

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ВИВЧЕННЯ ПРОТИАРТРИТНОЇ ДІЇ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ
КОРЕНІВ ТА ЛИСТЯ ЛОПУХА ВЕЛИКОГО»**

Виконала: здобувачка вищої освіти

групи КФс18(5,5з)-01а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Клінічна фармація

Анна РЕВУЦЬКА

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
клінічної фармакології та клінічної фармації,
д.фарм.н., професор

Катерина ЩОКІНА

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичного менеджменту та маркетингу
НФаУ, д.фарм.н., професор

Оксана ТКАЧОВА

АНОТАЦІЯ

Проведено експериментальне вивчення протиартритних властивостей густих екстрактів лопуха великого. Отримані результати можуть бути використані для подальшого доклінічного вивчення та створення на основі густих екстрактів лопуха фітопрепаратів для комплексної терапії ревматологічних захворювань.

Робота складається зі вступу, основної частини (огляд літератури, методи дослідження, власні дослідження та їх обговорення), висновків, списку використаних джерел та містить 40 сторінок, 5 таблиць, 6 рисунків, 47 посилань на джерела літератури.

Ключові слова: густі екстракти коренів та листя лопуха, протиартритна, антиексудативна дія.

SUMMARY

An experimental study of the anti-arthritis properties of thick extracts of large burdock was carried out. The obtained results can be used for further preclinical study and creation of domestic herbal preparations based on thick extracts of burdock for complex therapy of rheumatological diseases.

The work consists of an introduction, the main part (literature review, research methods, own research and their discussion), conclusions, a list of used sources and contains 40 pages, 5 tables, 6 figures, 47 references.

Key words: thick extracts of roots and leaves of burdock, anti-arthritis, anti-exudative effect.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ДОСЯГНЕННЯ ТА ПРОБЛЕМИ ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	8
1.1 Етіологія та патогенез ревматологічних захворювань	8
1.2 Сучасні напрямки терапії ревматологічних захворювань	12
1.3 Обґрунтування доцільності вивчення антиартритних властивостей густих екстрактів коренів та листя лопуха великого.....	16
Висновки до розділу 1.....	20
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	21
Висновки до розділу 2.....	24
РОЗДІЛ 3. ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ	25
3.1 Вивчення антиексудативної дії екстрактів коренів та листя лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту у щурів...	25
3.2 Визначення впливу густих екстрактів лопуха великого на динаміку лейкоцитозу та ШОЕ на тлі ад'ювантного артриту у щурів.....	28
3.3 Дослідження впливу екстрактів коренів та листя лопуха біохімічні показники крові в умовах ад'ювантного артриту у щурів.....	33
Висновки до розділу 3.....	38
ВИСНОВКИ	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	41
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АА – ад'ювантний артрит;
АЛАТ – аланін амінотрансфераза;
АсАТ – аспартатамінотрансфераза;
ВГ – відновлений глутатіон;
ДЕЦ – Державний експертний центр;
ЗБ – загальний білок;
ЛФ – лужна фосфатаза;
МОЗ – міністерство охорони здоров'я;
НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби;
НФаУ – Національний фармацевтичний університет;
ПГ – простагландини;
РА – ревматоїдний артрит;
СК – сечова кислота;
ТБК-АП – тіобарбітурової кислоти активні продукти;
хв – хвилини;
ЦОГ – циклооксигеназа;
ШКТ – шлунково-кишковий тракт;
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

ВСТУП

Актуальність дослідження. Фармакотерапія ревматологічних захворювань і сьогодні залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Однією з груп препаратів, яка широко використовується для лікування ревматологічних захворювань, є нестероїдні протизапальні засоби. Але, незважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, ці препарати мають ряд серйозних побічних ефектів, що значною мірою обмежує їх використання в клініці. В останні роки особлива увага привернута до проблеми пошуку ефективних та безпечних протизапальних засобів.

Одним з перспективних напрямків створення протизапальних засобів є фітотерапія. Перевагами препаратів рослинного походження перед синтетичними засобами є м'яка фізіологічна дія, мінімальна токсичність, можливість тривалого використання тощо. Включення до комплексних схем лікування фітопрепаратів дозволяє знизити дози синтетичних лікарських засобів і тим самим обмежити виразність їх побічних ефектів, а в ряді випадків також надає змогу скоротити курс лікування.

Однією з рослин, які використовуються в народній медицині для лікування ревматологічних захворювань, є лопух великий. Відомо, що корені лопуха великого містять полісахарид інουλін, ефірну олію, флавоноїди, жироподібні речовини, іридоїдні глікозиди, пальмітинову та стеаринову кислоти, дубильні речовини, зокрема, сесквітерпеновий лактон – арктіопікрин. Листя лопуха містять аскорбінову кислоту, каротин, рутин, гіперозид, ефірну олію, слиз, дубильні речовини.

Аналіз фітохімічного складу коренів та листя лопуха великого дозволяє передбачити у даної лікарської сировини наявність протизапальних властивостей. Тому є актуальним та перспективним дослідити вплив густих екстрактів лопуха великого на перебіг модельного артриту.

Мета даної роботи. Експериментальне вивчення протиартритних властивостей густих екстрактів коренів та листя лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту в щурів.

Завдання дослідження:

1. Характеристика етіології та патогенезу найпоширеніших ревматологічних захворювань.
2. Аналіз сучасних напрямків терапії ревматологічних захворювань та визначення перспективних напрямків удосконалення їх фармакотерапії.
3. Вивчення антиексудативної дії екстрактів коренів та листя лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту у щурів.
4. Визначення впливу густих екстрактів лопуха великого на динаміку лейкоцитозу та ШОЕ на тлі ад'ювантного артриту у щурів.
5. Дослідження впливу екстрактів коренів та листя лопуха на біохімічні показники крові в умовах модельного артриту у щурів.
6. Аналіз отриманих даних та оцінка доцільності подальших доклінічних досліджень протиартритних властивостей густих екстрактів лопуха великого.

Об'єкт дослідження: протиартритні властивості густих екстрактів коренів та листя лопуха великого.

Предмет дослідження: ревматологічні захворювання.

Методи дослідження: фармакологічні, макроскопічні, статистичні методи.

Практичне значення роботи. Встановлено, що за сумою показників на моделі ад'ювантного артриту екстракт коренів лопуха великого переважав екстракт листя лопуха за ефективністю та наближався до дії диклофенака натрію.

Доведено, що густі екстракти коренів та листя лопуха великого є перспективними речовинами для подальшого поглибленого доклінічного і клінічного вивчення з метою створення нових вітчизняних препаратів для застосування у комплексній терапії ревматологічних захворювань.

Елементи наукових досліджень. Вперше проведене експериментальне вивчення ефективності густих екстрактів та листя коренів лопуха великого на

моделі ад'ювантного артриту у щурів. Встановлено, що за антиексудативною активністю, за впливом на рівень лейкоцитів, ШОЕ та вміст сечової кислоти на моделі ад'ювантного артриту густі екстракти коренів та листя лопуха поступались диклофенаку натрію. За впливом на активність цитолітичних ферментів та рівень лужної фосфатази в сироватці крові експериментальних тварин препарати лопуха не поступались дії референс-препарату. Екстракти коренів та листя лопуха за антиоксидантною дією та впливом на рівень загального білка достовірно переважали диклофенак натрію. Екстракт коренів лопуха переважав екстракт листя лопуха за протизапальною дією на моделі ад'ювантного артриту.

Апробація результатів дослідження. Результати роботи апробовано на Міжнародній науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю заснування ІПКСФ НФаУ «Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи» (1-2 листопада 2023, м. Харків, ІПКСФ НФаУ), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів, аспірантів і молодих учених «Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання» (7 грудня 2023, м. Чернігів, національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка), III Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (6-7 грудня 2023, м. Харків, НФаУ) та висвітлено у 4 тезах.

Структура та обсяг. Робота складається з вступу, основної частини (огляд літератури, методи дослідження, отримані результати та їх обговорення), висновків, списку використаних джерел та містить 41 сторінку, 5 таблиць, 6 рисунків, 48 посилань на джерела літератури.

РОЗДІЛ 1.

ДОСЯГНЕННЯ ТА ПРОБЛЕМИ

ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Етіологія та патогенез ревматологічних захворювань

Ревматологічні захворювання суглобів та сполучної тканини є однією з найпоширеніших патологій сучасного суспільства. Вони суттєво погіршують якість життя, призводять до значних витрат на охорону здоров'я і негативно впливають на економіку країни. Ревматологічні хвороби в Україні займають третє місце за поширеністю після патологій органів травлення та кровообігу і склали у 2021 р. понад 4 млн осіб [1].

Основними загальними ознаками ревматичних захворювань є сильний біль, припухлість та почервоніння суглобів, обмеженість та утрудненість руху; деформація суглобів, м'язова дистонія. При цьому ці захворювання можуть супроводжуватися високою температурою, слабкістю, нездужанням, зниженням артеріального тиску, а також ураженням ділянок шкіри [2].

Відомо понад 100 видів ревматологічних захворювань. Основними захворюваннями є ревматоїдний артрит, спонділоартропатії, остеоартроз, подагра, остеопороз.

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини, характеризується прогресуючим ураженням переважно периферичних (синовіальних) суглобів за типом симетричного прогресуючого ерозивно-деструктивного поліартриту. РА є одним з найбільш поширених ревматологічних захворювань, на який в світі страждають майже 20 млн осіб, а щорічна кількість хворих зростає на 3–4%. Поширеність РА у світі складає 0,5–1%. Приблизно 2/3 хворих на РА є непрацездатними вже на 10-му році хвороби, мають виразні функціональні порушення та обмеження [3].

Причини розвитку РА до кінця не визначені. Однією з причин називають вірусні інфекції (вірус Епштейна–Барра), а також інші інфекційні фактори (стрептококи групи В, мікоплазма). Сьогодні велике значення у розвитку РА належить також генетичним факторам. Також сприяють розвитку захворювання переохолодження, холодний вологий клімат, травма суглобів, стрес. Під впливом етіологічних факторів ушкоджується синовіальна оболонка суглоба, в результаті чого розвивається місцева імунна реакція, що супроводжується подальшим пошкодженням тканин суглобів і стимуляцією імунної відповіді. Синовіальні клітини за рахунок проліферативних процесів утворюють агресивну грануляційну тканину – панус, яка руйнує кісткову, хрящову тканини і зв'язки. Це сприяє деструкції і деформації суглоба. Захворювання може починатися гостро, з одночасного запалення багатьох суглобів, або розвиватися поступово. Для РА характерними ознаками є симетричне ураження дрібних суглобів кистей, стоп, променезап'ясткових, ліктьових і гомілковостопних суглобів, хоча на ранній стадії хвороби запалення можливе в будь-якому суглобі. Часто спостерігається ранкова скутість, м'язова слабкість, швидка втомлюваність. Швидко розвиваються деформації. Ураження суглобів супроводжується розвитком м'язових атрофій. Крім ураження суглобів, при РА завжди спостерігаються зміни сполучної тканини внутрішніх органів. Клінічними формами РА є хвороба Бехтерева (ураження попереково-крижового або грудного відділу хребта), хвороба Рейтера (ураження суглобів у поєднанні з уретритом і кон'юнктивітом) та синдром Фелті (поєднання артриту з панцитопенією і спленомегалією) [2, 3].

Спондилоартропатії – велика група запальних захворювань нез'ясованої етіології, що характеризуються ураженням суглобів, сполучно-кісткової та хрящової тканини. Найпоширенішими спондилоартропатіями є анкілозуючий спондилоартрит, реактивний артрит, псоріатичний артрит, периферичний артрит, ювенільний артрит. Спондилоартропатії є досить актуальною проблемою, оскільки їх наслідки призводять до важких незворотних ускладнень з боку хребта. Типовим прикладом є анкілозуючий спондилоартрит – системне запальне

захворювання крижово-куприкового відділу хребта, його зв'язкового апарату, крижово-кульшового суглобів, фіброзних кілець, що з часом призводить до поступового анкілозу хребта. Спондилоартропатії мають широкий спектр наслідків, окрім аксіального та периферичного болю в суглобах. Ці стани пов'язані з різними супутніми захворюваннями, починаючи від підвищеного ризику серцево-судинних захворювань і закінчуючи остеопорозом, а також позасуглобовими ознаками, такими як захворювання шкіри, очей і кишківника. Ці стани можуть значно ускладнити перебіг хвороби у людей зі спондилоартропатією [2].

Остеоартроз (ОА) – хронічне прогресуюче запальне захворювання суглобів невідомої етіології, яке проявляється дегенерацією хряща та структурними змінами субхондральної кістки, а також явним або прихованим перебігом помірного синовііту. ОА є найпоширенішим ревматологічним захворюванням і однією з основних причин інвалідності людей старшого віку. Дегенерація суглобового хряща є нормальним фізіологічним процесом і після 60 років тою чи іншою мірою спостерігається у більшості людей. При ОА розвивається швидка дегенерація хряща, що супроводжується зміною навколишніх тканин. Розрізняють первинний і вторинний ОА. Первинний – це розвиток передчасного старіння раніше здорового хряща в результаті надмірних механічних і функціональних навантажень. Вторинний ОА – ураження хряща суглобів, що зазнали патологічних впливів або попередніх захворювань (травми, артрит, подагра, ендокринні порушення та ін.). При ОА всі етапи вікової дегенерації хряща протікають швидше і в більш молодому віці. Основну роль відіграють такі фактори, як-от, зміна суглобових поверхонь кістки, фіброзно-склеротичні зміни синовіальної оболонки та реактивний синовіт. До змін суглобової поверхні кістки можна віднести порушення мікроциркуляції і компенсаторне розростання кістки по периферії суглобових поверхонь. Реактивний синовіт є наслідком подразнення синовіальної оболонки внутрішньосуглобовим детритом – шматочками некротизованого хряща. Іноді спостерігається гіпертрофія ворсин синовіальної оболонки з хрящовою або

кістковою метаплазією, відрив яких призводить до появи так званих «суглобових мишей». Захворювання починається безсимптомно, перебіг тривалий, хронічний, з періодичними загостреннями (реактивний синовіт, «блокада» суглоба). Найбільш ранніми симптомами є біль при навантаженні на суглоб, а також ранкова скутість. По мірі прогресування захворювання обсяг рухів поступово зменшується, виникає крепітація або відчуття тертя в суглобі. Дуже характерною рисою ОА є деформація суглоба (збільшення, викликане проліферативними реакціями з боку кістки, хряща, сухожиль, зв'язок і капсули, а також синовіальної оболонки, де з часом розвивається запалення). Виділяють такі клінічні форми ОА як коксартроз (ураження кульшового суглоба) та гонартроз (ураження колінного суглоба) [2, 3].

Подагра – поліетіологічне захворювання, яке характеризується відкладанням у різних тканинах кристалів уратів у формі моноуратів натрію або сечової кислоти. Одна із основних причин захворювання полягає у порушенні обміну сечової кислоти та відкладанні в суглобах і навколосуглобових тканинах кристалів мононатрієвих уратів, що призводить до розвитку подагричного артрити. Крім того, можливе утворення уратних каменів у сечовивідних шляхах і розвиток інтерстиційного нефриту. Розрізняють первинну і вторинну подагру. Первинна подагра – це спадкове захворювання, обумовлене дефектом ферментів, які беруть участь в пуриновому обміні. Вторинна подагра – результат гіперурикемії, яка розвивається при таких захворюваннях, як хвороби нирок, гемобластози, хронічна серцева недостатність, а також є наслідками прийому гіперурикемічних препаратів, як-от, діуретики, саліцилати, глюкокортикостероїди. Унаслідок порушення функції ферментів, що беруть участь в обміні пуринів, підвищується синтез сечової кислоти і виникає постійна гіперурикемія. Екскреція уратів нирками знижується. В організмі відбувається накопичення уратів і відкладання їх у тканинах (суглоби, нирки). Мікрокристали уратів викликають розвиток подагричного запалення [2, 3].

Остеопороз (ОП) – системне захворювання скелета, яке характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням цитоархітектоніки кісткової тканини,

підвищенням ламкості кісток і збільшенням ризику переломів. Виділяють остеопороз первинний (I типу – постменопаузний, II типу – сенільний (старечий) і вторинний (у тому числі на тлі системних аутоімунних захворювань, глюкокортикостероїд-індукований остеопороз та ін.). Згідно зі статистикою кількість хворих на ОП сьогодні становить близько 210 млн. За останні десятиліття ця проблема набула особливої актуальності внаслідок різкого збільшення в популяції літніх людей та, відповідно, жінок у постменопаузному періоді). Сумарний ризик остеопоротичних переломів, пов'язаних з ОП, у віці 50 років становить 39,7% для жінок і 13,1% для чоловіків. Серед факторів ризику велику значення мають генетичні порушення, гормональний дисбаланс, низька маса кістки, раса, стать, вік, екологічно несприятливі фактори, побічні дії лікарських препаратів (глюкокортикостероїди, НПЗЗ, гепарини, барбітурати та інші), особливості харчування. ОП проявляється зменшенням маси кісткової тканини. Зміни можуть мати місце як у компактній, так і в губчастій тканині кістки. Морфологічні порушення, які відбуваються при ОП, включають збільшення кортикальної пористості та зменшення обсягу трабекулярної кістки. ОП у більшості випадків протікає безсимптомно і пацієнти часто звертаються до лікаря тільки на пізніх стадіях захворювання, в основному після частих переломів (шийки стегнової кістки, хребців, ребер та ін.) [3].

1.2. Сучасні напрямки терапії ревматологічних захворювань

Терапія ревматологічних захворювань є комплексною та включає застосування препаратів різних фармакологічних груп.

Основними напрямками лікування РА є застосування НПЗЗ (диклофенак натрію, індометацин, мелоксикам, німесулід, целекоксиб та інші), глюкокортикостероїдів (дексаметазон, триамцинолон, преднізолон, гідрокортизон тощо), базисних препаратів, як-от, препарати золота (ауранофін), селективні імуносупресори (циклофосфамід, метотрексат, азатиоприн, лефлуномід,

інфліксимаб), цитостатики (похідні амінохінолінів, сульфаніламід) та системної ензимотерапії (наприклад, вобензим, гіалуронідаза) [4].

Основні напрямки терапії ОА включають НПЗЗ, ненаркотичні анальгетики (метамізол натрію, парацетамол, кеторолак), системну ензимотерапію, глюкокортикостероїди (переважно внутрішньосуглобово). Обов'язковими компонентами фармакотерапії є хондропротектори (глюкозамін, хондроїтин та інші), антиоксиданти та препарати, що покращують мікроциркуляцію. Також у разі ОА важливе місце належить ортопедичному лікуванню, лікувальній фізкультурі, фізіотерапевтичним процедурам [2, 4, 5].

Основні складові лікування ОП – це призначення препаратів кальцію та вітаміну D (кальцій-D₃ Нікомед, кальцемін, кальцемін Адванс), кальцитоніну (синтетичний кальцитонін лосося), ненаркотичних анальгетиків та базисних препаратів: інгібіторів резорбції кісткової тканини (біфосфонатів, препаратів стронцію), стимуляторів кісткоутворення (наприклад, ралоксифен) [3, 5].

При подагрі призначають комплексну терапію, яка включає препарати, що зменшують синтез сечової кислоти (урикодепресанти алопуринол, фебуксостат); урикозуричні засоби, які підвищують розчинність сечової кислоти в сечі (сульфінпіразон, пробенецид, бензбромарон, блемарен тощо). Для купірування гострих нападів подагричного артриту призначають НПЗЗ. Також основні складові лікування подагри пов'язані з нормалізацією пуринового обміну (нормалізація маси тіла, виключення алкоголю, обмеження продуктів, багатих на пурини, а саме, м'ясо, риба, бобові, копченості та ін.) та відновленням функції уражених суглобів (лікувальна фізкультура, санаторно-курортне лікування) [3, 4, 5].

Як видно із вищезазначеного, найбільш широко при ревматологічних захворюваннях застосовують препарати з виразними протизапальними та анальгетичними властивостями, а саме, НПЗЗ та глюкокортикостероїди. Але, незважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, ці препарати мають ряд серйозних побічних ефектів, що значною мірою обмежує їх використання в

клініці. Побічні ефекти цих груп лікарських засобів пов'язані переважно з їх механізмами дії.

Глюкокортикостероїди виявляють негативний вплив практично на всі системи та види обміну речовин: на водно-електролітний баланс через уповільнене виведення з організму іонів натрію і рідини внаслідок збільшення реабсорбції в ниркових каналцях і збільшення виведення іонів калію; на вуглеводний обмін через підвищення кількості глюкози в крові внаслідок стимуляції глюконеогенезу в печінці, що призводить до гіперглікемії, глюкозурії і стероїдного діабету; на білковий обмін через посилення катаболічних процесів і пригнічення синтезу білка, особливо у шкірі, м'язах, кістках, атрофії м'язів, уповільнення заживлення ран; на ліпідний обмін через перерозподіл жирової тканини (відкладення на грудях, обличчі, плечовому поясі) – синдром Іценко-Кушинга; на обмін кальцію через зменшення всмоктування кальцію в кишечнику, вивільнення його із кісткової тканини і посилену екскрецію з сечею, внаслідок чого розвивається стероїдний ОП, гіпокальціємія; на серцево-судинну систему через підвищення чутливості адренорецепторів до катехоламінів, посилення пресорної дії ангіотензину II, що призводить до стероїдної артеріальної гіпертензії; на гемопоез, викликаючи лімфоцитопенію, моноцитопенію і еозинопенію і збільшення кількості еритроцитів і тромбоцитів; на ендокринну систему через пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (принцип зворотного зв'язку) і статевих залоз [6-14].

Отже, при застосування глюкокортикостероїдів можливі найрізноманітніші побічні реакції. Збільшується маса тіла, підвищується АТ, змінюється електролітний склад крові (розвиваються гіпокаліємія й набряки), утворюються так звані стероїдні виразки шлунка та/або кишечника, кровотечі, перфорації, диспепсичний синдром; розвивається остеопороз, можливі патологічні переломи кісток; глаукома; стероїдний цукровий діабет; затримка статевого розвитку й росту у дітей; зниження імунітету і схильність до інфекційних захворювань [15-22].

НПЗЗ також викликають побічні реакції з боку всіх органів і систем навіть при нетривалому застосуванні. Найчастіше виникають НПЗЗ-гастроуденопатії у вигляді диспепсичних розладів, у 10–20% – ерозій і виразок шлунка і ДПК, у 2–5% – кровотеч і перфорацій. Найвиразніша гастротоксичність притаманна ацетилсаліциловій кислоті, індометацину, піроксикаму [23, 24, 25]. Нефротоксичність є другою за значущістю групою негативних реакцій, які викликають НПЗЗ (порушення водно-електролітного обміну: затримка рідини, набряки, гіпернатріємія, зростання рівня креатиніну в сироватці крові, підвищення артеріального тиску). Найбільший негативний вплив на нирковий кровотік чинять індометацин і фенілбутазон. НПЗЗ також можуть проявляти пряму подразнювальну дію на паренхіму нирок, викликати інтерстиційний нефрит (так звана аналгетична нефропатія). При використанні НПЗЗ можливий розвиток гострої ниркової недостатності як наслідок гострого алергічного інтерстиційного нефриту [26]. Гематотоксичність (апластична анемія, агранулоцитоз) характерна перш за все піразолідинам та піразолонам. НПЗЗ пригнічують агрегацію тромбоцитів і проявляють помірну антикоагулянтну дію за рахунок уповільнення утворення протромбіну в печінці. Унаслідок цього можуть розвиватися кровотечі, частіше – шлунково-кишкові. Можливий розвиток гепатиту, особливо при прийомі парацетамолу. При цьому змінюється активність трансаміназ, у тяжких випадках виникає жовтяниця. Реакції гіперчутливості можуть виникати у вигляді висипань, набряку Квінке, анафілактичного шоку, синдромів Лайєлла і Стівенса-Джонсона, алергічного інтерстиційного нефриту. Бронхоспазм розвивається частіше при прийомі ацетилсаліцилової кислоти (аспіринові астма). НПЗЗ (особливо специфічні інгібітори ЦОГ-2 коксиби) можуть призвести до підвищення ризику серйозних кардіоваскулярних ускладнень, таких як тромбози та тромбоемболії, інфаркт міокарду, інсульт [27-29, 32].

Саме тому в останні роки особлива увага привернута до проблеми пошуку ефективних та безпечних протизапальних засобів. Одним з перспективних напрямків створення протизапальних засобів є фітотерапія.

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

1.3. Обґрунтування доцільності вивчення антиартритних властивостей густих екстрактів коренів та листя лопуха великого

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

Перевагами препаратів рослинного походження перед синтетичними засобами є м'яка фізіологічна дія, мінімальна токсичність, можливість тривалого використання тощо. Включення до комплексних схем лікування фітопрепаратів дозволяє знизити дози синтетичних лікарських засобів і тим самим обмежити виразність їх побічних ефектів, а в ряді випадків також надає змогу скоротити курс лікування.

Лікарські рослини багато років застосовуються в якості допоміжних засобів при лікуванні та у підтримувальній терапії ревматологічних захворювань. Сьогодні ми знаємо багато лікарських рослин з протизапальними властивостями. Усі лікарські рослини з протизапальними властивостями можна розділити на декілька груп залежно від вмісту в них тої чи іншої біологічно активної речовини. Перша група – рослини, які містять саліцилати. Як відомо, перший протизапальний засіб – саліцилову кислоту було виділено з кори верби. Саліцилати містять такі рослини, як-от, лабазнік в'язолистий, півонія, малина звичайна, верба біла (кора), чорна тополя та інші. Друга група рослин містить фітостерини, ді- та тритерпеноїди та інші речовини стероїдної структури. Їх фармакологічні властивості подібні до дії глюкокортикостероїдів. Найбільша кількість фітостеринів міститься в солодці голій. Смородина, пасльон солодко-гіркий, тирлич жовтий, багно болотне, борець отруйний, рододендрон даурський, солянка холмова, ангеліка китайська, люцерна посівна також містять фітостерини. Лікарські рослини, які містять таніни та галову кислоту, володіють в'язучою дією, що забезпечує протизапальний ефект. Це наприклад, бадан, дуб, торбах дубильний, вільха, шалвія, ромашка та інші [30, 31].

Однією з рослин, які використовуються в народній медицині для лікування ревматологічних захворювань, є лопух великий. В ряді країн лопух великий є офіційною лікарською рослиною та застосовується при лікуванні багатьох захворювань. В якості лікарської сировини використовуються як корені, так і листя лопуха. В народній медицині лопух широко застосовують при захворюваннях шкіри, дихальних шляхів, печінки, шлунково-кишкового тракту, суглобів, нирок та багатьох інших. Відвар листя та коренів лопуха у вигляді примочок використовується при подагрі і ревматизмі. Свіжим листям огортають суглоби при ревматизмі, подагрі, радикулиті. Застосовується лопух також при лікуванні артритів, в основному, у вигляді компресів, втирань і ванн [32, 33].

Відомо, що корені лопуха великого містять полісахарид інουλін, ефірну олію, флавоноїди, жироподібні речовини, іридоїдні глікозиди, пальмітинову та стеаринову кислоти, дубильні речовини, зокрема, сесквітерпеновий лактон –

арктіопікрин. Листя лопуха містять аскорбінову кислоту, каротин, рутин, гіперозид, ефірну олію, слиз, дубильні речовини. Лопух є альтернативним джерелом фенольних гідроксикоричних кислот, органічних кислот і флаволігнанів (діарктигенін, арктигенін, диметилтраксилагенін, дібензилбутеролактон) [34, 35].

Аналіз фітохімічного складу коренів та листя лопуха великого дозволяє передбачити у даної лікарської сировини наявність протизапальних властивостей.

Екстракт коренів лопуха входить до складу ряду БАД, які призначені для профілактики і комплексної терапії запальних захворювань суглобів та сполучної тканини. Екстракти коренів лопуха є складовими фітокомплексів Хрящевіт, Суставіт і Сустагін, фіточаю для суглобів Ахіл, які застосовуються в комплексній терапії терапії РА, ОА, подагри, захворювань хребта. Препарат Бердок/Корень лопуха застосовується при РА, ревматизмі, подагрі, остеохондрозі. Лопуха корені Burdock root в капсулах використовується при артритих, артрозах, ревматизмі і інших захворюваннях опорно-рухового апарата; подагрі та інших хворобах, пов'язаних з порушенням обміну сечової кислоти. БАД Цивілін – комплексний препарат, до складу якого входять рідкий екстракт коренів лопуха та стулок квасолі, володіє потужним протизапальним ефектом і застосовується для профілактики і комплексної терапії артритів, артрозів, ревматизму [5].

Арктигенін (лігнан з лопуха) широко використовується в традиційній китайській медицині як протизапальний засіб. В фармацевтичному університеті м. Шаньдун в Китаї були проведені експериментальні дослідження по вивченню протизапальних ефектів арктигеніну, точніше, вивчався його вплив на синтез окису азоту, активність циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та прозапальних цитокінів. В результаті було встановлено, що арктигенін пригнічує активність ліпополісахаридів, які стимулюють синтез окису азоту та виділення прозапальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлини (ФНП- α) та інтерлейкін (ІЛ-6) [36, 37]. На активність ферменту ЦОГ він впливу не виявляє. Таким чином, було визначено, що протизапальний ефект арктигеніну реалізується шляхом гальмування синтеза окису азоту та ліпополісахаридів, а не тільки за рахунок

пригнічення циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти [38]. В національному фармацевтичному університеті м. Сеула у Південній Кореї були проведені подібні експериментальні дослідження щодо вивчення дібензилбутиролактону лопуха, який пригнічує фосфорилювання та ядерне пересунення в макрофагах, що сприяє пригніченню синтезу ліпополісахаридно-індуцибельного окису азоту [38, 39, 40]. Тобто, лігнани лопуха арктигенін, діметилтраксилагенін, дібензилбутеролактон є антиоксидантами з протизапальними властивостями [41].

Незважаючи на те, що лікарська рослинна сировина лопуха великого широко застосовується в комплексній терапії ревматологічних захворювань, достовірних даних щодо результатів їх експериментальних і клінічних досліджень недостатньо.

Висновки до розділу 1

Таким чином, на підставі даних літератури, є актуальним дослідити ефективність густих екстрактів коренів та листя лопуха великого на експериментальній моделі ад'ювантного артриту у щурів, яка за етіологією та патогенезом близька до ревматоїдного артриту у людини. Це дозволить розширити асортимент вітчизняних протизапальних препаратів і буде сприяти оптимізації терапії ревматологічних захворюваннях суглобів та сполучної тканини.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідженні використані густі екстракти коренів та листя лопуха великого, отримані на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. Хворост О.П. Фітохімічний склад виучуваних екстрактів наведений в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Фітохімічний склад густих екстрактів коренів та листя лопуха великого [42, 43]

Фармакологічно- активна речовина, %	Густий екстракт листя лопуха великого	Густий екстракт коренів лопуха великого
Інулін	5,14	27,34
Гідроксикоричні кислоти	2,12	4,24
Флавоноїди	3,21	3,94
Дубильні речовини	1,07	0,91
Аскорбінова кислота	0,065	0,037
Макро- та мікроелементи	18,35	5,77
Амінокислоти	4,63	2,7

Відомо, що в народній медицині лопух великий застосовується у разі ревматологічних захворювань. Для визначення антиартритної активності екстрактів коренів та листя лопуха ми проводили поглиблене дослідження їх ефективності на моделі запалення, адекватній захворюванню людини. А саме доцільним було вивчити ефективність густих екстрактів коренів та листя лопуха на моделі ад'ювантного артриту (АА) у щурів. Модельну патологію відтворювали згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів [44]. За препарат порівняння було обрано еталонний НПЗЗ диклофенак натрію.

З метою вивчення впливу екстрактів коренів та листя лопуха на перебіг АА у щурів були сформовані 5 дослідних груп: I група – інтактні тварини, II група – неліковані тварини – контрольна патологія, III та IV група – тварини, які на тлі модельної патології одержували екстракти коренів та листя лопуха у дозі 25 мг/кг та V група одержувала препарат порівняння диклофенак натрію в дозі ЕД₅₀. У даному експериментальному дослідженні ми використали 30 білих безпородних щурів-самців масою 180-220 г.

Патогенез АА характеризується реакціями гіперчутливості уповільненого типу та аутоімунними процесами [45]. Для відтворення даної експериментальної моделі був використаний ад'ювант Фрейнда, який вводили субплантарно в задню лапу щурів з розрахунку 0,1 мл на тварину.

Екстракти коренів та листя лопуха та диклофенак натрію вводили в профілактично-лікувальному режимі внутрішньошлунково 1 раз на добу з першого дня введення ад'юванта протягом 22 днів: екстракти коренів та листя лопуха - в умовно-ефективній дозі 25 мг/кг, диклофенак натрію в дозі ЕД₅₀, яка дорівнює 8 мг/кг [44]. Умовно-ефективні дози густих екстрактів коренів та листя лопуха великого за протизапальною активністю, які дорівнюють 25 мг/кг, було визначено у попередніх дослідженнях.

Вплив екстрактів коренів та листя лопуха та препарату порівняння на розвиток і перебіг АА оцінювали за їх здатністю зменшувати набряк кінцівок, знижувати загальну кількість лейкоцитів, нормалізувати складові лейкоцитарної формули, знижувати рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), вміст сечової кислоти (СК), загального білка (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ), активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) та відновленого глутатіону (ВГ) у сироватці крові експериментальних тварин [44]. Оцінювали також загальний стан тварин.

Набряк задніх кінцівок вимірювали в динаміці на 1, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19 та 22 добу експерименту. Вимірювання величини набряку проводили за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським. Антиексудативну активність досліджуваних речовин визначали за здатністю зменшувати розвиток набряку у

порівнянні з групою контрольної патології, розраховували за наступною формулою та виражали у відсотках.

$$A = 100\% - \frac{(M_0 - M_3) \times 100}{M_0^k - M_3^k}, \text{ де}$$

A – антиексудативна активність, %;

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

M_3 – об'єм здорової лапи в досліді;

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

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

Загальну кількість еритроцитів, ШОЕ та показники лейкоцитарної формули протягом досліді реєстрували три рази: початковий фон (до введення препаратів), 12 добу (момент генералізованого артриту в контрольній групі) та наприкінці дослідження – 22 день. Лейкоцити підраховували в камері Горяєва, ШОЕ визначали за мікрометодом Т.П. Панченкова, [46], активність АсАТ, АлАТ – за методом Райтмана-Френкеля, вміст СК – за методом Гесса, ЛФ – за методом Бесселя-Лоурі-Брока, рівень ЗБ – за біуретовою реакцією, вміст ВГ – за методом, описаним Beutler E.D. et al., рівень ТБК-АП проводили за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично за методом І.Д. Стальної, Т.Г. Гарішвілі за допомогою біохімічних наборів вітчизняного виробництва [46]. Лейкоцитарну формулу визначали за допомогою загальноприйнятих в лабораторній практиці методів [46].

Для з'ясування міжгрупових відмінностей у випадку нормального розподілу вибіркового даних використовували t-критерій Стьюдента з поправкою Бонфероні.

Дослідження були проведені згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України (Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації, 2001). При роботі з тваринами дотримувались вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Україна, 2006), узгодженого з «Європейською

конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 5 1986), Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. №249 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах».

Висновки до розділу 2

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

РОЗДІЛ 3.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Протизапальні властивості густих екстрактів кореня та листя лопуха вивчали на моделі ад'ювантного артриту (АА) на білих безпородних щурах-самцях масою 180-220 г. В якості референс-препарату було обрано диклофенак натрію. Для відтворення моделі АА використано ад'ювант Фрейнда, який одноразово вводили тваринам субплантарно з розрахунку 0,1 мл на тварину.

Екстракти лопуха та диклофенак натрію вводили в лікувально-профілактичному режимі внутрішньошлунково 1 раз на добу з першого дня введення ад'юванта протягом 22 днів, екстракти коренів та листя лопуха – в умовно-ефективній дозі 25 мг/кг, яка була визначена у попередніх дослідженнях, диклофенак натрію - в дозі ЕД₅₀ 8 мг/кг.

Вплив препаратів лопуха та диклофенаку натрію на розвиток і перебіг АА оцінювали за їх здатністю зменшувати набряк кінцівок, впливати на загальну кількість лейкоцитів, рівень ШОЕ, вміст сечової кислоти (СК), загального білка (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ), активність аланінамінотрансферази (АЛАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) та відновленого глутатіону (ВГ) у сироватці крові експериментальних тварин.

3.1. Вивчення антиексудативної дії екстрактів коренів та листя лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту у щурів

Через 1-2 доби після введення ад'юванта в усіх тварин у групі контрольної патології на місці введення розвилась місцева запальна реакція, яка супроводжувалась значним збільшенням об'єму хвоста та задніх кінцівок. Потім з'явилися щільні вузлики, посилювалися некротичні явища. Після закінчення латентного періоду (15 доба з моменту введення ад'юванта) у тварин спостерігали розвиток генералізованого артриту, а саме, повторне посилення ексудації, гіперемію кінцівок, порушення рухомості (табл. 3.1).

Екстракти коренів та листя лопуха та диклофенак натрію сприяли достовірному зменшенню набряку лапи у щурів (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Антиексудативна активність екстрактів коренів та листя лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту у щурів (n= 6)

Дні	Контроль- на патологія	Екстракт коренів лопуха, 25 мг/кг	Екстракт листя лопуха, 25 мг/кг	Диклофенак натрію, 8 мг/кг
Вихідний розмір лапи	60,2±1,3	54,5±1,3	59,7±1,6	58,3±1,2
1	84,2±3,2*	<u>74,0±1,1*/**&</u> 18,8	<u>82,5±3,0*#</u> 5,0	<u>69,3±3,3*/**</u> 54,1
5	84,7±2,4*	<u>72,3±2,3*/**#</u> 27,3	<u>77,5±2,6*#</u> 27,3	<u>67,9±4,6**</u> 58,1
7	80,5±3,1*	<u>68,7±2,6*/**</u> 30,0	<u>75,2±3,2*</u> 23,7	<u>75,8±2,9*</u> 28,5
9	82,2±2,4*	<u>69,2±2,9*/**</u> 33,2	<u>75,5±2,3*</u> 25,0	<u>69,8±3,5*/**</u> 43,4
11	78,1±2,3*	<u>66,3±1,9*/**</u> 36,6	<u>73,5±4,2*</u> 25,8	<u>68,8±1,8*/**</u> 43,4
13	78,3±2,9*	<u>68,5±1,9*/**</u> 25,7	<u>73,5±3,9*</u> 25,9	<u>70,6±2,2**</u> 33,8
15	78,3±1,8*	<u>68,3±1,8*/**</u> 25,8	<u>72,0±1,3*/**</u> 32,0	<u>69,1±2,0*/**</u> 40,6
19	78,5±2,7*	<u>65,2±1,7*/**</u> 40,9	<u>74,1±3,7*</u> 21,1	<u>66,2±4,0**</u> 58,2
22	75,5±2,7*	<u>63,0±2,7*/**</u> 44,4	<u>72,9±4,9*</u> 13,1	<u>66,3±3,7**</u> 47,4
Середня ак- тивність, %	—	31,3	22,1	49,2

Примітка. Статистично значущі відмінності (p<0,05): * – до групи інтактного контролю; ** – до групи контрольної патології; # – до групи тварин, лікованих диклофенаком натрію; & – до групи тварин, лікованих екстрактом листя лопуха.

Екстракти коренів та листя лопуха та диклофенак натрію сприяли достовірному зменшенню набряку задніх кінцівок у щурів. На першу добу екстракт коренів лопуха виявив слабку антиексудативну дію (18,8%). Протинабрякова дія референс-препарату дорівнювала 54,1%. Екстракт листя лопуха на виявив достовірної антиексудативної активності. На п'яту добу обидва екстракти проявили помірну антиексудативну дію на рівні 27%, в два рази поступаючись диклофенаку натрію. На дев'яту та одинадцятую добу протинабрякова активність екстракту коренів лопуха на відміну від екстракту листя лопуха дещо зростала (33,2-36,6%), а дія референс-препарату – дещо знижувалась (43,4%). На тринадцятую та п'ятнадцятую добу протинабрякова дія екстрактів лопуха великого залишалась на одному рівні (25,7-25,9%), а активність диклофенаку натрію практично не змінювалась (40,6%). Наприкінці експерименту спостерігалось певне збільшення антиексудативної дії густого екстракту коренів лопуха (40,9-44,4%) та диклофенаку натрію (47,4-58,2%). На відміну від вищезазначених речовин густий екстракт листя лопуха в період від дев'ятнадцятої до двадцять другої доби дослідження не виявив достовірної антиексудативної дії.

Середня антиексудативна активність екстракту коренів лопуха за весь час експерименту становила 31,3%, екстракту листя лопуха – 22,1%, диклофенаку натрію – 49,2% (рис. 3.1).

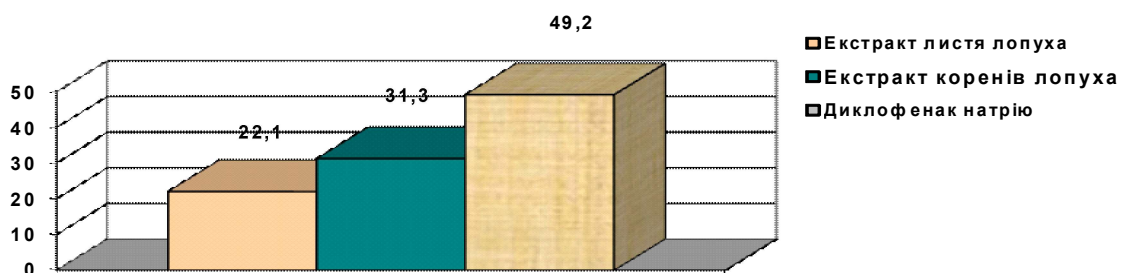


Рис. 3.1. Середня антиексудативна активність густих екстрактів листя та коренів лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту

В результаті проведених досліджень встановлено, що за здатністю зменшувати набряклість кінцівок у експериментальних тварин на моделі ад'ювантного артриту екстракти лопуха достовірно поступались референс-препарату, причому екстракт коренів лопуха достовірно перевищував протинабрякову дію екстракту листя лопуха великого.

Це співпадає з даними літератури, що протизапальний ефект арктигеніну, одного з головних компонентів у фітохімічному складі коренів лопуха, реалізується внаслідок зниження синтезу полісахаридів, які стимулюють синтез окису азоту и виділення прозапальних цитокінів. Антиексудативні властивості екстракту коренів лопуха великого також забезпечуються, імовірно, наявністю флавоноїдів, гідроксикоричних кислот та дубильних речовин [47]. Отримані результати свідчать, що густий екстракт листя лопуха великого є перспективною речовиною для застосування в комплексній терапії ревматологічних захворювань.

3.2. Визначення впливу густих екстрактів лопуха великого на динаміку лейкоцитозу та ШОЕ на тлі ад'ювантного артриту у щурів

Відомо, що одними з ознак запального процесу є лейкоцитоз та підвищена ШОЕ. Зростання ШОЕ також свідчить про диспротеїнемію. Як видно з даних табл. 3.2, в сироватці крові щурів контрольної патології кількість лейкоцитів на 12 добу дослідження збільшилась в 2,7 разу, на 22 добу – в 2,4 разу порівняно з вихідним фоном. На 12 добу експерименту ШОЕ в даній групі тварин зросла в 3 рази, на 22 добу – 2,3 разу порівняно з вихідним фоном.

Застосування досліджуваних речовин сприяло достовірній нормалізації кількості лейкоцитів та ШОЕ. Так, при застосуванні екстракту коренів лопуха кількість лейкоцитів на 12 добу збільшилась в 1,5 разу, на 22 добу – становила в середньому $12,0 \times 10^9/\text{л}$, що достовірно не відрізнялось від вихідного фону. У тварин, лікованих екстрактом листя лопуха, на 12 добу кількість лейкоцитів збільшилась в 1,7 разу, на 22 добу – в 1,4 разу. ШОЕ у сироватці крові тварин, що отримували екстракт коренів лопуха, була в середньому в 1,4-2,2 разу, а у тварин,

яких лікували екстрактом листя лопуха, в 1,3-1,7 разу нижче, ніж у тварин з групи контрольної патології (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Динаміка лейкоцитозу та ШОЕ під впливом екстрактів коренів та листя лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту у щурів (n=6)

Групи тварин	Загальна кількість лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$		
	Вихідний фон	12 день	22 день
Інтактна група	11,4 \pm 1,2	12,1 \pm 0,9	11,0 \pm 1,0
Контрольна патологія	11,2 \pm 0,9	30,3 \pm 1,2*	27,0 \pm 2,6*
Екстракт кореня лопуха	11,5 \pm 1,3	17,6 \pm 1,5*/**	12,0 \pm 1,3**
Екстракт листя лопуха	12,3 \pm 1,4	21,4 \pm 1,0*/**#	17,0 \pm 1,5*/**&
Диклофенак натрію	13,4 \pm 1,1	16,1 \pm 0,9*/**	14,0 \pm 1,3**
	ШОЕ, мм/год		
Інтактна група	3,7 \pm 0,5	4,1 \pm 0,6	3,8 \pm 0,8
Контрольна патологія	4,2 \pm 0,4	12,8 \pm 0,9*	9,6 \pm 1,0*
Екстракт кореня лопуха	3,2 \pm 0,3	9,4 \pm 0,5*/**#	4,4 \pm 1,2**
Екстракт листя лопуха	3,5 \pm 0,6	10,2 \pm 0,8*#	5,5 \pm 1,5**
Диклофенак натрію	3,1 \pm 0,3	6,9 \pm 0,9**	2,5 \pm 0,4**

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * – до вихідного фону; ** – до групи контрольної патології; # – до групи тварин, лікованих диклофенаком натрію; & – до групи тварин, лікованих екстрактом кореня лопуха.

Під впливом диклофенаку натрію загальна кількість лейкоцитів на 12 добу досліду збільшилась в середньому в 1,2 разу, на 22 добу достовірно не відрізнялась від вихідних даних; ШОЕ знизилась в 1,9-3,8 разу порівняно з тваринами контрольної патології. Зниження ШОЕ та лейкоцитозу свідчить про зменшення виразності запальної реакції (рис. 3.2, 3.3).

Про наявність вираженого запального процесу свідчить також аналіз змін гематологічних показників у крові експериментальних тварин. Так, у тварин з групи контрольної патології на 12 день експерименту спостерігались достовірні зміни лейкоцитарної формули, а саме, підвищення вмісту нейтрофілів у 1,7 разу, паличкоядерних лейкоцитів – в 3,5 разу, моноцитів – в 2 рази, та зниження вмісту лимфоцитів в 1,5 разу, еозинофілів – в 3,4 разу порівняно з вихідними даними. На 22 добу дослідження негативні зміни у лейкоцитарній формулі зберігались, а саме, кількість паличкоядерних лейкоцитів була в 2,3 разу, нейтрофілів – в 1,9 разу, моноцитів – в 2,8 разу, а еозинофілів – в 2,1 разу вища, ніж у вихідному фоні. Кількість лимфоцитів була в 1,3 разу нижча, ніж аналогічні показники вихідного фону (рис. 3.2).

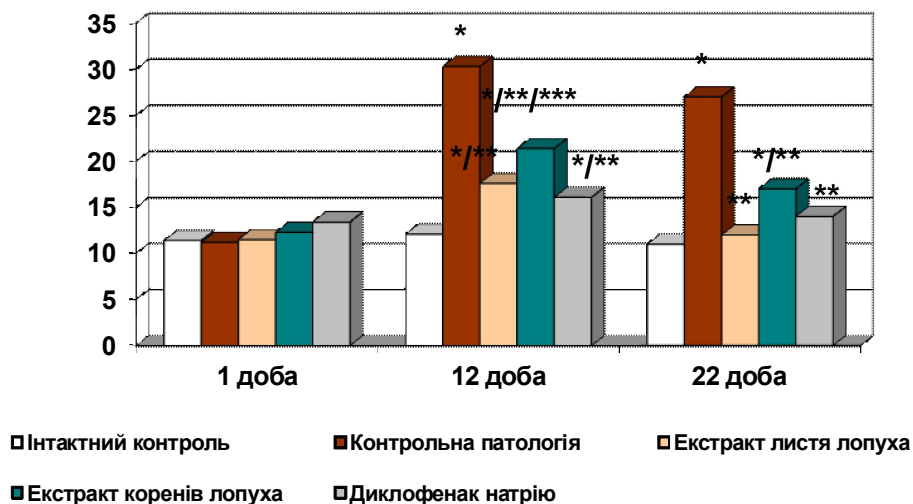


Рис. 3.2. Динаміка лейкоцитозу на тлі густих екстрактів листя та коренів лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту. Примітка. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * – до групи інтактного контролю; ** – до групи контрольної патології; *** – до групи тварин, лікованих диклофенаком натрію.

Застосування всіх досліджуваних речовин сприяло нормалізації складових лейкоцитарної формули. Під впливом екстракту коренів лопуха вміст

паличкоядерних лейкоцитів хоча і виріс на 12 добу в 3,3 разу відносно вихідного показника, але наприкінці дослідження достовірно не відрізнявся від нього. Кількість сегментоядерних нейтрофілів на 22 день експерименту була в 1,2 разу, еозінофілів - у 1,9 разу нижче, ніж в групі контрольної патології, що свідчить про протизапальні властивості препарату. Вміст лімфоцитів збільшився в 1,1 разу за відповідний показник в контрольній патології, що вказує на імуностимулювальні властивості екстракту коренів лопуха.

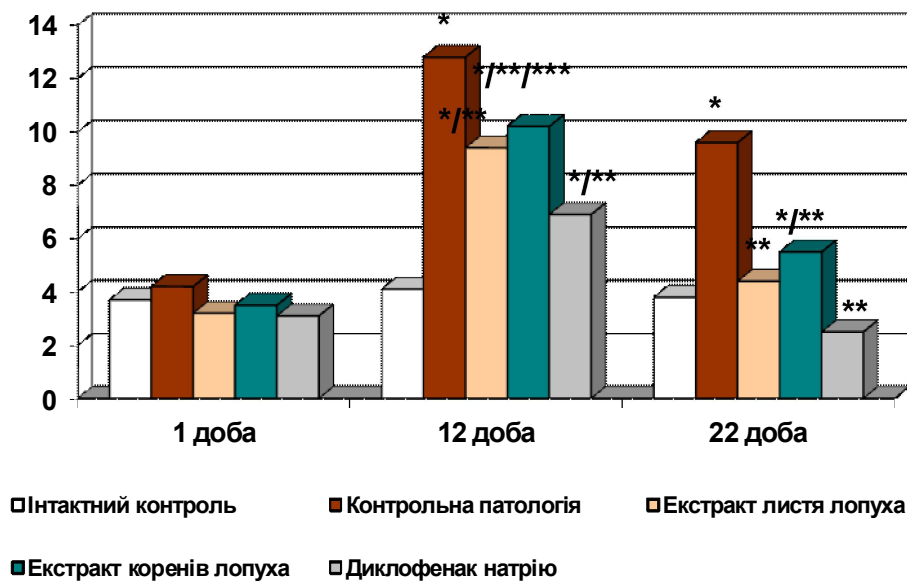


Рис. 3.3. Динаміка ШОЕ на тлі густих екстрактів листя та коренів лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту. Примітка. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * – до групи інтактного контролю; ** – до групи контрольної патології; *** – до групи тварин, лікованих диклофенаком натрію.

**Динаміка гематологічних показників під впливом екстрактів коренів та листя
лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту у щурів**

Показники	Строки дослідження	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Екстракт коренів лопуха	Екстракт листя лопуха	Диклофенак натрію
Показники лейкоцитарної формули						
Паличкоядерні лейкоцити, %	Вихідний фон (n=12)	2,00±0,20	2,00±0,25	1,98±0,15	2,10±0,24	1,98±0,14
	12 день (n=12)	2,25±0,16	6,90±0,32*	6,50±0,40*	7,00±0,32*	6,30±0,16*
	22 день (n=6)	2,50±0,20	4,55±0,30*	1,75±0,37**	1,65±0,33**	2,00±0,15**
Сегментоядерні нейтрофіли, %	Вихідний фон (n=12)	17,44±0,28	17,10±0,32	17,25±0,46	17,00±0,34	17,25±0,38
	12 день (n=12)	17,25±0,32	29,30±1,77*	23,70±0,63**	23,30±0,97**	21,00±0,82**
	22 день(n=6)	16,12±0,24	31,55±3,65*	23,65±2,30	25,10±1,53	31,00±3,15
Лімфоцити,%	Вихідний фон (n=12)	80,65±2,54	82,00±1,29	84,22±2,45	80,00±1,96	83,34±2,73
	12 день (n=12)	72,30±0,48	55,70±2,10*	62,70±0,81**	63,10±1,13**	60,50±1,45
	22 день(n=6)	78,18±1,76	66,00±3,55*	74,60±2,87	70,20±4,35	80,00±1,25**
Моноцити, %	Вихідний фон (n=12)	3,00±0,23	3,50±0,48	3,22±0,39	3,50±0,27	3,44±0,34
	12 день (n=12)	2,50±0,16	7,00±0,65*	5,00±0,45*/**	4,82±0,32**	5,80±0,32*
	22 день(n=6)	2,86±0,22	9,65±2,15*	10,00±0,65*	9,20±1,55*	4,50±0,35*/**
Еозинофіли, %	Вихідний фон (n=12)	4,00±0,48	4,00±0,65	4,10±0,54	4,00±0,36	4,10±0,44
	12 день (n=12)	4,15±0,41	13,50±0,48*	10,10±0,43*/**	10,30±0,53*/**	11,90±0,65*
	22 день (n=6)	4,10±0,36	8,25±0,81*	4,35±0,35**	5,25±0,65**	5,00±0,15

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * - з вихідним станом; ** - з групою контрольної патології.

Вплив екстракту листя лопуха на лейкоцитарну формулу був менш виражений, ніж у екстракту коренів лопуха. Так, введення препарату сприяло зниженню вмісту паличкоядерних лейкоцитів до показнику вихідного фону, вмісту нейтрофілів – у 1,3 разу порівняно з показником в контрольній патології, а також зменшувало кількість еозинофілів в 1,6 разу відносно контрольної патології на 22 день експерименту.

Застосування диклофенаку натрію забезпечило зниження вмісту паличкоядерних лейкоцитів до показнику вихідного фону, кількості моноцитів в 2,1 разу, еозинофілів – в 1,7 разу порівняно з відповідним показником у контрольній патології, та сприяло збільшенню вмісту лімфоцитів до показнику вихідного фону.

3.3. Дослідження впливу екстрактів коренів та листя лопуха біохімічні показники крові в умовах ад'ювантного артриту у щурів

Введення ад'юванту викликало достовірне збільшення активності маркерів цитолізу АлАТ та АсАТ, вмісту СК, ЛФ та зниження рівня ЗБ в сироватці крові експериментальних тварин на 22 добу експерименту. Ці зміни свідчать про розвиток виражених запальних процесів (табл. 3.4, рис. 3.4).

Застосування виучуваних препаратів сприяло покращенню всіх біохімічних показників. Так, під впливом екстрактів лопуха активність АсАТ зменшилась в середньому в 1,6 разу, АлАТ – в 1,9-2,1 разу, під дією референс-препарату – в 1,7 та 1,9 разу відповідно порівняно з відповідними показниками у групі контрольної патології. Вміст СК достовірно знизився в групі тварин, що отримували екстракт коренів лопуха в 1,3 разу, у тварин, лікованих екстрактом листя лопуха – в 1,2 разу, при застосуванні диклофенаку натрію – в 1,6 разу порівняно з показником у контрольних тварин. За впливом на рівень ЗБ екстракти лопуха достовірно перевершували дію референс-препарату (збільшували в середньому 1,5 разу, а диклофенак

натрію – в 1,2 разу). Всі препарати достовірно знижували рівень ЛФ в сироватці крові щурів в середньому в 1,5 разу порівняно з показником в групі контрольної патології (рис. 3.5).

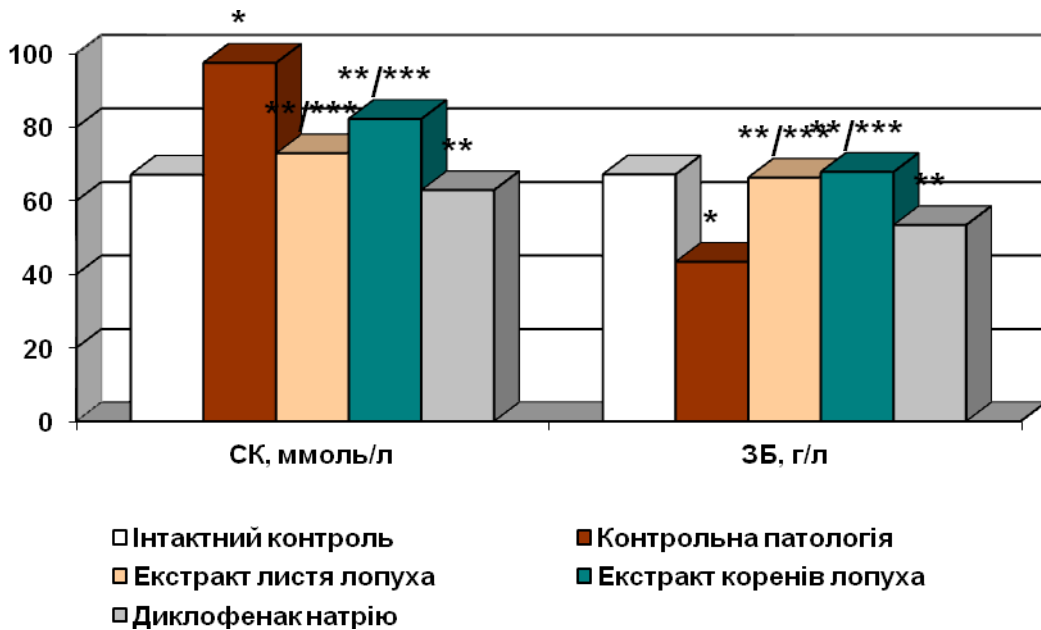


Рис. 3.4. Динаміка вмісту сечової кислоти (СК) та загального білку (ЗБ) у крові щурів під дією густих екстрактів листя та коренів лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): * – до групи інтактного контролю; ** – до групи контрольної патології; *** – до групи тварин, лікованих диклофенаком натрію.

Розвиток модельного артриту також супроводжувався пригніченням антиоксидантної системи експериментальних тварин, а саме, рівень ТБК-АП достовірно збільшився в 2,1 разу, рівень ВГ знизився в 2,5 разу. Екстракти кореня та листя лопуха на відміну від диклофенаку натрію сприяли достовірному відновленню антиоксидантної системи щурів (збільшували рівень ВГ в 2,2-4,2 разу) та знижували вираженість вільно-радикальних процесів (зменшували вміст ТБК-АП в середньому в 1,5 разу). За впливом на антиоксидантні показники екстракт коренів лопуха достовірно переважав дію екстракту листя лопуха великого (рис. 3.6).

Таблиця 3.4

Вплив екстрактів коренів та листя на біохімічні показники у сироватці крові тварин на тлі ад`ювантного артриту (22 доба) (n=6)

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Екстракт коренів лопуха	Екстракт листя лопуха	Диклофенак натрію
АЛАТ, мкмоль/год х мл	1,66±0,15	2,91±0,24*	1,56±0,13**	1,38±0,10**	1,51±0,24**
АсАТ, мкмоль/год х мл	2,80±0,11	4,94±0,27*	3,12±0,14**	3,17±0,14**	2,84±0,25**
СК, ммоль/л	67,10±1,72	97,52±2,30*	72,89±2,12**#	82,26±4,37**/**#	62,89±2,83**
ЗБ, г/л	67,13±2,09	43,39±1,38*	66,28±2,87**#	67,83±2,31**#	53,39±1,89**/**
ЛФ, мкмоль / (с х л)	1,83±0,13	2,97±0,14*	2,03±0,23**	2,04±0,20**	1,98±0,18**
ТБК-АП, ммоль/л	0,62±0,06	1,29±0,11*	0,63±0,05**#&	0,50±0,03**#	0,99±0,14*
ВГ, ммоль/л	8,45±0,70	3,43±0,21*	7,51±0,95**#&	14,56±1,86**/**#	3,56±0,23*

Примітка. Статистично значущі відмінності (p<0,05): * – до групи інтактного контролю; ** – до групи контрольної патології; # – до групи тварин, лікованих диклофенаком натрію; & – до групи тварин, лікованих екстрактом листя лопуха.

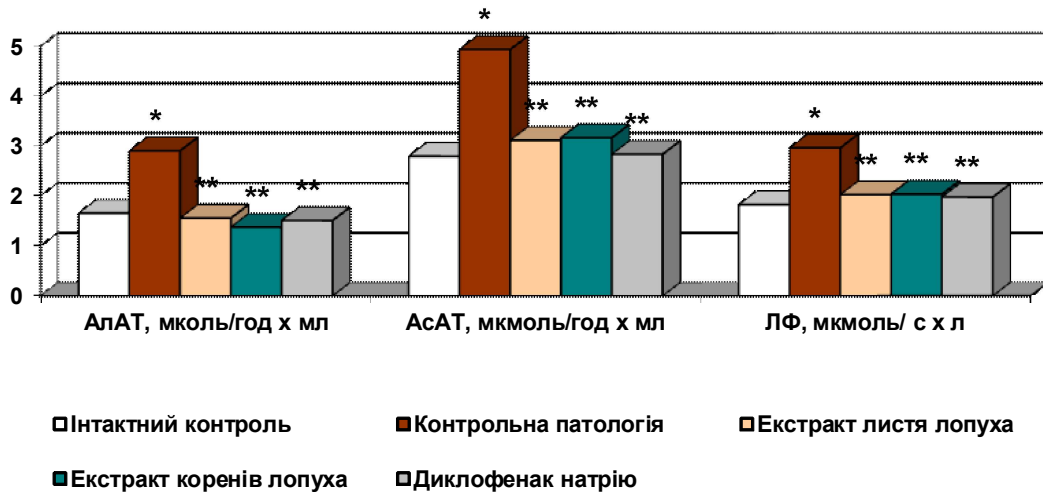


Рис. 3.5. Динаміка активності АлАТ, АсАТ та лужної фосфатази під впливом густих екстрактів листя та коренів лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): * – до групи інтактного контролю; ** – до групи контрольної патології.

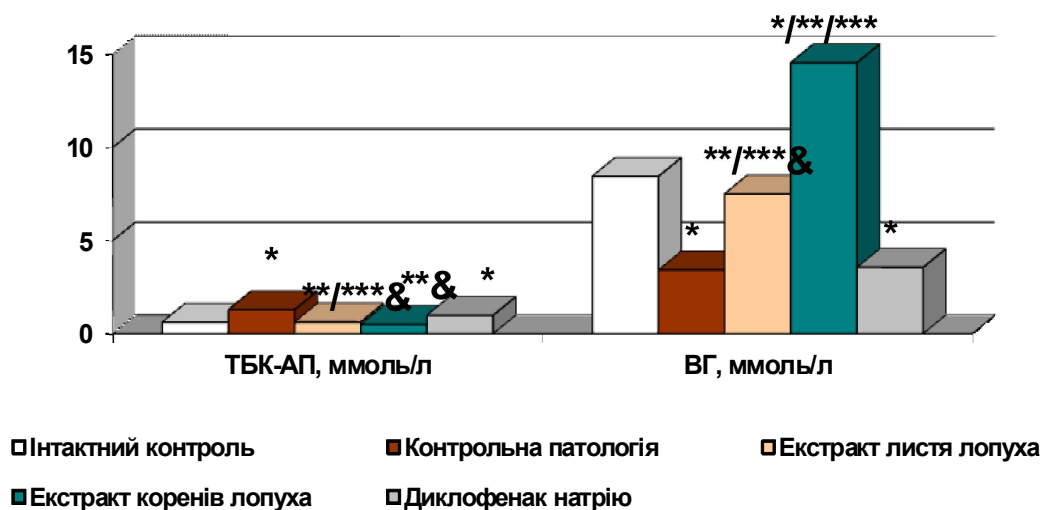


Рис. 3.6. Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) та відновленого глутатіону (ВГ) у крові щурів під дією густих екстрактів лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту. Примітка. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): * – до групи інтактного контролю; ** – до групи контрольної патології; *** – до групи тварин, лікованих диклофенаком натрію; & – до групи тварин, лікованих екстрактом листя лопуха

Отже, за антиексудативною активністю, за впливом на рівень лейкоцитів, ШОЕ та вміст СК на моделі АА густі екстракти коренів та листя лопуха поступались диклофенаку натрію. За впливом на активність цитолітичних ферментів та рівень ЛФ в сироватці крові експериментальних тварин препарати лопуха не поступались дії референс-препарату та достовірно переважали вплив диклофенаку натрію на рівень ЗБ та антиоксидантні показники.

Висновки до розділу 3

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що за антиексудативною активністю, за впливом на рівень лейкоцитів, ШОЕ та вміст СК на моделі АА густі екстракти коренів та листя лопуха поступались диклофенаку натрію. За впливом на активність цитолітичних ферментів та рівень ЛФ в сироватці крові експериментальних тварин препарати лопуха не поступались дії референс-препарату. Екстракти коренів та листя лопуха достовірно переважали вплив диклофенаку натрію на рівень ЗБ та антиоксидантні показники. Екстракт коренів лопуха переважав екстракт листя лопуха за протизапальною дією на моделі ад`ювантного артриту.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз даних літератури свідчить про те, що, незважаючи на значний арсенал препаратів із протизапальними властивостями, ревматологічні захворювання є важливою медико-соціальною проблемою, а їх фармакотерапія потребує оптимізації.
2. Одним з напрямків удосконалення терапії ревматологічних захворювань є створення та вивчення нових ефективних та безпечних фітопрепаратів з протиартритними властивостями. Однією з перспективних лікарських рослин, яка володіє потенційними протиартритними властивостями, є лопух великий.
3. За результатами проведених досліджень встановлено, що густий екстракт коренів лопуха великого в умовах ад'ювантного артриту чинив помірну антиексудативну дію (31,3%), за якою поступався диклофенаку натрію (49,2%) та достовірно переважав густий екстракт листя лопуха (22,1%).
4. Застосування всіх досліджуваних речовин сприяло нормалізації складових лейкоцитарної формули. Під впливом екстракту коренів лопуха вміст паличкоядерних лейкоцитів наприкінці дослідження достовірно не відрізнявся від вихідного показника. Кількість сегментоядерних нейтрофілів на 22 день експерименту була в 1,2 разу, еозінофілів - у 1,9 разу нижче, ніж в групі контрольної патології, що свідчить про протизапальні властивості препарату. Вміст лімфоцитів збільшився в 1,1 разу за відповідний показник в контрольній патології, що вказує на імуностимулювальні властивості екстракту коренів лопуха. Встановлено також, що вплив екстракту листя лопуха на лейкоцитарну формулу був менш виражений, ніж у екстракту коренів лопуха.
5. На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що за впливом вміст сечової кислоти в сироватці крові на моделі ад'ювантного артриту густі екстракти лопуха поступались диклофенаку натрію.

6. За впливом на активність цитолітичних ферментів та рівень лужної фосфатази в сироватці крові експериментальних тварин препарати лопуха не поступались дії референс-препарату. Екстракти коренів та листя лопуха достовірно переважали вплив диклофенаку натрію на рівень загального бікла та антиоксидантні показники.
7. За сумою показників на моделі ад'ювантного артриту екстракт коренів лопуха великого переважав екстракт листя лопуха за ефективністю та наближався до дії диклофенака натрію.
8. Отримані результати доводять перспективність подальших доклінічних досліджень густих екстрактів коренів та листя лопуха великого з метою створення нових вітчизняних препаратів для комплексній терапії ревматологічних захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Якименко О. О., Закатова Л. В., Антіпова Н. М. Аналіз клінічного перебігу ревматоїдного артриту за даними ревматологічного відділення. Mat. the 11th International scientific and practical conference “Modern research in world science” (January 29-31, 2023) SPC “Sci-conf.com.ua”, Lviv, Ukraine. 2023. С. 308-309.
2. Ждан В.М., Катеренчук І. П., Ткаченко Л.А. Ревматичні захворювання (діагностика, диференційний діагноз, лікування). Полтава: Полтавський літератор, 2004. 140 с.
3. 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.
4. Moore N., Duong M., Gulmez S. E. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Therapie*. 2019. Vol. 74 (2). P. 271–277.
5. Довідник лікарських препаратів Компендіум. <https://compendium.com.ua>. – доступ вільний.
6. Strehl C, Buttgerit F. [Long-term glucocorticoid therapy : Is there a safe dosage?]. *Internist (Berl)*. 2016. 57(9). P. 934-939.
7. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., Cannon M., Grossman J., Hansen K.E., Humphrey M.B., Lane N.E., Magrey M., Miller M., Morrison L., Rao M., Robinson A.B., Saha S., Wolver S., Bannuru R.R., Vaysbrot E., Osani M., Turgunbaev M., Miller A.S., McAlindon T. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017. 69(8). P. 1521-1537.
8. Drozdowicz L.B., Bostwick J.M. Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. *Mayo Clin Proc*. 2014. 89(6). P. 817-834.
9. Thiele K., Buttgerit F., Huscher D., Zink A., German Collaborative Arthritis Centres. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthritis Rheum*. 2005. 53(5). P. 740-747.

10. Hoes J.N., van der Goes M.C., van Raalte D.H., van der Zijl N.J., den Uyl D, Lems W.F., Lafeber F.P., Jacobs J.W., Welsing P.M., Diamant M., Bijlsma J.W. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2011.70(11). P.1887-1894.
11. Huscher D., Thiele K., Gromnica-Ihle E., Hein G., Demary W., Dreher R., Zink A., Buttgereit F. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009. 68(7). P.1119-1124.
12. Schäcke H., Döcke W.D., Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002. 96(1). P.23-43.
13. Sarah Noetzlin, Gautier Breville, Jörg D. Seebach, Giacomo Gastaldi. Short-term glucocorticoid-related side effects and adverse reactions: a narrative review and practical approach. *Swiss Med Wkly*. 2022.152.w30088.
14. Broersen L.H., Pereira A.M., Jørgensen J.O., Dekkers O.M. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015.100(6). P. 2171–2180.
15. Fardet L, Fève B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs*. 2014.74(15). P.1731–1745.
16. Hwang J.L., Weiss R.E. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014. 30(2). P. 96–102.
17. Geer E.B., Islam J., Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014. 43(1). P.75–102.
18. Roberts A., James J., Dhatariya K., Agarwal N., Brake J., Brooks C. Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med*. 2018. 35(8). P.1011–1017.

19. Rogers M.A., Lin P., Nallamothe B.K., Kim C., Waljee A.K. Longitudinal study of short-term corticosteroid use by working-age adults with diabetes mellitus: risks and mitigating factors. *J Diabetes*. 2018.10(7). P. 546–555.
20. Peppas M., Krania M., Raptis S.A. Hypertension and other morbidities with Cushing's syndrome associated with corticosteroids: a review. *Integr Blood Press Control*. 2011. 4. P. 7–16.
21. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014. 4(5). P. e004587.
22. Butler E., Møller M.H., Cook O., Granholm A., Penketh J., Rygård S.L. The effect of systemic corticosteroids on the incidence of gastrointestinal bleeding in critically ill adults: a systematic review with meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2019. 45(11). P.1540–1549.
23. Бенца Т.М. Медикаментозні ураження печінки, пов'язані з застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів. *Ліки України*. 2021. № 3 (249).
24. Котвіцька А.А., Костюк В.Г. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 2. С. 46-53.
25. Свінціцький А. С., Катеренчук І. П., Ярмола Т. І. НПЗЗ-гастропатії: минуле, сьогодення і майбутнє. *Сучасні медичні технології*. 2010. №2. С. 95-100.
26. Безпека НПЗП: вплив на серцево-судинну систему та функцію нирок. *Укр. мед. часопис*. 2019. № 5 (133), Т. 1 – IX/X.
27. Гладких Ф. В. Нестероїдні протизапальні засоби: терапевтичні та небажані ефекти, шляхи їх оптимізації. Вінниця: ТВОРИ, 2022. 216 с.
28. НПЗП в ревматології: ефективність, ризики та безпека. *Український ревматологічний журнал*. 2021. № 2 (84). С. 46-51.
29. Kwon J., Kim S., Yoo H. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019. Vol. 14 (1). P. e0209264.

30. Ковальов В. М., Павлій О. І., Ісакова Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. (2-е вид). Х.: Вид-во НФаУ, МТК-книга. 2004. 704 с.
31. Серета П.І., Максютіна Н.П., Давтян Л.Л. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина та фітозасоби / За ред. проф. П.І. Серети. Вінниця: Нова книга. 2006. 352 с.
32. Schmeltzer P. A., Kosinski A. S., Kleiner D. E. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Int.* 2016. Vol. 36 (4). P. 603–609.
33. Enoch C., Yiu-Wa K., Simon Ming-Yuen L. A review of the pharmacological effects of *Arctium lappa* (burdock). *Inflammopharmacology.* 2011. Vol. 19, № 5. P. 245-254.
34. Zhi-Bin Qin, Lin-Fen Ding, Xue Wang, Li-Jia Huang, Meng-jie Liang, Jie Bin, Na Luo, Liang Deng, Ya-Dong Guo. Lignans from the seeds of *Arctium lappa* L. (burdock) and their inhibitory effects on nitric oxide production. *Phytochemistry Letters.* 2019. (IF 1.873). DOI:10.1016/j.phytol.2019.09.006.
35. Nianfeng Zhang, Yao Wang, Juan Kan, Xiaonan Wu, Xin Zhang, Sixue Tang, Ruim Sun, Jun Lium, Chunlu Qian, Changhai Jin. In vivo and in vitro anti-inflammatory effects of water-soluble polysaccharide from *Arctium lappa*. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2019. Vol. 135. P. 717-724.
36. Dan Wu, Lili Jin, Xing Huang, Hao Deng, Qing-kun Shen, Zhe-shan Quan. Arctigenin: pharmacology, total synthesis, and progress in structure modification. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* 2022. Vol. 37, Issue 1. P. 2452-2477.
37. Kwon Kisang, Koong Hwa-Soo, Kang, Kyung-Hee. Effect of burdock extracts upon inflammatory mediator production. *Technology and Health Care.* 2016. Vol. 24, No. 3. P. 459-469.
38. Kim Ye-Jin, Kang Se-Chan, NamKoong Seung, Choung, Myoung-Gun. Anti-inflammatory Effects by *Arctium lappa* L. Root Extracts through the Regulation

- of ICAM-1 and Nitric Oxide. *Korean Journal of Plant Resources*. 2012. Vol. 25, Issue 1. P.1-6.
- 39.Chan Y.S., Cheng L.N., Wu J.H. Study of Protection of Aqueous Extract of *Arctium lappa* Root on Hyperuricemia Mice: A review of the pharmacological effect of *Arctium Lappa* (burdock). *Inflammopharmacology*. 2011. Vol. 19, № 6. P. 245-254.
- 40.Leila Maghsoumi-Norouzabad, Beitollah Alipoor, Reza Abed, Bina Eftekhari Sadat, Mehran Mesgari-Abbasi, Mohammad Asghari Jafarabadi. Effects of *Arctium lappa* L. (Burdock) root tea on inflammatory status and oxidative stress in patients with knee osteoarthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016. Vol.19, Issue 3. P. 255-261.
- 41.Qiong Gao, Mengbi Yang, Zhong Zuo. Overview of the anti-inflammatory effects, pharmacokinetic properties and clinical efficacies of arctigenin and arctiin from *Arctium lappa* L. *Acta Pharmacol Sin*. 2018. 39(5). 787–801.
- 42.Опрошанська Т. В., Хворост О. П. Розробка технології отримання густих екстрактів кореня та листя лопуха великого. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології : зб. матеріалів I наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20-21 листоп. 2008 р. Харків, 2008. С. 87.*
- 43.Опрошанская Т. В., Хворост О. П. Кількісне визначення сполук фенольної природи в сировині та субстанціях лопуха великого. *Фітотерапія. Часопис*. 2011. № 4. С. 69-71.
- 44.Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001, 528 с.
- 45.ACR/EULAR, 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria / D. Aletaha, T. Neogi, J.S. Smolen. *Arthr. Rheum*. 2010. Vol. 62, N 9. P. 2569–2581.
46. Камышников В. С. Справочник по клинической-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. С. Камышников. Минск. : «Беларусь», 2003., Т. 1, 2002, 495 с., Т. 2, 2003, 463 с.

47. Yuk-Shing Chan, Yuk-Shing Chan, Long-Ni Cheng, Jian-Hong Wu, Enoch Chan. A review of the pharmacological effects of *Arctium lappa* (burdock). 2010. *Inflammopharmacology*. Vol. 19(5). P. 245-54.

ДОДАТКИ

**ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ЛОПУХА
ВЕЛИКОГО НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У ЩУРІВ***Шокіна К.Г., Ревуцька А.А., Белік Г.В.***Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна**

Вступ. Незважаючи на досягнуті успіхи у лікуванні запальних захворювань, їх фармакотерапія і сьогодні залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Це пов'язане з великою розповсюдженістю та різноманітністю запальних синдромів, складністю патогенетичних механізмів формування запалення і не завжди достатньою ефективністю та безпечністю препаратів, які застосовуються в терапії запальних захворювань. Однією з груп препаратів, яка широко використовується для лікування запальних захворювань суглобів та сполучної тканини, є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Але, незважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, сучасні НПЗЗ проявляють цілий ряд серйозних побічних ефектів, що значною мірою обмежує їх використання в клініці. Це гастротоксична, гепатотоксична, нефротоксична, гематотоксична, імуносупресивна дії тощо. Навіть короткостроковий прийом цих препаратів у невеликих дозах може призвести до розвитку вищезазначених побічних ефектів, які зустрічаються приблизно в 25% випадків, а у 5% хворих становлять загрозу для життя. Типові побічні дії НПЗЗ пов'язані з механізмом дії цієї групи препаратів, тому уникнути їх практично неможливо.

В останні роки особлива увага привернута до проблеми створення та впровадження в медичну практику ефективних та безпечних протизапальних засобів, які б мали відмінний від традиційного антициклооксигеназного механізм дії, впливали на декілька ланок розвитку запального процесу та були б досить безпечними, тобто позбулися найпоширеніших побічних ефектів та ускладнень, пов'язаних із застосуванням сучасних НПЗЗ. Одним з перспективних напрямків створення безпечних і ефективних протизапальних засобів є фітотерапія. Науці відомо майже 500 тисяч видів рослин, з них лише близько 290 описані як лікарські. В останні роки пильна увага приділяється препаратам рослинного походження. Їх перевагами перед синтетичними засобами є м'яка фізіологічна дія, мінімальна токсичність, можливість тривалого використання тощо. Включення до комплексних схем лікування фітопрепаратів дозволить знизити дози синтетичних лікарських засобів і тим самим обмежити вираженість їх негативних ефектів, а в ряді випадків також надасть змогу скоротити курс лікування. Важливо також те, що лікарські рослини відрізняються різноманітністю хімічного складу, містять багато десятків біологічно активних речовин, які здатні впливати на різні ланки етіології та патогенезу запальних захворювань. Багатовікові традиції світової медицини сформували високу довіру до лікарських рослин практично у всіх соціальних групах населення світу. Сьогодні багато хронічних захворювань успішно лікуються за допомогою лікарських рослин, тому фітотерапія – це не тільки історія медицини, але й один з найважливіших розділів медицини майбутнього.

Однією з рослин, які традиційно використовуються в народній медицині для лікування запалення, є лопух великий. Відомо, що корені лопуха великого містять полісахарид інулін, ефірну олію, флавоноїди, жироподібні речовини, іридоїдні глікозиди, пальмітинову та стеаринову кислоти, дубильні речовини, зокрема, сесквітерпеновий лактон – арктіопікрин. Листя лопуха містять аскорбінову кислоту, каротин, рутин, гіперозид, ефірну олію, слиз, дубильні речовини. Аналіз фітохімічного складу коренів та листя лопуха великого дозволяє передбачити у даної лікарської сировини наявність протизапальних властивостей.

Мета дослідження. Метою роботи стало порівняльне експериментальне вивчення антиексудативних властивостей густих екстрактів коренів та листя лопуха великого.

Методи дослідження. В дослідженні використано густі екстракти коренів та листя лопуха великого, отримані та вивчені на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. Хворост О.П. Відомо, що в народній медицині лопух великий часто застосовується для лікування ревматологічних захворювань. Тому доцільним було вивчити ефективність густих екстрактів коренів та листя лопуха на моделі ад'ювантного артриту у щурів. За препарат порівняння було обрано диклофенак натрію.

Моделю патологію відтворювали згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів. Патогенез ад'ювантного артриту характеризується реакціями гіперчутливості уповільненого типу та аутоімунними процесами. Ця експериментальна модель вважається близькою до ревматоїдного артриту у людини. Для відтворення даної моделі був використаний ад'ювант Фрейнда, який вводили субплантарно в задню лапу щурів з розрахунку 0,1 мл на тварину.

Густі екстракти лопуха великого та диклофенак натрію вводили внутрішньошлунково 1 раз на добу з першого дня введення ад'юванта протягом 22 днів: екстракти коренів та листя лопуха – в умовно-ефективній дозі 25 мг/кг, яка була визначена у попередніх дослідженнях, диклофенак натрію в дозі ЕД₅₀ 8 мг/кг. Об'єм задніх кінцівок вимірювали в динаміці на 1, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19 та 22 добу експерименту за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським.

Антиексудативну активність досліджуваних речовин визначали за здатністю зменшувати розвиток набряку задніх кінцівок у порівнянні з групою контрольної патології, розраховували за наступною формулою та виражали у відсотках.

$$A = 100\% - \frac{(M_0 - M_3) \times 100}{M_0^k - M_3^k}, \text{ де}$$

A – антиексудативна активність, %;

M₀ – об'єм набряклої лапи в досліді (у тварин, що лікуються);

M₃ – об'єм здорової лапи в досліді;

M₀^k – об'єм набряклої лапи в контролі (у тварин, що не лікуються);

M₃^k – об'єм здорової лапи в контролі.

Результати дослідження. Через 1-2 доби після введення ад'юванта в усіх тварин на місці введення розвилась місцева запальна реакція, яка супроводжувалась значним збільшенням об'єму хвоста та задніх кінцівок. Потім з'явилися щільні вузлики, посилювалися некротичні явища. Після закінчення латентного періоду (15 доба з моменту введення ад'юванта) у щурів спостерігали розвиток генералізованого артриту, а саме, повторне посилення ексудації, гіперемію кінцівок, порушення рухомості, біль.

Екстракти коренів та листя лопуха та диклофенак натрію сприяли достовірному зменшенню набряку задніх кінцівок у щурів. На першу добу екстракт коренів лопуха виявив слабку антиексудативну дію (18,8%). Протинабрякова дія референс-препарату дорівнювала 54,1%. Екстракт листя лопуха на виявив достовірної антиексудативної активності. На п'яту добу обидва екстракти проявили помірну антиексудативну дію на рівні 27%, в два рази поступаючи диклофенаку натрію. На дев'яту та одинадцяту добу протинабрякова активність екстракту коренів лопуха на відміну від екстракту листя лопуха дещо зростала (33,2-36,6%), а дія референс-препарату – дещо знижувалась (43,4%). На тринадцяту та п'ятнадцяту добу протинабрякова дія екстрактів лопуха великого залишалась на одному рівні (25,7-25,9%), а активність диклофенаку натрію практично не змінювалась (40,6%). Наприкінці експерименту спостерігалось певне збільшення антиексудативної дії густого екстракту коренів лопуха (40,9-44,4%) та диклофенаку натрію (47,4-58,2%).

ДОДАТОК А

На відміну від вищезазначених речовин густий екстракт листя лопуха в період від дев'ятнадцятої до двадцять другої доби дослідження не виявив достовірної антиексудативної дії.

Середня антиексудативна активність екстракту коренів лопуха за весь час експерименту становила 31,3%, екстракту листя лопуха – 22,1%, диклофенаку натрію - 49,2%.

Висновки. В результаті проведених досліджень встановлено, що за здатністю зменшувати набряклість кінцівок у експериментальних тварин на моделі ад'ювантного артриту препарати лопуха достовірно поступались референс-препарату, причому екстракт коренів лопуха достовірно перевищував протинабрякову дію екстракту листя лопуха великого.

Це співпадає з даними літератури, що протизапальний ефект арктигеніну, одного з головних компонентів у фітохімічному складі коренів лопуха, реалізується внаслідок зниження синтезу полісахаридів, які стимулюють синтез окису азоту и виділення прозапальних цитокінів. Антиексудативні властивості екстракту коренів лопуха великого також забезпечуються, імовірно, наявністю флавоноїдів, гідроксикоричних кислот та дубильних речовин. Отримані результати свідчать, що густий екстракт листя лопуха великого є перспективною речовиною для застосування в комплексній терапії ревматологічних захворювань.

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ЛОПУХА ВЕЛИКОГО НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У ЩУРІВ

Ревуцька А.А., Дудка В.С., Белік Г.В.

Науковий керівник: Щокіна К.Г.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
asya@ukr.net

Вступ. Фармакотерапія ревматологічних захворювань і сьогодні залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Однією з груп препаратів, яка широко використовується для лікування ревматологічних захворювань, є нестероїдні протизапальні засоби. Але, незважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, ці препарати мають ряд серйозних побічних ефектів, що значною мірою обмежує їх використання в клініці. В останні роки особлива увага привернута до проблеми пошуку ефективних та безпечних протизапальних засобів. Одним з перспективних напрямків створення протизапальних засобів є фітотерапія. Перевагами препаратів рослинного походження перед синтетичними засобами є м'яка фізіологічна дія, мінімальна токсичність, можливість тривалого використання тощо. Включення до комплексних схем лікування фітопрепаратів дозволяє знизити дози синтетичних лікарських засобів і тим самим обмежити виразність їх побічних ефектів, а в ряді випадків також надає змогу скоротити курс лікування.

Однією з рослин, які використовуються в народній медицині для лікування ревматологічних захворювань, є лопух великий. Відомо, що корені лопуха великого містять полісахарид інουλін, ефірну олію, флавоноїди, жироподібні речовини, іридоїдні глікозиди, пальмітинову та стеаринову кислоти, дубильні речовини, зокрема, сесквітерпеновий лактон – арктіопікрин. Листя лопуха містять аскорбінову кислоту, каротин, рутин, гіперозид, ефірну олію, слиз, дубильні речовини. Аналіз фітохімічного складу коренів та листя лопуха великого дозволяє передбачити у даної лікарської сировини наявність протизапальних властивостей.

Мета дослідження. Метою роботи стало експериментальне вивчення впливу густих екстрактів коренів та листя лопуха великого на перебіг ад'ювантного артриту (АА) у щурів.

Матеріали та методи. Модельну патологію відтворювали згідно з методичними рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів. Для відтворення моделі використано ад'ювант Фрейнда, який вводили субплантарно в задню лапу щурів з розрахунку 0,1 мл на тварину. За препарат порівняння було обрано диклофенак натрію.

Густі екстракти лопуха великого та диклофенак натрію вводили внутрішньошлунково 1 раз на добу з першого дня введення ад'юванта протягом 22 діб: екстракти коренів та листя лопуха – в умовно-ефективній дозі 25 мг/кг, яка була визначена у попередніх дослідженнях, диклофенак натрію в дозі ЕД₅₀ 8 мг/кг.

Вплив екстрактів коренів та листя лопуха на розвиток і перебіг АА оцінювали за їх здатністю знижувати вміст сечової кислоти (СК), загального білка (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ), активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) та підвищувати вміст відновленого глутатіону (ВГ) у сироватці крові експериментальних тварин.

ДОДАТОК Б

Результати дослідження. Введення ад'юванту викликало достовірне збільшення активності маркерів цитолізу АлАТ та АсАТ, вмісту СК, ЛФ та зниження рівня ЗБ в сироватці крові експериментальних тварин на 22 добу експерименту. Розвиток модельного артриту також супроводжувався пригніченням антиоксидантної системи експериментальних тварин, а саме, рівень ТБК-АП достовірно збільшився в 2,1 разу, рівень ВГ знизився в 2,5 разу. Ці зміни свідчать про розвиток виражених запальних процесів.

Застосування виучуваних речовин сприяло покращенню всіх біохімічних показників. Так, під впливом екстрактів лопуха активність АсАТ зменшилась в середньому в 1,6 разу, АлАТ – в 1,9-2,1 разу, під дією референс-препарату – в 1,7 та 1,9 разу відповідно порівняно з відповідними показниками у групі контрольної патології. Вміст СК в групі тварин, що отримували екстракт коренів лопуха достовірно знизився в 1,3 разу, у тварин, лікованих екстрактом листя лопуха – в 1,2 разу, при застосуванні диклофенаку натрію – в 1,6 разу порівняно з показником у групі контрольної патології. За впливом на рівень ЗБ екстракти лопуха достовірно перевершували дію референс-препарату (збільшували в середньому 1,5 разу, а диклофенак натрію – в 1,2 разу). Всі препарати достовірно знижували рівень ЛФ в сироватці крові щурів в середньому в 1,5 разу порівняно з показником в групі контрольної патології.

Екстракти коренів та листя лопуха, на відміну від диклофенаку натрію, сприяли достовірному відновленню активності антиоксидантної системи щурів (збільшували рівень ВГ в 2,2-4,2 разу) та знижували вираженість вільно-радикальних процесів (зменшували вміст ТБК-АП в середньому в 1,5 разу).

Висновки. Встановлено, що за впливом на активність цитолітичних ферментів та рівень ЛФ в сироватці крові експериментальних тварин на моделі АА густі екстракти лопуха великого не поступались дії референс-препарату та достовірно переважали його за впливом на рівень ЗБ та антиоксидантні показники. За ефективністю екстракт коренів лопуха достовірно переважав дію екстракту листя лопуха великого.



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

**Ревуцька А.А.,
Дудка В.С., Белік Г.В.**

**Науковий керівник:
Щокіна К.Г.**

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

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня 2023 р.
м. Харків,
Україна

*Щокіна К.Г.
Ревуцька А.А.*

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ЛОПУХА ВЕЛИКОГО НА ПЕРЕБІГ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У ЩУРІВ

Фармакотерапія ревматологічних захворювань і сьогодні залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Однією з груп препаратів, яка широко використовується для лікування ревматологічних захворювань, є нестероїдні протизапальні засоби. Але, незважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, вони мають цілий ряд серйозних побічних ефектів, що значною мірою обмежує їх використання в клініці. В останні роки особлива увага привернута до проблеми пошуку ефективних та безпечних протизапальних засобів. Одним з перспективних напрямків створення протизапальних засобів є фітотерапія. Аналіз фітохімічного складу коренів та листя лопуха великого дозволяє передбачити у даної лікарської сировини наявність протизапальних властивостей.

Метою роботи стало експериментальне вивчення впливу густих екстрактів коренів та листя лопуха великого на перебіг ад'ювантного артриту (АА) у щурів. Модельну патологію відтворювали згідно з методичними рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів. Для відтворення даної моделі був використаний ад'ювант Фрейнда, який вводили субплантарно в задню лапу щурів з розрахунку 0,1 мл на тварину. За препарат порівняння було обрано диклофенак натрію. Густі екстракти лопуха великого та диклофенак натрію вводили внутрішньошлунково 1 раз на добу з першого дня введення ад'юванта протягом 22 діб: екстракти коренів та листя лопуха – в умовно-ефективній дозі 25 мг/кг, яка була визначена у попередніх дослідженнях, диклофенак натрію в дозі ЕД₅₀ 8 мг/кг. Вплив екстрактів коренів та листя лопуха та препарату порівняння на розвиток і перебіг АА оцінювали за їх здатністю знижувати загальну кількість лейкоцитів, нормалізувати складові лейкоцитарної формули, знижувати рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

В сироватці крові щурів контрольної патології кількість лейкоцитів на 12 добу дослідження збільшилась в 2,7 разу, на 22 добу – в 2,4 разу порівняно з вихідним фоном. На 12 добу експерименту ШОЕ у тварин зросла в 3 рази, на 22 добу – 2,3 разу порівняно з вихідним фоном. При застосуванні екстракту коренів лопуха кількість лейкоцитів на 12 добу збільшилась в 1,5 разу, на 22 добу достовірно не відрізнялась від вихідного фону. У тварин, лікованих екстрактом листя лопуха, на 12 добу кількість лейкоцитів збільшилась в 1,7 разу, на 22 добу – в 1,4 разу. ШОЕ у сироватці крові тварин, що отримували екстракт коренів лопуха, була в середньому в 1,4-2,2 разу, а у тварин, яких лікували екстрактом листя лопуха, в 1,3-1,7 разу нижче, ніж у тварин з групи контрольної патології. У тварин з групи контрольної патології на 12 день експерименту спостерігалось підвищення вмісту нейтрофілів у 1,7 разу, паличкоядерних лейкоцитів – в 3,5 разу, моноцитів – в 2 рази, та зниження вмісту лимфоцитів в 1,5 разу, еозинофілів – в 3,4 разу порівняно з вихідними даними. На 22 добу дослідження негативні зміни у лейкоцитарній формулі зберігались, а саме, кількість паличкоядерних лейкоцитів була в 2,3 разу, нейтрофілів – в 1,9 разу, моноцитів – в 2,8 разу, а еозинофілів – в 2,1 разу вища, ніж у вихідному фоні. Під впливом екстракту коренів лопуха вміст паличкоядерних лейкоцитів наприкінці дослідження достовірно не відрізнявся від вихідного показника. Кількість сегментоядерних нейтрофілів на 22 день експерименту була в 1,2 разу, еозинофілів – у 1,9 разу нижче, ніж в групі контрольної патології. Вплив екстракту листя лопуха на лейкоцитарну формулу був менш виражений, ніж у екстракту коренів лопуха.

ДОДАТОК Г

В результаті проведених досліджень встановлено, що за впливом на рівень лейкоцитів, лейкоцитарну формулу та ШОЕ на моделі ад'ювантного артриту густі екстракти лопуха поступались диклофенаку натрію. Екстракт коренів лопуха переважав екстракт листя лопуха за протизапальною дією на моделі ад'ювантного артриту.



Сертифікат учасника

ЦЕЙ СЕРТИФІКАТ СВІДЧИТЬ ПРО ТЕ, ЩО

Ревуцька Анна Андріївна

БРАВ(ЛА) УЧАСТЬ У

ВСЕУКРАЇНСЬКІЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНІЙ КОНФЕРЕНЦІЇ

СТУДЕНТІВ, АСПІРАНТІВ І МОЛОДИХ УЧЕВНИХ «Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання»

7

2023

Третяк Олександр Петрович
декан природничо-математичного факультету НУЧК ім. Г. Шевченка,
кандидат біологічних наук, д-р

Природничо-математичний факультет
НУЧК ім. Г. Шевченка

6 , 0,2 кред ЕCTS

- 135

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Клінічна фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
клінічної фармакології
та клінічної фармації

Ігор Кіреєв
«21» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Анни РЕВУЦЬКОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Вивчення протиаартритної дії густих екстрактів коренів та листя лопуха великого»
керівник кваліфікаційної роботи: Катерина ЩОКІНА, д.фарм.н., професор
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2023 року № 242
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: робота присвячена проведенню вивчення протизапальних властивостей густих екстрактів коренів та листя лопуха великого. Проведено експериментальне дослідження впливу густих екстрактів коренів та листя лопуха на перебіг ад'ювантного артриту у щурів з метою оцінки доцільності створення на їх основі препаратів для комплексної терапії ревматологічних захворювань. Робота складається зі вступу, основної частини (огляд літератури, матеріали та методи, власні дослідження), висновків, списку джерел літератури).
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з даної тематики; теоретичне обґрунтування актуальності та доцільності оптимізації фармакотерапії ревматологічних захворювань за допомогою включення до комплексної терапії нових препаратів рослинного походження з комплексним впливом на різні патогенетичні ланки захворювання; експериментальне дослідження протизапальних властивостей густих екстрактів коренів та листя лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту у щурів; аналіз отриманих результатів щодо доцільності створення оригінальних вітчизняних протизапальних препаратів на їх основі.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 5, рисунків – 6, схем немає.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Катерина ЩОКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	21.09.2023 р.	21.09.2023 р.
2	Катерина ЩОКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	1.10.2023 р.	1.10.2023 р.
3	Катерина ЩОКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	1.11.2023 р.	1.11.2023 р.
4	Катерина ЩОКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	1.12.2023 р.	1.12.2023 р.

7. Дата видачі завдання: «21» вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Видача завдання на кваліфікаційну роботу, складання календарного плану виконання роботи.	Вересень 2023 р.	виконано
2.	Визначення теми роботи, мети і завдання дослідження; встановлення об'єкту та предмету дослідження.	Вересень 2023 р.	виконано
3.	Пошук, аналітичне опрацювання та накопичення інформаційних джерел, практичних матеріалів у традиційних бібліографічних системах та в мережі Інтернет.	Жовтень 2023 р.	виконано
4.	Вивчення антиексудативної дії густих екстрактів лопуха на моделі ад'ювантного артриту	Жовтень 2023 р.	виконано
5.	Дослідження впливу густих екстрактів лопуха великого на динаміку лейкоцитозу, ШОЕ та біохімічні показники на тлі ад'ювантного артриту	Листопад 2023 р.	виконано
6.	Підготовка рукопису та оформлення кваліфікаційної роботи.	Грудень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Анна РЕВУЦЬКА

Керівник кваліфікаційної роботи

Катерина ЩОКІНА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 242
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми здобуття освіти факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Ревуцька Анна Андріївна	Вивчення протиартритної дії густих екстрактів коренів та листя лопуха великого	Study of the anti-arthritic effect of thick extracts of the roots and leaves of Burdock large	проф. Щокіна К. Г.	проф. Ткачова О. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.
З оригіналом відповідно.

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій  О.І. Набока



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 121783 від « 5 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Ревуцької Анни Андріївни, 6 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Вивчення протиартритної дії густих екстрактів коренів та листя лопуха великого / Study of the anti-arthritic effect of thick extracts of the roots and leaves of Burdock large», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

10%

21%

ВІДГУК

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

Анни РЕВУЦЬКОЇ

**на тему: «Вивчення протиритричної дії густих екстрактів коренів
талістя лопуха великого».**

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

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Висновки та рекомендації, що сформульовані в кваліфікаційній роботі відповідають поставленим задачам дослідження. Отримані висновки мають практичну цінність для фармацевтів та практикуючих лікарів для оптимізації комплексної терапії запальних захворювань суглобів за рахунок включення до неї препаратів на основі густих екстрактів коренів та листя лопуха

великого. Отримані результати досліджень висвітлені автором в 3 тезах та апробовано на 3 науково-практичних конференціях.

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

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

Науковий керівник _____

Катерина ЩОКІНА

«05» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Анни РЕВУЦЬКОЇ

**на тему: «Вивчення протиартритної дії густих екстрактів коренів
талистя лопуха великого».**

Актуальність теми. Незважаючи на значні успіхи, які були досягнуті в лікуванні запальних захворювань суглобів та сполучної тканини, їх фармакотерапія залишається одним зі складних питань сучасної медицини. Основною групою препаратів, які застосовуються в ревматології, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Відомо, що незважаючи на безсумнівну доказану клінічну ефективність, застосування НПЗП має певні обмеження. Вищезазначене свідчить про необхідність оптимізації фармакотерапії ревматологічних захворювань. Одним з важливих напрямків удосконалення терапії даних захворювань є включення до схем лікування препаратів інших фармакологічних груп, які володіють протизапальними властивостями.

Теоретичний рівень роботи. В представленій на рецензію роботі автором опрацьовано великий обсяг наукових джерел з відповідної тематики.

Вперше проведено експериментальне дослідження комплексної протиартритної дії густих екстрактів коренів та листя лопуха великого. Автором роботи вивчено вплив густих екстрактів лопуха великого на перебіг модельного артриту у щурів. Отримані результати дали змогу зробити висновок щодо доцільності включення даних екстрактів до комплексної терапії ревматологічних захворювань. Висновки, зроблені автором, та положення кваліфікаційної роботи ґрунтуються на достатній кількості спостережень.

Пропозиції автора з теми дослідження. Автором на основі отриманих результатів доведено доцільність та перспективність проведення подальших поглиблені доклінічних досліджень густих екстрактів лопуха великого з метою створення нових вітчизняних фітопрепаратів для лікування ревматологічних захворювань.

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

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

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

Рецензент _____

проф. Оксана ТКАЧОВА

«15» грудня 2023 р.

МОЗ України
Національний фармацевтичний університет

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №21

Засідання кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації

Національний фармацевтичний університет

м. Харків

«12» грудня 2023 р.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії
випускної кваліфікаційної роботи на тему: **«Вивчення протиартритної дії густих екстрактів коренів та листя лопуха великого» / «Study of the anti-arthritic effect of thick extracts of the roots and leaves of Burdock large»**

здобувача вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація,
освітня програма – Клінічна фармація, заочна форма навчання, НФаУ 2024 року випуску

Ревуцької Анни Андріївни

прізвище, ім'я та по батькові

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії, д.фарм.н., професор Щокіна К.Г.

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, д.фарм.н., професор Ткачова О.В.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

Зав. кафедри, проф. І.В. Кіреєв; проф. К.Г. Щокіна; доц. Н.П. Безугла;
доц. В.В. Пропіснова; доц. І.А. Отрішко; доц. К.М. Ткаченко;
ас. К.В. Ветрова.

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти

Ревуцької Анни Андріївни

прізвище, ім'я та по батькові

На тему: «Вивчення протиартритної дії густих екстрактів коренів та листя лопуха великого» / «Study of the anti-arthritic effect of thick extracts of the roots and leaves of Burdock large»

Завідувач кафедри

(підпис)

Ігор КІРЕЄВ

Секретар

(підпис)

Катерина ТКАЧЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Анна РЕВУЦЬКА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Клінічна фармація на тему: «Вивчення протиартритної дії густих екстрактів коренів та листя лопуха великого»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

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

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Катерина ЩОКІНА

«5» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Анна РЕВУЦЬКА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
клінічної фармакології та клінічної фармації

_____ Ігор КІРЕСВ

«12» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«13» лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Оксана Міщенко/