

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

**Фармацевтичний факультет
кафедра фармакології та клінічної фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРЕМУ
НА ОСНОВІ КОРИ ВЕРБИ БІЛОЇ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм19 (5,5з) – 016
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Файоз ХУСАНБОЄВ

Керівник: асистент кафедри фармакології та клінічної
фармації, PhD
Валентина ПІДГАЙНА

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів, докт.
фарм. наук, професор
Олександр КУХТЕНКО

Харків - 2025

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена експериментальному вивченню крему на основі кори верби білої. Вивчено його протизапальні властивості. Отримані результати досліджень можуть бути використанні у подальших дослідженнях та створення нового фітопрепарату для комплексної терапії протизапальних захворювань.

Загальний об'єм роботи – 41 сторінка, складається із вступу, 3 розділів, містить 7 таблиць, 4 рисунків, 39 посилань на літературні джерела.

Ключові слова: кора верби білої, запалення, фармакологічні дослідження, фотопротекторна активність.

ANNOTATION

The qualification work is dedicated to the experimental study of a cream based on white willow bark. Its anti-inflammatory properties have been investigated. The obtained research results can be used in further studies and the development of a new phytopreparation for the complex therapy of inflammatory diseases.

The total volume of the work is 41 pages, consisting of an introduction, 3 chapters, 7 tables, 4 figures, and 39 references to literary sources.

Key words: white willow bark, inflammation, pharmacological studies, photoprotective activity.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1 Сучасні уявлення про терапію запальних захворювань.....	8
1.2 Препарати рослинного походження з протизапальними властивостями.....	13
Висновки до розділу 1.....	19
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	20
Висновки до розділу 2.....	19
РОЗДІЛ 3.....	27
3.1. Вивчення протизапальної активності на моделі ексудативного запалення, викликаного карагеніном.....	27
3.2. Вивчення протизапальної активності на моделі ексудативного запалення, викликаного зимозаном.....	30
3.3. Вивчення протизапальної активності крему з екстрактом кори верби білої на моделі експериментальної еритеми.....	33
3.4. Вивчення протизапальної активності крему на моделі термічного запалення у мишей.....	38
Висновки до розділу 3.....	40
ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	42
ДОДАТКИ.....	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БАР	біологічно активні речовини
КП	контрольної патології
ЛТ	лейкотриєни
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
ПГ	простагландини
УФ – еритеми	ультрафіолетова еритема
ЦОГ	циклооксигеназа

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема ефективної фармакологічної корекції запалення залишається актуальною та невирішеною у сучасній медицині. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є однією з найпоширеніших груп лікарських препаратів у клінічній практиці завдяки їхнім багатогранним фармакологічним властивостям: протизапальній, знеболювальній, жарознижувальній та антитромботичній дії. Ці препарати широко застосовуються для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату та вважаються засобами першого вибору.

Останніми роками кількість НПЗЗ значно зросла, що зумовило появу великого спектра препаратів із різними механізмами дії та формами випуску. Однак, через їхнє широке застосування, безпека цих засобів є важливим питанням, оскільки навіть короточасний прийом може викликати побічні реакції.

Зважаючи на це, попри широкий асортимент протизапальних препаратів, залишається потреба у створенні нових засобів із нетрадиційними механізмами дії та мінімальними побічними ефектами. Одним із перспективних напрямів у розробці безпечних і ефективних протизапальних засобів є використання фітопрепаратів.

Мета і завдання роботи. Метою роботи було експериментальне вивчення протизапальних властивостей крему на основі кори верби білої на моделях запалення у щурів.

Для досягнення мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- 1) проаналізувати ринок сучасних фітопрепаратів;
- 2) вивчити протизапальну дію крему на основі екстракту кори верби білої на моделях ексудативного запалення, викликаного карагеніном та зимозаном;
- 3) вивчити протизапальну дію крему на основі екстракту кори верби білої на моделі експериментальної УФ - еритеми;

4) вивчити протизапальну дію крему на основі екстракту кори верби білої на моделі термічного запалення лап у мишей .

Об'єкт дослідження – протизапальні властивості крему на основі кори верби білої.

Предмет дослідження – запальні захворювання.

Для вирішення поставлених завдань були використані такі **методи дослідження**: фармакологічні (протизапальна властивість), макроскопічні, статистичні методи.

Практичне значення одержаних результатів. Експериментально обґрунтовано доцільність застосування крему на основі екстракту кори верби білої, у якості місцевого засобу із протизапальною активністю, що сприятиме комплексній фармакотерапії запальних захворювань.

Елементи наукової новизни. У роботі вперше дослідження фармакологічних властивостей крему на основі кори верби білої. Встановлено спектр фармакодинамічної дії крему (протизапальної) на моделях альтернативного запалення та на моделі експериментальної УФ - еритеми виявлено виразну протизапальну активність крему на основі кори верби білої.

Отримані результати обґрунтовують перспективність подальшого вивчення крему на основі кори верби білої з метою створення вітчизняного протизапального засобу.

Апробація матеріалів дисертації. Матеріали даної роботи викладалися та обговорювалися у:

науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Експериментальна та клінічна фармакологія» присвяченій 100-річчю кафедри фармакології НФаУ, 23-24 жовтня 2024 р., м.Харків.

V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 10-11 грудня 2024 р., м.Харків.

За результатами роботи опубліковані тези.

Структура та об'єм кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, розділу з результатами роботи, аналізу та узагальнення результатів, списку використаних літературних джерел. Загальний об'єм роботи – 41 сторінка, складається із вступу, 3 розділів, містить 7 таблиць, 4 рисунків, 39 посилань на літературні джерела.

РОЗДІЛ 1.

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

(огляд літератури)

1.1 Сучасні уявлення про терапію запальних захворювань

Запалення — це захисна реакція організму на пошкодження тканин або проникнення патогенних агентів. Цей процес спрямований на видалення збудника, відновлення пошкоджених тканин та забезпечення нормального функціонування органів. Попри захисну природу, тривале або надмірне запалення може призводити до хронічних захворювань і пошкодження тканин.

Запалення може бути викликане як зовнішніми (екзогенними), так і внутрішніми (ендогенними) факторами.

Екзогенні фактори включають: *мікроорганізми та найпростіші*, які проникають в організм і викликають інфекційні запальні процеси; *хімічні речовини* (діють токсично на тканини); *сторонні тіла*, які спричиняють механічне подразнення та *фізичні впливи* (тиск, розриви тканин, термічні опіки, обмороження та променеві ушкодження).

Ендогенні фактори виникають внаслідок порушень у самому організмі, наприклад: *камені у жовчному або сечовому міхурі*, які подразнюють тканини й провокують запалення. *Тромби* перекривають судини і викликають локальну ішемію та запальний процес. *Вогнища некрозу або гематом*, що створюють умови для вторинного запалення через порушення кровопостачання або накопичення продуктів розпаду тканин. Також, *імунні комплекси антиген-антитіло*, які можуть стимулювати імунне запалення. Таким чином, запалення є універсальною реакцією організму на пошкодження чи подразнення, незалежно від природи чинника, що його викликає [10].

Основними ознаками запалення є:

1. Почервоніння (*rubor*) — викликане посиленням кровотоку в зоні ураження.

2. Підвищення температури (calor) — результат збільшення метаболічної активності та локальної вазодилатації.
3. Біль (dolor) — зумовлений подразненням нервових закінчень через медіатори запалення.
4. набряк (tumor) — викликаний проникненням рідини з судин у міжклітинний простір.
5. порушення функції (functio laesa) — виникає через біль, набряк та пошкодження тканин.

Запалення розвивається у три основні фази:

- ✓ Ініціація (гостра фаза) - починається з активації клітинних і гуморальних компонентів імунної системи у відповідь на подразник (інфекція, травма тощо). Виділяються медіатори запалення (цитокіни, гістамін, простагландини), які спричиняють вазодилатацію, підвищення проникності судин і активізацію лейкоцитів.
- ✓ Розвиток (фаза прогресії) - активні лейкоцити (нейтрофіли, макрофаги) мігрують до зони пошкодження (хемотаксис) і розпочинають фагоцитоз збудників або пошкоджених клітин. Продовжується виділення медіаторів, що стимулює утворення набряку та посилює біль.
- ✓ Резолюція (відновлення) - у нормальних умовах запалення завершується після видалення збудника чи відновлення тканини. Активуються процеси регенерації, знижується вироблення медіаторів запалення, а макрофаги очищають залишки пошкоджених клітин.

Запалення класифікують за перебігом:

1. Гостре запалення триває кілька годин або днів та характеризується швидким розвитком і помітними ознаками (наприклад, травма чи інфекція).
2. Хронічне запалення характеризується тривалим перебігом (декілька місяців чи навіть роки). Виникає через тривалу дію подразника або порушення регуляції імунної системи та супроводжується зміною

структури тканин і може призводити до серйозних уражень (наприклад, ревматоїдний артрит) [10].

Основними медіаторами, які відіграють ключову роль у регуляції запального процесу є цитокіни - стимулюють запальну відповідь, активують лейкоцити та інші клітини, серед яких фактори некрозу пухлин (TNF- α) викликають лихоманку, підвищують проникність судин і залучають імунні клітини до зони запалення. Гістамін виділяється із базофілів і тучних клітин. Викликає розширення судин, збільшення їхньої проникності, що сприяє утворенню набряку. Простагландини сприяють болю та вазодилатації. Серотонін медіатор, що вивільняється тромбоцитами. Подібно до гістаміну, сприяє вазодилатації та збільшенню проникності судин. Лейкотрієни залучені до хемотаксису лейкоцитів.

Запальний процес строго регулюється, щоб уникнути зайвого пошкодження тканин. Антизапальні механізми включають виділення протизапальних цитокінів (наприклад, IL-10) та інгібіторів медіаторів запалення.

Розуміння механізмів запалення є ключовим для розробки нових методів лікування запальних захворювань.

Запалення — один із найпоширеніших патологічних процесів, який має універсальне значення в медицині. Практично кожен напрямок медицини стикається з необхідністю профілактики, діагностики та лікування запальних станів. У зв'язку з цим розуміння загальних механізмів виникнення, розвитку та наслідків запалення є критично важливим для медичних працівників і фармацевтів. Ці знання дозволяють не лише точно оцінювати стан пацієнта, а й ефективно обирати методи фармакологічної корекції для зменшення запальної реакції та мінімізації ризику ускладнень.

Глибоке вивчення запалення сприяє створенню нових підходів до терапії, особливо в умовах хронічних або складних форм цього процесу, що робить його актуальним об'єктом медичних досліджень.

Найбільш поширеними засобами є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які знижують активність ферментів циклооксигенази (ЦОГ-1 та

ЦОГ-2), відповідальних за утворення простагландинів. Ці препарати ефективні при запаленнях, пов'язаних із суглобами, м'язами або травмами [19].

Глюкокортикостероїди використовуються при тяжких формах запальних захворювань (наприклад, при аутоімунних хворобах). Вони мають потужну протизапальну дію, пригнічуючи активність імунної системи. Однак тривале застосування може викликати серйозні побічні ефекти [9].

Імуномодулятори та біологічні агенти використовуються при лікуванні хронічних та аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит або хвороба Крона. Біологічні препарати (наприклад, інгібітори фактору некрозу пухлин) спрямовані на конкретні молекули, що беруть участь у запальних процесах [28].

Кожен випадок запального захворювання вимагає індивідуального підходу, враховуючи вік пацієнта, супутні захворювання, а також тяжкість запального процесу. Важливо регулярно проводити моніторинг стану пацієнта та коригувати терапію, щоб уникнути ускладнень [30].

Запалення супроводжує всі процеси, які відбуваються на шкірі та залишається актуальною проблемою, зокрема дерматити - це запальне ураження шкіри, яке може виникати під впливом зовнішніх або внутрішніх факторів. Захворювання проявляється почервонінням, свербіжем, висипаннями, набряком, а в деяких випадках — утворенням пухирів або лущенням [12].

Розрізняють такі види дерматитів:

✓ Атопічний дерматит - хронічне запальне захворювання шкіри алергічного походження. Часто розвивається у дитячому віці, але може зберігатися і у дорослих. Характеризується сухістю шкіри, свербіжем, висипами. Часто має спадкову природу.

✓ Контактний дерматит - виникає при контакті шкіри з подразниками або алергенами. Буває двох видів контактний дерматит — викликаний дією хімічних або фізичних агентів (кислоти, луги, миючі

засоби) та алергічний контактний дерматит — реакція імунної системи на певні речовини (метали, косметика, рослини).

✓ Себорейний дерматит

Хронічне захворювання, яке проявляється почервонінням і лущенням у ділянках з високою активністю сальних залоз (шкіра голови, обличчя, груди). Причиною часто є грибкові інфекції та порушення роботи сальних залоз.

✓ Фотодерматит

Виникає через підвищену чутливість шкіри до ультрафіолетового випромінювання. Проявляється почервонінням, свербіжем і висипами після перебування на сонці [8,12].

Основними причинами дерматитів є:

✓ Зовнішні фактори: хімічні речовини, косметика, побутові засоби, рослини, алергени.

✓ Внутрішні фактори: генетична схильність, стрес, порушення імунної системи, хронічні захворювання.

✓ Інфекції: грибки, бактерії, віруси.

Основними етапами лікування дерматитів є використання протизапальних мазів та кремів (глюкокортикостероїди, інгібітори кальциневрину), зволожувальні засоби (емолієнти), антигістамінні препарати, антибіотики або протигрибкові засоби (у разі інфекційного дерматиту).

Аналізуючи літературні дані про фармакологічні властивості сучасних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), слід зазначити, що, попри їхню високу клінічну ефективність, їх застосування має певні обмеження. Це пов'язано із серйозними ускладненнями, що впливають із механізму дії цих препаратів. Навіть короткочасне застосування НПЗЗ у невеликих дозах може призвести до розвитку побічних ефектів. Згідно з дослідженнями, близько 25% пацієнтів стикаються з ускладненнями, а у 5% випадків вони можуть становити загрозу для життя [26]. Такі ризики підкреслюють необхідність ретельного підбору терапії, моніторингу стану пацієнтів і пошуку безпечніших альтернативних засобів.

1.2. Препарати рослинного походження з протизапальними властивостями

Протизапальні препарати рослинного походження використовуються в медицині з давніх часів. Їхні активні компоненти, зокрема флавоноїди, алкалоїди, дубильні речовини та ефірні олії, демонструють здатність знижувати запальні реакції, пригнічуючи вироблення медіаторів запалення. Завдяки своїй природності та мінімальній токсичності, ці засоби стали актуальною альтернативою синтетичним препаратам у терапії хронічних та гострих запалень [1].

У порівнянні із синтетичними НПЗП, рослинні препарати рідше викликають побічні ефекти, такі як пошкодження слизової шлунка. Рослинні засоби можуть одночасно проявляти протизапальні, антиоксидантні та регенеративні властивості. Рослинна сировина є поширеною та економічно вигідною у виробництві [4].

Рослини з протизапальними властивостями можна поділити на три основні групи залежно від активних речовин у їхньому складі.

Перша група включає рослини, багаті на саліцилати. Ацетилсаліцилова кислота, широко відома як основа сучасних протизапальних засобів, спочатку була отримана з кори верби. Жарознижувальна дія цієї речовини була відома ще здавна, а саліцин — її основна активна складова — був виділений у 1828 році [37]. Пізніше з нього синтезували саліцилову і ацетилсаліцилову кислоти. До таких рослин належать лабазник в'язолистий (таволга), корінь півонії, листя малини, кора білої верби, бруньки чорної тополі тощо. Під час гострих запалень корисно використовувати препарати з цими сполуками, зокрема глікозидами саліцину, кверцетином, саліциловою та гліциризиною кислотами, а також антиоксидантами, ефірними оліями і флавоноїдами [20].

Друга група містить рослини, багаті на фітостерини, ді- та тритерпеноїди та інші стероїдні речовини. За структурою і властивостями вони нагадують глюкокортикостероїди і здатні взаємодіяти з естрогеновими рецепторами хрящових клітин, захищаючи їх від руйнування. Найвищий вміст фітостеринів

знайдено у солодці голій. Інші представники цієї групи — листя смородини, пасльон солодко-гіркий, тирлич жовтий, багно болотне, рододендрон даурський, солянка холмова, дягель (ангеліка китайська), люцерна посівна тощо [20].

Третя група рослин ефективна переважно при зовнішньому застосуванні. Їхня дія обумовлена вмістом танінів і галової кислоти, які забезпечують в'язучий ефект. Ці речовини утворюють захисну плівку на поверхні тканин, що зменшує подразнення, знижує проникність судин, ексудацію, чутливість нервових закінчень і сприяє звуженню судин. Такі рослини, як бадан, дуб, торбах дубильний, вільха, шалвія, ромашка, застосовуються для лікування ран, запалень слизових оболонок та інших локальних запальних процесів. Рослинні препарати з протизапальною дією ефективно доповнюють традиційне лікування як гострих, так і хронічних запалень. Подальші дослідження сприятимуть створенню безпечніших і дієвіших засобів на основі рослинної сировини [20,27].

Багато лікарських рослин має протизапальні властивості серед них: кульбаба лікарська, лопух великий, ромашка лікарська, бузок звичайний, солодка гола, брусниця звичайна, алое вера, верба біла, шавлія лікарська та ін.

Лікарська ромашка (*Matricaria chamomilla*) активними речовинами є апігенін, хамазулен. Знижує рівень простагландинів та інгібує активність лейкотрієнів. Застосовується для лікування шкірних запалень, гастритів та колітів [5, 16].

Алое вера (*Aloe vera*) основними активними речовинами ацеманнан, полісахариди. Сприяє зниженню вироблення цитокінів, таких як IL-1, IL-6 і TNF- α . Застосовується при опіках, виразках, шкірних та слизових запаленнях.

Кульбаба лікарська (*Taraxacum Wigg.*) основними БАР фруктоза, сахароза, дубильні речовини, флавоноїди. Застосовується при хворобах суглобів та шкіри, допомагає виводити надлишок рідини з організму. Завдяки антиоксидантним властивостям сприяє зміцненню імунітету [16].

Солодка гола (*Glycyrrhiza glabra*) — лікарська рослина, яка широко застосовується в медицині завдяки своєму багатому складу, включаючи гліциризин, флавоноїди, полісахариди та ефірні олії. Її використовують для лікування багатьох захворювань. Ефективна при запаленнях дихальних шляхів, гастритах і виразках [15].

Особливу нашу увагу для дослідження привернула *кора верби білої* (*Salix alba*) оскільки є однією із найдавніших природних засобів для лікування запальних процесів, і її вивчення залишається актуальним у сучасній медицині. Основною діючою речовиною кори є саліцин, який після метаболізму в організмі перетворюється на саліцилову кислоту — попередницю широко відомої ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) [6,22].

Вербова кора містить комплекс біологічно активних речовин: саліцин, поліфеноли, флавоноїди та дубильні речовини. Ці сполуки забезпечують багатовекторний протизапальний, анальгетичний та антиоксидантний ефекти. Вивчення їхньої дії може сприяти створенню нових натуральних препаратів із високою ефективністю [23].

Препарати на основі вербової кори мають менше побічних ефектів порівняно із синтетичними нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП), такими як пошкодження слизової оболонки шлунка [2]. Це робить її перспективною для лікування хронічних запальних захворювань, зокрема остеоартриту [33].

Активні речовини кори верби демонструють здатність пригнічувати активність циклооксигенази (ЦОГ), яка відповідає за утворення простагландинів — ключових медіаторів запалення. Це підтверджує її ефективність як природного аналога НПЗП [29].

Саліцилати стабілізують мембрани лізосом, що сприяє гальмуванню клітинної відповіді на подразники, такі як флогогенні фактори, комплекс антиген-антитіло та протеази. Це запобігає денатурації білків та забезпечує антикомплементарну дію. Крім того, саліцилати пригнічують фермент фосфодіестеразу, що призводить до підвищення рівня внутрішньоклітинного

циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і впливає на різні етапи запального процесу [34].

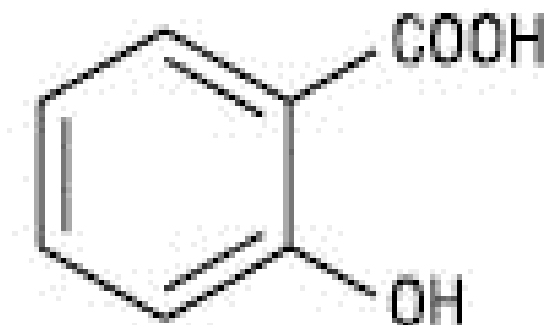


Рис. 1.1 Структурна формула Саліцилової кислоти

Вивчення протизапальних властивостей кори верби білої є доцільним через її багатофункціональність, натуральне походження та потенціал для створення безпечних і ефективних лікарських засобів. Подальші дослідження можуть відкрити нові можливості для її застосування у сучасній медицині [39].

Серед біологічно активних речовин у корі білої верби важливе місце займають дубильні речовини. Їхня дія полягає в ущільненні та закріпленні білкових молекул у поверхневих шарах шкіри, що робить тканини більш стійкими до зовнішніх впливів і менш проникними. Основними властивостями дубильних речовин:

- ✓ **В'яжуча дія:** сприяють звуженню пор і ущільненню тканин.
- ✓ **Протизапальний ефект:** зменшують запальні процеси.
- ✓ **Антигеморагічна активність:** допомагають зупиняти кровотечі.
- ✓ **Протимікробна дія:** пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів.
- ✓ **Анестезуюча дія:** знижують больові відчуття.

Дубильні речовини використовуються зовнішньо для лікування сонячних опіків, ран, обморожень. Вони утворюють на пошкодженій шкірі захисну плівку, яка оберігає тканини та нервові закінчення від зовнішніх подразників.

Їх антимікробні властивості додатково сприяють загоєнню та зменшенню запалень [36,38].

Провівши аналіз асортименту м'яких лікарських форм встановлено, що на Українському фармацевтичному ринку переважають препарати іноземного виробництва, серед форм випуску переважають мазі – 46%, креми – 43% та 11% - гелі. Більшість лікарських засобів за складом і кількістю діючих речовин є монокомпонентними, тоді лише третина належать до багатокомпонентних [13,14].

У категорії препаратів місцевої дії переважають синтетичні засоби, які складають 75% асортименту. Ліки рослинного походження становлять 25% [11, 25].

Таблиця 1.1

М'які лікарські форми представлені на фармацевтичному ринку України

Назва / лікарська форма / виробник	Склад діючих речовин	Фармакологічні властивості
Кетонал / крем/ Салютас Фарма ГмбХ.	кетопрофен	Кетопрофен є НПЗЗ, що чинить анальгезуючу та протизапальну дію. Кетопрофен гальмує активність циклооксигенази-1 та циклооксигенази-2, унаслідок чого зменшується синтез простагландинів, що відіграють головну роль у патогенезі запалення та болю [14].
Долгіт /крем/Долоргіт ГмбХ і Ко.КГ/ Dolorgiet GmbH & Co.KG.	ібупрофен	Ібупрофен – діюча речовина чинить виражену протизапальну, анальгетичну та помірну жарознижувальну дію, зменшує набряк, який виникає при запаленні, спричиненому травмами чи ревматичними захворюваннями, покращує рухливість суглобів. Фармакологічна активність препарату зумовлена його

		здатністю пригнічувати синтез простагландинів [14].
Диклофенак /гель/ ПрАТ ФФ «Віола»	диклофенак	Диклофенак – НПЗЗ для зовнішнього застосування групи похідних фенілоцтової кислоти. Препарат має виражені місцеві протиревматичні, знеболювальні та протизапальні властивості, що зумовлено пригніченням синтезу простагландинів – медіаторів болю та запалення [14].
Доларен /гель/Наброс Фарма Пвт.Лтд.	диклофенак (diclofenac), ментол (menthol), метилсаліцилат (methyl salicylate)	Ментол спричиняє подразнення холодкових рецепторів, що супроводжується звуженням та зменшенням проникності капілярів у місці його нанесення, відчуттям прохолоди. Ментол спричиняє помірно виражену знеболювальну дію. Метилсаліцилат являє собою похідну речовину саліцилової кислоти та чинить місцеву подразнювальну дію [14].
Індовазин-Тева /гель/ Балканфарма-Троян АТ/Balkanpharma- Trojan AD.	троксерутин, індометацин	Індометацин чинить виражену протизапальну, анальгезуючу та протинабрякову дію. Це призводить до зменшення набряку та скорочує час відновлення ушкоджених тканин. Механізм дії пов'язаний із пригніченням синтезу простагландинів шляхом оборотної блокади циклооксигенази. Індометацин має чіткіше виражену протизапальну дію порівняно із саліцилатами та фенілбутазоном [14].
ФЛАДЕКС / Мазь/ ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	фладексан	має місцеву протизапальну, знеболюючу та протисвербіжну дію, проявляє антиалергічні і десенсибілізуючі властивості [14].

Висновок до розділу 1

Отже, на основі аналізу літературних даних доведено доцільність проведення дослідження протизапальної дії крему на основі густого екстракту кори верби білої. Це сприятиме розширенню асортименту вітчизняних протизапальних засобів і покращенню підходів до лікування запальних процесів.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Провівши аналіз фармацевтичного ринку України лікарських засобів рослинного походження, зробили висновки про необхідність розширення новими лікарськими засобами, які б були ефективними та безпечними при запальних захворюваннях.

В дослідженнях використано композицію у вигляді крему з екстрактом кори верби білої (склад наведено в таблиці 2.1.) та вивчено його фармакологічну активність.

Таблиця 2.1

Склад досліджуваного крему

Компоненти крему	Вміст компонентів, г
1	2
<i>Діючі речовини:</i>	
Густий екстракт кори верби білої	3,0 г
<i>Емульсійна основа:</i>	
Пропіленгліколь	5,0
Гліцерин	5,0
Каприл каприлак	10,0
Вазелінова олія	10,0
ПЕГ-100-стеарат	3,0
Моностеарат гліцерину	8,0
Цетостеариловий спирт	2,0
Метилпарабен	0,1
Бутилгідрокситолуол	0,05
Кислота лимонна моногідрат	0,2
Вода очищена	до 100 г

Пропіленгліколь є ефективним розчинником і зволожувачем з низькою токсичністю, який не викликає подразнення шкіри [18].

ПЕГ-100-стеарат використовується як основний компонент кремів, виконуючи роль емульгатора, що забезпечує з'єднання різнорідних речовин у єдину суміш. Його ключова властивість – зменшення поверхневого натягу між шкірою та засобом, що сприяє кращому проникненню активних інгредієнтів [18].

Гліцерин служить зволожувачем і пом'якшувачем, покращує адгезію, реологічні властивості густих систем і їх здатність утримувати вологу. Він сприяє підвищенню проникності шкіри, а при високих концентраціях проявляє бактеріостатичну дію. Також використовується для підготовки густих і сухих екстрактів під час виготовлення лікарських засобів [18].

Вазелінова олія застосовується як допоміжна речовина в основах мазей і кремів, пом'якшуючи їх властивості для дерматологічного застосування [18].

Моностеарат гліцерину є пом'якшувальним засобом, який легко утворює емульсії за допомогою звичайних емульгаторів. Він підвищує однорідність крему, забезпечує стабільність, рівномірний розподіл частинок і покращує текстуру продукту.

Цетостеариловий спирт використовується в косметичних і фармацевтичних засобах як речовина, що пом'якшує, емульгує та підвищує в'язкість. Крім того, він зменшує необхідну кількість поверхнево-активних речовин для створення стійкої емульсії [18].

Метилпарабен проявляє антимікробні властивості, ефективно діючи проти дріжджових грибів, плісняви, грампозитивних і грамнегативних бактерій. Його використовують як консервант у фармацевтичних засобах [18].

Очищена вода входить до складу гідрофільної фази емульсій у кремових основах і застосовується для розчинення густого екстракту кори верби білої.

У якості препаратів порівняння використовували:

- ✓ Мазь «Фладекс» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), використовують для лікування шкірних захворювань (дерматитів,

фотодерматитів, нейродерматитів) діюча речовина фладексан – рослинного походження екстракт трави десмодіуму канадського (2,0 г на 100 г мазі).

- ✓ Мазь «Бепантен» (ГП Грензах Продуктіонс ГмбХ /GP Grenzach Produktions GmbH.), показаний для прискорення регенерації шкіри (дерматити, опіки, подряпини, лікування потрісканої або шершавої та сухої шкіри), діюча речовина в 1г мазі містить декспантенолу 50 мг.
- ✓ Емульгель «Вольтарен форте» (Халеон Італі Мануфекчурінг С. р. Л. /Haleon Italy Manufacturing S. r. l.), використовують при лікуванні болю, запалення та набряку, діюча речовина 1 г емульгелю містить 20 мг диклофенаку натрію.

Дослідження проводились на базі Навчально – наукового інституту прикладної фармації навчально – науковий тренінговий центр медико – біологічних досліджень НФаУ.

Тварини вирощувались у Навчально-науковому інституті прикладної фармації НФаУ та утримувались у спеціально обладнаному приміщенні з контрольованими умовами мікроклімату: температура 18–22 °С, відносна вологість 50–65 %, світловий режим «12 годин день/ніч». Для утримання використовували пластикові клітки з індивідуальною вентиляцією.

Лабораторія щоденно стерилізувалась за допомогою ультрафіолетового опромінювання.

Тварини мали постійний доступ до відстояної водопровідної води через поїлки, а для годування застосовували гранульований збалансований комбікорм (ТУ.У15.7-2123600159-001:2007). Догляд за тваринами здійснювався відповідно до стандартних операційних процедур Навчально-наукового центру медико-біологічних досліджень НФаУ.

Усі етапи дослідження проводили відповідно до Директиви 2010/63/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 22 вересня 2010 року «Про захист тварин, які використовуються в наукових цілях». Перед початком експерименту тварин акліматизували протягом 7 днів, щоденно оглядаючи їх

для оцінки поведінки, загального фізичного стану та виявлення можливих ознак захворюваності чи смертності.

Дослідження проводили відповідно до запланованих етапів, що відображено на рисунку 2.1.



Рис.2.1. Дизайн дослідження

Ураження шкіри завжди супроводжуються запальним процесом. У зв'язку з цим протизапальну дію досліджуваного крему на основі екстракту кори верби білої проводили на моделях ексудативного запалення, спричиненого 1% розчином карагеніну та 2% розчином зимозану, відповідно до методичних рекомендацій із доклінічного вивчення протизапальних засобів [21].

У досліджах використовували білих нелінійних щурів. Запальні агенти (флогени) вводили субплантарно в задню праву лапу щура об'ємом 0,1 мл. Крем наносили на стопу правої задньої лапи щура, втираючи по 25 мг/см², за одну годину до введення флогена і повторно після нього. Розмір набряку визначали за допомогою плетизмометра LE7500 (Іспанія), вимірюючи об'єм стопи [21].

Вимірювання проводили для правої лапи (запаленої) та лівої (інтактної) через 0,5–6,0 годин після введення карагеніну або зимозану. Рівень набряку визначали як різницю між об'ємами правої та лівої лап у тварин із карагеніновим або зимозановим набряком порівняно із контрольною групою. Протизапальну активність препарату виражали у відсотках і розраховували за формулою 2.1.

$$ПА = 100 \% - \frac{100 \% \times \Delta V_{\text{д}}}{\Delta V_{\text{кп}}}, \quad (2.1)$$

$\Delta V_{\text{д}}$ – середній приріст об'єму стопи в дослідній групі, умовні одиниці (у.о.);

$\Delta V_{\text{кп}}$ – середній приріст об'єму стопи в групі КП, у.о.

Місцеву протизапальну дію крему на основі екстракту кори верби білої вивчали на моделі гострого фотодинамічного запалення шкіри у щурів (УФ-еритема) [17].

Гостре фотодинамічне запалення викликали за допомогою опромінювача Промінь «ЗЕМІ» із ртутно-кварцовою лампою ДРТ 125-1, яка

випромінює ультрафіолет у діапазоні 230–400 нм. За день до експерименту у щурів видаляли шерсть на лівому боці. Перед опроміненням очищену ділянку шкіри закривали пластиром із отвором розміром 1 см². Опромінення проводили на відстані 10 см від тіла тварини протягом 60 секунд.

Крем наносили на опромінену ділянку шкіри в умовно-терапевтичній дозі 25 мг/см² одразу після процедури опромінення, а потім щодня протягом 7 днів.

Ефективність протизапальної дії препаратів оцінювали протягом 7 діб за товщиною шкірної складки, виміряною штангенциркулем у міліметрах, а також за станом шкірного покриву.

Ступінь запалення визначали за бальною шкалою:

- 0 – відсутність еритеми;
- 1 – слабка еритема (рожевий тон);
- 2 – помірна еритема (рожево-червоний тон);
- 3 – виражена еритема (червоний тон) і точкові крововиливи;
- 4 – різко виражена еритема (яскраво-червоний тон), осередковий некроз і геморагії [17].

Протизапальну активність (ПЗА, %) визначали за формулою 2.2:

$$\text{ПЗА, \%} = 100 \% - \frac{100 \% \times \text{ІЗ}_\text{д}}{\text{ІЗ}_\text{КП}} \quad (2.2),$$

де ІЗ_д – інтенсивність запальної реакції шкіри тварин дослідної групи, бали.

ІЗ_{КП} – інтенсивність запальної реакції шкіри тварин групи контрольної патології, бали.

Враховуючи, що початковим етапом ранового процесу є альтеративне та ексудативне запалення, було проведено дослідження впливу крему на основі кори верби білої на перебіг ексудативної запальної реакції.

Протизапальну активність досліджуваного крему вивчали на моделі термічного запалення лапи у мишей. Для відтворення патології у мишей спричиняли опік правої задньої лапки шляхом занурення у гарячу воду з температурою 66,5 °С на 4 секунди. Після цього на обпечену лапку тварин дослідної групи наносили мазь, що вивчалася. У тварин контрольної патологічної групи лапку не обробляли.

Через 24 години мишей виводили з експерименту методом дислокації шийних хребців під ефірним наркозом. Лапки зважували на торсійних вагах марки «ВТ-500» та визначали різницю у масі між набряклою та здоровою лапами.

Протизапальну активність препаратів у відсотках обчислювали за формулою 2.5.

$$A = 100\% - \frac{P_{\text{досл.}} \times 100}{P_{\text{кон.}}},$$

A – протизапальна активність;

P_{кон.} – середня різниця у масі набряклої та ненабряклої лапи в контрольній групі;

P_{досл.} – середня різниця у масі набряклої та ненабряклої лапи в дослідній групі.

Отримані дані, статистично обробляли з використанням статистичної програми Statistica 11.0. При застосуванні методів математичної статистики був прийнятий рівень значущості $p < 0,05$. Статистичне порівняння результатів проведених досліджень здійснено за допомогою коефіцієнтів Стюдента та Манна-Уїтні [17].

Висновки до розділу 2

Таким чином, було обрано об'єкт дослідження та визначено етапи дослідження. Відповідно до мети дослідження було обрано методи, які забезпечують можливість повноцінної оцінки протизапальних властивостей об'єкта дослідження – екстракта кори верби білої.

РОЗДІЛ 3

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОДИНАМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРЕМУ НА ОСНОВІ КОРИ ВЕРБИ БІЛОЇ

Отримані дані з огляду літератури послужили подальшим вивченням фармакодинамічної дії крему на основі кори верби білої. Запалення — це типовий патологічний процес, який являє собою складну захисну реакцію організму на вплив шкідливих факторів. Ця реакція, що сформувалася в ході тривалої еволюції, включає комплекс змін у тканинах і судинній системі. Воно є ключовим механізмом, залученим у розвиток багатьох захворювань незалежно від їх походження. Запалення виникає як відповідь живих тканин на ушкодження різного характеру. Для цього процесу характерні складні зміни в мікроциркуляторному руслі, системі крові та сполучній тканині, спрямовані на ізоляцію і усунення шкідливого чинника, а також на відновлення або заміну ушкоджених тканин [32].

Для дослідження протинабрякової дії крему на основі кори верби білої були обрані моделі карагенінового та зимозанового набряків. Ці моделі обрано завдяки їхній інформативності та простоті відтворення. Різні механізми розвитку гострого ексудативного запалення, характерні для цих моделей, дозволяють більш детально вивчити антиексудативні властивості досліджуваних препаратів. Зокрема, у формуванні карагенінового набряку основну роль відіграють простагландини (ПГ), тоді як у випадку зимозанового запалення переважно задіяні лейкотриєни (ЛТ).

3.1. Вивчення протизапальної активності на моделі ексудативного запалення, викликаного карагеніном.

У літературному огляді підтверджено перспективність використання екстракту кори білої верби для корекції запальних та алергічних станів шкіри. Це слугує основою для проведення експериментальних досліджень на моделях запалення з ексудативним механізмом з метою вивчення їхньої протизапальної активності.

Для дослідження протизапальних властивостей в експериментальних умовах найчастіше застосовується модель гострого ексудативного запалення, індукованого каррагеніном, механізм дії якого пов'язаний із простагландінами та калікреїн-кініновою системою. У рамках дослідження було оцінено протизапальну активність нового крему з екстрактом кори верби білої на моделі карагенінового набряку лапи у щурів [31].

Результати, наведені в таблиці 3.1, свідчать, що зниження запалення було протягом перших двох годин (гістамін-кінінова фаза) у групі тварин, яким наносили крем з екстрактом кори білої верби на 4,8% і 5,6% відповідно. У наступній фазі дослідження (3-4 години, фаза простагландинів) спостерігалось подальше зменшення запалення, причому достовірні відмінності зафіксовані на 3-4 годину експерименту. Протизапальна активність крему в ці години становила 16 % і 23% відповідно. На 24 годину ефект препарату знижувався і становив 15%. Препарат порівняння, мазь «Фладекс», також продемонструвала достовірне зниження запалення, найбільша активність якого спостерігалася на 3-й годині (15,5%) і на 4-й годині (21,8%). У перші дві години експерименту статистично значущих змін порівняно з контрольною патологією не виявлено. Препарат порівняння «Вольтарен» проявив виражену протизапальну активність протягом всього експерименту, та в деяких моментах перевищував досліджуваний крем у перші дві години експерименту протизапальна активність була 5,4 % і 6,0 % відповідно. На 3 годину запалення протизапальна активність дорівнювала 17 %, а на 4 годину 23,8%.

Результати дослідження показали, що крем з екстрактом кори верби білої найбільш ефективно діє на 3–4 годині запалення, що відповідає стадії, асоційованій із впливом простагландинів. Порівняльний аналіз продемонстрував, що досліджуваний крем виявив протизапальну активність на карагеніновій моделі, перевершуючи препарат порівняння «Фладекс» у 1,4 рази. Отримані результати підтверджують протизапальну ефективність крему з екстрактом кори верби білої, а також дозволяють оцінити їхню активність у порівнянні з препаратами порівняння.

Таблиця 3.1

Антиексудативна активність крему з екстрактом кори верби білої на моделі карагенінового набряку**n=6, (M±m)**

Умови досліджу		Динаміка розвитку запалення, години					Середнє значення ПЗА, %
		1	2	3	4	24	
Зовнішнє застосування							
КП	ΔV , у.о.	16,9±0,61	19,7±0,72	23,5±1,8	24,3±1,52	8,50±0,25	
Крем з екстрактом кори верби білої	ΔV , у.о.	16,1±0,59	18,6±0,65	19,8±0,81	18,7±0,74*	7,2±0,6	13
	ПА, %	4,8	5,6	16,0	23,0	15,0	
«Фладекс»	ΔV , у.о.	16,3±0,65	18,9±0,63	20,1±0,71	19,0±0,91*	7,70±0,35	9
	ПА, %	3,6	4,0	15,5	21,8	10,0	
«Вольтарен»	ΔV , у.о.	16,0±0,73	18,5±0,90	19,5±0,75*	18,5±0,67*	7,1±0,20*	14
	ПА, %	5,4	6,0	17,0	23,8	16,4	

Примітки:

1. * – рівень статистичної значущості щодо групи ПК,

2. ПА – протизапальна активність,

3. ΔV – величина набряку

4. n – кількість тварин у кожній групі,

 $V_0 - V_k$ – середні дані різниці між набряклою лапою та її вихідним розміром

3.2. Вивчення протизапальної активності на моделі ексудативного запалення, викликаного зимозаном

У дослідженні протизапальних властивостей порід із моделлю карагенінового запалення була використана модель гострого ексудативного запалення лапи, викликаного зимозаном. Це дозволило оцінити вплив крему з екстрактом кори білої верби, а також препаратів порівняння на процеси, пов'язані з лейкотрієнами, які є ключовими медіаторами запалення.

Зимозан, структурний полісахарид, що входить до складу клітинної стінки грибів, стимулює утворення і вивільнення лейкотрієнів, провокуючи локальну гостру запальну реакцію. На ранній стадії запалення інгібітори ліпооксигенази здатні ефективно попереджати розвиток набряку, викликаного зимозаном, тоді як інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) демонструють менш виражений ефект.

Таким чином, лейкотрієни відіграють ключову роль як тригерні медіатори запальної реакції, викликані зимозаном. Використання цієї моделі дозволяє оцінити здатність нових засобів, таких як крем з екстрактом кори білої верби, впливати на лейкотрієновий шлях запалення, що забезпечує додаткове розуміння механізму їхньої протизапальної дії.

Відповідно до даних, що представлені в таблиці 3.1.2., крем на основі кори верби білої продемонстрував виражений протизапальний ефект на моделі гострого зимозанового набряку лапи у щурів. Він зменшував набряк упродовж усього експерименту: на 0,5 години — на 18%, через 1 годину — на 26%, через 2 години — на 33% (максимальний ефект), а через 3 години — на 22% після введення флогогена.

Препарат порівняння «Вольтарен» проявив антиексудативну активність у межах 20–35% ($p < 0,05$) на 0,5–3 годинах, незначно перевищуючи досліджуваний крем. Максимальний ефект «Вольтарена» становив 35% на 2 годині експерименту, що на 2 % більше порівняно з досліджуваним кремом.

Препарат порівняння «Фладекс» також виявив виражену протизапальну активність протягом усього експерименту, максимальний ефект спостерігали

на 2 годину запалення на 29,8 %. Проте поступався досліджуваному крему у 1,1 рази.

Результати свідчать, що протизапальна активність крему з екстрактом кори верби білої значною мірою обумовлена пригніченням медіаторів запалення, зокрема лейкотрієнів, які відіграють ключову роль у запальних і алергічних реакціях. Основним компонентом, що забезпечує цей ефект, є екстракт кори білої верби, яка входить до складу крему.

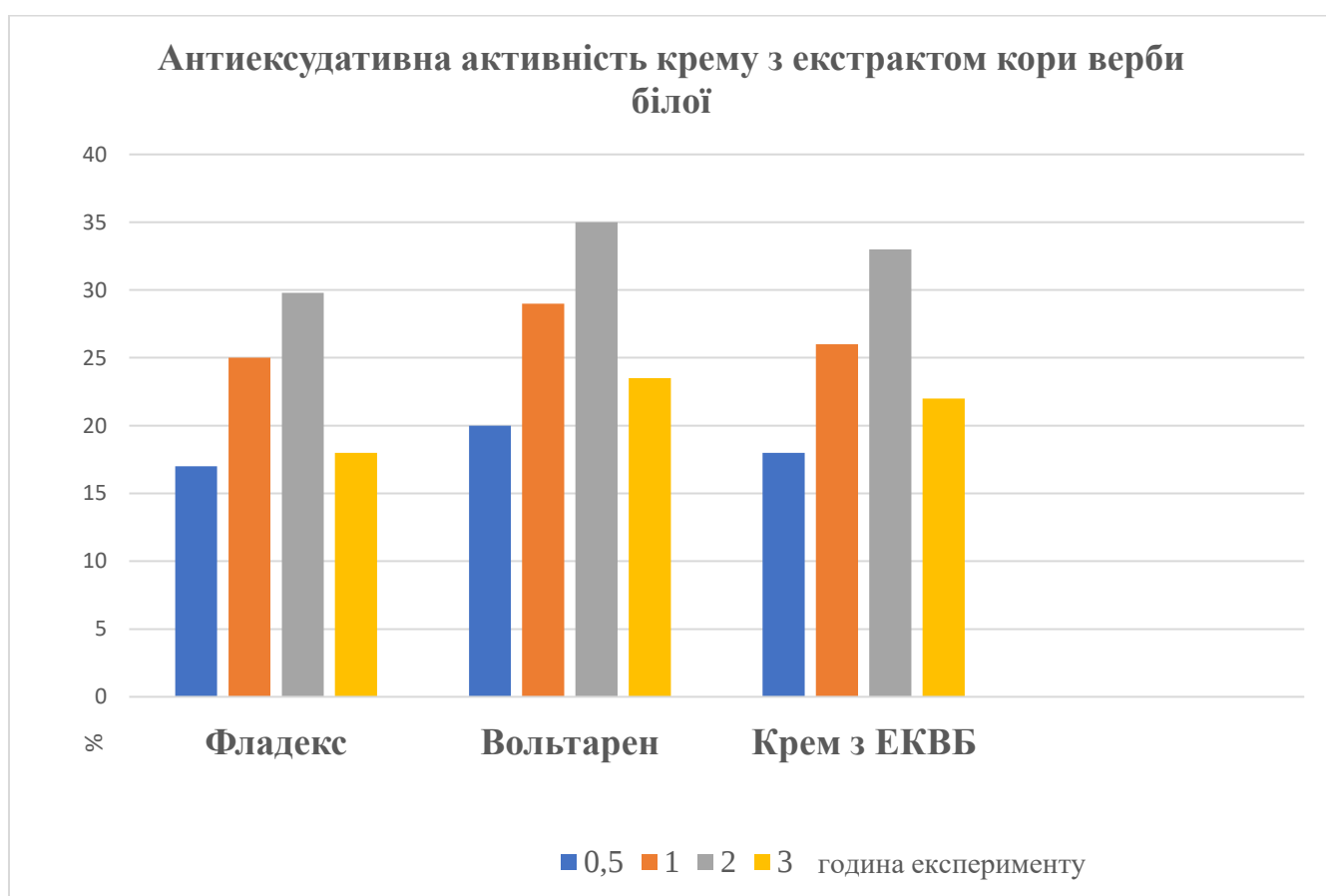


Рис. 3.1 Протизапальна активність на моделі зимозанового набряку у щурів

Таблиця 3.2

**Антиексудативна активність крему з екстрактом кори верби білої на моделі зимозанового набряку у щурів
($M \pm m$, $n=6$)**

Умови досліджу		Години розвитку запалення			
		0,5	1	2	3
КП	ΔV , у.о.	15,6 $\pm$ 2,67	25,3 $\pm$ 1,90	27,5 $\pm$ 2,13	21,17 $\pm$ 1,98
Мазь «Фладекс»	ΔV , у.о.	12,90 $\pm$ 1,00	19,00 $\pm$ 1,80*	19,3 $\pm$ 1,52*	17,30 $\pm$ 1,70
	ПА, %	17	25	29,8	18
«Вольтарен»	ΔV , у.о.	12,50 $\pm$ 1,71	17,9 $\pm$ 1,60*	18,00 $\pm$ 1,93*	16,2 $\pm$ 1,50*
	ПА, %	20	29	35	23,5
Крем з екстрактом кори верби білої	ΔV , у.о.	12,80 $\pm$ 1,00	18,70 $\pm$ 1,70*	18,40 $\pm$ 1,12*	16,5 $\pm$ 1,60
	ПА, %	18	26	33	22

Примітка. * – відмінності, значущі відносно КП, $p < 0,05$;

ΔV – величина набряку;

ПА,% – протизапальна активність порівняно з КП;

n - кількість тварин у кожній групі.

3.3. Вивчення протизапальної активності крему з екстрактом кори верби білої на моделі експериментальної еритеми

Модель ультрафіолетової (УФ) еритеми використовується для вивчення протизапальних властивостей речовин. Її суть полягає у викликанні контрольованого запального процесу на шкірі внаслідок дії УФ-випромінювання. УФ опромінення провокує розвиток запальної реакції у шкірі, що супроводжується активацією медіаторів запалення. Це процес відіграє важливу роль у патогенезі еритеми.

Основними медіаторами запалення при УФ – еритемі: *гістамін*, який виділяється тучними клітинами у відповідь на УФ-ушкодження, що сприяє судинній реакції (почервоніння і свербіж); *цитокіни* (Інтерлейкін-1 β та інтерлейкін-6), що стимулюють запальну реакцію, залучаючи імунні клітини до ушкодженої ділянки; *простагландини* - сприяють розширенню судин, що викликає почервоніння (еритему). Активуються шляхом стимуляції ферменту циклооксигенази-2 (COX-2), який є ключовим у синтезі простагландинів після УФ-опромінення. Активація медіаторів запалення розширення судин і збільшення їхньої проникності призводять до набряку та почервоніння. Порушення бар'єрної функції шкіри призводить до пошкодження тканин і запуск регенеративних механізмів.

Вивчення впливу УФ-еритеми на медіатори запалення дозволяє оцінювати ефективність протизапальних засобів, спрямованих на блокування цих шляхів. Тому, наступним етапом нашого дослідження було вивчення фотопротекторної дії крему з екстрактом кори білої верби на моделі гострого фотодинамічного запалення шкіри у щурів.

Дослідження показали, що фотодинамічне запалення шкіри розвивалося поступово. У групі контрольної патології (КП) пік запальної реакції спостерігався на другу добу після опромінення. Запалення проявлялося у вигляді набряку тканин, гіперемії, появи геморагій, геморагічних кірок і виразок. Повне відновлення шкірного покриву в групі відбулося на 7-му добу після опромінення.

У групі тварин, яким наносили крем на основі кори білої верби з 2 по 7 добу експерименту сприяло значному зменшенню інтенсивності фотодинамічного запалення шкіри у тварин, що виражалося у зниженні набрякості, гіперемії та товщини шкірної складки в порівнянні з групою КП. Результати представлені в таблицях 3.3, 3.4.

На 2 добу після опромінення інтенсивність шкірних ушкоджень зменшилася на 74 % у групах досліджуваного крему та препарату порівняння мазі «Бепантен» порівняно з групою контрольної патології. У групі препарату порівняння мазь «Фладекс» протизапальна активність склала 50%.

На 3 та 4 добу експерименту спостерігали збільшення протизапальних властивостей досліджуваних препаратів, активність крему з екстрактом кори верби білої склала 78% та 79 % відповідно, у групі препарату порівняння мазі «Бепантен» спостерігали аналогічну протизапальну активність як і в групі досліджуваного крему. Зменшення інтенсивності запальної реакції супроводжувалося подальшим зниженням товщини шкірної складки у порівнянні з групою контрольної патології.

Слід зазначити, що у групі тварин референс препарату – мазі «Фладекс», фотодинамічна травма також була менш вираженою, ніж у групі контрольної патології на 3 добу – 65% і 4 добу – 71%. Однак за ефективністю поступався за протизапальними властивостями крему з екстрактом кори верби білої та препарату порівняння мазі «Бепантен» протягом всього часу спостереження.

На 7 добу після УФ-опромінення, спостерігали повну відсутність запальної реакції у групах тварин, яким наносили досліджуваний крем та мазь «Бепантен», а у групі референс-препарату мазі «Фладекс» спостерігали залишки запальної реакції, що свідчить про переваги досліджуваного крему перед референс – препаратом на 7-14 добу експерименту.

Отримані результати, щодо досліджуваного крему з екстрактом кори верби білої підтверджуються і даними літератури оскільки кора верби, впливає на розвиток запальної реакції та діє як протизапальний агент за рахунок саліцилатів та дубильних речовин, які застосовуються зовнішньо

наприклад проти сонячних опіків, утворюючи на ураженій шкірі тонку плівку, що захищає розташовані під ними тканини і нервові закінчення від зовнішніх подразнень, що і забезпечує вищі лікувальні властивості на моделі фотодинамічного УФ-індукованого ураження шкіри у щурів.

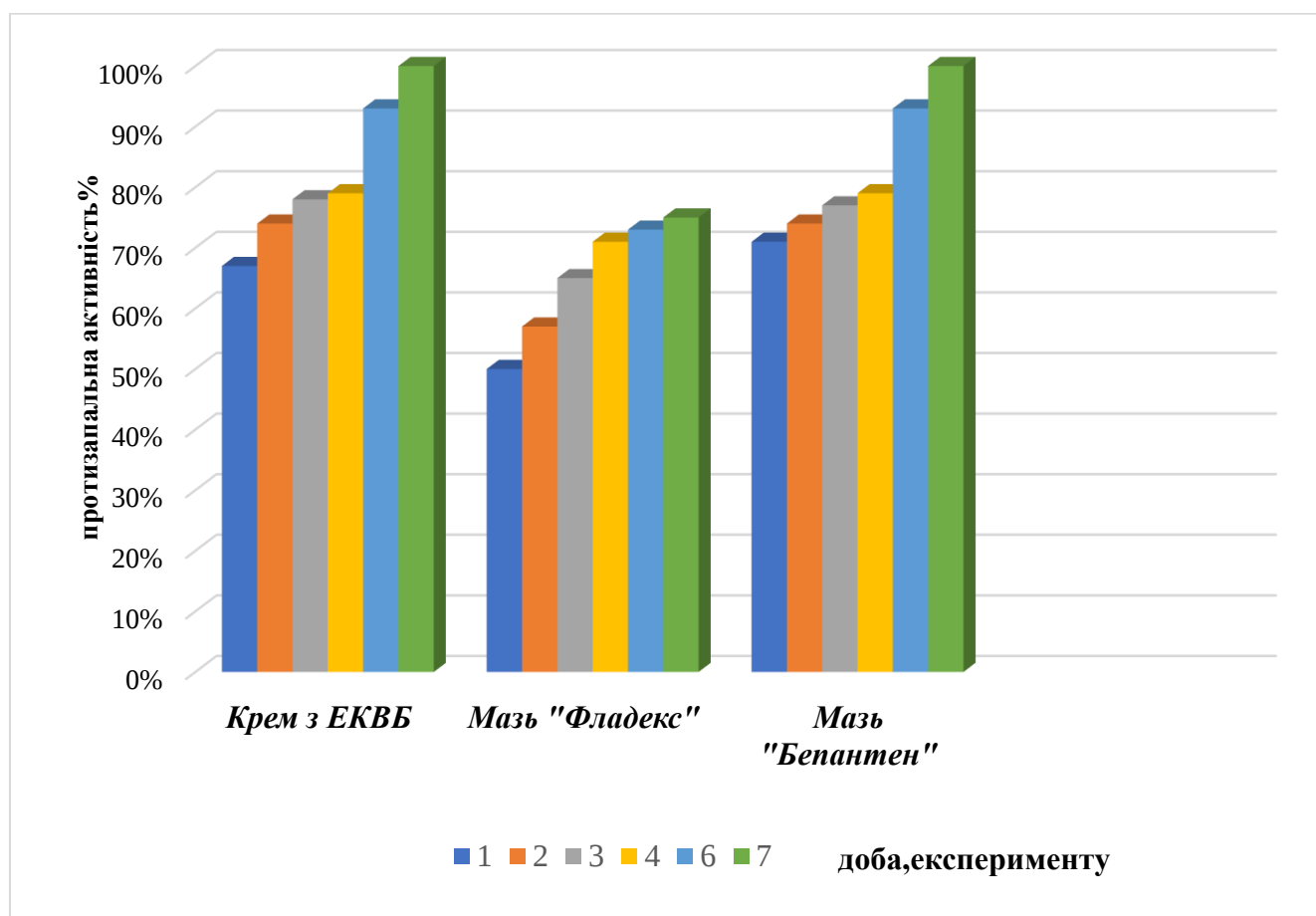


Рис. 3.2 Протизапальна активність на моделі УФ - еритеми у щурів

Таблиця 3.3

**Інтенсивність запальної реакції шкіри у щурів на моделі гострого фотодинамічного запалення, бали
($M \pm m$, n=6)**

Група	Період спостереження, доба					
	1	2	3	4	6	7
КП	1,000 $\pm$ 0,058	3,500 $\pm$ 0,052	3,500 $\pm$ 0,052	3,330 $\pm$ 0,059	3,000 $\pm$ 0,037	1,330 $\pm$ 0,056
Крем з екстрактом кори верби білої	0,300 $\pm$ 0,043*	0,920 $\pm$ 0,090*	0,780 $\pm$ 0,042*	0,700 $\pm$ 0,047*	0,220 $\pm$ 0,012*	0,000 $\pm$ 0,000*
	67%	74%	78%	79%	93%	100%
Мазь «Фладекс»	0,500 $\pm$ 0,039*	1,500 $\pm$ 0,050*	1,200 $\pm$ 0,042*	0,950 $\pm$ 0,073*	0,810 $\pm$ 0,046*	0,330 $\pm$ 0,013*
	50 %	57%	65%	71%	73%	75%
Мазь «Бепантен»	0,290 $\pm$ 0,030*	0,910 $\pm$ 0,081*	0,790 $\pm$ 0,053*	0,700 $\pm$ 0,028*	0,210 $\pm$ 0,010*	0,000 $\pm$ 0,000*
	71%	74%	77%	79%	93%	100%

Примітки:

1. * – значення достовірні відносно групи контрольної патології, $p < 0,05$;
2. n – кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 3.4

Товщина шкіряної складки у щурів на моделі гострого фотодинамічного запалення шкіри, мм
($M \pm m$, n=6)

Група	Період спостереження, доба					
	Вихідні дані	1	2	3	7	14
КП	2,070±0,030	2,270±0,045	2,750±0,079	2,790±0,062	2,570±0,075	2,200±0,068
Крем з екстрактом кори верби білої	1,850±0,040	1,970±0,032	2,000±0,036*	1,910±0,058*	1,870±0,058*	1,860±0,043
Мазь «Фладекс»	2,040±0,038	2,200±0,026	2,300±0,037*	2,350±0,037*	2,000±0,036*	1,900±0,058*
Крем «Бепантен»	1,750±0,058*	1,950±0,047*	2,000±0,036*	1,890±0,047*	1,850±0,037*	1,800±0,018*

Примітки:

1. * – значення достовірні відносно групи контрольної патології , $p < 0,05$;
2. n – кількість тварин у кожній групі.

3.4. Вивчення протизапальної активності крему на моделі термічного запалення у мишей

Рана — це механічне пошкодження тканин, яке супроводжується порушенням цілісності шкірного покриву чи слизових оболонок. Усі рани, за винятком асептичних операційних, уже в момент утворення забруднюються мікроорганізмами. Залежно від рівня інфікування рани поділяють на асептичні, свіжоінфіковані та гнійні.

За складністю ушкодження розрізняють:

- Прості рани: ураження лише шкіри, підшкірної клітковини та м'язів.
- Складні рани: пошкодження внутрішніх органів, кісток, магістральних

судин або нервових структур.

У відповідь на будь-яке пошкодження розвивається рановий процес — складний комплекс місцевих та загальних реакцій організму на травмування тканин і проникнення інфекції.

Згідно з сучасними уявленнями, рановий процес умовно поділяється на три фази:

✓ Фаза запалення — початковий етап, що включає очищення рани від мікроорганізмів і пошкоджених тканин.

✓ Фаза регенерації — активізація процесів загоєння та формування нових тканин.

✓ Фаза організації рубця та епітелізації — завершальний етап, коли утворюється рубець і відновлюється шкірний покрив.

Ці етапи є основою для оцінки стану рани та вибору лікувальної тактики.

Відомо, що будь який рановий процес розпочинається з запалення, тому важливо щоб лікарський засіб який назначають для лікування ран мав і протизапальну дію. В зв'язку з цим наступним етапом нашого дослідження було вивчення протизапальної і репаративної активності крему з екстрактом кори верби білої і препарату порівняння мазі «Бепантен», яку застосовують для лікування опіків та загоєння ран [3]. Результати фармакологічного вивчення впливу крему з екстрактом кори верби білої та референс —

препарату мазі «Бепантен» на перебіг термічного запалення лап у мишей наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5.

Протизапальна активність крему з екстрактом кори верби білої на моделі термічного запалення лапи у мишей, (n=6)

Група	Показники	
	Середня різниця в масі набряклої та ненабряклої лапи, г	Протизапальна активність, %
Контрольна патологія	62,24±3,12	-
Крем з екстрактом кори верби білої	35,63±2,40*	42,80
Мазь «Бепантен»	36,57±3,15*	41,20

Примітки:

* – значення достовірні відносно групи контрольної патології, $p < 0,05$;

Дані дослідження показали, що різниця в масі набряклої та ненабряклої лапи в досліджуваних групах тварин, яких лікували препаратами, достовірно відрізняється от показника в групі контрольної патології, що свідчить про протизапальні і репаративні властивості. Притому виразність протизапальної і репаративної дії крему з екстрактом кори верби білої складає 42,8%, в той час мазь «Бепантен» виявляє протизапальну і репаративну активність, о дорівнює 41,2%. Отримані дані свідчать про перевагу крему з екстрактом кори верби білої перед референс-препаратом мазю «Бепантен». Відповідно досліджуваний крем в 1,03 рази перевищує мазь «Бепантен» та проявляє терапевтичний ефект на моделі термічного запалення лапи у мишей.

Висновки до розділу 3

На підставі експериментальних даних крем на основі екстракту кори верби білої проявив виражені протизапальні властивості. Показано, що досліджуваний крем впливає на 3-4 годину запалення, що відповідає стадії, асоційованій із впливом простагландинів. Порівняльний аналіз продемонстрував, що досліджуваний крем виявив протизапальну активність на карагеніновій моделі, перевершуючи препарат порівняння «Фладекс» у 1,4 рази.

На моделі гострого зимозанового набряку лапи у щурів крем на основі кори верби білої продемонстрував виражений протизапальний ефект. Він зменшував набряк упродовж усього експерименту, зокрема дією на лейкотрієни, які відіграють ключову роль у запальних і алергічних реакціях.

На моделі фотодинамічної УФ-еритеми у щурів, показало що, досліджуваний крем на основі кори верби білої виявив виразну протизапальну активність.

На моделі термічного запалення лапи у мишей досліджуваний крем в 1,03 рази перевищував препарат порівняння та проявляє виразний терапевтичний ефект.

ВИСНОВКИ

Аналіз літературних даних показав, що запальні захворювання шкіри є актуальною і важливою проблемою та потребує удосконалення фармакотерапії шляхом створення та вивчення фармакологічних властивостей нових безпечних фітопрепаратів. Перспективною в цьому напрямку є верба біла, яка володіє протизапальними, анальгезуючими та жарознижувальними властивостями.

За результатами отриманих даних крем на основі екстракту кори верби білої проявив виражені протизапальні властивості впливав на 3-4 годину запалення. Та на карагеніновій моделі порівняльний аналіз препаратів продемонстрував, що досліджуваний крем виявив протизапальну активність, перевершуючи препарат порівняння «Фладекс», проте поступався референс препарату мазі «Бепантен».

На моделі гострого зимозанового набряку лапи у щурів крем на основі кори верби білої також продемонстрував виражений протизапальний ефект та зменшував набряк упродовж усього експерименту.

За результатами фотодинамічної УФ-еритеми у щурів, показало що, досліджуваний крем на основі кори верби білої виявив виразну протизапальну активність.

Встановлено виразний терапевтичний ефект на моделі термічного запалення лапи у мишей.

Отже, отримані дані підтверджують перспективність досліджуваного крему на основі кори верби білої для створення вітчизняного лікарського засобу при запальних захворюваннях шкіри.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вронська Л. В., Демид А. Є. Хроматографічні профілі флавоноїдів і гідроксикоричних кислот вітчизняних зразків лікарської рослинної сировини листя шовковиці білої. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 2. С. 5-15.
2. Гладких Ф. В. Протизапальні властивості диклофенаку натрію на тлі комбінованого застосування з кріоконсервованим екстрактом плаценти в експерименті. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. 2021. № 31(4). С. 364-377.
3. Глущенко О. М., Полова Ж. М. Аналіз ринку м'яких лікарських засобів, що сприяють загоєнню ран. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 4 С. 51–56.
4. Державна фармакопея України / ДП «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
5. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
6. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
7. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/> (дата звернення: 13.10.2023).
8. Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань : навч. посіб. для студентів мед. та фармацевт. вузів/ Н. П. Половко та ін. ; за ред. Н. П. Половко. Харків : НФаУ, 2017. 97 с.
9. Єрмоленко Т., Файзуллін О., Дорошенко О. Топічні глюкокортикоїди в дерматологічній практиці: проблема ефективності та

безпеки. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2023. Т. 92, № 1. С. 51-59.
DOI:10.35339/ekm.2023.92.1.ifd

10. Запалення шкіри : монографія / за ред. В. А. Бочарова та ін. Запоріжжя : Просвіта, 2011. 280 с.

11. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Вивчення впливу природи мазевої основи на антимікробну активність м'якої лікарської форми. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 верес. 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 89–90.

12. Калюжна Л. Д., Бардова К. О. Необхідність спеціального догляду за шкірою пацієнтів із симптомокомплексом чутливої шкіри обличчя. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2014. № 1 (52). С. 78–82.

13. Компендіум 2019 – лікарські препарати / за ред. В. М. Коваленка. Київ : МОРІОН, 2019. 2480 с.

14. Лікарські засоби. Каталог. URL: <https://liki24.com/uk/p/myaty-perechnoj-listya-listya-50-g-pachka-svnutr-paketom-lektravy-chao/> (дата звернення: 12.09.2023).

15. Лікарські рослини. URL: https://uk.wikipedia.org/wiki/Лікарські_рослини (дата звернення: 15.09.2023).

16. Лікарські трави. URL: <https://liktravy.ua/products/herbs/> (дата звернення: 22.09.2023).

17. Підгайна В. В., Малоштан Л. М., Гладух Є. В., та ін. Фотопротекторна дія крему «Саліцинк» на моделі фотодинамічного запалення у щурів. *Клінічна фармація*. 2020. Т. 24, № 1. С. 14-9. doi: 10.24959/cphj.20.1513

18. Підгайна В. В., Малоштан Л. М., Кухтенко О. С. Експериментальне обґрунтування складу діючих речовин крему для лікування алергічних дерматитів. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 1. С. 24-29.
DOI:<https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.1.13911>

19. Постой В. В., Кошова О. Ю., Вишневська Л. І. Протизапальна активність комбінованого гелю на основі рослинних компонентів на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 48–54.
20. Ріта Арусханян. Вивчення протизапальних властивостей густого екстракту коренів лопуха великого: кваліфікаційна робота. Харків, 2022. – С.72.
21. Черних В. В., Шебеко С. К., Зупанець К. О. Протизапальні властивості стандартизованої рослинної композиції ВНО 2103 у щурів з флогогеніндукованим набряком стопи *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. Т. 16, № 1. С. 57-66.
22. Aleman R. S., Marcia J., Duque-Soto C., Lozano-Sánchez J. Effect of Microwave and Ultrasound-Assisted Extraction on the Phytochemical and In Vitro Biological Properties of Willow (*Salix alba*) Bark Aqueous and Ethanolic Extracts. *Plants*. 2023. Vol. 12(13). P. 2533.
23. Bioactive Phenolic Compounds From White Willow (*Salix alba*) Bark, Leaves And Branches. U.P.B. / M. Neagu et al. *Sci. Bull., Series B*. 2021.Vol. 83(3). P. 41-50
24. Chaachouay N., Zidane L. Plant Derived Natural Products: A Source for Drug Discovery and Development. *Drugs and Drug Candidates*. 2024. Vol. 3, № 1. P. 184–207.
25. Chemical Profile and Biological Effects of an Herbal Mixture for the Development of an Oil-in-Water Cream / D. Safta et al. *Plants (Basel)*. 2023. Vol. 5, № 12(2). P. 248.
26. Dzobo K. The Role of Natural Products as Sources of Therapeutic Agents for Innovative Drug Discovery. *Comprehensive Pharmacology*. 2022. P. 408–422. DOI: 10.1016/b978-0-12-820472-6.00041-4.
27. Guo Z. The modification of natural products for medical use. *Acta Pharm Sin B*. 2017. Vol. 7, № 2. P. 119–136.

28. Harding C. R. The stratum corneum: structure and function in health and disease. *Dermatol.* 2004. Vol. 17(1). P. 6–15. DOI: 10.1111/j.1396-0296.2004.04s1001.x
29. Identification and accumulation of phenolic compounds in the leaves and bark of *Salix alba* (L.) and their biological potential / E. Piątczak et al. *Biomolecules.* 2020. Vol. 29, № 10(10). P. 1391.
30. Investigating the burden of disease dimensions (time-dependent, developmental, physical, social and emotional) among family caregivers with COVID-19 patients in Iran / H. Sheikhbardsiri et al. *BMC Prim Care.* 2022. Vol. 23. P. 165.
31. Maloshtan L. M., Artemova K. O., Borodina N. V., Kukhtenko A. S. Study of pharmacological activity of dry extract of Sakhalin willow shoots against the background of experimental thrombophlebitis. *Science Rise: Pharmaceutical Science.* 2023. № 4(44). P. 97-103. DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286723
32. Molavi-Taleghani Y., Ebrahimpour H., Sheikhbardsiri H. A proactive risk assessment through healthcare failure mode and effect analysis in pediatric surgery department. *J Compr Pediatr.* 2020 Vol. 11. P. e56008.
33. Nikitina O., Robak A., Tsyba D. Innovative approaches to the use of medicinal plants in modern pharmacy. *Technologies and Engineering.* 2024. № 3. P. 110–126. DOI: 10.30857/2786-5371.2024.3.9
34. Oprea O., Bordei N., Bacalum M., Badea N. Azelaic acid-willow bark extract-panthenol – Loaded lipid nanocarriers improve the hydration effect and antioxidant action of cosmetic formulations. *Industrial Crops and Products.* 2020. Vol. 154. P. 112658. DOI: 10.1016/j.indcrop.2020.112658.
35. Popova T., Kukhtenko H., Bevz N., Kukhtenko O. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2021. Vol. 3(31). P.11–18.
36. Postoy V. V., Mykhailyk D. J. Biologically active substances of Willow bark in treatment of inflammatory processes in joints. *Topical issues of new drugs*

development : Abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists And Students, Kharkiv, 18-20 April 2018. Kharkiv : NUPh, 2018. P. 178.

37. Salix alba-White Willow. URL: http://bioweb.uwlax.edu/bio203/2011/girard_stev/habitat.htm. (Date of access: 02.04.2024).

38. Shendure J., Findlay G. M., Snyder M. W. Genomic Medicine-Progress, Pitfalls, and Promise. *Cell*. 2019. Vol. 177, № 1. P. 45–57.

39. Smith J. D., Johnson A. B. The anti-inflammatory properties of willow bark extract. *Journal of Herbal Medicine*. 2020. Vol. 15. P. 100234

ДОДАТКИ

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КРЕМУ З ЕКСТРАКТОМ КОРИ ВЕРБИ БІЛОЇ

Хусанбоєв Файоз, Підгайна В.В., Цеменко К.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Актуальною проблемою сучасної медицини залишається фармакотерапія запального процесу. Основною групою препаратів, що використовуються для лікування запального процесу, є нестероїдні протизапальні засоби. Проте, не зважаючи на доведену ефективність, ця група препаратів має багато побічних ефектів та не дозволяє їх тривале використання. Тому останнім часом дедалі більше уваги приділяється препаратам рослинного походження. Особливу увагу привертають препарати на основі кори верби білої, що за даними літератури мають широкий спектр біологічної дії та виявляють протизапальну, протисвербіжну та анагетичну активність і є перспективними для лікування захворювань шкіри. Відомо, що до складу екстракту кори верби білої входять саліцилати, дубильні речовини, фенологікозиди, антоціани, що виявляють протизапальні властивості, усувають свербіж, поліпшують стан шкіри.

Мета дослідження. Вивчення протизапальної дії крему на основі кори верби білої на моделі гострого фотодинамічного запалення шкіри у шурів.

Матеріали і методи дослідження. Як об'єкт дослідження використовували крем на основі кори верби білої. Експериментальних шурів було розділено на 3 групи по 6 у кожній групі. Фотодинамічне запалення шкіри у тварин викликали за допомогою опромінювача з ртутно-кварцовою лампою.

123

Протизапальну активність досліджуваних препаратів оцінювали протягом 7 діб за товщиною шкірної складки.

Результати дослідження. Результати дослідження довели, що запалення шкіри розвивалося поступово та досягло максимальної інтенсивності на 3 день після опромінення в групі контрольної патології. Відновлення шкірного покриву спостерігали на 10 день, відповідно до показників запальної реакції. Запалення шкіри характеризувалося набряком тканин, гіперемією, геморагіями та розвитком геморагічних кірок з виразками.

У групі тварин, яких лікували кремом з вербою білою, на 3 день експерименту спостерігали зменшення набряку та гіперемії, а також зниження товщини шкірної складки. Протизапальний ефект крему виявився за рахунок саліцилатів, які містить кора верби білої, що підтверджується даними літератури.

Висновок. Дослідження свідчать, що крем на основі кори верби білої має виразні протизапальні властивості, що знижують інтенсивність гострого фотодинамічного запалення та є перспективним для подальших фармакологічних досліджень.

ВПЛИВ КОРИ ВЕРБИ БІЛОЇ НА ІНДУКОВАНЕ ЗАПАЛЕННЯ У ЩУРІВ

Хусанбоев Ф.

Науковий керівник: Підгайна В. В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Valentina.pidgaina@gmail.com

Вступ. Кора верби білої (*Salix alba*) має давню історію використання в народній медицині як природний засіб для лікування запальних процесів. Завдяки своєму складу, вона залишається актуальним природним компонентом у фармакології, зокрема у створенні протизапальних препаратів. Наукові дослідження підтверджують її ефективність, а сучасна тенденція до пошуку натуральних альтернатив синтетичним лікам підвищує інтерес до цього рослинного засобу. Основними БАР кореня верби білої є саліцилати, проте крім саліцину, кора верби містить: флавоноїди (антиоксиданти), танінові сполуки (мають антисептичну дію), фенольні кислоти. Завдяки такому складу, кора верби проявляє протизапальну, жарознижувальну, знеболювальну та антимікробну дію. У клінічних дослідженнях кора верби білої виявила себе як ефективний засіб у лікуванні: ревматичних захворювань (артрит, остеоартроз); м'язового болю; запальних процесів шкіри; лихоманки та застудних захворювань.

Мета дослідження. Саме тому метою нашого дослідження було вивчення протизапальної активності крему з кори верби білої.

Матеріали та методи. Запалення було викликане 1% розчином карагеніну субплантарним введенням у задню лапу щурів та спостерігали за розвитком набряку протягом 5 годин. Досліджувані м'які лікарські форми наносили за 1 годину до введення та після введення карагеніну тонким шаром.

Результати дослідження свідчать, що в групі, яка використовувала крем на основі кори верби білої, запалення суттєво зменшувалося вже на 4-й годині спостереження, а середній показник протизапальної активності становив 12 %. У випадку застосування препарату порівняння, спостерігалось пригнічення розвитку запалення. Найвищу активність цього крему також зафіксовано на 4-й годині, а середній показник протизапальної активності склав 11 %. У групі контрольної патології після введення флогогенного агенту запалення починало розвиватися через 1 годину та продовжувало зростати протягом усього експерименту.

Висновки. Дослідження свідчать, що крем на основі кори верби білої проявив виразну активність на моделі карагенінового запалення у щурів, яке характеризується участю медіаторів запалення, таких як простагландини та кінінова система.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ

СЕРТИФІКАТ № ФЛКФ / 2024 - 130

Цим засвідчується, що

Хусанбоєв Файоз

взяв (ла) участь у семінарі

«Актуальні питання доклінічних досліджень, клінічної фармакології та
клінічної фармації» (у двох частинах) в рамках

**Міжнародної науково-практичної конференції «Експериментальна та
клінічна фармакологія», присвяченій 100-річчю кафедри фармакології НФаУ**
Загальна тривалість 15 годин (0,5 кредиту ECTS)

Набуті компетенції:

- Здатність інтегрувати знання та вирішувати складні проблеми медицини, фармації та клінічної фармації в широкому або міждисциплінарному контексті.
- Здатність чітко та однозначно доносити власні знання, висновки та аргументи в галузі фармації та клінічної фармації до спеціалістів та неспеціалістів, зокрема до осіб, які навчаються.

Досягнуті результати навчання:

- Застосування спеціалізованих концептуальних знань у галузі фармації, медицини та суміжних галузях з урахуванням сучасних наукових досягнень.
- Набуття спеціальних знань, умінь і навичок для вирішення професійних проблем і завдань, у тому числі з метою подальшого розвитку знань і процедур у галузі медицини, фармації та клінічної фармації.

В.о. ректора Національного фармацевтичного університету

Проректор з науково-педагогічної роботи

Завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації



Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

Сергій ШТРИГОЛЬ

Конференція зареєстрована Українським інститутом науково-технічної експертизи та інформації (свідоцтво № 611 від 11 грудня 2023 р.).

23-24 жовтня 2024 року



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

Цим засвідчується, що

Хусанбоєв Ф.

**Науковий керівник:
Підгайна В. В.**

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

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

СЕРТИФІКАТ

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

10-11 грудня 2024 р.
м. Харків,
Україна