

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра фармакологии и фармакотерапии**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ
ЭКСТРАКТА ЛИПЫ СЕРДЦЕЛИСТОЙ»**

Выполнил: соискатель высшего образования Фм17(5,0д)і-09
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Яхия ХАЯТ

Руководители: профессор заведения высшего образования
кафедры фармакологии и фармакотерапии, д.фарм.н.,
профессор Екатерина ЩЕКИНА; доцент заведения высшего
образования кафедры фармакологии и фармакотерапии,
к.фарм.н., доцент Галина БЕЛИК

Рецензент: доцент заведения высшего образования кафедры
клинической фармакологии ИПКСФ, д.фарм.н., доцент
Евгений БОНДАРЕВ

АННОТАЦИЯ

Впервые проведено экспериментальное изучение противоязвенной активности полифенольного комплекса липы сердцелистой. Установлено положительное влияние экстракта липы на состояние слизистой оболочки желудка, биохимические показатели сыворотки крови, интенсивность процессов свободно-радикального окисления на модели острого язвенного поражения у крыс.

Магистерская работа состоит из введения, основной части (обзор литературы, методы исследования, собственные исследования и их обсуждения), выводов, списка использованных источников и содержит 42 страницы, 3 таблицы, 5 рисунков, 45 ссылок на источники литературы.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, полифенольный комплекс, липа сердцелистая, противоязвенная активность, антиоксидантное действие.

ANNOTATION

For the first time, an experimental study of the antiulcer activity of the polyphenolic complex of linden cordalis was carried out. A positive effect of linden extract on the state of the gastric mucosa, biochemical parameters of blood serum, the intensity of free-radical oxidation processes was established in the model of acute ulcerative lesions in rats.

The graduation project consists of an introduction, main part (literature review, research methods, own research and discussion), conclusions, list of information resources. It contains 42 pages, 3 tables, 5 figures, 45 references.

Key words: peptic ulcer of the stomach and duodenum, polyphenolic complex, linden cordifolia, antiulcer effect, antioxidant effect.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВСТУПЛЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 Достижения и проблемы современной фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (обзор литературы).....	8
1.1 Современные достижения и проблемы противоязвенной терапии.....	8
1.2 Анализ рынка современных растительных противоязвенных лекарственных препаратов.....	14
1.3 Обоснование целесообразности изучения противоязвенных свойств экстракта липы сердцелистой.....	19
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
3.1 Изучение влияния экстракта липы сердцелистой на макроскопические показатели состояния слизистой оболочки желудка на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс.....	31
3.2 Оценка показателей противоязвенного действия экстракта липы сердцелистой на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс.....	33
3.3 Исследование влияния экстракта липы сердцелистой на биохимические показатели состояния слизистой оболочки желудка на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс.....	35
ВЫВОДЫ	41
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ.....	43
ПРИЛОЖЕНИЯ	

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АЛАТ – аланинаминотрансфераза;
- АОС – антиоксидантная система;
- АсАТ – аспартатаминотрансфераза;
- БАВ – биологически активные вещества;
- ВГ – восстановленный глутатион;
- ГФЦ – Государственный фармакологический центр;
- ДПК – двенадцатиперстная кишка;
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
- ИПП – ингибиторы протонной помпы;
- НР – *Helicobacter pylori*;
- ОБ – общий белок;
- ПОЛ – перекисное окисление липидов;
- ПФКЛ – полифенольный комплекс из соцветий липы сердцелистой;
- СОЖ – слизистая оболочка желудка;
- СПЯ – спирто-преднизолоновая язва;
- СРО – свободно-радикальное окисление;
- ТБК-АП – тиобарбитуровой кислоты активные продукты;
- ЯБ – язвенная болезнь;
- ЯБЖ – язвенная болезнь желудка.

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. Известно, что применение препаратов растительного происхождения, отличающихся разнонаправленностью действия и высокой безопасностью в профилактических целях и для лечения язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК), актуально [6, 9, 24, 29]. Во-первых, это эффективность и высокая степень безопасности фитотерапии при длительном лечении хронических заболеваний, особенно в педиатрии и геронтологии [39, 40, 44, 45]. Предельно низкая токсичность подавляющего большинства растений позволяет назначать их продолжительными курсами в сложных или более простых комбинациях для противорецидивного или реабилитационного лечения [21, 23, 25]. Во-вторых, богатый химический состав лекарственных растений обеспечивает поливалентность фармакологических свойств, что позволяет достичь максимальной выраженности основных лечебных эффектов и мягко и безопасно воздействовать одновременно на многие системы организма, так или иначе вовлеченные в патологический процесс. Средства растительного происхождения в монотерапии могут найти применение на начальных стадиях ЯБ, в период обострения – в качестве дополнительного лечения в сочетании с классическими синтетическими препаратами, а на этапе противорецидивной терапии – отход от нагрузки синтетическими ксенобиотиками вполне может быть оправдан [21, 22, 23, 25, 26].

Одним из путей направленного поиска новых высокоэффективных средств растительного происхождения есть систематическое изучение их фармакологической активности и опыта народной медицины, выделение и исследование компонентов, входящих в состав фитопрепаратов [21, 23].

Одним из лекарственных растений, перспективных для создания новых противоязвенных препаратов является липа сердцелистая. Наличие в составе

этого растения совокупности биологически активных веществ (БАР) обуславливает большое количество фармакологических эффектов: противовоспалительный, антиоксидантный, мембраностабилизирующий, репаративный, смягчающий, вяжущий и противомикробный. Совокупность эффектов позволяет предположить возможность использовать данное растительное лекарственное сырье для создания новых противоязвенных средств [27, 34, 35, 36, 37, 38].

Цель данной работы: экспериментальное изучение противоязвенных и антиоксидантных свойств экстракта липы сердцелистой на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс.

Задачи исследования:

1. Проведение анализа рынка современных растительных противоязвенных препаратов и определение перспективных направлений оптимизации фармакотерапии ЯБЖ и ДПК.
2. Исследование влияния экстракта липы на макроскопические показатели состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ) на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс.
3. Исследование показателей противоязвенного действия экстракта липы в условиях спирто-преднизолоновой язвы у крыс.
4. Исследование влияния экстракта липы на микроскопические показатели состояния СОЖ на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс.
5. Анализ полученных данных и оценка целесообразности дальнейших доклинических исследований противоязвенных свойств экстракта липы сердцелистой.

Предмет исследования – ЯБЖ и ДПК.

Объект исследования – фармакологические свойства экстракта липы сердцелистой.

Методы исследования: фармакологические, макроскопические, биохимические, статистические методы.

Научная новизна: впервые проведено экспериментальное изучение противоязвенных свойств полифенольного комплекса липы сердцелистой на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс. Установлено, что экстракт липы по противоязвенной и антиоксидантной активности не уступает препарату сравнения альтану.

Практическое значение полученных результатов: по результатам работы установлено, что полифенольный комплекс липы сердцелистой обладает противоязвенными и антиоксидантными свойствами и может быть использован в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Доказано, что биологически активные вещества липы сердцелистой являются перспективным объектом для дальнейшего углубленного доклинического и клинического изучения с целью создания новых отечественных противоязвенных препаратов. Результаты работы отражены в 1 тезисах.

Структура и объем квалификационной работы. Работа состоит из введения, основной части (обзор литературы, методы исследования, собственные исследования и их обсуждения), выводов, списка использованных источников и содержит 42 страницы, 3 таблицы, 5 рисунков, 45 ссылок на источники литературы.

ГЛАВА 1
ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ
(обзор литературы)

1.1. Современные достижения и проблемы противоязвенной терапии

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) является распространённым во всем мире заболеванием, которым страдает 10-20% всего взрослого населения [1, 2, 3, 13]. Только в Украине число зарегистрированных больных составляет 5 млн. человек, при этом каждый второй лечится в стационаре, а каждый третий теряет работоспособность повторно в течение одного года. Нередко язвенная болезнь (ЯБ) является причиной инвалидности, и может давать тяжелые осложнения, которые в ряде случаев приводят к летальным исходам [8].

В современной гастроэнтерологии нет проблемы более противоречащей, с массой нерешенных вопросов, чем лечение больных с ЯБЖ и ДПК. Несмотря на множество публикаций, на сегодняшний день нет единого подхода относительно принципиальных позиций этиологии, патогенеза, методов лечения и профилактики. За более чем возрастной период хирургии язвенной болезни терапевты от назначения соды перешли к блокаторам протонной помпы и эрадикации *Helicobacter pylori* (HP) [13, 18, 19, 43, 44, 45].

В настоящее время общепринятым является тезис, что язвенная болезнь – полиэтиологическое заболевание. Известен целый ряд экзогенных и эндогенных факторов, в том числе генетически детерминированных, предрасполагающих или способствующих возникновению и развитию язв гастродуоденальной зоны [3, 8, 13]. Общее патогенетическое звено – влияние агрессивных факторов, обусловленных увеличением продукции

хлористоводородной кислоты, на слизистую верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки является результатом нарушения баланса факторов агрессии (гиперпродукция хлористоводородной кислоты и пепсина, нарушение моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, инфицирование НР, воздействие ulcerогенных лекарственных средств, алкоголя и т.п.) и защитных факторов (секреция оболочки, активная регенерация эпителиальных клеток, достаточный кровоток, синтез в слизистой таких цитопротекторных веществ, как простагландины и др.) [3, 8, 13].

С целью фармакотерапии ЯБЖ традиционно применяют многие группы лекарственных препаратов, среди которых применяются антацидные, обволакивающие, адсорбирующие, антисекреторные, цитопротективные, антихеликобактерные средства [4, 5, 7, 11, 17, 20]. Такой широкий арсенал препаратов обусловлен разнообразием причин, вызывающих это заболевание, частыми рецидивами, необходимостью комбинированной терапии. Однако, разнообразие противоязвенных средств не решает проблему успешного лечения ЯБЖ, выдвигая на первый план проблему рецидивов, частота которых в течение 1,5-2 лет после отмены препаратов достигает практически 100%. Кроме того, следует не забывать, что длительное и одновременное применение различных групп противоязвенных средств может привести к возникновению осложнений, поскольку каждая из современных фармакологических групп препаратов для лечения ЯБЖ имеет другие существенные недостатки [11, 17, 20].

Так, антацидные средства – одна из основных и древнейших групп противоязвенных средств, представители которой являются практически нетоксичными препаратами, но также имеют недостатки. Принципиальное значение имеет способность антацидных препаратов к всасыванию, поэтому их делят на всасывающиеся и не всасывающиеся препараты. Всасывающиеся антациды (натрия гидрокарбонат, кальция карбонат и др.), вступая в прямую реакцию нейтрализации с хлористоводородной кислотой, оказывают

быстрый, но, как правило, не длительный эффект. Образующаяся при этом углекислота влечет за собой отрыжку и вздутие живота. Прием антацидов этой группы (в том числе содержащих кальция карбонат) может обусловить феномен «рикошета» – вторичную гиперсекрецию хлористоводородной кислоты после подщелачивающего эффекта. Антациды, содержащие натрий, могут вызвать развитие отеков у отдельных больных. Карбонат натрия и карбонат кальция могут привести к развитию алкалоза. Поэтому в настоящее время всасываемые антациды используют чаще эпизодически и как симптоматические средства. Антациды, которые не всасываются (альмагель, фосфалюгель, маалокс и др.), также нежелательно назначать длительно и в больших дозах, так как алюминийсодержащие препараты могут привести к развитию энцефалопатий, дефициту фосфора, парестезий, запоров; препараты магния – к диарее, остеомаляции, гипермагниемии [4, 5, 7, 11, 17, 20].

Одной из наиболее эффективных и широко применяемых в клинике групп лекарственных препаратов являются антисекреторные препараты – блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов. Эти средства предотвращают связывание гистамина с рецепторами, вследствие чего уменьшается выработка хлористоводородной кислоты. Первым эффективным блокатором H_2 -рецепторов был циметидин (препарат первого поколения), тормозящий базальную желудочную секрецию (соляной кислоты и пепсина) более чем на 80% в течение 4 часов. Однако сегодня он практически не применяется в связи с серьезными побочными эффектами и низкой эффективностью [11, 17, 20].

Антисекреторные препараты второго и третьего поколения – ранитидин и фамотидин – оказывают четкое симптоматическое воздействие: боли уменьшаются через 4-5 часов и полностью исчезают через 10-11 дней, в течение недели проходят диспептические нарушения, одновременно происходит заживление язвы. Но даже данные препараты вызывают нарушения сна, головные боли, повышение внутриглазного давления,

брадикардию, утомляемость, аллергические реакции и т.д. [11, 17, 20] Противорецидивное лечение основано на длительном, до нескольких лет, применении этих препаратов, что также способствует увеличению количества побочных реакций. Еще одной важной проблемой при назначении антисекреторных препаратов является синдром «рикошета», возникающий при быстрой отмене препаратов. Спонтанное прекращение приема препаратов приводит к интенсивной секреторной реакции, обусловленной освобождением H_2 -гистаминорецепторов париетальных клеток от блокирующего агента, что часто приводит к рецидиву заболевания, а особенностью такого обострения являются бессимптомные язвы. Отдельно следует выделить возможность развития злокачественных новообразований желудка при применении данной группы препаратов [17, 20].

К антисекреторным средствам также относятся блокаторы M_1 -холинорецепторов (уменьшают базальное и стимулированное отделение хлористоводородной кислоты, слегка снижают моторную функцию желудка): атропина сульфат и препараты красавки; платифиллина гидротартрат и его препараты (плюфин, тепафиллин), а также синтетические холинолитики (спазмолитин, апренал, апрофен, метацин, месфенал, фубромеган, тифен, дипрофен) [17, 20].

Кроме перечисленных групп препаратов, с целью снижения секреции хлористоводородной кислоты в желудке в настоящее время широко применяются ингибиторы «протонной помпы» (ИПП). Все средства этой группы быстро активируются при сильно кислой реакции среды ($pH < 3,0$). Они тормозят активность H^+-K^+ -АТФ-азы в париетальных клетках желудка и блокируют тем самым заключительную стадию секреции хлористоводородной кислоты, что приводит к снижению уровня базальной и стимулированной секреции, независимо от природы раздражителя. Первым представителем этой группы препаратов является омепразол [4, 5, 7, 11, 17, 20]. Действие этих препаратов наступает быстро и при однократном приеме длится 24 часа. Сейчас широко применяются препараты нового поколения,

такие как пантопразол, рабепразол, эзомепразол и т.д. [17]. Из побочных эффектов возможны тошнота, диарея, запор, метеоризм, головокружение, слабость, редко – кожная сыпь [11, 17, 20]. Но при назначении препаратов этой группы следует исключить возможность злокачественного перерождения тканей, потому что они могут замаскировать симптомы и отсрочить правильную диагностику.

При лечении язвенной болезни необходимо также применение цитопротекторных противоязвенных препаратов. Эта группа лекарств непосредственно защищает слизистую желудка от раздражающего воздействия внешних факторов за счет образования на поверхности язв защитной пленки, которая способствует их рубцеванию и защищает от воздействия желудочного сока (метилурацил, неробол, оротат калия), но несмотря на достаточно высокий противоязвенный эффект, уступают таковому у H_2 -гистаминоблокаторов и ингибиторов «протонной помпы», а наиболее активные из них вызывают существенные осложнения [17].

В связи с изменением взглядов на механизм образования язвы, изменился и подход к лечению и профилактике этого заболевания. Сейчас значительное внимание уделяется эрадикации бактерий НР и уменьшению выработки хлористоводородной кислоты. Определенная роль в регуляции кислотообразования принадлежит НР. Персистенция данного микроорганизма в слизистой антрального отдела желудка сопровождается развитием хронического активного гастродуоденита, что снижает защитные свойства слизистой, а также влияет на кислотообразующую функцию желудка. Предполагается, что постоянное образование аммиака в процессе жизнедеятельности НР вызывает непрерывное ощелачивание антрального отдела желудка, нарушает ингибиторный механизм секреции гастрина, приводит к гиперпродукции последнего и гипергастринемии. Длительная гипергастринемия оказывает трофический эффект на париетальные клетки слизистой желудка. Следовательно, сохранение высокой желудочной секреции после ликвидации НР-инфекции обусловлено, вероятно,

увеличением массы париетальных клеток, являющихся морфологическим субстратом гиперсекреции хлористоводородной кислоты. Значительный рост числа данных клеток при гастриновой стимуляции – длительный процесс и возникает, по данным литературы, через 3-9 лет от появления первых симптомов болезни [4, 5, 7, 11, 17, 20, 22, 23, 26]. Следовательно, на ранних этапах развития язвенной болезни ликвидация НР приводит к стойкой ремиссии и даже выздоровлению. Длительная персистенция НР приводит в конечном итоге к увеличению массы париетальных клеток, и ликвидация инфекции не оказывает существенного влияния на кислотность, хотя резко возрастает защитный потенциал слизистой, и частота рецидивов болезни уменьшается. Однако существуют данные, что применение мощной антихеликобактерной антибиотикотерапии способствует не только эрадикации НР, но и приводит к усилению явлений иммуносупрессии и других побочных эффектов. К примеру, применение классической «тройной» терапии («золотого стандарта»), включающей коллоидный препарат висмута, метронидазол, тетрациклин, у 30-50% пациентов сопровождается развитием серьезных побочных реакций [11, 17, 20].

Подводя итог, необходимо отметить, что использование как новых высокоэффективных противоязвенных средств, так и традиционных схем лечения в комплексной фармакотерапии язвенной болезни позволило лишь улучшить результаты лечения, но не решило проблему предупреждения рецидивов и уменьшения побочного действия самих противоязвенных средств.

По этому поводу интерес вызывает применение комплексной терапии на базе растительных БАВ с профилактической целью и для лечения ЯБЖ и ДПК [21, 23].

1.2. Анализ рынка современных растительных противоязвенных лекарственных препаратов

В настоящее время из лекарственных растений производят около 40% лекарственных препаратов [21, 23]. При этом в современной фармакологии часто используют такие БАВ растений как алкалоиды, эфирные масла, органические кислоты, витамины, дубильные вещества, слизи, фитонциды, флавоноиды и т.д. [27, 34, 35, 36, 37, 38].

Используя различные технологические приемы, можно экстрагировать БАВ из растений для создания лекарственных средств направленного фармакологического действия. Лекарственные средства на основе БАВ растений находят применение в различных отраслях медицины, в том числе и в гастроэнтерологии [6, 9, 12, 16, 24, 29, 30]. Фитопрепараты нормализуют аппетит, устраняют дефицит витаминов, микроэлементов, минеральных солей, уменьшают проницаемость мембран эпителиоцитов, процессы секреции, улучшают пищеварение. Фитотерапевтические препараты способствуют восстановлению нормальной микрофлоры кишечника и устраняют явления дисбиоза. Они положительно влияют на нервную и эндокринную системы больного, улучшают трофику слизистой оболочки ЖКТ, что приводит к физиологически скорректированным процессам пищеварения. Именно поэтому растительные лекарственные средства широко используются в гастроэнтерологии [30, 31, 32, 33, 38].

Разнообразие причин, вызывающих острые или хронические заболевания органов пищеварения, требует применения различных эффективных лекарственных веществ, среди которых БАВ лекарственных растений занимают важное место благодаря многогранности и мягкости терапевтического воздействия. Патология органов пищеварения часто имеет не только острое или хроническое, но и сочетанное течение заболевания, что определяет необходимость разработки комплексных подходов к лечению, в том числе с применением лекарственных растительных средств, которые имеют широкий

спектр лечебного и профилактического действия. Так, они проявляют низкую токсичность, мягкость действия, способны быстро устранять симптомы обострения, предупреждать рецидивы, усиливать репарацию СОЖ, улучшать дифференциацию клеток, микроциркуляцию в СОЖ, ускорять метаболические процессы, препятствовать свободно-радикальному окислению (СРО) и содействовать восстановлению функции ЖКТ [39, 40, 41, 42, 43, 44, 45].

Среди лекарственных средств растительного происхождения, защищающих СОЖ от механического и химического повреждения, выделяют фитопрепараты адсорбирующего, обволакивающего, вяжущего, противовоспалительного, антацидного, репаративного, антиоксидантного, мембраностабилизирующего действия, которое обеспечивается благодаря таким БАВ, как слизь, дубильные вещества, полисахариды, полифенолы, фитонциды, витамины, эфирные масла, микроэлементы и т.д. [27, 34, 35, 36, 37, 38].

Анализируя ситуацию на фармацевтическом рынке в конце 2021 года, было отмечено, что современная отечественная фармацевтическая промышленность для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ выпускает ряд лекарственных препаратов с использованием БАВ 22 лекарственных растений, среди которых солодка голая, девясил высокий, облепиха крушинообразная, барбарис, аир обыкновенный, белладонна обыкновенная, виноград вида каберне, валериана лекарственная, зверобой обыкновенный, шиповник собачий, тыква обыкновенная, капуста огородная, алоэ древовидное, лен посевной, подорожник большой, крапива двудомная, тысячелистник обыкновенный, черника обыкновенная [39, 40, 41, 43, 45].

Таким образом, современную фитотерапию ЯБ невозможно представить без препаратов солодки голой, из БАВ которой в 60-х годах XX века получены такие препараты как Глицирам, Флакарбин, Карбенексолон, содержащие пентациклический терпен (за рубежом выпускают под названием Биогастрон и Дуогастрон), действие которых связано с увеличением количества и качества защитного слоя СОЖ. БАВ этих препаратов стимулируют выработку защитного геля, повышают его устойчивость к действию хлористоводородной

кислоты, предупреждают преждевременную деструкцию эпителия, стимулируют размножение и, главное, дифференцировку эпителиальных клеток, ингибируют синтез тромбоксана и провоспалительных простагландинов, одновременно угнетая переход пепсина в пепсиноген. Как и все препараты солодки, эти препараты обладают свойствами одного из гормонов коры надпочечников альдостерона. Примечательно, что корни солодки содержат два основных класса БАВ: тритерпеновые сапонины (доминирует глицирризиновая кислота) и флавоноиды (ликуразид, ликвиритин, изоликвиритин), оказывающие гастропротекторное действие. Сапонины солодки и препараты на их основе (глицирам) ускоряют процессы регенерации и ингибируют образование свободных радикалов. Флавоноиды корней солодки являются лекарственной субстанцией для производства противоязвенных и желчегонных препаратов ликвиритона, флакарбина, халкорина, включающих сумму флавоноидов, обуславливающих противовоспалительное, спазмолитическое и антисекреторное действие средств [21, 22, 23, 25, 26, 27, 37, 38].

Из девясила высокого получают препарат алантон, из облепихи крушевидной – облепиховое масло, терраплант облепиху. Эти препараты широко используются для профилактики и лечения гиперацидного гастрита, ЯБЖ и ДПК. Из барбариса обычного получают препарат берберин, применяемый как противовоспалительное средство при ЯБЖ и ДПК, как желчегонное средство при хроническом гепатите, гепатохолецистите, холецистите, желчекаменной болезни. Препарат калефлон, полученный из календулы лекарственной, позволяет проводить профилактику и лечение таких заболеваний как гастрит, ЯБЖ и ДПК, колит, энтероколит, заболеваний печени и желчных путей. Препараты анкарцин, викалин, викаир (из аира обыкновенного), келлатрин, келливерин, бесалол, беластезин, белалгин, бекарбон (содержащие экстракт красавки обыкновенной), Онвит (из косточек и кожицы винограда вида Каберне) рекомендованы в специальной диетотерапии

при нарушениях органов ЖКТ, язвенных эрозивных поражениях, при гиперацидном гастрите, ЯБЖ и ДПК [21, 22, 23, 25, 26].

Успешному лечению язвенной болезни способствуют растения, проявляющие седативные свойства. В этом отношении бесспорным лидером является валериана лекарственная, корневища которой используют для производства целого ряда препаратов (настой, настойка, сухой экстракт в виде таблеток, разные сборы, включая ветрогонный и желудочный). Препараты из зверобоя обычного – гелариум, деприм форте, релаптан, негрустин, гастрогуттал применяют благодаря их антидепрессивному действию 40, 41, 42, 43, 44, 45].

Стимуляция процессов регенерации СОЖ достигается назначением репаративных – лекарственных средств, влияющих на процессы регенерации и синтеза белка. К этой группе следует отнести каротиноиды (провитамин А), проявляющие ранозаживляющую, эпителизирующую и антиоксидантную активности: последние содержатся в таких растениях, как облепиха крушевидная (облепиховое масло), календула лекарственная (настой, калэфлон), шиповник коричный (настой шиповника), тыква обыкновенная (масло, тыквеол) [21, 22, 23, 25, 26].

К лекарственным средствам, стимулирующим процессы регенерации также относятся другие витаминные препараты из лекарственных растений, обладающие антиоксидантными и капилляроукрепляющими свойствами: В₁ (тиамин) – горох посевной, В₂ (рибофлавин), В₆ (пиридоксин) – во всех лекарственных растениях, С (аскорбиновая кислота) – шиповник собачий, цитрусовые, Р (рутин, аскорутин, кверцетин, диквертин) – софора японская [39]. Особая роль в регуляции процессов регенерации язв желудка и ДПК принадлежит витамину U, что проявляет также антиаллергические свойства за счет инактивации гистамина. Он содержится в свежесжатом капустном соке, а получается методом химического синтеза в виде метилметионинсульфата хлорида [27, 34, 35, 36, 37, 38].

В народной медицине рекомендуют для улучшения регенерации СОЖ сок алоэ, прополис, сок капусты огородной, брокколи, содержащие каротиноиды, антиоксиданты, флавоноиды. В качестве растений, сочетающих в себе обволакивающие и противовоспалительные свойства, могут быть рекомендованы препараты семян льна посевного и листьев подорожника крупного, а также корней солодки голой [43, 44, 45].

Из белокочанной капусты получен препарат Гефарил, который также усиливает гастропротекторное действие слизи, что необходимо на разных этапах лечения ЯБЖ и ДПК.

При склонности к кровоточивости СОЖ показаны растения, содержащие витамин К (листья крапивы двудомной, трава тысячелистника обыкновенного и др.) и дубильные вещества (корневища кровохлебки лекарственной, горчака змеиного, трава зверобоя обыкновенного, плоды черемухи обыкновенной, черники обыкновенной), которые проявляют как кровоостанавливающие, так и вяжущие и противовоспалительные свойства [39, 40, 41, 42, 43, 44, 45].

Таким образом, фитотерапия хронического гиперацидного гастрита, ЯБЖ и ДПК играет важную роль в лечении данных заболеваний, где противовоспалительное действие, реализуемое с помощью антиоксидантного, мембраностабилизирующего, противовоспалительного, репаративного компонентов, обеспечивают в основном БАВ, содержащиеся в лекарственном растительном сырье: фитонциды, витамины, эфирные масла, дубильные вещества и флавоноиды [27, 34, 35, 36, 37, 38].

Кроме того, актуально увеличение количества противовоспалительных растительных препаратов за счет широкого изучения действия уже известных фармакопейных лекарственных растений, которые часто используются по ограниченному перечню показаний.

1.3. Обоснование целесообразности изучения противовоспалительных свойств экстракта липы сердцелистой

Изучение опыта народной медицины показало, что настои цветков липы сердцелистой стимулируют заживление кожных ран и положительно влияют при лечении ЯБ, способствуют снижению уровня сахара в крови, повышают работоспособность и нетоксичны [6, 9, 12, 16, 24, 29, 30]. Препарат липы сердцелистой, содержащий сумму флавоноидов, проявляет противовоспалительную активность [39, 40, 41, 42]. В эксперименте на крысах установлено, что флавоноиды липы оказывают более сильное жаропонижающее действие, чем препарат амидопирин [27, 34, 35, 36, 37].

Известно, что липа сердцелистая применяется при инфекционных заболеваниях, невралгиях, судорогах, гипертонической болезни, детских инфекциях, как вспомогательное потогонное средство при гриппе и острых бронхитах, при бессоннице, болях в груди, желудочно-кишечной колике, суставной форме ревматизма, подагры, аллергических заболеваниях, солевом диатезе, пиелите, остром цистите, вазомоторном рините [6, 9, 12, 16, 24, 29, 30].

Препараты липового цвета рекомендуют как кровоостанавливающее средство при сильных менструальных кровотечениях и кровотечениях другого генеза – желудочно-кишечных, послеродовых; при истерии, повышенном артериальном давлении (снижает возбудимость сосудисто-двигательных центров в продолговатом и спинном мозге), при спазмах в желудке и как диуретическое средство при мочекаменной болезни [33, 38]. Настой цветков липы способствует свертыванию крови [12, 16], а по данным другого автора [29, 30], напротив, несколько уменьшает вязкость крови.

В виде припарок, примочек настоев липового цвета применяют при ожогах, язвах, заболеваниях суставов, геморрое. Цвет липы вместе с плодами малины используют в виде настоев или отваров (внутрь) при простуде как потогонное, противовоспалительное, жаропонижающее и антибактериальное средство [39, 40, 41].

Соцветия липы используют и в косметических целях. Кашицеобразную массу из заваренных цветков применяют как смягчающее средство для припарок. По данным Ильиной С. соцветия липы оказывают омолаживающее действие [32, 33, 38]. Чай из цветов липы восстанавливает ритм менструального цикла при его нарушениях. Для улучшения роста волос и для предотвращения их выпадения целесообразно мыть голову отваром цветков липы или пить по одной столовой ложке трижды в день и втирать в кожу головы.

При ожогах используют отвар липового цвета. Можно также при ожогах в виде припарок использовать кашицеобразную массу из цветков липы. Для облегчения состояния при нервных заболеваниях принимают ванны из липового цвета. Кроме того, препараты соцветий липы оказывают мягкое седативное действие на центральную нервную систему (ЦНС), особенно у больных юношеского и пожилого возраста, а по сведениям польских ученых, 10% отвар цветков липы вместе с медом, принятый перед сном, успокаивает нервную систему [6, 9, 33, 38].

Исследования показали, что настой липы и препараты из нее, кроме упомянутых выше свойств, также стимулируют регенерацию мягких тканей, оказывают выраженное противовоспалительное и десенсибилизирующее действие, способствуют повышению мышечной силы и работоспособности животных [44, 45]. Некоторые авторы утверждают, что препараты липы увеличивают секрецию желудочного сока [24, 29, 30, 31, 32, 33].

Галеновые препараты соцветий липы стимулируют образование желчи и облегчают ее поступление в ДПК [29]. По данным болгарских ученых, спиртовой экстракт цветков липы оказывает противосудорожное действие [38]. Также препараты липы рекомендуют при воспалении мочевого пузыря и почек [42, 43, 44, 45].

Доказано, что сумма флавоноидов липы в ряде случаев превосходит по специфической активности действие отдельных флавоноидов тех же растений [27, 34, 35, 36, 37, 38]. Отвар липового цвета содержит большое количество слизи и совместно с экстрактом из березовых почек применяется при

туберкулезе легких [29]. Губергриц О. Я. и Соломченко М. И. сообщают о применении препаратов соцветий липы при хриплости голоса, бронхиальной астме, гипертонии, мигрени, параличе [16, 24, 29].

Существует версия, что препараты липового цвета оказывают спазмолитическое действие, но их не рекомендуется принимать длительное время, в связи с тем, что они оказывают кардиостимулирующее действие [32, 33, 38].

Липовый цвет рекомендуют для лечения больных корью, паротитом (в сочетании с шалфеем лекарственным), бесплодием [44, 45].

Для лечения атеросклероза применяют смесь соцветий липы с листьями подорожника, цветками боярышника колючего, шишками хмеля обыкновенного, листьями и цветками земляники. Данный автор включает липовый цвет в состав других сложных композиций для лечения заболеваний почек [12]. Соцветия липы в сборах используют для лечения насморка разного характера [16]. Цветки липы вводят в сборы для лечения сахарного диабета [24, 29].

Фитохимическая композиция цветков липы включает эфирное масло (около 0,05%), в состав которого входит сесквитерпеновый спирт фарнезол (главный компонент эфирного масла, от присутствия которого зависит запах свежего сырья), а также тритерпеновый гликозид – тилиацин. Считается, что он обладает фитонцидной активностью [29, 30, 31, 32, 33]. К тому же липа содержит полисахариды (7-10%), включающие галактозу, глюкозу, рамнозу, арабинозу, ксилозу и галактуроновою кислоту [34, 35, 36, 37, 38]; макроэлементы: калий, кальций, магний, железо; микроэлементы: марганец, медь, цинк, кобальт, молибден, хром, алюминий, селен, никель, стронций, свинец, барий, иридий [38]. Цвет липы содержит значительное количество свободных сахаров, дубильные вещества, каротин, воск, фитонциды. Кроме того, из цветков выделены тритерпеновые сапонины, флавоноиды в количестве 4-5%: флавоны (тилианин-акацетин-7-глюкозид); флавонолы (производные кемпферола, кверцетина и гербацетина: акацетин, афзелин, телирозид,

кемпферитин, 4-биозиды кемпферола, кверцетина и гербацетина); флавононы (гесперидин – рутинозид гесперитина) и аскорбиновую кислоту (31,6%) [27]. Есть и другие компоненты, обуславливающие действие липы, однако флавоноиды, фенольные соединения и аскорбиновая кислота играют ведущую роль (табл. 1.1).

Известно, что настои цветков липы оказывают противовоспалительное действие, обусловленное, в основном, флавоноидами, которые задерживают преимущественно экссудативную фазу воспаления, что доказано на разных моделях асептического воспаления, способствуют более раннему отграничению воспалительного процесса от окружающей ткани и стимуляции роста грануляционной ткани. Кроме того, эти БАВ ускоряют процессы регенерации и организации грануляционной ткани, связывающие со стимулирующим действием флавоноидов на коллагеновые ткани; обладают антисептическими свойствами. Флавоноиды липы действуют в комплексе с витамином С, который также содержится в его составе. Натуральный С-комплекс снижает воспаление, облегчает выраженность аллергических реакций и астмы, устраняет приливы при климактерическом синдроме, укрепляет коллаген и соединительную ткань, уменьшает проявления стресса; является мощным антиоксидантом. Аскорбат как антиоксидант защищает флавоноиды от разрушения, давая им возможность проявлять свои фармакологические свойства (табл. 1.1).

БАР липы взаимодействуют с воспаленной СОЖ, способствуют восстановлению и регенерации слизистого слоя, вызывают уплотнение протоплазмы, за счет денатурации белков, находящихся в слизи и тканевом экссудате, и образовании плотного слизевидного слоя, защищающего нормальную и поврежденную СОЖ от раздражений и проникновения патогенных микроорганизмов [27, 34, 35, 36, 37, 38].

Биологически активные вещества липы сердцелистой и теоретическое обоснование их использования для создания противоязвенных фитопрепаратов

БАВ	Активность БАВ липы сердцелистой для лечения ЯБЖ		
	Способность влиять на		
	этиологию	патогенез	симптомы
Эфирное масло (сесквитерпеновый спирт фарнезол)	Антисептическая, седативная		
Полисахариды (галактоза, глюкоза, рамноза, арабиноза, ксилоза и галактуроновая кислота)	Антисептическая	Обволакивающая, гастропротекторная	Уменьшение болевого синдрома
Микроэлементы (калий, кальций, магний, железо)	Изменение метаболизма	Антиоксидантная, образование защитной слизи	
Микроэлементы (марганец, медь, цинк, кобальт, молибден, хром, алюминий, селен, никель, стронций, свинец, барий, иридий)		Антиоксидантная, противовоспалительная, седативная	Коррекция астено-вегетативного синдрома, неврозов, бессонницы
Дубильные вещества (танины)		Противовоспалительная, вяжущая, кровоостанавливающая	Уменьшение болевого синдрома
Каротин		Антиоксидантная, репаративная, иммуностропная	
Фитонциды, тилиацин (тритерпеновый гликозид)	Бактерицидная (Helicobacter pylori)	Репаративная	
Тритерпеновые сапонины	Бактериостатическая		

	(<i>Helicobacter pylori</i>)		
Флавоноиды: флавоны; флавонолы (производные кемпферола, кверцетина и гербацетина; флавононы (гесперидин)	Бактериостатическая (<i>Helicobacter pylori</i>), антисекреторная	Противовоспалительная, антиоксидантная; репаративная мембраностабилизирующая, цитопротекторная, капилляроукрепляющая	Противоаллергическая, спазмолитическая, устранение спастической боли
Аскорбиновая кислота	Иммуномодулирующая	Антиоксидантная, репаративная, капилляроукрепляющая	

Из данных таблицы 1.1 видно, что БАР липы сердцелистой благодаря своим свойствам могут оказывать противовоспалительный эффект, так как содержат большое количество компонентов, которые влияют не только на патогенез ЯБЖ и ДПК, но и на причину и симптомы данного заболевания. Растительные компоненты липы обеспечивают основные направления противовоспалительной терапии, так как способны активно усиливать продукцию защитной слизи, восстанавливать структуру СОЖ, активировать регенерацию клеток эпителия СОЖ и, соответственно, стимулировать защитные факторы. Это свидетельствует о том, что создание лекарственных препаратов на основе липы сердцелистой для лечения ЯБЖ и ДПК является перспективным и теоретически обоснованным.

Выводы к главе 1

Таким образом, анализируя вышеизложенное, можно заключить, что фитохимические свойства липы сердцелистой свидетельствуют о наличии выраженного противоязвенного потенциала БАВ, входящих в ее состав, а создание препаратов на их основе позволит расширить и оптимизировать фитотерапию ЯБЖ и ДПК. Поэтому изучение противоязвенной активности экстракта липы сердцелистой является актуальной задачей, что и стало целью нашего исследования в магистерской работе.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предметом исследования данной квалификационной работы стал полифенольный комплекс из соцветий липы сердцелистой (ПФКЛ), полученный на базе Национального фармацевтического университета (г. Харьков) под руководством профессора В.Г. Демьяненко путем комплексной переработки соцветий липы (*Tilia cordata*, Mill.) [9, 12].

ПФКЛ имеет вид сухого экстракта желто-коричневого цвета, характерного запаха соцветий липы, сладковатый на вкус, растворим в гидрофильных растворителях, спиртах [9].

Противоязвенные свойства ПФКЛ изучали на модели острого язвенного поражения – спирто-преднизолоновой язвы у крыс. Модельную патологию воспроизводили согласно методическим рекомендациям ДФЦ МЗ Украины по доклиническому изучению лекарственных средств [8, 10, 15, 28].

Опыт проводили на белых нелинейных крысах массой 200-250 г, которые предварительно находились 24 часа на голодной диете без ограничения питья воды. Спирто-преднизолоновая смесь (преднизолон, (преднизолон-Дарница, таблетки по 5 мг № 40, ЗАО «ФФ «Дарница», Украина) в дозе 20 мг/кг и этиловый спирт 80% из расчета 0,6 мл на 100 г массы крысы) вводили внутривентрикулярно одновременно однократно [8, 10].

Применение данной комбинации обусловлено тем, что под влиянием стероидного гормона происходит ингибирование синтеза фосфолипазы A_2 , в результате чего нарушается трофика СОЖ, снижается энергетическое и пластическое обеспечение тканей и усиливается влияние агрессивных факторов желудочного сока. Кроме того, введение кортикостероидов сопровождается выраженным стрессом, приводит к нарушению их соотношения с адренкортикотропным гормоном, усиливает желудочную секрецию и циркуляторную ишемию ворсинок СОЖ, нарушает процессы ПОЛ, выделение свободных радикалов, а также нарушает слюнообразование

и восстановление клеток. На фоне этого гастродеструктивные свойства этанола увеличиваются в десятки раз, а подобранная эмпирически концентрация этанола (80%) вызывает дегидратацию и коагуляционный некроз СОЖ [14, 15, 18, 19, 28].

Кроме того известно, что механизм суммарного ulcerогенного действия ГКС и этанола объясняется способностью изофермента алкогольдегидрогеназы окислять как этанол, так и стероиды. Общий путь их метаболизма является фактором, способствующим более выраженному ulcerогенезу [15].

В качестве препарата сравнения использовали альтан (альтан, таблетки, п/о, ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина), поскольку данный препарат обладает доказанной противоязвенной активностью и широко применяется при ЯБЖ и ДПК в клинике и эксперименте, а также является растительным препаратом [13].

Исследуемый экстракт вводили внутривентрикулярно в суточной дозе 25 мг/кг, которая была определена в предыдущих исследованиях, и препарат сравнения в дозе 2 мг/кг в лечебно-профилактическом режиме: ежедневно однократно, за 3 дня до моделирования патологии, и заканчивая в день воспроизведения язвы (последнее введение через 1 час после применения спирто-преднизолоновой смеси). По окончании эксперимента животных выводили из эксперимента (через 24 часа после введения ulcerогенного агента) путем эвтаназии. Желудки извлекали, разрезали по большой кривизне, промывали физиологическим раствором и проводили исследования СОЖ [10].

Оценку интенсивности язвенного поражения и противоязвенной активности исследуемых объектов проводили по макроскопическим показателям интенсивности образования язвенных дефектов в СОЖ: процент животных с язвами в группе (Тя), средняя площадь язв в группе (Ся_{ср}), мм² язвенный индекс (ЯИ), противоязвенная активность (ПЯА), %).

Язвенный индекс и противоязвенную активность рассчитывали по формулам:

$$\text{ЯИ} = (S_{\text{яср}} \times T_{\text{я}}) / 100;$$

$$\text{ПЯА, \%} = 100\% - ((\text{ЯИ}_{\text{леч}} \times 100\%) / \text{ЯИ}_{\text{к}}),$$

где $\text{ЯИ}_{\text{леч}}$ – ЯИ в группе животных с модельной патологией, которых лечили;
 $\text{ЯИ}_{\text{к}}$ – ЯИ в группе животных с контрольной патологией (нелеченные).

Кроме этого, оценивали также внешний вид и общее состояние животных (наблюдали за поведением, рефлексам, в частности «пищевым», состоянием шерсти и т.п.) и дополнительные показатели состояния ЖКТ (наличие вздутия желудка и кишечника) и СОЖ, а именно наличие гиперемии, геморрагий, отека, нарушений складчатости последней. Приведенные показатели оценивали по их выраженности в баллах: 0 баллов – признак отсутствует, 1, 2, 3 – признак выражен слабо, умеренно, сильно, соответственно.

Также проводили биохимическое исследование сыворотки крови животных, определяя содержание общего белка (ОБ), уровень ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), восстановленного глутатиона (ВГ); активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Уровень ТБК-АП определяли по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой спектрофотометрически по методу И.Д. Стальной, Т.Г. Гаришвили. Количество ВГ определяли по реакции с реактивом Элмана. Активность ферментов АлАТ и АсАТ, являющихся главными маркерами цитолиза в сыворотке крови, определяли методом Райтмана-Френкеля. Определение содержания общего белка проводили биуретовым методом [14]. Метод основан на способности пептидных группировок белков и полипептидов образовывать с ионами Cu^{2+} в щелочной среде комплексное соединение, окрашенное в фиолетовый цвет и характеризующееся максимумом

поглощения при 540-580 нм [10, 14]. Концентрацию белка определяли с помощью калибровочного графика и выражали в г/мл.

Количественные данные макроскопических и биохимических исследований обрабатывали с помощью программы статистической обработки Statistica 6: по критерию t Стьюдента и Ньюмена-Кейлса в случаях нормального распределения, по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонфферони – при его отсутствии; внутригрупповые различия анализировали по парному критерию \tilde{T} Вилкоксона, альтернативные (выживаемость, наличие/отсутствие определенного признака) – по угловому преобразованию Фишера.

При работе с животными придерживались требований Закона Украины «О защите животных от жестокого обращения» (Украина, 2006), согласованного с "Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей" (Страсбург, 5 1986), Приказа Министерства образования и науки, молодежи и спорта Украины от 01.03.2012 г. №249 «Об утверждении Порядка проведения научными учреждениями опытов, экспериментов на животных».

Выводы к главе 2

Таким образом, определены тест-система и объект исследования. Согласно цели работы выбран адекватный комплекс методов, позволяющих максимально оценить наличие или отсутствие противоязвенных свойств у объекта исследования – густого экстракта липы сердцелистой. Предложены релевантные методы статистического анализа результатов.

ГЛАВА 3

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ источников литературы свидетельствует о том, что фитохимические и известные фармакологические свойства соцветий липы сердцелистой (противовоспалительные, репаративные, антиоксидантные, антимикробные, седативные эффекты) позволяют предположить наличие у данного лекарственного растительного сырья противоязвенной активности, а создание препаратов на его основе позволит расширить и оптимизировать фитотерапию язвенной болезни. Именно поэтому изучение противоязвенной активности полифенольного комплекса липы сердцелистой (ПФКЛ) в виде сухого экстракта является актуальной задачей, что и стало целью исследования нашей магистерской работы.

Воспроизведение экспериментальной модели ЯБЖ или ДПК, близкой по этиологическим и, особенно, патогенетическим механизмам к ЯБ человека, является одной из трудных задач, так как большинство исследователей считает, что адекватной экспериментальной модели ЯБ на данный момент не существует.

Начинать фармакологическое изучение потенциальных противоязвенных средств рекомендуется на одной из легко воспроизводимых моделей «острых» язв желудка, к которым относится поражение, вызываемое введением комбинации преднизолона и этанола [10, 15, 28]. Воспроизводимость модели составляет 100%. Язвенное поражение развивается через 24 ч после введения повреждающих агентов.

Эксперимент проводили на 24 белых нелинейных крысах весом 200-250 г. Опытные животные были разделены на группы, по 6 животных в каждой: 1 группа – интактный контроль, 2 группа – контрольная патология, 3, 4 группы – животные с модельной патологией, леченные ПФКЛ (25 мг/кг), альтаном (1 мг/кг). Результаты опытов представлены в таблицах 3.1 – 3.3.

3.1. Изучение влияния экстракта липы сердцелистой на макроскопические показатели состояния слизистой оболочки желудка на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс

В ходе эксперимента было установлено, что при рассмотрении желудков крыс из группы интактного контроля не наблюдалось никаких дефектов СОЖ.

Введение спирто-преднизолоновой смеси группе контрольной патологии вызвало ухудшение общего состояния животных по сравнению с таковым в группе интактного контроля. В этой группе животных наблюдалось отсутствие аппетита, слабая реакция на внешние раздражители, нарушение шерстного покрова.

Таблица 3.1

Влияние полифенольного комплекса липы на макроскопические показатели слизистой желудка на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс

Группа, (n=6)	Интактный контроль	Контрольная патология	ПФКЛ 25 мг/кг	Альтан 1 мг/кг
Вздутие, баллы	0 (0; 0)	3 (3; 4)	0 (0; 0)*	0 (0; 0) *
Геморрагии, баллы	0 (0; 0)	3 (2; 3)	0,5 (0; 1)*/**	1 (0; 1) *
Гиперемия, баллы	0 (0; 0)	2,5 (2; 3)	0,5 (0; 1) */**	1 (1; 1) *
Отек, баллы	0 (0; 0)	2 (2; 3)	0 (0; 1)*/**	0,5 (0; 1) *
Складчатость, баллы	0 (0; 0)	3 (2; 3)	0,5 (0; 1)*	1 (0; 1) *

Примечания:

1. n – количество животных в группе;

2. * – отличия, статистически значимые в отношении группы контрольной патологии на уровне значимости $p < 0,013$ (по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферони);
3. ** – отличия статистически значимые в отношении группы, получавшей альтан, на уровне значимости $p < 0,013$ (по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферони).

При макроскопическом рассмотрении желудков крыс с модельной патологией отмечено, что введение спирто-преднизолоновой смеси привело к формированию острой патологии, развитие которой характеризовалось появлением вздутия ЖКТ, нарушением складчатости СОЖ, изменением ее нормального цвета (гиперемия), появлением отека, образованием кровоподтеков (геморрагий), язв. Наличие язвенных дефектов, как точечных, так и массивных, отмечалось у всех животных данной группы.

Состояние животных, леченных ПФКЛ, было без изменений: они реагировали на раздражители, ели корм, пили воду, не были вялыми, шерсть также не была изменена. Вскрытие и макроскопическое исследование желудков животных данных групп практически не отличались от тех же характеристик в группе интактных крыс.

Исследование СОЖ животных, которых лечили ПФКЛ, показало значительно меньшую интенсивность язвенного процесса (уменьшение показателей в среднем на 83,3%): язв, геморрагий, отека, нарушения складчатости практически не зафиксировано. Ни у одного животного не наблюдали отека и вздутия ЖКТ (табл. 3.1). При лечении животных альтаном их внешний вид, как и крыс, леченных ПФКЛ, не отличался от такового в группе интактных животных. Однако макроскопическое изучение желудков показало патологические изменения в СОЖ, в том числе кровоизлияния и язвенные дефекты у 100 % животных.

3.2. Оценка показателей противоязвенного действия экстракта липы на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс

Количество крыс с язвами в группе контрольной патологии составило 100 % при средней площади язв $22,5 \pm 3,6 \text{ мм}^2$, а язвенный индекс равнялся 22,5.

Средняя площадь язв в группе животных, получавших ПФКЛ, равнялась $5,5 \pm 1,0 \text{ мм}^2$, что достоверно в 4 раза меньше по сравнению с животными из группы контрольной патологии. Язвенный индекс составил 5,5, а рассчитанная на его основе противоязвенная активность ПФКЛ – 75,6% (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Показатели противоязвенного действия полифенольного комплекса липы на модели спирто-преднизолоновой язвы желудка у крыс

Группа, (n=6)	Количество животных с язвами в группе, %	Средняя площадь язв, мм^2 , $M \pm m$	Язвенный индекс	Противоязвенная активность, %
Интактный контроль	–	–	–	–
Контрольная патология	100	$22,5 \pm 3,6$	22,5	–
ПФКЛ, 25 мг/кг	100	$5,5 \pm 1,0^{*/**}$	5,5	75,6
Альтан, 1 мг/кг	100	$8,3 \pm 1,9^*$	8,3	63,1

Примечания:

1. n – количество животных в группе;
2. * – различия, статистически значимые в отношении группы контрольной патологии на уровне значимости $p < 0,05$ (по критерию Ньюмена-Кейлса);
3. ** – различия, статистически значимые в отношении группы животных, леченных альтаном, на уровне значимости $p < 0,05$ (по критерию Ньюмена-Кейлса).

Как указано ранее, при лечении животных альтаном их внешний вид, как и крыс, леченных ПФКЛ, не отличался от такового в группе интактных

животных. Однако макроскопическое изучение желудков показало патологические изменения в СОЖ, в том числе кровоизлияния и язвенные дефекты у 100 % животных, показатели которых уменьшились в среднем на 66,7 %. Средняя площадь язв составила $8,3 \pm 1,9$ мм², а язвенный индекс составил 8,3, противовоспалительная активность – 63,1 % (рис. 3.1, 3.2).

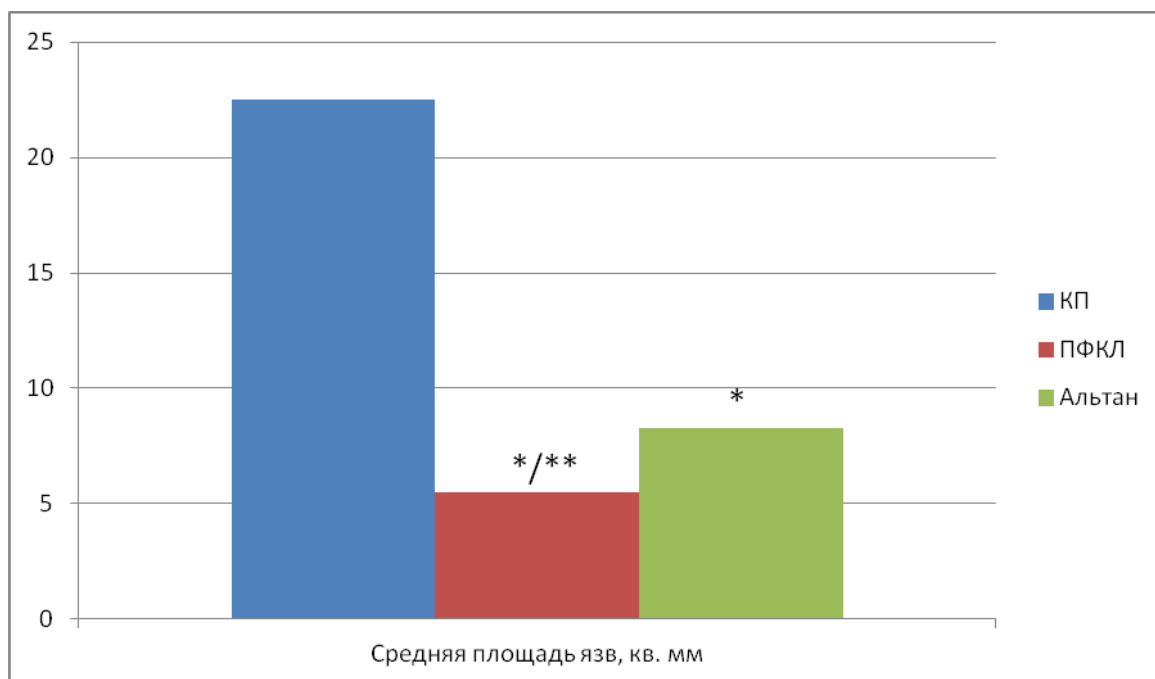


Рис. 3.1 Влияние ПФХЛ на среднюю площадь язв на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс

Примечание. Статистически значимые различия ($p < 0,05$): * – в отношении группы контрольной патологии; ** – в отношении группы животных, леченных альтаном.

Таким образом, можно сделать вывод, что ПФКЛ при лечебно-профилактическом режиме введения на модели острой спирто-преднизолоновой язвы проявляет противовоспалительную активность, причем его активность не уступает действию референс-препарата альтана.

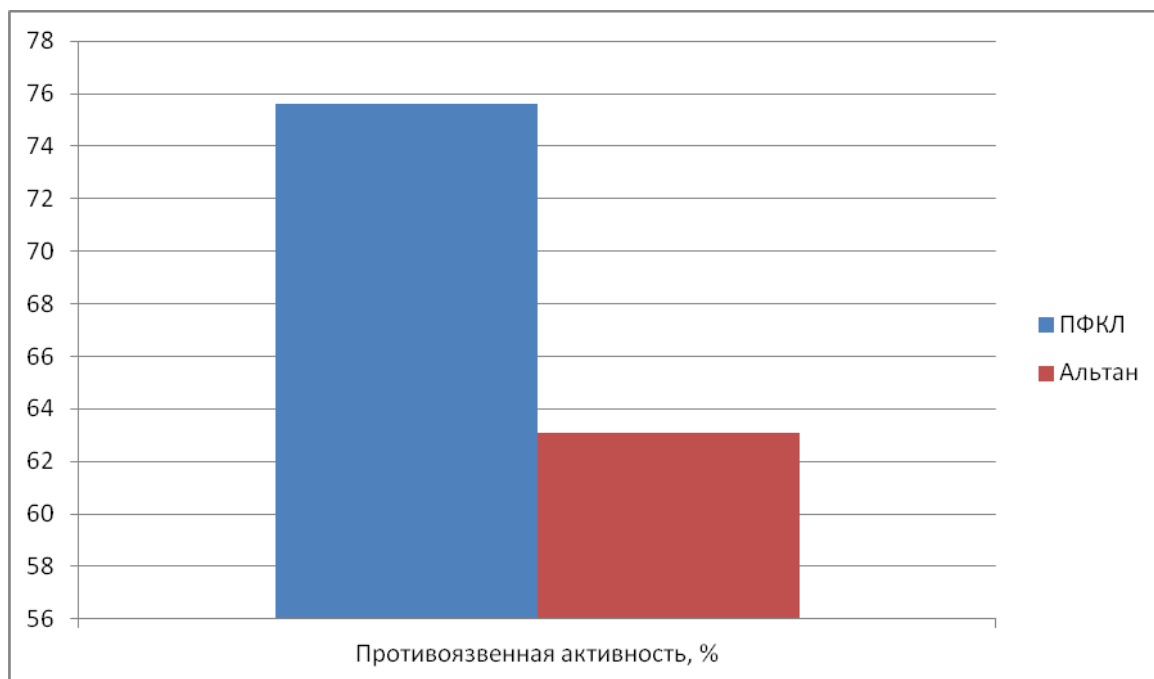


Рис. 3.2 Противоязвенная активность ПФКЛ и альтана на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс.

3.3 Исследование влияния экстракта липы сердцелистой на биохимические показатели состояния слизистой оболочки желудка на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс

Полученные результаты макроскопического исследования влияния препарата липы в условиях спирто-преднизолоновой язвы были подтверждены биохимическими данными, исследованными в сыворотке крови крыс. Среди биохимических маркеров были выбраны показатели состояния СРО/АОС (ТБК-АП, ВГ), показатели интенсивности цитолиза (активность ферментов АЛАТ, АсАТ), показатели состояния репаративных процессов (уровень ОБ) (табл. 3.3).

**Влияние полифенольного комплекса липы
на биохимические показатели состояния ПОЛ/АОС
на модели спирто-преднизолоновой язвы желудка у крыс, $M \pm m$**

Биохимические показатели	Группы животных, (n=6)			
	Интактный контроль	Контрольная патология	ПФКЛ 25 мг/кг	Альтан 1 мг/кг
Общий белок, г/л	96,6 ± 2,3	58,6 ± 3,1*	70,0 ± 1,6 */**	67,2 ± 1,6 */**
ТБК-АП, ммоль/л	0,188 ± 0,009	0,325 ± 0,030*	0,233 ± 0,010*/**	0,223 ± 0,027**
ВГ, ммоль/л	9,36±0,01	6,24±0,13 *	7,38±0,13 */**/**	7,03±0,02 */**
АлАТ, ммоль/л _{хч}	0,55±0,01	0,99±0,05 *	0,82±0,02 */**	0,81±0,03 */**
АсАТ, ммоль/л _{хч}	0,50±0,01	0,98±0,03 *	0,82±0,00 */**	0,86±0,01 */**

Примечания:

1. n – количество животных в группе;
2. * – отличия статистически значимые в отношении группы интактного контроля на уровне значимости $p < 0,05$ (по критерию Ньюмена-Кейлса);
3. ** – различия, статистически значимые в отношении группы контрольной патологии на уровне значимости $p < 0,05$ (по критерию Ньюмена-Кейлса);
4. *** – отличия статистически значимые в отношении группы, получавшей альтан, на уровне значимости $p < 0,05$ (по критерию Ньюмена-Кейлса).

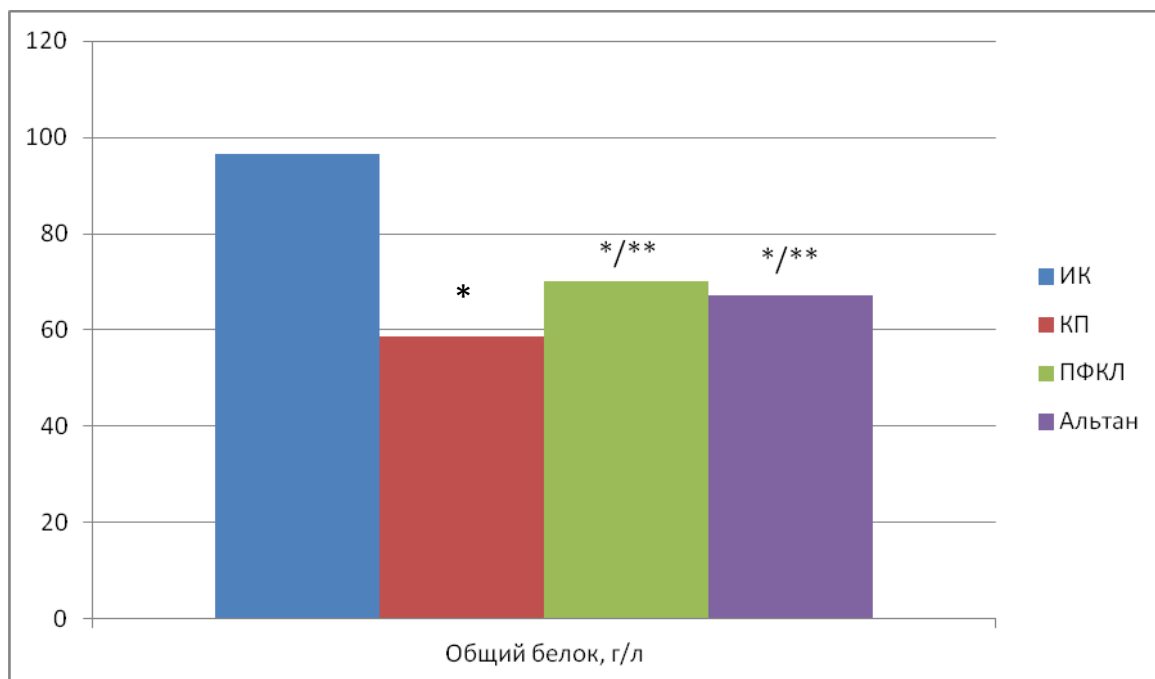


Рис. 3.3 Влияние ПФХЛ на содержание общего белка в сыворотке крови крыс на модели спирто-преднизолоновой язвы.

Примечание. Статистически значимые различия ($p < 0,05$): * – в отношении группы интактного контроля; ** – в отношении группы контрольной патологии.

Из данных таблицы 3.3 видно, что формирование модельной патологии сопровождалось следующими биохимическими изменениями в сыворотке крови: по сравнению с интактными животными, уровень ТБК-АП увеличился на 72,87%, активность АлАТ – на 80,0%, АсАТ – на 96,0%; содержание ВГ снизилось на 33,33%, а ОБ – на 39,33%. То есть, в результате эксперимента установлено, что моделирование острой спирто-преднизолоновой язвы у крыс сопровождается изменениями биохимических показателей в сыворотке крови, свидетельствующими о развитии патологического процесса, а именно увеличении интенсивности процессов СРО, снижении активности эндогенной АОС, нарушении репаративных процессов и активации цитолиза.

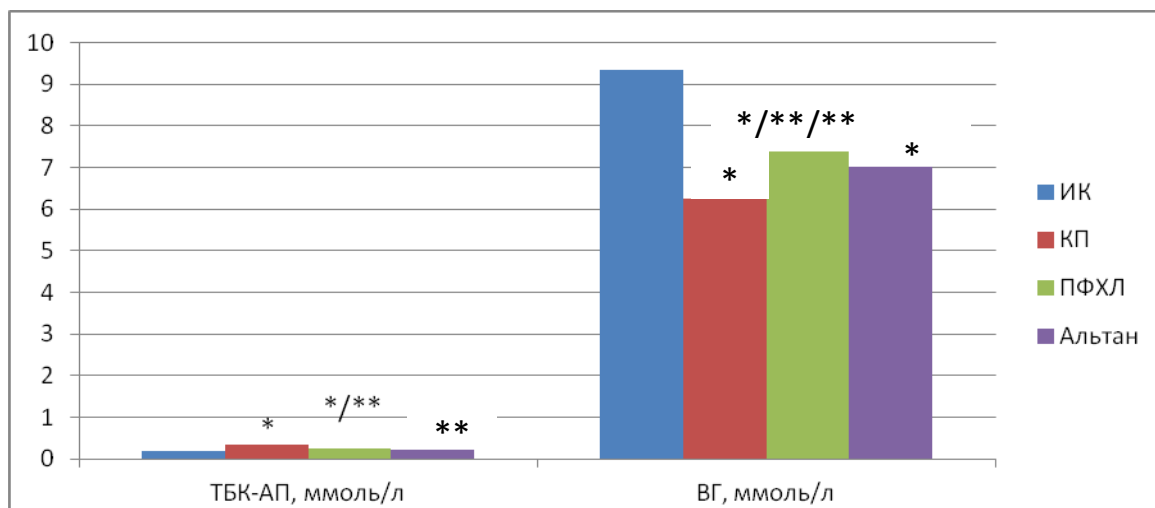


Рис. 3.4 Влияние ПФХЛ на содержание ТБК-активных продуктов и восстановленного глутатиона в сыворотке крови крыс на модели спирто-преднизолоновой язвы.

Примечание. Статистически значимые различия ($p < 0,05$): * – в отношении группы интактного контроля; ** – в отношении группы контрольной патологии; *** – в отношении группы животных, леченных альтаном.

Применение ПФКЛ оказывало выраженное нормализующее действие на состояние биохимических показателей сыворотки крови крыс: уровень ОБ достоверно повысился на 19,45%, а содержание ВГ – на 18,27% (табл. 3.3, рис. 3.3). Уровень ТБК-АП уменьшился на 28,31%, что свидетельствует о снижении интенсивности процессов перекисной деструкции мембран. Активность АлАТ в группе животных, леченных ПФКЛ, уменьшилась на 17,17 %, а активность АсАТ – на 16,33 %, по сравнению с группой контрольной патологии, на основании чего можно говорить о наличии мембраностабилизирующего и антиоксидантного действия исследуемого препарата липы (табл. 3.4, рис.3.5).

Введение препарата сравнения альтана вызвало достоверное угнетение ВРО по сравнению с группой контрольной патологии: содержание ТБК-АП снизилось на 31,38%. Показатели активности АлАТ и АсАТ, отражающие

наличие мембраностабилизирующего действия референс-препарата, снизились на 18,35% и 12,27% соответственно. Уровни ОБ и ВГ в данном случае увеличились на 14,82% и 12,66% соответственно.

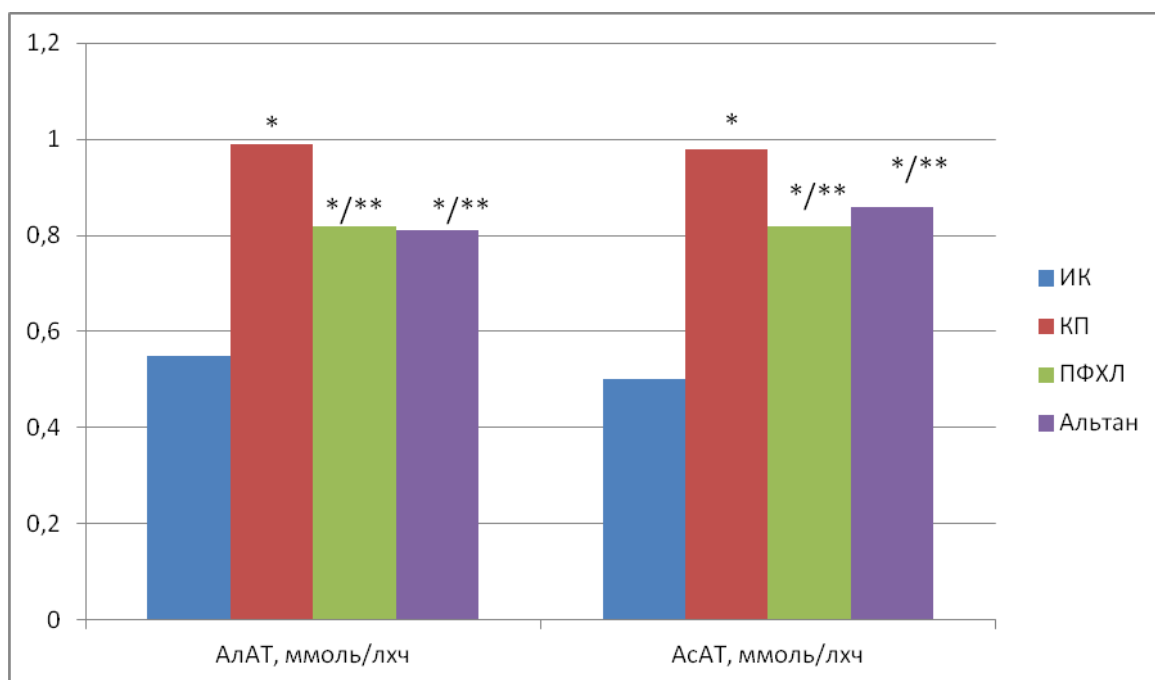


Рис. 3.5 Влияние ПФХЛ на активность АлАТ и АсАТ в сыворотке крови крыс на модели спирто-преднизолоновой язвы

Примечание. Статистически значимые различия ($p < 0,05$): * – в отношении группы интактного контроля; ** – в отношении группы контрольной патологии.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что введение спирто-преднизолоновой смеси привело к развитию патологии – острого язвенного поражения желудка, о чем свидетельствуют данные макроскопического исследования СОЖ и биохимические показатели, определенные в сыворотке крови крыс.

Лечебно-профилактическое применение ПФХЛ при данной патологии оказывало противоязвенную активность, причем эта активность не уступала

активности препарата сравнения альтана, о чем свидетельствуют показатели макроскопического и биохимического исследования. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективности дальнейшего доклинического и клинического изучения противоязвенной активности экстракта липы сердцелистой с целью создания новых отечественных фитопрепаратов для лечения и профилактики ЯБЖ и ДПК.

ВЫВОДЫ

1. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки являются важной медико-социальной проблемой, а их фармакотерапия требует оптимизации.
2. Одним из направлений усовершенствования противоязвенной терапии является поиск новых эффективных и безопасных фитопрепаратов. Одним из перспективных из лекарственных растений с противоязвенными свойствами является липа сердцелистая.
3. По результатам проведенных макроскопических исследований слизистой оболочки животных на модели спирто-преднизолоновой язвы установлено, что ПФКЛ выраженно уменьшал интенсивность язвенного процесса (количество язв, геморрагий, отека, нарушения складчатости) в среднем на 83,3%.
4. По результатам работы установлено также, что средняя площадь язв в группе животных, получавших ПФКЛ, была достоверно в 4 раза меньше по сравнению с животными из группы контрольной патологии. Язвенный индекс составил 5,5, а рассчитанная на его основе противоязвенная активность ПФКЛ – 75,6%.
5. На фоне применения сухого экстракта липы наблюдалось снижение интенсивности процессов СРО, о чем подтверждает уменьшение уровня ТБК-АП на 28,31%, что свидетельствует о снижении интенсивности процессов перекисной деструкции мембран. Активность цитолитических ферментов в группе животных, леченных ПФКЛ, достоверно уменьшилась на 17,17 % (АлАТ) и 16,33 % (АсАТ), на основании чего можно говорить о наличии мембраностабилизирующего и антиоксидантного действия исследуемого препарата липы.
6. Установлено, что уровень общего белка достоверно повысился на 19,45%, что свидетельствует об интенсификации репаративных процессов и

подтверждает цитопротекторное действие исследуемого экстракта содержание ВГ – на 18,27%.

7. Таким образом, доказано, что ПФКЛ при лечебно-профилактическом режиме введения на модели острой спирто-преднизолоновой язвы проявляет противоязвенную активность, причем его активность не уступает действию референс-препарата альтана.
8. Полученные результаты доказывают перспективность дальнейших доклинических исследований сухого экстракта липы сердцелистой с целью создания новых отечественных препаратов для комплексной терапии и профилактики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондаренко Е. Ю., Звенигородская Л. А., Морозов И. А., Чикунова Б. З. Клинические особенности и роль *Helicobacter pylori* у пожилых больных с язвенной болезнью. *Русский медицинский журнал*. 2006. № 1. С. 1–3.
2. Бутов М. А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003. № 5. С. 5–9.
3. Варванина Г. Г. Роль простагландинов и гастроинтестинальных гормонов в развитии эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны : автореф. дис. докт. мед. наук : 14.03.03 – патологическая физиология. Москва, 2011. 47 с.
4. Васильев Ю. В. Быстродействующие антацидные препараты в терапии кислотозависимых заболеваний. *Русский медицинский журнал*. 2009. Т. 11, № 1. С. 33–35.
5. Вацик М. О., Ковальчук І. В., Іванів М. Р. Досвід діагностики та лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. *Медицина транспорту України*. 2008. № 2. С. 68–70.
6. Веселова Д. В. Разработка ресурсосберегающей технологии липы сердцевидной цветков экстракта жидкого и лекарственных форм на его основе : дис. канд. фарм. наук : 14.14.01. Пермь. 2020. 187 с.
7. Вознесенская Л. А., Лакшин А. А., Малиновская Н. К., Рапопорт С. И. Новые патогенетические подходы к терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Русский медицинский журнал*. 2005. № 1. С. 16–19.
8. Дарвіш Алі Хусейн, Куценко Т. О.. Спосіб моделювання виразкового ураження шлунка. Інформ. лист № 192-2008. Укрмедпатентінформ. Київ. 2008. 3 с.
9. Дем'яненко В. Г., Дем'яненко Д. В., Бреусова С. В. Патент 36485 на корисну модель Україна, МПК А61К36/73. Спосіб комплексної переробки

- суцвіть липи; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. заявл. 21.05.08, опубл. 27.10.08.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001, 528 с.
 11. Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю., Щекина Е.Г. Фармакологія в помощь студенту, провизору и врачу: Учебник-справочник. Харьков: Титул, 2015, 900 с.
 12. Дроговоз С. М., Белик Г. В., Дем'яненко Д. В., Кудіна О. В., Мохаммад Реза Дадашкарими. Скринінгові фармакологічні дослідження зрідженогазових екстрактів суцвіть липи. *Фармацевтичний журнал*. 20212, №5. С. 94-100.
 13. Дятлов Н. М., Смирнов К. Н, Новиков Н. Т. Язвенная болезнь и симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. СПб. : Изд-во «Питер», 2004. 274 с.
 14. Залигіна Є. В. Експериментальне вивчення гастропротекторної дії густого екстракту з незрілих плодів горіха волоського (*Juglans regia* L.). : дис. канд. фарм. наук. : 14.03.05 - фармакологія. Дніпро, 2019. 271 с.
 15. Зупанец І. А., Яковлева Л. В., Прописнова В. В. Обоснование использования комбинации этанол-преднизолона в скрининге гастропротекторов. *Клиническая фармация*. 1998. Т. 2, № 3. С. 29-33.
 16. Іщенко М. В. Порівняльне дослідження елементного складу квіток липи серцелистої та широколистої. *Фітотерапія*. 2005. № 4. С. 66–67.
 17. Калинин А. В., Хазанов А. И. Симптоматические гастродуоденальные язвы / Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. М. : Миклош, 2007. С. 95–98.
 18. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Москва : МЕД-пресс-информ, 2004. 920 с.
 19. Карбушева І. В. Експериментальне вивчення фармакологічної ефективності нового поліфенольного препарату альтану при виразкових

- колітах : автореф. дис. канд. біол. наук. : 14.03.05 - фармакологія. Одеса, 2002. 17 с.
20. 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.
21. Куркин В. А. Фитотерапия гастрита и язвенной болезни. *Российские аптеки*. 2006. № 6. С. 12–14.
22. Лапина Т. Л. Макролидный антибиотик кларитромицин в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Русский медицинский журнал*. 2009. № 2. С. 39–42.
23. Лушпа В. І. Липа серцелиста в офіційній та народній медицині. *Фітотерапія в Україні*. 2001. № 3 (13). С. 30–33.
24. Марчишин С. М., Драпак М. І. Дослідження елементного та ефіроолійного складу листків та суцвіття липи серцелистої. *Фармацевтичний журнал*. 2009. № 1. С. 123–126.
25. Справочник лекарственных препаратов Компендиум. <https://compendium.com.ua>.
26. Фещенко Г. І. Фармакологічне обґрунтування застосування екстракту хамерію вузьколистого як противиразкового засобу : дис. канд. фарм. наук : 14.03.05 - фармакологія. Тернопіль, 2020. 248 с.
27. Чекман І. С., Завалько І. В. Флавоноїди: фармакотерапевтичний аспект. *Медицина*. 2008. № 2. С. 3–7.
28. Яковлева Л. В., Чікіткіна В. В. Дослідження противиразкової дії препарату прополісу на моделях гострої та субхронічних виразок шлунка. *Гастроентерологія: міжвід. зб. Вип. 32. Дніпропетровськ, 2001. С. 149-155.*
29. Al-Essa M. K., Mohammed F. I., Shafagoj, Y. A., Afifi F. U. Studies on the direct effects of the alcohol extract of *Tilia cordata* on dispersed intestinal smooth muscle cells of guinea pig. *Pharmaceutical biology*. 2013. Vol. 45, № 3. P. 245-250.

30. Aguirre-Hernández E., González-Trujano M. E., Martínez A. L. HPLC/MS analysis and anxiolytic-like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia americana* var. *Mexicana*. *J. Ethnopharmacol.* 2010. Vol. 127, № 1. P. 91–97.
31. Davicino R., Zettler G., Rodriguez Brizi M., Marrassini C., Ferraro G., Filip R., Anesini C. In Vivo Immunomodulatory Effect of *Tilia x viridis* Extracts on Normal Lymphocyte Proliferation: A Direct and an Indirect Action. *Phytotherapy Research.* 2011. Vol. 25, No. 9. P. 1342-1347.
32. Dorer M. S., Talarico S., Salama N. R. Helicobacter pylori's unconventional role in health and disease. *PLoS Pathog.* 2009. Vol. 5, № 10. P. 29–33.
33. Fawzy G., Younes K., Waked E., Mahmoud H. Anti-inflammatory, Antinociceptive and Nephroprotective activities of *Tilia cordata* and Isolation of Bioactive Compounds. *J. Mater. Environ. Sci.* 2018, Vol. 9 (6). P. 1908-1914.
34. Calderón-Montaña J. M., Burgos-Morón E., Pérez-Guerrero C., López-Lázaro M. A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini Rev. Med. Chem.* 2011. Vol. 11, № 4. P. 298–344.
35. Carmona-Aparicio L., Ortega-Cuellar D., González-Trujano M.E., Rodríguez-Chávez J.L., Aguirre-Hernández E., Sampieri AI., Floriano-Sánchez E., Coballase-Urrutia E., Cárdenas-Rodríguez N. Ethyl acetate extract of *Tilia americana* var. *mexicana*, a new cytotoxicity and antioxidant agent. *J. Food. Agric. Environ.* 2014. No 12. P.78-81.
36. Cittan Mustafa, Altuntaş Esra, Çelik Ali. Evaluation of antioxidant capacities and phenolic profiles in *Tilia cordata* fruit extracts: A comparative study to determine the efficiency of traditional hot water infusion method. *Industrial Crops and Products.* 2018. Vol. 122. P. 553-558.
37. Kim K. H., Moon E., Kim S. Y., Choi S. U., Lee K. R. Lignan constituents of *Tilia amurensis* and their biological evaluation on antitumor and antiinflammatory activities. *Food. Chem. Toxicol.* 2012. No 50. P. 680-686.

38. Margarita Rodriguez Brizi, Carla Marrassini, Gabriela Zettler, Graciela Ferraro, Claudia Anesini. Comparative Antiproliferative Action of Two Extracts from *Tilia x viridis* on Normal and Tumoral Lymphocytes: Relationship with Antioxidant Activity. *Chinese Medicine*. 2012. Vol.3 No.1, P. 117-126.
39. Marrassini C., Anesini C., Ferraro G. HPLC Fingerprint of a Flowers' Extract of *Tilia x viridis* and Relationship Correlation of Antiproliferative and Antioxidant Activity. *Phytotherapy Research*. 2011. Vol. 25, No. 10. P. 1466-1471.
40. Negri G., Santi D., Tabach R. Flavonol glycosides found in hydroethanolic extracts from *Tilia cordata*, a species utilized as anxiolytics. *Rev. bras. plantas med.* 2013. N 15 (2). P. 217-224.
41. Herrera-Ruiz M., Román-Ramos R., Zamilpa A. Flavonoids from *Tilia americana* with anxiolytic activity in plus-maze test. *J. Ethnopharmacol.* 2008. Vol. 118, № 2. P. 312–317.
42. Osman Albarri, Khaled W. K. Alzeini, Işıl Var, Amani Boushihassal, Melda Meral, Cansu Önlen, Başak Bedir, Suna Kızılyıldırım, Fırat Karşlı, Fatih Köksal. Anti-ulcer Activity of Some Selected Medicinal Plants: A review. *International Journal of Biotechnology and Food Science*. 2018. Vol. 6 (2). P. 18-32.
43. Roshanak Zarringhalamia, Parichehr Hanachia, Reihaneh Ramezani Tamijani. Cytotoxic Effect of *Tilia dasystyla* and *Polygonatum orientale* Desf Extracts on AGS and SKOV-3 Cancer Cell Lines. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2020. No 16 (4). P. 9-16.
44. Sameh S. Zaghlool, Ali A. Abo-Seif, Mohamed A. Rabeh, Usama Ramadan Abdelmohsen, Basim A. S. Messiha. Gastro-Protective and Anti-Oxidant Potential of *Althaea officinalis* and *Solanum nigrum* on Pyloric Ligation/Indomethacin-Induced Ulceration in Rats. *Antioxi-dants*. 2019. 8(11). P. 512.

45. Gehan F. Abdel Raouf. Hala M. Mohammed. Cytotoxic effect and phytochemical study of petroleum ether extract of *tilia cordata* mill. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*. 2019. No 4(4). P. 12-14.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Хаят Яхья

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА ЛИПЫ СЕРДЦЕЛИСТОЙ

Щекина Екатерина Геннадьевна, д. фарм. н., профессор, Белик Галина Владимировна,

к. фарм. н., доцент

Кафедра фармакологии и фармакотерапии

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Актуальность: язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) является распространённым заболеванием, которым страдает 10-20% всего взрослого населения планеты. Только в Украине число зарегистрированных больных составляет 5 млн человек.

С целью фармакотерапии ЯБЖ применяют многие группы лекарственных препаратов. Однако, разнообразие противовоспалительных средств не решает проблему успешного лечения ЯБЖ. В связи с этим актуальным является поиск и изучение новых эффективных и безопасных препаратов, что позволит оптимизировать терапию ЯБЖ и ДПК. В этой связи интерес представляют фитопрепараты, отличающиеся от синтетических средств низкой токсичностью и возможностью длительного применения без серьезных осложнений. К тому же лекарственные растения содержат много биологически активных веществ, что дает возможность влиять на различные патогенетические звенья заболевания. Одним из лекарственных растений, перспективных для создания новых противовоспалительных препаратов, является липа сердцелистая.

Цель работы: экспериментальное изучение противовоспалительных свойств экстракта липы сердцелистой (ЭЛС) на модели острого язвенного поражения у крыс.

Материалы и методы исследования: противовоспалительные свойства ЭЛС изучали на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс. Для воспроизведения модели спирто-преднизолоновую смесь (преднизолон в дозе 20 мг/кг и этиловый спирт 80% из расчета 0,6 мл на 100 г массы крысы) вводили внутривентриально однократно. Животных предварительно выдерживали 24 часа на голодной диете без ограничения питья воды. Исследуемый экстракт в дозе 25 мг/кг и препарат сравнения альтан в дозе 2 мг/кг вводили внутривентриально в лечебно-профилактическом режиме ежедневно однократно, за 3 дня до моделирования патологии, и заканчивая в день воспроизведения язвы. По окончании исследования у животных выводили из эксперимента в состоянии эвтаназии и изымали желудки для макроскопического исследования.

Оценку интенсивности язвенного поражения и противовоспалительной активности исследуемых объектов проводили по макроскопическим показателям интенсивности образования язвенных дефектов в слизистой оболочке желудка (СОЖ): процент животных с язвами в группе (Тя), средняя площадь язв в группе (Сяср), мм², язвенный индекс (ЯИ), противовоспалительная активность (ПЯА), %).

Результаты исследования: при макроскопическом рассмотрении желудков крыс с модельной патологией отмечено, что введение спирто-преднизолоновой смеси привело к формированию острой патологии, развитие которой характеризовалось появлением вздутия, нарушением складчатости СОЖ, гиперемией, появлением отека, образованием геморрагий, язв. Наличие язвенных дефектов, как точечных, так и массивных, отмечалось у всех животных данной группы.

Макроскопическое исследование СОЖ животных, которых лечили ЭЛС, показало значительно меньшую интенсивность язвенного процесса (уменьшение показателей в среднем на 83,3%): язв, геморрагий, отека, нарушения складчатости не зафиксировано. Сяср в группе животных, получавших ЭЛС, была в 4 раза меньше по сравнению с животными из группы контрольной патологии. ЯИ составил 5,5, а рассчитанная на его основе ПЯА – 75,6%. Сяср в группе альтана составила 8,3 ± 1,9 мм², ЯИ - 8,3, ПЯА – 63,1%.

Выводы: Таким образом, согласно полученным результатам эксперимента, экстракт липы сердцелистой обладает противовоспалительной активностью. По выраженности противовоспалительного действия исследуемый экстракт не уступает препарату сравнения альтану.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА ЛИПЫ СЕРДЦЕЛИСТНОЙ

Хаят Яхья, Щекина Е.Г., Белик Г.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Вступление. Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости, ими страдает около 20% всего взрослого населения планеты. Только в Украине число зарегистрированных больных составляет 5 млн человек.

В комплексной терапии ЯБЖ и ДПК применяют различные группы лекарственных препаратов. Однако, обширный ассортимент противовосязвенных средств не решает проблему лечения. В связи с этим актуальным является поиск и изучение новых препаратов для оптимизации терапии ЯБЖ и ДПК. Одним из путей направленного поиска новых эффективных противовосязвенных препаратов является изучение фармакологической активности лекарственных растений с учетом опыта народной медицины, выделение и исследование компонентов, входящих в состав фитопрепаратов. Фитопрепараты отличаются от синтетических средств высоким уровнем безопасности. К тому же лекарственные растения содержат много биологически активных веществ, что дает возможность влиять на различные патогенетические звенья заболевания.

Одним из лекарственных растений, перспективных для создания новых противовосязвенных препаратов, является липа сердцелистая. Совокупность противовоспалительного, антиоксидантного, мембраностабилизирующего, репаративного, смягчающего, вяжущего и противомикробного эффектов позволяет предположить возможность использовать данное растительное лекарственное сырье для создания новых противовосязвенных средств.

Цель исследования. Целью работы стало экспериментальное изучение влияния гэкспериментальное изучение противовосязвенных и антиоксидантных свойств экстракта липы сердцелистой на модели острого язвенного поражения у крыс.

Противоязвенные свойства экстракта липы изучали на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс. Для воспроизведения модели спирто-преднизолоновую смесь (преднизолон в дозе 20 мг/кг и этиловый спирт 80% из расчета 0,6 мл на 100 г массы крысы) вводили внутривентрикулярно однократно. Животных преждевременно выдерживали 24 часа на голодной диете без ограничения питья воды. Исследуемый экстракт в дозе 25 мг/кг и препарат сравнения альтан в дозе 2 мг/кг вводили внутривентрикулярно в лечебно-профилактическом режиме ежедневно однократно, за 3 дня до моделирования патологии, и заканчивая в день воспроизведения язвы. По окончании исследования у животных выводили из эксперимента в состоянии эвтаназии, собирали кровь и изымали желудки для макроскопического и биохимического исследования.

Оценку интенсивности язвенного поражения и противовосязвенной активности исследуемых объектов проводили по макроскопическим показателям интенсивности образования язвенных дефектов в слизистой оболочке желудка (СОЖ): процент животных с язвами в группе (Тя), средняя площадь язв в группе (Сяср), мм², язвенный индекс (ЯИ), противовосязвенная активность (ПЯА), (%). Также проводили биохимическое исследование сыворотки крови животных, определяя содержание общего белка (ОБ), уровень ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), восстановленного глутатиона (ВГ); активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ).

Результаты исследования. При макроскопическом рассмотрении желудков крыс с модельной патологией отмечено, что введение спирто-преднизолоновой смеси привело к формированию острой патологии, развитие которой характеризовалось появлением вздутия,

Приложение Б

нарушением складчатости СОЖ, гиперемией, появлением отека, образованием геморрагий, язв. Наличие язвенных дефектов, как точечных, так и массивных, отмечалось у всех животных данной группы.

Развитие модельной патологии сопровождалось также следующими биохимическими изменениями в сыворотке крови: по сравнению с интактными животными уровень ТБК-АП увеличился на 72,9%, активность АлАТ – на 80,0%, АсАТ – на 96,0%; содержание ВГ снизилось на 33,3%, а ОБ – на 39,3%. Это свидетельствует о развитии острого язвенного процесса, увеличении интенсивности процессов свободно-радикального окисления, нарушении репаративных процессов и активации цитолиза.

Макроскопическое исследование СОЖ животных, которых лечили экстрактом липы, показало значительно меньшую интенсивность язвенного процесса (уменьшение показателей в среднем на 83,3%): язв, геморрагий, отека, нарушения складчатости не зафиксировано. Сяер в группе животных, получавших экстракт липы, была в 4 раза меньше по сравнению с животными из группы контрольной патологии. ЯИ составил 5,5, а рассчитанная на его основе ПЯА – 75,6%. Сяер в группе альтана составила $8,3 \pm 1,9 \text{ мм}^2$, ЯИ – 8,3, ПЯА – 63,1%.

Применение экстракта липы оказывало нормализующее действие на биохимические показатели сыворотки крови крыс. Так, уровень ОБ достоверно повысился на 19,5%, а содержание ВГ – на 18,3%. Уровень ТБК-АП уменьшился на 28,3%, что свидетельствует о снижении интенсивности процессов перекисной деструкции мембран. Активность АлАТ в группе животных, леченных экстрактом липы, уменьшилась на 17,2 %, а активность АсАТ – на 16,3%, по сравнению с группой контрольной патологии, что говорит о наличии мембраностабилизирующего и антиоксидантного действия и препарата липы. Активность АлАТ и АсАТ под влиянием альтана снизились на 18,4% и 12,3% соответственно, содержание ТБК-АП снизилось на 31,4%, уровни ОБ и ВГ – увеличились на 14,8% и 12,7% соответственно.

Выводы: Таким образом, доказано, что экстракт липы сердцелистой обладает противоязвенной активностью. По выраженности противоязвенного действия исследуемый экстракт не уступает препарату сравнения альтану и является перспективным для дальнейшего изучения в качестве потенциального противоязвенного препарата.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра фармакологии и фармакотерапии
Уровень высшего образования магистр
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
фармакологии и фармакотерапии

Сергей ШТРЫГОЛЬ
“16” июня 2021 года

**ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

Яхия ХАЯТ

1. Тема квалификационной работы: «Изучение противоязвенной активности экстракта липы сердцелистной», руководители квалификационной работы: Екатерина ЩЕКИНА, д.фарм.н., профессор; Галина БЕЛИК, к.фарм.н., доцент,

утвержденный приказом НФаУ от «17» февраля 2022 года № 76

2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2022 г.

3. Исходящие данные к квалификационной работе:

работа посвящена изучению противоязвенной активности экстракта липы сердцелистной.

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): изучить и проанализировать данные отечественной и зарубежной литературы по вопросам фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; провести анализ рынка современных растительных противоязвенных лекарственных препаратов; теоретически обосновать актуальность и целесообразность изучения противоязвенного действия экстракта липы сердцелистной на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс; установить противоязвенную активность экстракта липы сердцелистной на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
таблиц – 4, рисунков – 5.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		здание выдал	здание принял
1	Екатерина ЩЕКИНА, профессор заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии Галина БЕЛИК, доцент заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии	16.06.2021	16.06.2021
2	Екатерина ЩЕКИНА, профессор заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии Галина БЕЛИК, доцент заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии	25.10.2021	25.10.2021
3	Екатерина ЩЕКИНА, профессор заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии Галина БЕЛИК, доцент заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии	21.01.2022	21.01.2022

7. Дата выдачи задания: «16» июня 2021 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ п/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Подбор и изучение источников информации для написания работы, составление библиографического списка литературы	июнь – октябрь 2021 г.	выполнено
2	Подготовка и проведение эксперимента	ноябрь 2021 г.	выполнено
3	Написание и подготовка рукописи квалификационной работы	февраль 2021 – март 2022 г.	выполнено
5	Доработка текста работы с учетом замечаний научного руководителя	до 11.04.2022 г.	выполнено
6	Подача финальной версии работы научному руководителю и получение от него отзыва	до 15.04.2022 г.	выполнено
7	Подача квалификационной работы для рецензирования, получение рецензии	до 22.04.2022 г.	выполнено
8	Предварительная защита квалификационной работы на заседании кафедры	до 29.04.2022 г.	выполнено

Соискатель высшего образования _____

Яхия ХАЯТ

Руководители квалификационной работы _____

Екатерина ЩЕКИНА
Галина БЕЛИК

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 76

По Національному фармацевтичному університету

від 17 лютого 2022 року

1. Нижченаведеним студентам 5-го курсу 2021-2022 навчального року, навчання за освітньо-кваліфікаційним рівнем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація освітня програма – фармація, денна форма навчання (термін навчання 4 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми магістерських робіт:

№ з/п	Прізвище студента	Тема магістерської роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент магістерської роботи
по кафедрі фармакології та фармакотерапії				
1.	Хаят Яхія	Вивчення противиразкової активності екстракту липи серделистої Study of antiulcer activity of Tilia cordata extract	Проф. Щокіна К.Г., Доц. Белік Г.В.	Доц. Бондарев Є.В.

Підстава: подання декана, згода ректора.

Ректор

Вірно. Секретар



ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Яхия ХАЯТ

на тему: «Изучение противоязвенной активности экстракта липы сердцелистной»

Актуальность темы. По статистике заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и 12-перстной кишки (ДПК), занимает одно из первых мест по распространенности. Терапия ЯБЖ и ДПК предусматривает длительное применение противоязвенных препаратов. Однако лекарственные препараты этих групп проявляют большое количество побочных эффектов. Поэтому для лечения язвенных поражений ЖКТ все чаще в настоящее время используют препараты растительного происхождения, отличающиеся разнонаправленностью действия. Низкая токсичность подавляющего большинства растений позволяет назначать их продолжительными курсами. Одним из путей направленного поиска новых высокоэффективных средств растительного происхождения есть систематическое изучение их фармакологической активности и опыта народной медицины, выделение и исследование компонентов, входящих в состав фитопрепаратов. Одним из лекарственных растений, перспективных для создания новых противоязвенных препаратов является липа сердцелистая. Наличие в составе этого растения совокупности биологически активных веществ наличие противовоспалительного, антиоксидантного, мембраностабилизирующего, репаративного, вяжущего и противомикробного эффектов. Совокупность эффектов позволяет предположить возможность использовать данное растительное лекарственное сырье для создания новых противоязвенных средств.

Учитывая вышеизложенное, актуальным является доклиническое изучение противоязвенных свойств экстракта липы сердцелистной и целесообразность его применения при ЯБЖ и ДПК, что и обуславливает актуальность темы квалификационной работы Яхия ХАЯТ.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.

Выводы и рекомендации, которые сформулированы в квалификационной работе, соответствуют поставленным задачам исследований. Полученные результаты при проведении доклинических исследований по изучению противоязвенных свойств экстракта липы сердцелистой имеют практическую ценность для практикующих врачей для принятия решения по поводу алгоритма предоставления информационно-консультативной помощи больным с ЯБЖ и ДПК. Полученные результаты исследований отображены автором в тезисах международной научно-практической конференции.

Оценка работы. По актуальности, структуре, методологическим подходам, научному уровню, объемом проведенных исследований квалификационная работа Яхия ХАЯТ соответствует требованиям, которые выдвигаются к квалификационным работам.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа соискателя высшего образования Яхия ХАЯТ выполнена в полном объеме. По своей актуальности, методическому уровню, теоретическому и практическому значению, объемом выполненных исследований она отвечает требованиям и может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета.

Научные руководители _____ Екатерина ЩЕКИНА
_____ Галина БЕЛИК

"15" апреля 2022 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Яхия ХАЯТ

на тему: «Изучение противоязвенной активности экстракта липы сердцелистой»

Актуальность темы. На сегодня заболевания ЖКТ такие как язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и 12-перстной кишки (ДПК) являются довольно распространенными. Для их лечения в настоящее время применяются лекарственные препараты из различных фармакологических групп, которые отличаются механизмом действия, фармакодинамикой, эффективностью, профилем безопасности. Однако многие препараты проявляют большое количество побочных эффектов. Поэтому в настоящее время все чаще используют препараты растительного происхождения, отличающиеся малой токсичностью, поливалентной фармакодинамикой. Высокая безопасность растительных препаратов позволяет назначать их продолжительными курсами для проведения фармакотерапии ЯБЖ и ДПК. Одним из лекарственных растений, перспективных для создания новых противоязвенных препаратов является липа сердцелистая. Совокупность противовоспалительного, антиоксидантного, мембраностабилизирующего, репаративного, вяжущего и противомикробного эффектов позволяет предположить возможность использовать данное растительное лекарственное сырье для создания новых противоязвенных средств.

Учитывая вышеизложенное, доклиническое изучение противоязвенных свойств экстракта липы сердцелистой и целесообразность его применения при ЯБЖ и ДПК является актуальным, что и подтверждает актуальность темы квалификационной работы Яхия ХАЯТ.

Теоретический уровень работы. В представленной на рецензию работе автором отработан большой объем научных источников литературы по соответствующей тематике. Автором квалификационной работы раскрыты следующие вопросы: проблемы современной фармакотерапии ЯБЖ и ДПК, анализ рынка современных растительных противоязвенных лекарственных препаратов. Основой экспериментальной части работы стало экспериментальное изучение противоязвенных свойств экстракта липы сердцелистной на модели спирто-преднизолоновой язвы у крыс.

Предложения автора по теме исследования. Выводы и рекомендации, которые сформулированы в квалификационной работе, соответствуют поставленным задачам исследования. По результатам магистерской работы установлено, что полифенольный комплекс липы сердцелистой обладает противоязвенными и антиоксидантными свойствами и может быть использован в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Экстракт липы сердцелистой является перспективным объектом для дальнейшего углубленного доклинического и клинического изучения с целью создания новых отечественных противоязвенных препаратов.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснование. Полученные результаты стали обгрунтованием целесообразности использования экстракта липы сердцелистной для лечения ЯБЖ и ДПК.

Недостатки работы. Следует отметить, что отдельные результаты обзора литературы, представленного в первой главе, требуют стилистической доработки. В работе встречаются единичные грамматические и пунктуационные ошибки, неудачные стилистические обороты. В целом отмеченные замечания не уменьшают научной и практической ценности рецензируемой квалификационной работы.

Общий вывод и оценка работы. Представленная работа Яхия ХАЯТ по актуальности, глубине и объему проведенных исследований полностью отвечает требованиям, которые предъявляются к квалификационным работам

и заслуживает положительной оценки и может быть представлена к защите в
Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического
университета.

Рецензент

доц. Евгений БОНДАРЁВ

“22” апреля 2022 г.

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

Витяг

з протоколу № 19

« 29 » квітня 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. доц. Рябова О.А., доц. Кашута В.Є., доц. Савохіна М.В., доц. Куценко Т.О., доц. Таран А.В., доц. Степанова С.І., доц. Тришук Н.М., ас. Кононенко А.В., ас. Матвійчук О.П., ас. Толмачова К.С., ас. Цеменко К.В., ас. Цивунін В.В., асп. Міщенко М.В., Кононенко Т.Р., Головка К.С., Аль Отті Яра Самі, Фірова О.Ю., Настека М.В., Нехороша Є.О., Голдовська В.М., Кобик М.М., Муленко А.Р., Чуйкова П. О., Шевченко Д.Ю., Шемаруліна А.І., Шпортюк Д.Ю., Шульга В.Ю., Бегжикова Марал, Рахімова Нігіна, Сніха Рамзі, Хіджазі Хамза, Балунсі Фадва, Аллабуш Фатіма Еззарха, Гауз Анас, Елатіфі Умайма, Ель Хамумі Бадреддін, Зіррад Білал, Хаят Яхія, Хунті Салма, Ель Хані Ель Мехді, Ідбужа Азеддін, Тіжі Абдеррахман, Гхауалі Суфіан, Ріфкі Муад, Сару Сукаіна, Елалауі Абделазіз, Ламріуі Мохамед, Уахдані Омайма, Чахчухе Бтісам.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти Хаята Яхія зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Вивчення противиразкової активності екстракту липи серцелистої».

УХВАЛИЛИ:

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

Завідувач кафедри фармакології

та фармакотерапії, проф. _____

Штриголь С.Ю.

В.о. Секретаря кафедри фармакології

та фармакотерапії, ас. _____

Кононенко А.В.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Яхія ХАЯТ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Вивчення протівиразкової активності екстракта липи серцелистої»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Яхія ХАЯТ в повному обсязі виконав поставлені в роботі завдання, провів збір первинних даних, розрахунки, аналіз та узагальнення результатів. За актуальністю, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень кваліфікаційна робота відповідає вимогам і допускається до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівники кваліфікаційної роботи

Катерина ЩОКІНА
Галина БЄЛІК

“15” квітня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
фармакології та фармакотерапії

Сергій ШТРИГОЛЬ

“ 29” квітня 2022 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ____ » _____ 2022 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / Олег ШПИЧАК /