових препаратів з нетрадиційним (відмінним від антициклооксигеназного) механізмом дії і більш високим рівнем безпеки. Одним з перспективних напрямків створення ефективних та безпечних протизапальних препаратів є фітотерапія. На відміну від синтетичних препаратів фітопрепарати володіють більш м'якою фізіологічною дією. Треба також нагадати, що лікарські рослини містять десятки біологічно та фармакологічно активних речовин, що обумовлює великі фармакодинамічні можливості фітопрепаратів.

Однією з лікарських рослин, які багато років використовуються в народній медицині для лікування запальних станів, є лопух великий. Аналіз фітохімічного складу коренів лопуха великого дозволяє передбачити у даної лікарської сировини наявність протизапальних властивостей.

Мета дослідження. Відомо, що протизапальний ефект складається з антиальтеративної, антиексудативної та антипроліферативної дії. Метою роботи стало експериментальне вивчення антипроліферативних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого.

Матеріали та методи. В дослідженні використано густий екстракт коренів лопуха великого, отриманий на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. Хворост О.П. Дослідження антипроліферативних властивостей густого екстракту коренів лопуха проводили на моделі ватної гранульоми у щурів. Модельну патологію відтворювали згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів. У щурів під легким ефірним наркозом на спині деепілювали ділянку шкіри та в асептичних умовах ножицями робили повздовжний розтин шкіри та підшкірної клітковини довжиною 1,5 см, формували порожнину, куди поміщали стерильну ватну кульку масою 15-20 мг, після чого на рану накладали 1-2 шви. Наприкінці 8-ї доби досліду імплантовану кульку з утвореною навколо неї грануляційною тканиною виймали, висушували до постійної маси при температурі 55-60°C. Масу грануляційно-фіброзної тканини, що утворилася, визначали за різницею між масою висушеної гранульоми та імплантованої ватної кульки. Антипроліферативну активність досліджуваних речовин визначали за їх здатністю пригнічувати утворення грануляційної тканини у порівнянні з контрольною патологією та виражали у відсотках (%).

Густий екстракт коренів лопуха вводили в лікувальному режимі с першої доби після імплантації ватної кульки внутрішньошлунково дозі 25 мг/кг, препарати порівняння індометацин та кверцетин – внутрішньошлунково в дозах 10 мг/кг та 5 мг/кг відповідно. Контрольним тваринам вводили еквівалентну кількість розчинника.

ДОДАТОК Е

Результати дослідження. В усіх групах лікованих тварин спостерігалось достовірне зниження процесів проліферації по відношенню до групи контрольної патології, але вираженість антипроліферативної дії була різною. В групі тварин, яким вводили густий екстракт коренів лопуха, маса грануляційної тканини знизилась до 33,7 г, антипроліферативна активність складала 34,2%. При застосуванні індометацину маса грануляційної тканини дорівнювала 27,3 мг, а антипроліферативна активність була 46,7%, тобто достовірно перевищувала дію всіх інших досліджуваних речовин. Кверцетин сприяв зниженню маси грануляційної тканини в середньому до 42,6 г, його антипроліферативна активність складала 16,8%, тобто в даному дослідженні кверцетин чинив найменшу антипроліферативну дію. Виходячи з отриманих результатів, за ступенем антипроліферативної активності досліджувані препарати розподілилися в такий спосіб: індометацин (46,7%) > екстракт коренів лопуха (34,2%) > кверцетин (16,8%).

Виражену антипроліферативну дію індометацину можна пояснити його здатністю пригнічувати синтез колагену. Антипроліферативна активність густого екстракту коренів лопуха забезпечується насамперед сітостерином, який володіє антипроліферативними властивостями та застосовується у народній медицині для лікування аденоми передміхурової залози. Також цитотоксичний вплив екстракту коренів лопуха на проліферативні клітини, імовірно, обумовлений активністю арктиїну та його аглікону арктигеніну.

Висновки. Визначено, що на моделі ватної гранульоми густий екстракт коренів лопуха великого в дозі 25 мг/кг виявив помірну антипроліферативну активність, за якою він значно поступався індометацину, але в 2 рази перевищував препарат рослинного походження кверцетин.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра фармакології та фармакотерапії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
фармакології та
фармакотерапії

Сергій Штриголь
«21» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Ріти АРУСХАНЯН

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Вивчення протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого»
керівник кваліфікаційної роботи: Катерина ЩОКІНА, д.фарм.н., професор
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 238
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: робота присвячена проведенню вивчення протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого. Проведено експериментальне дослідження анти ексудативної, антиальтеративної, антипроліферативної та репаративної дії густого екстракту коренів лопуха з метою оцінки доцільності створення на його основі препаратів для профілактики та комплексної терапії запальних захворювань. Робота складається зі вступу, основної частини (огляд літератури, матеріали та методи, власні дослідження), висновків, списку джерел літератури).
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з даної тематики; теоретичне обґрунтування актуальності та доцільності оптимізації фармакотерапії запальних захворювань за допомогою включення до комплексної терапії нових препаратів рослинного походження з комплексним впливом на різні патогенетичні ланки захворювання; експериментальне дослідження протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого на моделях гострого асептичного запалення, оцтовокислих виразок та ватної гранульоми у щурів; аналіз отриманих результатів щодо доцільності створення оригінальних вітчизняних протизапальних препаратів на його основі.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 6, рисунків немає, схем немає.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Катерина ЩОКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	Вересень 2022 р.	Вересень 2022 р.
2	Катерина ЩОКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	Жовтень 2022 р.	Жовтень 2022 р.
3	Катерина ЩОКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	Листопад 2022 р.	Листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання: «21» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Видача завдання на кваліфікаційну роботу, складання календарного плану виконання роботи.	Вересень 2022 р.	виконано
2.	Визначення теми роботи, мети і завдання дослідження; встановлення об'єкту та предмету дослідження.	Вересень 2022 р.	виконано
3.	Пошук, аналітичне опрацювання та накопичення інформаційних джерел, практичних матеріалів у традиційних бібліографічних системах та в мережі Інтернет.	Жовтень 2022 р.	виконано
4.	Вивчення анти ексудативної дії густого екстракту коренів лопуха на моделях карагенінового та зимозанового набряків	Жовтень 2022 р.	виконано
5.	Дослідження антиальтеративної та репаративної дії екстракту коренів лопуха на моделі оцтовокислих виразок	Жовтень 2022 р.	виконано
6.	Визначення антипроліферативних властивостей екстракту коренів лопуха на тлі ватної гранульоми	Листопад 2022 р.	виконано
7.	Підготовка рукопису та оформлення кваліфікаційної роботи.	Грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Ріта АРУСХАНЯН

Керівник кваліфікаційної роботи

Катерина ЩОКІНА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету

від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Арусханян Ріта Сержиківна	Вивчення протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого	Study of anti-inflammatory properties of hick extract of Burdock roots	проф. Щокіна К. Г.	доц. Бондарев Є. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу

щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі

здобувача вищої освіти

№ 109049 від «7» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Арусханян Ріти Сержиківни, ____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Вивчення протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого / Study of antiinflammatory Properties of hick extract of Burdock roots», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

4%

20%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Ріти АРУСХАНЯН

**на тему: «Вивчення протизапальних властивостей густого екстракту
коренів лопуха великого».**

Актуальність теми. Проблема фармакологічної регуляції запалення досі є актуальною проблемою сучасної медицини. Препаратами першого ряду для лікування запальних захворювань є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Відомо також, що незважаючи на високу клінічну ефективність, НПЗП володіють рядом небажаних ефектів. Навіть короточасний прийом цих препаратів призводить до побічних реакцій, які можуть складати серйозну загрозу для здоров'я хворого. У зв'язку з вищевказаним, незважаючи на різноманітний асортимент протизапальних засобів, постійно проводиться пошук нових препаратів з нетрадиційним механізмом дії і мінімальними побічними ефектами. Одним із шляхів оптимізації протизапальної терапії є включення у комплексну терапію запальних захворювань препаратів рослинного походження. Експериментальне вивчення протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого проведене магістрантом кафедри Арусханян Р. у кваліфікаційній роботі.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Висновки та рекомендації, що сформульовані в кваліфікаційній роботі відповідають поставленим задачам дослідження. Отримані висновки мають практичну цінність для фармацевтів та практикуючих лікарів для оптимізації комплексної терапії запальних захворювань за рахунок включення до неї препаратів на основі густого екстракту коренів лопуха великого. Отримані

результати досліджень висвітлені автором в 3 тезах та апробовано на 3 науково-практичних конференцій.

Оцінка роботи. За актуальністю, структурою, сучасними методологічними підходами, науковим рівнем, об'ємом проведених досліджень кваліфікаційна робота Ріти Арусханян відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____

Катерина ЩОКІНА

«05» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація

Ріти АРУСХАНЯН

на тему: «Вивчення протизапальних властивостей густого екстракту
коренів лопуха великого».

Актуальність теми. Незважаючи на значні успіхи, які були досягнуті в лікуванні запальних захворювань, їх фармакотерапія залишається одним з найскладніших питань сучасної медицини. Основною групою препаратів, які застосовуються в ревматології, є нестероїдні протизапальні препарати. Відомо, що незважаючи на безсумнівну доказану клінічну ефективність, застосування НПЗП має певні обмеження. Вищезазначене свідчить про необхідність оптимізації фармакотерапії запальних захворювань. Одним з важливих напрямків удосконалення протизапальної терапії є включення в схему лікування препаратів інших фармакологічних груп, які мають протизапальні властивості.

Теоретичний рівень роботи. В представленій на рецензію роботі автором опрацьовано великий обсяг наукових джерел з відповідної тематики. Вперше проведено експериментальне дослідження основних складових протизапальної дії густого екстракту коренів лопуха великого. Автором роботи вивчено антиексудативну, антиальтеративну, репаративну та антипроліферативну дію густого екстракту коренів лопуха на різних моделях запалення, адекватних захворюванням людини. Отримані результати дали змогу зробити висновок щодо доцільності включення даних препаратів до протизапальної терапії. Висновки, зроблені автором, та положення кваліфікаційної роботи ґрунтуються на достатній кількості спостережень.

Пропозиції автора з теми дослідження. Автором на основі отриманих результатів запропоновано проводити подальші поглиблені доклінічні дослідження густого екстракту коренів лопуха великого з метою створення нових вітчизняних фітопрепаратів з протизапальною дією.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Отримані результати можуть бути використані фармацевтами та лікарями для оптимізації терапії запальних захворювань різного генезу.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі граматичні та пунктуаційні помилки, невдалі стилістичні звороти. Проте в цілому зазначені зауваження не зменшують наукової та практичної цінності кваліфікаційної роботи, що рецензується.

Загальний висновок і оцінка роботи. Представлена робота Ріти Арусханян за актуальністю, глибиною та об'ємом проведених досліджень повністю відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт, заслуговує позитивної оцінки і може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Рецензент _____

доц. Євген БОНДАРЄВ

«15» грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Витяг

з протоколу № 9

« 23 » грудня 2022 року

м. Харків

засідання кафедри фармакології та фармакотерапії

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Штриголь С.Ю., проф. Кіреєв І.В., проф. Деримедвідь Л.В., проф. Щокіна К.Г., проф. Бутко Я.О., доц. Белік Г.В., доц. Жаботинська Н.В., доц. Матвійчук А.В., доц. Рябова О.А., доц. Савохіна М.В., доц. Куценко Т.О., доц. Таран А.В., доц. Степанова С.І., ас. Кононенко А.В., ас. Толмачова К.С., ас. Цеменко К.В., Арусханян Р.С., Дещенко В.І., Мілька І.О., Близнюк Д.С., Беркут А.І., Поліщук С.А., Штурмай Л.В., Стібиш М.В., Лещенко Є.А., Шахбазян А.А., Демченко Н.О., Сєдоволоса Н.І., Василенко К.О., Антонюк-Луцишина Л.С., Ярова Л.І., Колодяжна В.О., Просяник В.В., Маленко (Камко) А.А., Харун С.С., Якутко Н.О., Баран А.О., Федорченко Д.М., Черкашина Т.М., Шпак Т.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Розгляд кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти для подання робіт до Екзаменаційної комісії.

СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти Арусханян Ріту Сержиківну зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Вивчення протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого».

УХВАЛИЛИ:

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Арусханян Ріта Сержиківна допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри фармакології
та фармакотерапії, проф. _____

Штриголь С.Ю.

Секретар кафедри фармакології
та фармакотерапії, ас. _____

Кононенко А.В.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Ріта АРУСХАНЯН до захисту кваліфікаційної роботи за галузю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Вивчення протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Ріта АРУСХАНЯН в повному обсязі виконала поставлені в роботі завдання, провів збір первинних даних, розрахунки, аналіз та узагальнення результатів. За актуальністю, глибиною та обсягом наукових досліджень кваліфікаційна робота Ріти АРУСХАНЯН відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету для захисту.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Катерина ЩОКІНА

«05» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Ріта АРУСХАНЯН допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
фармакології та фармакотерапії

_____ Сергій ШТРИГОЛЬ

«23» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«6» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/