

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ЗБОРУ
АНТИМУТАГЕННОЇ ДІЇ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм20 (5,5з)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньо-професійної програми Фармація
Руслан ОГАНОВ

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри аптечної технології ліків, к.фарм.н. , доцент
Михайло МАРЧЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти
кафедри промислової технології ліків та косметичних
засобів, к.фарм.н., доцент
Євген БЕЗРУКАВИЙ

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробленню складу рослинного збору антимуутагенної дії . Робота містить : вступ , огляд літератури , експериментальна частина , загальні висновки , перелік використаних джерел, додатки , викладена на 50 сторінках, включає 8 таблиць, 1 рисунок та 30 джерел літератури .

Ключові слова: збір, лікарська рослинна сировина, квітки календули лікарської, коріння кульбаби лікарської, листя кропиви дводомної, трава хвоща польового, насіння льону посівного.

ANOTATION

The qualification work is devoted to the development of the composition of the herbal collection of antimutagenic action. The work contains: introduction, literature review, experimental part, general conclusions, list of sources used, appendices, presented on 50 pages, includes 8 tables, 1 figure and 30 sources of literature.

Keywords: collection, medicinal plant raw materials, calendula flowers, dandelion roots, stinging nettle leaves, horsetail herb, flax seeds.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ПРОБЛЕМА МУТАГЕНЕЗУ І ПЕРЕДУМОВИ ДЛЯ ОТРИМАННЯ АНТИМУТАГЕННИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	8
1.1. Проблема забруднення навколишнього середовища мутагенами та корекція мутагенної дії.....	8
1.2 Сучасні антимутагени синтетичного походження	19
1.3 Перспективні антимутагени природного походження.....	22
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	27
РОЗДІЛ 2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	28
2.1 Характеристика об'єктів дослідження	28
2.2 Методи дослідження.....	29
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	34
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ЛІКУВАЛЬНОЇ РОСЛИННОЇ ЗБОРААНТИМУТАГЕННОЇ ДІЇ	35
3.1 Обґрунтування компонентного складу збору	35
3.2 Розробка варіантів пропису збору та технології.....	39
ВИСНОВКИ ДО 3 РОЗДІЛУ	44
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	46
Додатки.....	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт

БАР - біологічно активна речовина

ДФУ - Державна фармакопея України

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛПЗ - лікувально-профілактичний засіб

ЛРС - лікарська рослинна сировина

МОЗ – Міністерство Охорони Здоров'я

НД - нормативна документація

НФаУ - Національний фармацевтичний університет

ВСТУП

Актуальність проблеми. Одним із найважливіших завдань сучасної медицини є профілактика та корекція наслідків забруднення навколишнього середовища для людини. Ця проблема, окрім зростання природного фону радіації, знаходиться в тісному зв'язку з постійним надходженням у навколишнє середовище відходів промислових виробництв та застосовуваних у сільському господарстві хімікатів. Зазначене завдання належить до важливих також у зв'язку з розширенням арсеналу хімічних сполук у промисловості, побуті, медицині та наукових дослідженнях [3,8,9].

З особливою гостротою ця проблема виникає і зараз у період війни Росії проти України коли йде масована атака на наші ТЕЦ, ТЕС , ГЕС , газові родовища, постійна загроза ядерного удару, атака на хімічні виробництва та загроза підриву або зупинки ЗАЕС, коли навколишнє середовище та людська спільнота відчують на собі дію найсильнішого мутагенного пресу.

Слід зазначити, що вираженою мутагенною дією на організм людини володіють і деякі препарати і вакцини, що широко використовуються в медичній практиці (діоксидин, вінкрістин, циклофосфамід, тетрациклін, нірдазол , піпемідієва кислота, паротитна і туляремійна вакцини, і вакцинний). [24].

Всі згадані та інші фактори ризику впливають на генетичний апарат, який відповідає за точність відтворення властивостей та ознак у поколіннях, а також за виконання ролі регулятора всіх процесів, що протікають в організмі. Як наслідок дії мутагенів - ескалація мутацій, вроджених каліцтв, злоякісних новоутворень.

Оскільки виключити контакт людини з мутагенними факторами практично неможливо, важливого значення набуває пошук природних антимутагенів, здатних запобігти генотоксичній дії зовнішньосередовищних факторів. З цієї точки зору інтерес представляють лікарські рослини, використання яких значно зросло останніми роками. І це не випадково, оскільки для біологічно активних речовин, які у рослинах, характерні низька

токсичність і алергогенність, комплексний вплив на організм, можливість тривалого застосування без побічних ефектів [2,16].

Окремі приклади впливу рослинних біологічно активних комплексів на мутаційний процес демонструють перспективи подібних досліджень [15].

Тому пошук коректорів мутагенних ефектів незамінних ксенобіотиків із рослин як профілактичні засоби захисту генетичних структур людини від мутагенних впливів є актуальним завданням.

Мета кваліфікаційної роботи полягає в оцінці антимутагенної активності різних представників флори України та створенню науково - обґрунтованого пропису лікарського рослинного збору, який має антимутагенну дію.

Для реалізації поставленої мети необхідно вирішити такі **завдання**:

- науково обґрунтувати компонентний склад антимутагенного збору;
- провести фармакотехнологічне дослідження збору та розробити його технологію;
- запропонувати раціональну технологію виготовлення збору
- провести технологічні дослідження лікарського збору

Предмет дослідження. Органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні дослідження ЛРС.

Об'єкти дослідження. Об'єктом дослідження є лікарська рослинна сировина та виготовлений на її основі збір.

Методи дослідження. Інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні.

Апробація результатів дослідження та публікації. Матеріали кваліфікаційної роботи використані при написанні тез, які були опубліковані в науковій збірці на науково-практичній конференції з міжнародною участю.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 3-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел та додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 50 сторінках. Роботу

ілюстровано 8 таблицями, 1 рисунком. Список літератури містить 30 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМА МУТАГЕНЕЗУ І ПЕРЕДУМОВИ ДЛЯ ОТРИМАННЯ АНТИМУТАГЕННИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Проблема забруднення навколишнього середовища мутагенами та корекція мутагенної дії

Результати експериментальних та епідеміологічних спостережень останніх років переконують у тому, що саме індукованим мутаціям належить головна роль у збільшенні спадкової, вродженої та онкологічної патології [3,4,5,7,12,18].

Мутагенез, особливо в сучасних умовах інтенсивного антропогенного забруднення біосфери, становить явну загрозу для генетичного гомеостазу, життєздатності та нормального функціонування біосистем як на організмовому, так і на рівнях популяції.

Контроль за розповсюдженням мутагенів та заходи щодо обмеження контакту з ними — давно усвідомлена необхідність, проте, мутагенні фактори різної природи широко поширені серед існування людини. Найбільш радикальним заходом, що оптимізує мутаційний процес, є вилучення або нормування мутагенів у навколишньому середовищі. Разом про те, повністю виключити контакт із низкою мутагенів неможливо з медичних чи економічних міркувань [3,5,14]. Іншим підходом можливо застосування спеціальних засобів захисту - антимутагенів.

Промисловість — не єдине джерело мутагенів. Вони можуть утворюватися і під час приготування їжі т.к. зустрічаються у складі харчових рослин; при використанні незамінних лікарських засобів.

У вигляді активних форм кисню, переокислених ліпідів, внаслідок дії стресу мутагени виникають у організмі людини [4,7,12].

З виявленням дедалі більшої кількості мутагенів з'явилися спроби їх класифікувати: так виділили 3 основні групи мутагенів: фізичні, такі як альфа, гамма, рентгенівські промені, ультрафіолетові промені; інфекційні: вірус

поліомієліту, кору, віспи, паротит, та хімічні, що є найбільш поширеною групою (до них віднесені азотистий іприт, ацетальдегід, білульфон, діоксидин, вінбластин, нірдазол, етідіум бромід та деякі інші). До групи хімічних мутагенів також відносять промислові мутагени, перелічені у таблиці 1.

З вищесказаного, можна стверджувати, що мутагенні на людини практично неминучі, що надає актуальність пошуку шляхів профілактики мутагенезу з урахуванням застосування природних, нешкідливих сполук.

Явище антимутагенезу вперше встановлено у 1952-1959 рр., коли було показано здатність пуринових нуклеотидів ефективно знижувати рівні спонтанного та індукованого мутування в експериментах на *E. Coli* [5].

Базою, що визначає подальші напрямки пошуку антимутагенів, стали уявлення про те, що виникнення мутацій - складний багатоетапний процес, складовими якого є надходження, розподіл, перетворення та виведення генетично активного агента, його накопичення в області клітини та молекули-мішені, взаємодія з ДНК та вплив на репараційні та репліка. Вважалося, що вплив на будь-який із перерахованих етапів становлення мутацій може інактивувати дію мутагену. Такий підхід виявився цілком плідним, і до цього часу антимутагенні властивості виявлені у кількох десятків природних та синтетичних сполук: вітамінів, амінокислот, природних метаболітів, харчових добавок, ліків та деяких інших речовин органічної та неорганічної природи. [3,7,9,15,23,30].

Загалом антимутагенез проявляється зниженням рівня спонтанних та індукованих мутацій і може бути обумовлений дією як ендогенних, так і екзогенних антимутагенів. Перший серйозний аналіз цього явища був оптимальний рівень спонтанного мутування, який підтримується завдяки балансу мутагенних та антимутагенних метаболітів [7]. Потім були проаналізовані відомі на той час дані щодо генетичного контролю мутаційного процесу, а також деякі інші аспекти антимутагенезу. Зокрема, було запропоновано перспективні для пошуку антимутагенів класи сполук – інгібітори вільнорадикальних реакцій (антиоксиданти) та поліаміни. Майже

одночасно С.М. Clarke та D . М. Шанкель [7] висунули гіпотезу генетичного та фізіологічного антимутагенезу у прокаріотів.

У зв'язку з накопиченням в останні роки великої кількості інформації щодо антимутагенів виникла природна потреба в їхній класифікації. Такі спроби робилися неодноразово, ми ж відштовхувалися від найбільш інформативної класифікації, що враховує шляхи виникнення мутацій та механізми дії антимутагенів.

Спираючись на цю класифікацію, нижче нами докладніше розглянуті деякі групи антимутагенів з метою визначення можливості їх використання як засоби захисту генетичного апарату людини.

Дисмутагени . Очевидно, що в тих випадках, коли контакт людини з мутагенами має ненавмисний характер, наприклад, при аваріях на хімічних виробництвах, одним із підходів до захисту генетичних структур є застосування дисмутагенів — речовин, здатних інактивувати мутаген або попереджати його утворення поза клітиною . Наприклад, у шлунково-кишковому тракті екзогенний глутатіон інактивує мутагенні електрофіли, і цим перешкоджає їх мутагенної дії на організм, а аскорбінова кислота пригнічує утворення нітрозомутагенів у реакціях між амідами, амінами та нітратами. Аналогічний вплив мають вітамін Е, і навіть ряд природних і синтетичних фенолів [3,4,14,15].

Усвідомлюючи значущість природних компонентів для запобігання утворенню мутагенів, відзначимо, що вони вже сьогодні можуть мати практичне використання. Разом з тим очевидна недостатність відомостей про дисмутагенні властивості біологічно активних речовин. Крім того, дисмутагени малопридатні для корекції мутагенних ефектів лікарських засобів, коли важливо не лише усунути мутагенну дію, але й зберегти терапевтичну активність препарату, що використовується.

Репарогени . Численні літературні джерела свідчать про оборотність первинних ушкоджень ДНК, що виникли внаслідок дії мутагенів. І тут можна говорити про активацію репараційних систем організму.

Термін " репарогени " поєднує різні за хімічною будовою сполуки, антимутагенний ефект яких пов'язаний з активуючим впливом на системи репарації ДНК.

Репарація ДНК є потужним антимутагенним важелем, представлена багатоцільовим комплексом ензиматичних систем, що відновлюють початкову структуру ДНК, позбавляючи її значної частини первинних ушкоджень [2,3,7,8,12,13,16].

Репарогеном є параамінобензойна кислота, що надає інгібуючий вплив на мутагенні ефекти нітрозопохідних сечовини та ряду інших мутагенів в експериментах на *E. coli* [4,13].

Інший приклад – інтерферони. Результати багаторічних досліджень свідчать, що нативний і рекомбінантний інтерферони стимулюють репарацію ДНК і, таким чином, захищають генетичні структури клітин людини від радіаційного та хімічно індукованого мутагенезу [4,5,12,13].

Привертає увагу те що, що репарагенной активністю можуть мати як органічні сполуки. Наприклад, зниження мутагенних ефектів, що спостерігається під впливом хлориду кобальту, зумовлено його активуючим впливом на 808-репарацію ДНК.

Унікальність репарогенів визначається тим, що вони здатні перешкоджати реалізації первинних пошкоджень ДНК при мутації, що дає можливість їх використання безпосередньо після мутагенного впливу, тоді як інші сполуки повинні застосовуватися одночасно з фактором, що ушкоджує. Разом з тим активація репарацій не гарантує повного виключення виникнення мутацій через існування нерепарабельних пошкоджень ДНК [4,5,7].

Відповідно до відомостей сучасних літературних джерел провідну роль мутаційному процесі грає реплікація ДНК. Постулюється, що підвищення точності роботи складного реплікативного механізму може бути одним з найважливіших механізмів придушення мутаційного процесу. Разом з тим, методи виділення антимутагенних ДНК-полімераз для використання їх з метою підвищення точності функціонування реплікативного механізму досі

недостатньо розроблені [5,7].

Модифікатори метаболізму та транспорту мутагенів. Багаторазовими експериментами підтверджено, що вплив на активність ферментів, що беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків, може модифікувати їх мутагенні ефекти. Під впливом індукторів метаболічних систем знижуються ефекти прямих мутагенів, а інгібітори метаболізму послаблюють шкідливу дію речовин, що вимагають прояви мутагенних ефектів метаболічної активації. Прикладом може бути зниження рівнів хромосомних аберацій, індукованих прямим мутагеном фотрином у мишей, що було показано на тлі індукції мікросомальних ферментів фенobarбіталом. Ефект непрямого мутагена циклофосфаміду, що посилювався в результаті хімічної індукції ферментних систем у мишей, дрозофіли, у тестах на мікроорганізмах з метаболічною активацією. Аналогічний ефект спостерігається щодо 2-аміноантрацену і бензапірену, тоді як селен, що інгібує метаболізм останнього ксенобіотика, одночасно знижував його мутагенну дію [4]. Особливого значення має комплекс глутатіон-8-трансфераз, спеціалізованих на детоксикації електрофілів [7].

Антиоксиданти. Серед відомих на сьогоднішній день антимуагенів значна кількість сполук, що мають властивості інгібувати вільнорадикальні процеси. Підтвердженням цього є значний експериментальний матеріал, отриманий при дослідженні впливу антиоксидантів на індукований мутагенез, який дозволяє стверджувати про наявність взаємозв'язку між антиоксидантними та антимуагенними властивостями природних та синтетичних сполук. Антимуагенні властивості широко досліджені та встановлені в експерименті *in vitro* та *in vivo* для глутатіону, аскорбінової кислоти, токоферолу, каротиноїдів та *in vitro* для антиоксидантних ферментів - супероксиддисмутази та каталази [3,12]. В.М. Георгієвим із співавторами на моделі хімічного мутагенезу показано високу антимуагенну ефективність убіхінонів - природних внутрішньоклітинних антиоксидантів терпеноїдної структури [29,30].

Разом з тим, у багатьох роботах вивчення антимутагенності антиоксидантів проводилося поза зв'язком з уявленнями про вільнорадикальні реакції, як джерело ендогенних мутагенів, та роль вільних радикалів у шкідливій дії мутагенів.

До базових факторів антиоксидантного захисту організму відносять деякі ферменти та вітаміни (табл. 1.1) [12,22].

Таблиця 1.1

Базові фактори антиоксидантного захисту організму

Мета	Агент	Функція
про 2	Супероксиддисмутаза	Перетворює Про 2 на H_2 Про 2
H_2 Про 2	Г лутатіон-пероксидаза	Перетворює H_2 Про 2 на H_2 Про i Про 2
	Каталаза	Перетворює H_2 Про 2 на H_2 Про i Про 2
Вільні радикали	Р-каротин (провітамін А)	Зв'язують жиророзчинні вільні радикали
	Вітамін Е (атокоферол)	
	Вітамін С (аскорбінова кислота) Сечова кислота	Пов'язані водорозчинні вільні радикали
	Мелатонін	
Перехідні метали	Хелатні агенти	Запобігають каталізу вільнорадикальних реакцій перехідними металами, залізом та міддю.

Як видно з таблиці, що пошкоджує дії супероксидного аніон-радикалу на біологічні структури організму перешкоджає фермент супероксиддисмутаза , під дією якого відбувається втрата мутагенних властивостей (дисмутація) цього продукту з утворенням перекису водню.

Головним лімітуючим фактором утворення гідроксильного радикалу є активність ферментів - каталази та глутатіонпероксидази , що каталізують розкладання гідроперикісу водню до води.

Крім цих ферментів, до антирадикальної системи захисту клітини входить велика кількість низькомолекулярних компонентів, активних у водній та ліпідній фазах; серед них сірковмісні сполуки, каротиноїди, вітаміни С та

Е, фенольні сполуки, а також природні внутрішньоклітинні антиоксиданти терпеноїдної структури – убіхінони [10,29,30].

Як уже згадувалося раніше, до цього часу вивчено значну кількість антимутагенів як серед різних хімічних сполук, так і серед природних біологічно активних речовин [3,15]. У зв'язку з тим, що хімічні сполуки крім антимутагенної дії часто мають побічний ефект, великий інтерес становлять антимутагени природного походження, зокрема рослинного [15].

Антимутагенна активність препаратів, отриманих із рослин, залежить від сполук, що входять до складу їх клітин та тканин.

На даний момент вивчені та виділені з рослин десятки хімічних сполук, що мають виражену антимутагенну активність [15]. Нижче наведено коротку характеристику основних класів біологічно активних речовин, що становлять інтерес для корекції мутацій.

Серед *вітамінів*, що виявляють суттєву антимутагенну активність, слід відзначити вітамін С (аскорбінова кислота), яка як сильний антиоксидант має виражену здатність знижувати дію мутагенів різних класів, - насамперед - вільних радикалів. Епідеміологічні спостереження показують зворотну кореляцію між споживанням вітаміну С та ризиком захворювання на рак [3,23]. Антимутагенні ефекти аскорбінової кислоти можуть бути обумовлені, в тому числі, і її впливом на імунокомпетентну систему, яка «очищає» організм від змін мутантно змінених клітин [15].

Дослідження репаративної активності ДНК та утворення структурних мутацій у робітників, що контактують з солями молібдену та кадмію, до та після прийому ними аскорбінової кислоти, ретинолу та їх комбінації показали, що прийом робітниками аскорбінової кислоти призводив до зменшення спонтанного рівня структурних мутацій 3 ДНК [1]. Показали, що аскорбінова кислота та її різні синтетичні форми - аскорбілпальмітат та аскорбат натрію ефективно знижують мутагенну активність М-метил-І -нітрозогуанідину у бактерій *Salmonella typhimurium* ТА 100 у тесті Еймса. При цьому найбільшу активність виявив аскорбілпальмітат, що значною мірою пояснюється його

високими поверхнево-активними властивостями та мембранним механізмом дії.

Серед інших вітамінних препаратів досить повно вивчені антимуtagenні властивості вітаміну Е (остокеролу). Численні літературні джерела виділяють альфа-токоферол як один з найбільш ефективних та універсальних генозахисних засобів, а дослідники в галузі антимуtagenезу застосовують його як препарат порівняння [4,15].

Вітамін Е (с-токоферол) є сумішшю споріднених сполук групи фенолу, з яких найбільш активний токоферол, що є одним з основних антиоксидантів організму. Він у достатній кількості міститься в продуктах рослинного походження, особливо в рослинних оліях. Слід зазначити, що дані про антимуtagenну активність остокеролу були отримані паралельно на рослинах і на культурі клітин людини, що свідчить про універсальність ефекту цього препарату. Як передбачається, антимуtagenні властивості альфа-токоферолу значною мірою обумовлені його здатністю інгібувати вільнорадикальні процеси [4].

Дуже поширений у рослинах бета-каротин (провітамін А). Головний внесок в антимуtagenну дію робить його антиоксидантна активність, здатність до нейтралізації-ліпідних супероксидрадикалів і переривання вільнорадикальних процесів [3,15]. Антимуtagenний ефект бета-каротину часом перевершує інші вітаміни [15]. Підтвердженням високого антимуtagenного потенціалу каротиноїдів служать проведені експерименти, що оцінюють вплив бета та апо -каротину на кластогенну активність циклофосфаміду та діоксидину у мишей. В результаті встановлено, що досліджувані препарати у всьому діапазоні випробуваних доз викликають статистично достовірне зниження мутагенного ефекту циклофосфану та діоксидину [7,24].

Також досліджували антимуtagenну активність 0-каротину і натомість дії циклофосфану . В результаті було встановлено, що на тлі прийому р -каротину відбувається зниження числа клітин з множинними розривами та

транслокаціями хромосом, індуковане дією циклофосфану.

Американські вчені провели вивчення впливу бета-каротину на мутагенні ефекти уроантисептиків, широко застосовуються в сучасній клінічній практиці (налідиксова кислота, норфлуксацин, піпемідова кислота), в результаті було встановлено його антимутагенну дію. При цьому додавання каротину до комплексної терапії спільно з уроантисептиками не впливало на фармакологічну активність останніх [15].

Різними дослідженнями підтверджені антимутагенні властивості вітаміну К, що виражаються у зниженні частоти спонтанних та індукованих аберацій хромосом. У тесті на *Salmonella* показана антимутагенна активність вітаміну В і фолієвої кислоти [4,15].

Відомо, що *поліфеноли* є інгібіторами вільнорадикальних процесів [10,22]. При вивченні радіаційного розпаду ДНК виявилось, що поліфенольні сполуки гальмують його при додаванні як до, так і після опромінення, причому рівень захисту лінійно зростає зі збільшенням антиокислювальної ефективності інгібіторів [12].

З фенольних сполук найбільшу біологічну активність мають двоароматичні феноли, об'єднані загальним терміном біофлавоноїди [13]. Флавоноїди притаманні, в основному, вищим рослинам, проте зустрічаються також у водоростях, грибах та в найбільш примітивній групі вищих зародкових рослин – мохоподібних. Представники більшості класів флавоноїдів зустрічаються у папороткоподібних і голонасінних рослин, а найчастіше - у покритонасінних. Дж. Харборн із співробітниками досліджували понад 1000 видів рослин, і майже у 50% з них виявили флавоноїди [27].

Біофлавоноїди мають Р-вітамінну активність і проявляють себе як антиоксиданти, синергічні з аскорбіновою кислотою. Вони здатні зв'язати важкі метали, нейтралізують перекисне окиснення ліпідів, блокують зв'язування активних форм мутагенів з ДНК та пригнічують свободорадикальні реакції. Такі їх представники, як кверцетин та куркуміни –

антагоністи пухлинних промоторів, катехіни підвищують точність репарації ДНК [15]. Крім того, передбачається, що антимутагенні властивості кверцетину обумовлені його здатністю інгібувати вільнорадикальні процеси. 3-рамноглікозид кверцетину є рутин. Їм багате листя чаю, рути, гречки. В результаті дослідження залежності дії продуктів пероксидазного окиснення заміщених бензидинів від антиоксидантних властивостей кверцетину та рутину було встановлено, що вони ефективно запобігають визначуваним електрофоретичним зшивкам і розривам ДНК продуктами одно- та двоелектронного окиснення заміщених бензидинів. Рутин (100-150 мг/сут) істотно знижує рівень клітин з хромосомними абераціями у пацієнтів з анемією Фанконі.

Як впливає з літературних джерел, антимутагенний ефект природного поліфенольного комплексу може бути пов'язаний як із прямим впливом антимутагенів з аутомутагенами та продуктами їх перетворення, так і з активацією відновлювальних систем клітини. Деякі феноли пригнічують процес утворення мутагенів їх попередників [15].

Результати випробувань генотоксичної активності поліфенолів зеленого чаю, куркуміну та елагової кислоти, проведені вченими медичного департаменту Державного університету штату Огайо (США), виявили їх виражену дію не тільки на індукований мутагенез, а й на канцерогенез шкіри, легень, кардіального відділу. Індукцію пухлини товстої кишки у мишей. Причому найактивнішим був епігаллокатехін-3 галлат, основний компонент поліфенольного комплексу зеленого чаю. Вказаними вченими наводяться кілька можливих механізмів в антимутагенній та антиканцерогенній дії: підвищення антиоксидантного захисту організму, інгібування хімічно індукowanego перекисного окислення ліпідів, пригнічення кінази C та клітинної промоції. Що стосується елагової кислоти - вона, також виявилася дуже активною в антимутагенному відношенні і пригнічує вплив на хімічно індукований рак легень, печінки, шкіри та стравоходу у гризунів [16]. Показано, що галова та кавова кислоти також є антимутагенами [3].

З групи природних фенолів варто бути відзначеними *кумарини*, які містяться в багатьох рослинах. За висновками авторів виконаних досліджень показано, що кумарини, виділені з рослинних екстрактів; знижують мутагенну дію аміноантрацену та бензапірену. Відомий своєю антимутагенною активністю 7-оксикумарин, що міститься у кольорах ромашки. [14,15].

Серед біологічно активних речовин рослинного походження на антимутагенну активність досліджено суму *танінів*, виділених з відходів винограду.

З *тритерпенових* сполук цікавлять антимутагенному відношенні сапоніни і рослинні стерини. Найбільш цікаві сапоніни солодкового кореня (гліциризин), коріння первоцвіту лікарського (примулагеніни), та квіток календули [15].

В антимутагенному відношенні слід відзначити аліліпсульфід та інші сірковмісні сполуки, що входять до складу-ефірних олій ряду рослин цитрусових. Найбільший інтерес з них викликають сульфіді часнику, які мають високу антиканцерогенну активність, знижуючи індукцію пухлин диметилгідразином, алкілюючі агенти, нітрозосполуки та інші речовини [8,21]. Нелеткі сірковмісні сполуки, що пригнічують вплив на метаболізм проканцерогенів і, ймовірно, беруть участь у детоксикації мутагенів у печінці. Біологічна активність інших класів сполук, що містять сірки, пов'язана з їх участю у функціонуванні системи глутатіону, що захищає Н-групи білків від окислення [15].

Глутатіон грає специфічну роль у відновленні перекису водню та окислених форм аскорбінової кислоти, підтримує залізо у двовалентній формі, перешкоджає перекисному окисленню ліпідів. Реакція окислення глутатіону перекисом водню каталізується селеномістким пероксидазою, мабуть, саме цим механізмом пояснюється антимутагенний ефект селену.

З погляду антимутагенного ефекту становлять інтерес і природні ростові речовини (фітогормони), виділені з рослин. Вони стимулюють клітинний поділ і синтез ДНК та білків, прискорюють проростання та цвітіння,

затримують в'янення рослин. Фітогормон кінетин стимулює процеси репарації на хромосомному рівні, а гібереллова кислота бере участь у процесі репарації шляхом утворення взаємозв'язку з регуляторними білками [15].

Антимутагенну активність мають також виділені з рослин хлорофіли а і б, та їх натрієва сіль - хлорофілін [3,16].

До речовин, здатних хімічно зв'язувати мутагени ще до надходження в клітину, належать *полісахариди* рослинного походження: клітковина, целюлоза, геміцелюлоза, лігнін, пектини. У тесті Еймса полісахариди пригнічували мутагенез, індукований продуктами піролізу білків та амінокислот. Полісахариди, в експерименті, знижують частоту злоякісних пухлин у людей та тварин, у тому числі за допомогою активації ендокринної системи [3,14,15].

Як видно з наведеного огляду, механізми антимутагенної активності біологічно активних речовин рослин різні та багатосторонні. Тому з метою створення високоефективних препаратів, здатних запобігати мутагенному ефекту ксенобіотиків, а також модифікувати їх дію, потрібен підбір рослин, що містять різні діючі початку. На актуальність поєднання в одному зборі декількох видів рослин накладає відбиток та обставина, що при комбінованому застосуванні дія інгібіторів мутагенезу часто може мати синергетичний або адитивний характер. Наприклад, синергізм проявляється при використанні вітамінів С та Е; Оптимум дії вітаміну Е необхідний для протекторного ефекту вітаміну А. Більше того, вітамін Е діє адитивно зі сполуками селену [5].

Зазначені приклади ще раз підкреслюють актуальність як пошуку антимутагенів природного походження, а й необхідність пошуку шляхів їх раціонального використання.

1.2 Сучасні антимутагени синтетичного походження

В даний час отримав розвиток також пошук антимутагенів серед синтетичних сполук, причому особлива увага приділяється засобам, що специфічно усувають мутагенний ефект певних хімічних агентів. Це відбито у

розвитку концепції лікарського антимуутагенезу [3,4,5,7].

Перше вивчення фармакологічного коректора мутагенних ефектів, відомого антибактеріального засобу діоксидину було виконано в середині 80-х років. Показано, що діоксидин, застосовуваний за життєвими показаннями внутрішньовенно в дозі 10 мг/кг, значно підвищує вихід клітин з порушеннями в числі та структурі хромосом у групі обстежених пацієнтів (12 осіб) і не виявляє такої здатності при поєднанні з актопротектором *бемитилом*, що призначається перорально в дозі 20 мг/кг (30 осіб) [7].

Надалі було показано, що у хворих на системний червоний вовчак, пролікованих *бемитилом*, помітно покращується репарація ДНК і нормалізується вміст аутоантитіл до ДНК. Вивчення впливу іншого похідного 2- меркаптобензімідазолу - анксіолітика *афобазолу* на цитогенетичні ефекти діоксидину та циклофосфану показало, що зазначений препарат, у трьох режимах дозування, повністю пригнічує мутагенну дію діоксидину та зменшує цитогенетичний ефект діоксидину на 44, 75 та 54% відповідно. Крім того, він виявляє здатність до зменшення мутагенної дії циклофосфану у мишей на 33,69 та 64% відповідно [5].

Серед лікарських препаратів найповніші відомості отримані для *гексамідину*, зокрема, було встановлено, що протисудомний засіб гексамідин має виражену здатність знижувати рівень спонтанного мутування та домінантних летальних мутацій на різних рослинних та тваринних об'єктах. При цьому гексамідин виявляв свої антимуутагенні властивості при індукованому мутагенезі, знижуючи рівень аберацій хромосом [4].

До лікарських препаратів, що характеризуються антимуутагенними властивостями, може бути віднесений і відомий протигельмінтний препарат *празиквантел*, який зменшував спочатку підвищений рівень мікроядер в еритроцитах периферичної крові, а також мікроядер та хромосомних аберацій в урогенітальних клітинах хворих [4].

Серед інших антимуутагенів лікарської природи можна назвати *ксимедон*, який суттєво знижує утворення еритроцитів із мікроядрами [14].

У розвиток припущення про тісну кореляцію між антимутагенними та антиоксидантними властивостями природних та синтетичних сполук були вивчені антимутагенні властивості *гіпоксена* — антигіпоксанту з вираженою антирадикальною та антиокислювальною дією. В результаті було встановлено, що зазначений засіб здатний послаблювати цитогенетичну дію діоксидину у мишей при його внутрішньочеревному введенні одночасно з мутагеном [5].

Досить докладно вивчені антимутагенні властивості *аспартаму*, який широко використовується як лікарський засіб та харчова добавка. В експерименті аспартам значно зменшував кластогенні ефекти, спричинені діоксидином та циклофосфаном [9,24].

Виявлений відносно недавно новий вид біологічної активності інтерферонів - здатність захищати клітини від дії мутагенів різної природи, послужив поштовхом для розробки антимутагенних засобів на його основі. Так, наприклад, було встановлено, що природний лейкоцитарний *інтерферон*, застосований для лікування пігментної ксеродерми, нормалізував у хворих на початково порушену репарацію ДНК [6,4].

Вивченню антимутагенних властивостей синтетичного індуктора інтерферону – йодантипірину присвячено роботу Тернової С.В. Зазначеними дослідниками встановлено, що профілактичне введення йодантипірину призводить до зниження рівня цитогенетичних порушень у клітинах кісткового мозку, спричинених цитостатиком . Антимутагенні властивості встановлені для деяких похідних 1,4-дигідропіридину (одно , триядерних), а також і для інших препаратів-продуктів хімічного синтезу: димеркаптолу , томерзолу , аспіріну , гумізолу , бедитину , тодралізіну , новобіоцину , пуроміцину , пуроміцину трифлуоперазину, новогідрогуаретової кислоти, хлорамфеніколу, стрептоміцину [3,4,7]. Визнаючи значимість спрямованого пошуку антимутагенів серед синтетичних сполук, слід зазначити, що масштаби розробки та застосування фармакологічних засобів захисту геному різко обмежені неможливістю їхнього призначення з профілактичними цілями

здоровим людям. У зв'язку з цим досвід застосування препаратів цієї групи обмежений ситуаціями призначення фармакологічних антимуtagenів хворим, які за життєвими показаннями піддавалися терапії завідомо мутагенними препаратами.

1.3 Перспективні антимуtagenи природного походження

Пошук ефективних лікарських засобів із рослин, сьогодні є дуже важливим завданням. На їхню користь переконливо свідчить низька токсичність та обмежений спектр побічних явищ, вони здатні впливати на фізіологічні процеси, що протікають в організмі людини та, відповідно, підвищувати природний захист організму. Крім того, процес отримання лікарських засобів з рослин найчастіше вигідніший за хімічний синтез [2,3,6,13].

Тому не випадково сьогодні лікарські речовини природного походження, особливо рослинного, становлять близько 30% усіх препаратів, що застосовуються в сучасній медицині. У багатьох випадках частка лікарських препаратів із рослин значно перевищує зазначений відсоток [2,6].

Перевага препаратів на основі біологічно активних речовин рослин у багатьох випадках очевидна, оскільки, з одного боку, при їх використанні практично відсутні ускладнення та небажані побічні ефекти, з іншого - існує широкий простір для маневрування, який забезпечується багатим вибором рослин, що мають однакові види дії. На користь цього фактора свідчить і можливість підбору в одному зборі таких комбінацій лікарських рослин, які не тільки взаємно посилюють свої властивості, але й забезпечують весь необхідний хворий набір фармакологічних ефектів [11]. Так, наприклад, багато модифікаторів мутагенезу мають природне походження і діють за допомогою множинних і різних механізмів, що не виключають один одного, включаючи впливи як на позаклітинному, так і на внутрішньоклітинному рівні. Саме тому пріоритетним напрямом у створенні антимуtagenних препаратів для практичного застосування є комбінування кількох природних антимуtagenів з різними чи множинними механізмами дії.

Враховуючи сказане, останнім часом зростає коло рослин, що вивчаються на антимутагенну активність. Так різними авторами було випробувано більше 2000 екстрактів рослин, що представляють 39 сімейств, і ефект інгібування мутагенезу, індукованого 2-аміноантраценом, був виявлений у 80 видів, при цьому більшість з них не володіли токсичними властивостями [5]. Узагальнюючи матеріал з антимутагенної дії рослинних біологічно активних комплексів, вчені вважали за доцільне розділити всі раніше досліджені рослини на три групи, залежно від активності зазначених видів (з високою, середньою та невисокою).

Високою антимутагенною активністю, за даними названих вчених, володіє солодковий корінь, часник, соєві боби, імбир, морква, селера, пастернак [15]. Серед відомих лікарських рослин до цієї групи віднесено такі рослини, як чистотіл великий, шоломник байкальський, родіола рожева, подорожник великий [15,17].

Середню антимутагенну активність мають цибуля, чай, цитрусові, лляне насіння, пшениця, томати, перець, цвітна і брюссельська капуста. З лікарських рослин до групи середньої активності потрапили кропива дводомна, обліпіха крушиноподібна, касія трубчаста, евкаліпт прутоподібний. [15,17].

Невисока антимутагенна активність встановлена для м'яти перцевої, полину гіркого, чебрецю (чебрецю повзучого), чорниці звичайної, вівса, ячменю, малини [15].

Нижче нами підсумовано дані літератури щодо випробувань препаратів рослин на антимутагенну активність на різних тест-системах (табл. 1.1). Привертає увагу той факт, що, в основному, з цією метою використовували мікробну тест-систему, а також досліді на лабораторних тваринах. Як видно з таблиці, рослинні тест-системи, а також досліді на комах і культурі клітин людини з цією метою використовуються рідко. У поодиноких випадках практикується дослідження зазначеної активності на кількох тест-системах.

З таблиці 1.2 також видно, що найбільш часто для випробувань антимутагенної активності використовують екстракт, а як екстрагенти

вибирають воду, рідше етанол різної концентрації, хлороформ, ацетон. Що ж до видового розмаїття рослин, оцінка генотоксичної активності яких проводилася, то в основному вони представлені 17 ботанічними сімействами (Eleagnaceae, Rubiaceae, Apiaceae, Poaceae, Myrtaceae, Theaceae, Cucurbitaceae, Brassicaceae, Rosa, Solanaceae, Fabaceae, Urticaceae, Lamiaceae, Araliaceae та Asteraceae) серед яких найбільш значна частина рослин належить до сімейств Solanaceae, Fabaceae, Urticaceae, Lamiaceae, Araliaceae та Asteraceae.

Наведені в таблиці 3 дані підтверджують інформацію про те, що здатність знижувати дію мутагенів різних класів властива лікарській рослинній сировині, що містить вітаміни (кукурудза, морква, капуста, кропива, обліпиха, апельсин, грейпфрут, гранат та ін.), фенольні сполуки (родіола рожева), полісахариди (пшениця, фейхоа, горох, диня, паслін), терпеноїди (женьшень, солодка, шавлія, полісциас). Привертає увагу присутність у цій таблиці великої кількості харчових і екзотичних рослин і менш значне представництво лікарських рослин.

Таблиця 1.2

Види рослин із встановленою антимуутагенною активністю

Рослина	Препарат	Тест-система	Використовуваний мутаген
Пасльон чорний - <i>Solanum nigrum</i> L.	олія	1,2	іонізуюча радіація, фтористий натрій
Дудник лікарський – <i>Angelica archangelica</i> L.	водний та етанольний екстракти	2	тіофосфамід
М'яка пшениця - <i>Triticum aestivum</i> L.	водний екстракт проростків	2	фтористий натрій
Морква посівна - <i>Daucus sativa</i> Roehl .	сік	1	3-метилхолантрен та бензапірен
Момордика - <i>Momordica charantia</i> Spreng.	водний екстракт	2	мітоміцин з
Цибуля ріпчаста - <i>Allium cepa</i> L .	сік, водний діалізат	1,2	7,12-диметилбензантрацен
Кукурудза звичайна - <i>Zea mays</i> L.	екстракт, олія	1	бензапірен, динітропірен
Шпинат посівний <i>Spinacia sativa</i> L.	екстракт (водний та ацетоновий)	1	3-метилхолантенові екстракти

Женьшень - <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey .	суспензійна культура, біоженьшень	2	мітоміцин С, нітрозометилсечовина
Продовження таблиці 1.2			
Кропива дводомна - <i>Urtica dioica</i> L.	водний екстракт	2	спонтанний
Чай – <i>Thea sinensis</i> L.	екстракт	1	бензапірен
Кава - <i>Coffea arabica</i> L.	екстракт	2	циклофосфамід
Обліпиха крушиноподібна - <i>Hippophae rhamnoides</i> L.	олія	4	нітрозометилсечовина , іонізуюча радіація
Кизильник кистекольоровий - <i>Cotoneaster racemiflora</i> L.	водний екстракт	3	спонтанна мутабільність
Лопух малий - <i>Arctium minus</i> Gaerth .	водний екстракт, сік	1,2	бензапірен, піролізати триптофану, акриламід, 3 - метилхолаптрин
Посівний горох - <i>Pisum sativum</i> L.	екстракт	1,2	нітрозометилсечовина
Індійська аґрус - <i>Emblica officinalis</i> L.	водний, ацетоновий та хлороформний екстракти	1	азид натрію
Солодка гола - <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	екстракт	1	3-метилхолантрин, бензапірен, диметиламіноазобензол
Водяний перець - <i>Polygonum hidropiper</i> L.	водний екстракт	2	важкі метали
Родіола рожева - <i>Rhodiola rosea</i> L.	екстракт	1	етидіум бромід, тіофосфамід , біхромат калію
Касія трубчаста - <i>Cassia fistulata</i> Vahl .	водний екстракт	1	УФ-опромінення
Редиска - <i>Raphanus sativus</i> L.	ліофілізований ний екстракт		афлатоксин В1 та похідні акриламід
Герань - <i>Geranium trubergii</i> L.	водний екстракт	1	діол- епоксид
Виноград культурний - <i>Vitis vinifera</i> L.	епотапін	1,2,3	іонізуюча радіація, нітрозогуанідин , фтористий натрій,
Апельсин солодкий - <i>Citrus sinensis</i> Osdeck .	сік	1	іонізуюча радіація
Грейпфрут - <i>Citrus paradisi</i>	сік	1	харчові мутагени
Гранат – <i>Punica granatum</i> L.	екстракт	3	гамма-промені
Нут польовий - <i>Cicer arietinum</i> L.	біохінін А	1	бензапірен
Капуста – <i>Brassica capitata</i> L.	водний екстракт	1	продукти перетворення нітриту натрію
Диня – <i>Cucumis mela</i> L.	витяжка із плодів	2	мітоміцин С, тетрацикліну гідрохлорид, диметилнітрозамін
Шавлія - <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge.	екстракт із листя	1	перекисні сполуки

Горець багатоквітковий - Polygonum multiflorum Thunb	водний екстракт	1	іонізуюча радіація
Продовження таблиці 1.2			
Календула лікарська – Calendula officinalis L.	екстракт квіток	1	бензапірен
Гречка посівна Fagorugum esculentum L.	екстракт оплодня на 70% етанолі	2	іонізуюча радіація
Елеутерокок колючий - Eleuterococcus senticosus Rupr . et Maxim	етанольні екстракти	3	етиленметансульфонат

Таким чином, на підставі аналізу результатів даних літератури можна зробити висновок, що питанням вивчення антимуtagenних властивостей різноманітних синтетичних та природних сполук в останні десятиліття приділялося недостатньо уваги. Хоча в даний час відомо понад 500 сполук, у яких виявлено антимуtagenні властивості, для захисту геному людини від реальних мутагенних впливів апробовано одиниці з них.

Вищеперелічені фактори спонукали нас акцентувати свою увагу на розробці та впровадженні у практику ефективного, нешкідливого та економічно вигідного рослинного засобу, коректора мутагенезу .

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проведено огляд літературних джерел щодо актуальності як пошуку антимуtagenів природного походження, а й необхідності пошуку шляхів їх раціонального використання.
2. Доведено доцільність створення лікарського засобу антимуtagenної дії до складу якого пропонується використовувати ЛРС.
3. Найбільш оптимальною лікарською формою для створення препарату слід вважати лікарський збір.

РОЗДІЛ 2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика об'єктів дослідження

Підбір компонентів збору здійснювався на підставі результатів скринінгу водних екстрактів рослин на антимуtagenну активність; при цьому зверталася увага на природу біологічних речовин та багаторівневий патогенез мутацій. Компоненти пропонованого збору дозволені для застосування в медицині як офіційна лікарська рослинна сировина [9-15].

До складу досліджуваного збору відібрано 5 видів лікарської рослинної сировини: Flores Calendulae , Radices Taraxaci , Folia Urticae , Herba Eguiseti , Semini Lini ; їх характеристика представлена у таблиці 2.1 .

Таблиця 2.1

Характеристика об'єктів дослідження

Вид сировини	Постачальник	Фаза вегетації та час збору
Квітки календули лікарської	Компанія « Ліктраві » - ПрАТ « Ліктраві »	Фаза цвітіння , 2025
Коріння кульбаби лікарської	ТОВ « Фітобіотехнології , НВО»	Кінець серпня 2025 р.р.
Листя кропиви дводомної	Компанія « Ліктраві » - ПрАТ « Ліктраві »	Фаза цвітіння , 2025
Трава Хвоща польового	Компанія « Ліктраві » - ПрАТ « Ліктраві »	Фаза вегетації, Липень 2025 -
Насіння льону посівного	Компанія « Ліктраві » - ПрАТ « Ліктраві »	Фаза ранньої жовтої стиглості, серпень 2025р

Вказана сировина збиралася протягом літа 2025 р., сушилася, упаковувалася та зберігалася відповідно до вимог нормативної документації (ГОСТ 6077-80, ОСТ 43-3-84 та ДФ У 2.0). Крім того, використовувалися промислові партії сировини [9-15].

Досліджувана сировина піддавалася аналізу відповідність вимогам нормативної документації [9-15].

Для хімічних досліджень зі збору отримували водно- спиртовий екстракт, для чого точну навішування сировини заливали 40%, 70% етанолом і нагрівали на киплячій водяній бані зі зворотним холодильником протягом 45 хвилин. Для фармакологічних досліджень отримували водні, водно- спиртові вилучення шляхом екстракції точної навішування сировини водою, 20%, 40% і 70% етиловим спиртом на киплячій водяній бані зі зворотним холодильником протягом 45 хвилин. Отримані екстракти сушили за допомогою конвективної або інфрачервоної сушіння, після чого використовували для проведення вказаних нижче досліджень.

2.2 Методи дослідження

Відповідно до вимог нормативної документації для лікарської рослинної сировини, запропонованої до застосування та приготування лікарських засобів, необхідно визначати товарознавчі показники — вологість, золу загальну, золу нерозчинну в 10% розчині хлористоводневої кислоти, домішки, подрібненість, вміст екстрактивних речовин. Тому для оцінки якості антимуtagenного збору нами визначено його основні числові показники за методиками ДФУ 2.0 :

Вологість збору визначали при температурі 105°З висушуючи навішування до постійної маси. Втрата маси сировини при висушуванні коливалася від 5,97% до 9,75% (табл. 2.2).

При аналізі зразків збору показник *золи загальної* становив від 10,39% до 11,59% (табл. 2.2). Вміст золи, нерозчинної в 10% розчині хлористоводневої кислоти, визначено в несуттєвих кількостях від 1,1% до 2,42%.

В аналізованих зразках збору виявлені в якості *органічної домішки* шматочки стебла кропиви дводомної та шматочки стебла календули лікарської. Зміст цих домішок не перевищував 1,9% (табл. 2.2) . Разом з тим, у зразках збору була *мінеральна домішка* і не перевищувала 2,31% (табл. 2.2).

Крім діючих речовин, для стандартизації збору, цікавило визначення

вмісту екстрактивних речовин. Для цього використовували прийняті технології отримання харчових і лікарських екстрактів екстрагенти: воду, етанол 20%, 40% і 70%. Результати представлені у таблиці 2.2. Як показують дані таблиці, найбільше екстрактивних речовин (близько 30%) витягується зі збору водою. Близька кількість екстрактивних речовин витягується 20% етанолом (до 28%). При цьому 40 і 70% етанолом витягується дещо менша кількість екстрактивних речовин - близько 25 і 23% відповідно

Таблиця 2.2

Результати визначення числових показників збору

№	Показники, %	№ Зразка				
		1	2	3	4	5
1	Вологість	5,97	9,75	6,50	8,40	6,68
2	Зола:					
	• Зола загальна	10,39	11,23	11,59	11,41	10,68
	• Зола, нерозчинна в 10% розчині хлористоводневої	1,10	1,54	2,42	2,00	2,12
3	Екстрактивні речовини:					
	• Екстрагент - вода	29,00	29,50	29,65	29,12	29,95
	• Екстрагент - 20% етанол	27,26	27,44	28,10	27,15	27,45
	• Екстрагент - 40% етанол	25,18	25,11	25,83	25,90	25,34
	• Екстрагент - 70% етанол	23,11	23,13	23,00	23,94	23,23
4	Домішки:					
	• Органічні домішки	1,89	1,17	1,27	1,52	1,90
	• Мінеральні домішки	2,31	2,33	2,15	1,99	2,11

Ситовий аналіз . Подрібненість сировини. Для визначення фракційного складу збору (ступеня його подрібненості) нами проведено ситовий аналіз. Для цього використовували набір сит з діаметром отворів від 0,1 до 6 мм. Як показують результати аналізу, представлені в таблиці 2.3 збір, в основному, складається з частинок сировини розміром 1-3 мм (74,32%), через сито з діаметром отворів 3 мм проходить 21,91% частинок; близько 6% збору становлять частинки розміром 1 мм. Як очевидно з таблиці, найбільш значну фракцію збору становлять частки розміром 2 мм (46,35%). Таким чином,

антимутагенний збір є практично однорідною за розмірами суміш. Разом з тим вміст частинок, що не проходять крізь сито з діаметром отворів 6 мм, коливався від 0,21% до 0,85% (табл. 2.3) .

Таблиця 2.3

Результати ситового аналізу антимутагенного збору

№	Частинок сировини, що не проходять крізь сито з діаметром отворів 6 мм, %	Частинок сировини, що проходять крізь сито з діаметром отворів мм, %									
		0,1	0,3	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	0,1
1.	0,21	0,50	5,31	4,89	6,25	48,40	20,00	6,79	5,33	2,32	0,21
2.	0,24	0,57	4,20	4,83	5,95	44,55	22,15	6,97	7,00	3,54	0,24
3.	0,57	0,43	3,94	5,00	5,25	45,12	22,85	6,15	8,22	2,47	0,57
4.	0,85	0,52	4,10	3,56	6,62	45,40	24,10	6,00	3,33	5,52	0,85
5.	0,83	0,34	5,30	4,80	6,23	48,32	20,45	5,95	4,80	2,98	0,83

Вивчення мікроскопічних та морфологічних ознак збору

Крім розроблених числових показників та методик якісного виявлення та кількісного визначення БАР нами вивчені та визначені морфологічні та мікроскопічні ознаки збору .

Морфологічні ознаки збирання. Вивчення зовнішніх ознак збору проводили у 2 етапи: спочатку оглядали неозброєним оком, відзначаючи загальну структуру, колір та запах рослинної суміші; смак водного вилучення. Потім збір вивчали під стереомікроскопом, виділяючи усі складові кожного компонента та детально їх характеризуючи.

Так, збір являє собою суміш неоднорідних частинок (шматочків листя, черешків, стебел, гілок, квіток, коренів, насіння) світло-зеленого, темно-зеленого, сірувато-зеленого, сіро-білого з темно-бурими і жовтими вкрапленнями, світло-коричневого, темно-коричневого, темно-коричневого,

жовто-коричневих кольорів, що проходять крізь сито діаметром 6 мм. Запах характерний. Смак водного вилучення солодкувато-гіркий.

При перегляді збору під стереомікроскопом (збільшення 8х; 16х; 32х) видно шматочки листя, черешків, стебел, гілок, квіток, коренів, цілісні насіння:

- шматочки листя і черешків темно-зеленого кольору зі зморшкуватою поверхнею, по великих жилках добре помітні пекучі волоски (листя кропиви);
- шматочки стебел і гілок частково з вузлами та піхвами сірувато - зеленого кольору (трава хвоща польового);
- шматочки язичкових квіток оранжевого кольору, безплідні трубчасті квітки оранжево-жовтого кольору, шматочки листочків обгортки або цілісні листочки сірувато-зеленого кольору, опушені, загострені, вузьколанцетні (квітки календули)
- шматочки дерев'янистих коренів різної форми сіро-білого кольору з темно-бурими та жовтими вкрапленнями (коріння кульбаби);
- насіння сплюснуте, яйцевидної форми, загострене з одного кінця і округле з іншого, нерівнобоке, темно-коричневого кольору, поверхня насіння гладка, блискуча, зі світло-жовтим, ясно помітним насіннєвим рубчиком (насіння льону).

Як видно з вищеприведеного, при вивченні під стереомікроскопом усі компоненти збору чітко діагностуються за характерними видовими та груповими ознаками.

Мікроскопічні ознаки збирання. Мікроскопічні ознаки збору встановлені на підставі анатомічного дослідження листя кропиви дводомної, трави хвоща польового, квіток календули, коріння кульбаби лікарської та насіння льону. Для мікроскопічного дослідження відбирали шматочки кожного компонента збору під стереомікроскопом і кип'ятили в 2,5% лужному розчині протягом 1-2 хвилин, ретельно промивали водою. Промиті шматочки збору поміщали на предметне скло в 1-2 краплі розчину хлоралгідрату і нагрівали для додаткового просвітлення препарату. З шматочків коренів готували тискові

препарати в хлоралгідраті. З насіння робили поперечні зрізи. Препарати досліджували під мікроскопом. Діагностичні ознаки всіх компонентів визначалися та відповідали опису ДФ У 2.0 .

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. На підставі літературних джерел та проведених досліджень вибрано об'єкти досліджень – лікарська рослинна речовина, а саме: квітки календули, коріння кульбаби лікарської, листя кропиви дводомної, трава хвоща польового, насіння льону посівного

2. Вибрано методи експериментальних досліджень , які дозволяють отримати повні та достовірні результати розробки лікарського засобу на основі ЛРС.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА ЛІКУВАЛЬНОЇ РОСЛИННОЇ ЗБОРААНТИМУТАГЕННОЇ ДІЇ

3.1 Обґрунтування компонентного складу збору

За даними джерел літератури найбільш значущими БАР компонентами збору є полісахариди, вітаміни, рослинні пігменти, фенольні сполуки, сапоніни; макро та мікроелементи. Тому названі класи БАР визначалися нами в антимутагенному зборі як у якісному, так і в кількісному відношенні.

На підставі скринінгового дослідження рослинних екстрактів на предмет антимутагенної активності, в результаті вивчення літературних джерел, та враховуючи потребу в недорогих вітчизняних препаратах, що мають комплексну антимутагенну дію, нами було розроблено рослинний збір. Для цієї мети було відібрано об'єкти лікарської рослинної сировини: коріння кульбаби, квітки календули, листя кропиви, трава хвоща польового та насіння льону. При доборі компонентів-враховували здатність біологічно активних речовин рослин впливати на основні ланки мутаційного процесу. Нижче наведена інформація, що характеризує з точки зору антимутагенної дії кожен із п'яти обраних видів лікарських рослин, включених до складу збору.

Коріння кульбаби лікарської обрані через здатність його біологічно активних речовин надавати цілеспрямовану дію на мутагенез , а також виходячи з практики застосування цієї рослини в народній медицині при ракових пухлинах різної локалізації [21]. У ряді випадків відзначено самостійну інгібуючу дію цього екстракту на пухлину та метастази. Важливою є також властивість екстракту кульбаби послаблювати токсичний ефект циклофосфану на клітини червоної крові.

Основні фармакологічні ефекти кульбаби лікарської можна пов'язати з наявністю в його складі таких груп біологічно активних речовин, як полісахариди, флавоноїди, сапоніни, фенолкарбонові кислоти, гіркоти глікозидного характеру (тараксацин та тараксацерин), інулін, каучук, жирне олія, що складається з гліцеридів пальмітинової, олеїнової, лінолевої, мелісової та церотинової кислот. У плані корекції мутацій найбільший інтерес

становлять перші дві групи БАР (полісахариди та флавоноїди). Так, полісахариди кульбаби, згідно з даними літератури, здатні перешкоджати проникненню мутагена або його попередників в організм та всередину клітини; крім того, вони беруть участь у виведенні ксенобіотиків із організму [21]. Флавоноїди, як випливає з огляду літератури, проявляють себе як антиоксиданти та порушують зв'язування активних форм мутагенів із ДНК.

Квітки календули лікарської до складу збору були включені за результатами скринінгу, а також як концентратори дуже важливих груп біологічно активних речовин-антимутагенів і, насамперед, каротиноїдів, які є основними речовинами рослини (до 3%). Крім каротину в календулі міститься лікопін і кисневі похідні каротину - віолаксантін, цитраксантін, рубіксантін і флавоксантин [21]. Як випливає з наведеного вище огляду літератури, одним з механізмів антимутагенної дії каротиноїдів і вітаміну А є порушення метаболічної активації мутагенів шляхом конкуренції з цитохромом Р-450. Іншим можливим механізмом антимутагенної дії каротиноїдів календули є їхня здатність обривати ланцюгову реакцію окислення, нейтралізувати вільні радикали – антиоксидантний ефект [21].

Інша активна у вказаному відношенні група БАР, що міститься у квітках календули – сапоніни. Поруч досліджень встановлено, що тритерпенові сапоніни інтенсивно пригнічують метаболізм проканцерогенів. Сапоніни календули виявилися сильним інгібітором мутагенезу у тесті Еймса під дією сечі курців [21]. Крім каротиноїдів та сапонінів суцвіття календули містять флавоноїди, деяку кількість дубильних речовин, аскорбінову кислоту, сліди ефірної олії (до 0,12%), смоли, гірку речовину календен (до 19%) та органічні кислоти, в тому числі яблучну та 9,18.

У старовинних джерелах зустрічаються відомості про те, що товче листя і квітки календули використовували: зовнішньо - для знищення бородавок і мозолів, всередину - при раку (особливо молочної залози та жіночої статеві сфери) [21]. Календула — це «цілющий засіб, обдарований особливою

лікарською силою». Під дією препаратів календули у хворих на рак шлунка спостерігаються зменшення інтоксикації, усунення диспепсичних явищ, відрижки, нудоти, блювання, почуття тяжкості у надчеребній ділянці, поліпшення апетиту та сну [21].

Вибір *листя кропиви дводомної* пов'язаний, головним чином, із вмістом у ній вітамінів (аскорбінової кислоти, каротиноїдів та вітаміну К), хлорофілу та солей заліза, які нормалізують в організмі людини ліпідний обмін, надають стимулюючу дію на еритропоез, а також знижують ушкоджуючу дію [21]. Крім того, БАР *листя кропиви* мають жовчогінну та протизапальну дію, підвищують процеси регенерації/слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, а хлорофіл, що міститься у значній кількості в листі кропиви, має стимулюючу та тонізуючу дію. Він посилює основний обмін речовин, а також підвищує перистальтику кишечника, покращує діяльність серцево-судинної системи та дихального центру, стимулює грануляцію та епітелізацію уражених тканин. Хлорофіл і його водорозчинний дериват хлорофілін мають виражену здатність блокувати активацію промутагенів ферментами мікросом, діяти як дисмутагени утворюючи неактивні комплекси з мутагенами, вони здатні також нейтралізувати вільні радикали. Натрієва сіль хлорофіліну значно зменшує морфологічну трансформацію клітин у культурі під дією низки канцерогенів, не впливаючи при цьому на зростання самих клітин [21].

Трава хвоща польового також є одним з компонентів збору і містить до 5% тритерпенового сапоніну еквізетонину, структура якого поки не встановлена. Іншою групою біологічно активних речовин зазначеної сировини є алкалоїди: нікотин, еквізетин (палюстрин) та 3-метоксипіридин, присутні у хвощі в незначних кількостях. Містяться в ньому також флавоноїдні сполуки, у тому числі властивий хвощам еквізетрин, що є дисахаридом флавонолу кемпферолу. Характерною складовою хвоща є кремнієва кислота, вміст якої може досягати 25%. [21].

З перерахованих БАР *трави хвоща польового*, перш за все, слід звернути увагу на групу сапонінів та флавоноїдів, оскільки згідно з відомостями

літературних джерел [21] тритерпенові сапоніни інтенсивно пригнічують метаболізм проканцерогенів. Що ж до флавоноїдів, то вони проявляють себе як антиоксиданти, синергічні з аскорбіною кислотою. Вони здатні пов'язувати важкі метали, пригнічувати перекисне окиснення ліпідів, блокувати зв'язування активних форм мутагенів з ДНК та пригнічувати свободорадикальні реакції [21].

Препарати хвоща польового мають широкий спектр фармакологічних властивостей, у тому числі сечогінну, дезінфікуючу, протизапальну і кровоспинну [21].

Насіння льону посівного (звичайного) до складу збору включено за результатами скринінгу, а також виходячи зі відомостей літератури, що свідчать про можливу дисмутагенну дію БАР насіння льону [21].

У насінні містяться слиз (до 12%); жирне масло (до 48%); білкові речовини (до 33%). При гідролізі слизу утворюються галактоза, галактуронова кислота, ксилоза, арабінозу та рамноза. За рахунок наявності великої кількості слизу насіння має обволікаючу, легку проносну і протизапальну дію, тому показані при хворобах шлунково-кишкового тракту. Слиз перешкоджає всмоктуванню з кишечника отруйних речовин, що утворюються при інфекційних захворюваннях та отруєннях. Крім того, є дані, що говорять про дисмутагенну дію слизу [21]. Важлива роль у фармакологічній дії насіння льону належить вітамінам А (каротин) і Е (токоферол), які вносять внесок у їхню антимутагенну дію [21].

У народній медицині відвар насіння льону рекомендують при запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, виразковій хворобі шлунка, запаленні дихальних та сечовивідних шляхів, ниркових кольках. Кашку з подрібненого насіння, розведеного гарячою водою, прикладають до запалених ділянок шкіри та фурункулів. Лляне масло, змішане в рівних частинах із вапняною водою, використовують при різних опіках. У литовській народній медицині, як і інші слизові відвари рослин, застосовується при ракових пухлинах шлунково-кишкового тракту та при подразненні слизової оболонки

кишечника [21].

Таким чином, результати скринінгу на антимуtagenну активність перелічених вище рослин та дані літератури дозволили нам обґрунтувати доцільність їх використання у складі антимуtagenного збору. При цьому слід ще раз наголосити, що склад БАР вибраних рослин є досить вивченим і дозволяє забезпечити комплексну антимуtagenну дію на всі ланки мутагенезу.

3.2 Розробка варіантів пропису збору та технології

Відомо, що окрім формування обґрунтованого компонентного складу лікарського рослинного збору, потрібна і розробка раціонального кількісного співвідношення його компонентів.

Також на основі літературних даних вибрано співвідношення компонентів збору в рівній кількості та сформовано його склад.

До кількісного співвідношення компонентів збору представлені в таблиці 3.1 .

Таблиця 3.1

Кількісне співвідношення компонентів антимуtagenного збору

Лікарська рослинна сировина	Масових частин сировини
Квітки нагідок лікарської	1
Коріння кульбаби	1
Листя кропиви	1
Трава хвоща польового	1
Насіння льону	1

Процес отримання рослинного збору містить декілька технологічних стадій:

1. Санітарна підготовка (вихідна сировина, проміжні продукти, матеріали)
2. Підготовка (подрібнення, просіювання) ЛРС та проведення її вхідного контролю.
3. Виготовлення збору (змішування усіх видів ЛРС).
4. Фасування, пакування та маркування лікарського засобу.
5. Контроль якості збору (готової продукції).

Технологічну схему виготовлення збору наведено на рис.3.1.

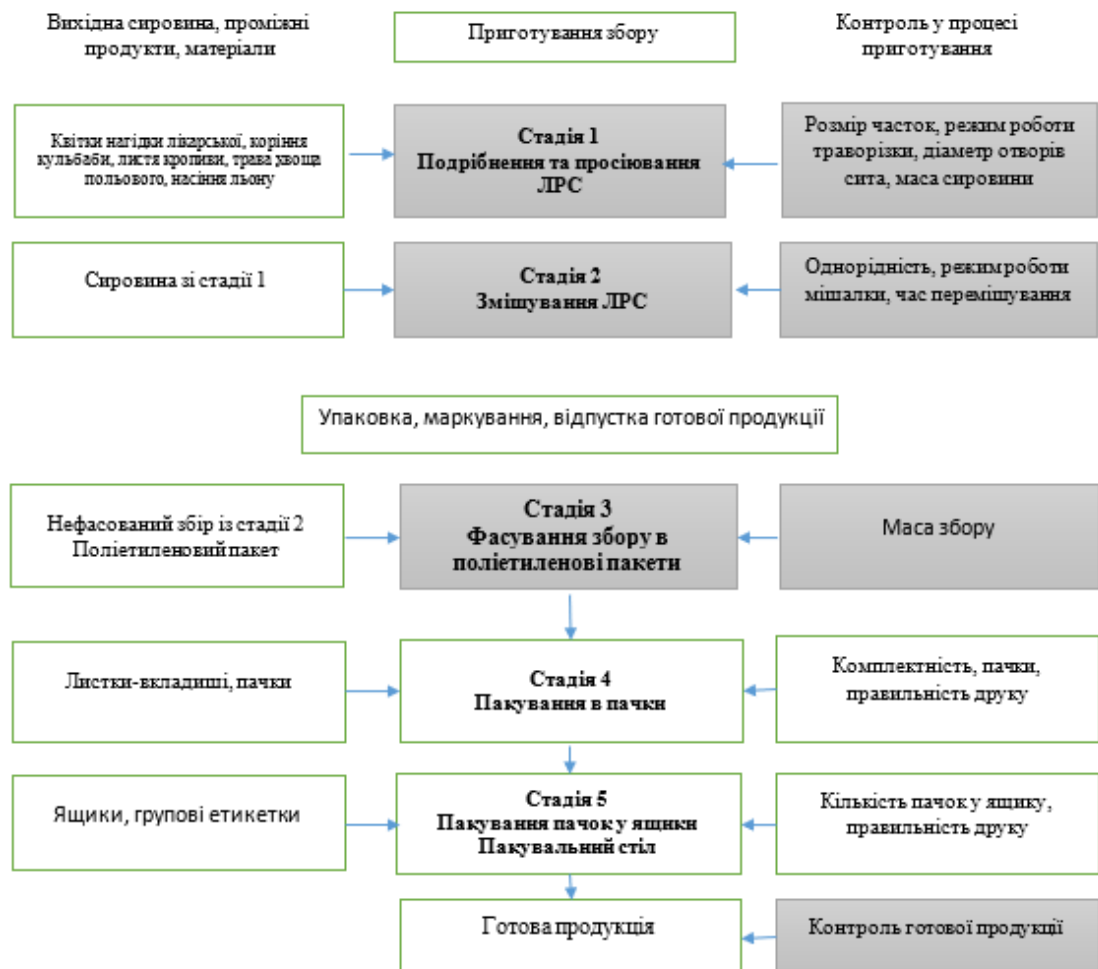


Рисунок 3.1 Технологічна схема виготовлення збору

Однак у завдання нашого дослідження входило не лише розробка складу та технології збору, а й методів його стандартизації. Останнє включало

дослідження якісного та кількісного змісту основних груп БАР збору та вибір головних діючих речовин, за якими буде проводиться його стандартизація.

Для обґрунтування вибору екстрагента нами вивчено динаміку вилучення флавоноїдів та екстрактивних речовин із збору водою, 20%, 40% та 70% етанолом [9-15]. Визначення суми екстрактивних речовин проводили за методикою ДФУ [9-15]. Результати досліджень представлені у таблиці 3.2 .

Як видно з даних таблиці, максимальна кількість екстрактивних речовин витягується водою, а найменша - 70% етанолом. Але за виборі екстрагента зупинилися на 20% етанолі, т.к. першорядне значення має природа БАР та мікробна стійкість. Домінуючими БАР антимутагенного збору є флавоноїди та полісахариди. Полісахариди найкраще витягуються водою, а флавоноїди етанолом 70% концентрації. У разі екстракції водно-спиртової сумішшю видобуваються речовини як ліпофільного , так і гідрофільного характеру і сповільнюється гідроліз. Отримані вилучення, в порівнянні з водою, мають стійкість до мікробної контамінації. Крім того, екстракт на 20% етанолі за ступенем антимутагенної активності наближається до водного екстракту (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вплив технологічних факторів на повноту витягів флавоноїдів та екстрактивних речовин з антимутагенного збору

Чинники	Значення	Екстрактивні речовини, %	Флавоноїди, %
Тривалість наполягання	6 годин	20,25±0,33	1,18±0,01
	12 годин	26,94±0,07	1,21±0,02
	24 години	27,85±0,04	1,24±0,01
Вид екстрагента	Вода гаряча	29,89±0,47	0,89±0,02
	Етанол 20%	27,10±0,16	1,05 = 1 = 0,01
	Етанол 40%	25,55±0,45	1,18±0,16
	Етанол 70%	23,13±0,23	1,23±0,04

Тривалість наполягання (табл. 3.2) суттєво впливала на вихід

екстрактивних та біологічно активних речовин із збору. Вивчення впливу тривалості наполягання вели з екстрагентом - вода ; сировина з розміром частинок, що регламентується ДФУ, трава - 5 - 7 мм, листя - 4-8 мм, коріння - 3 - 5 мм та насіння - 2 - 4 мм. З метою скорочення тривалості експерименту екстрагування проводили шляхом прискореної мацерації при інтенсивному перемішуванні; експозиція кожного наполягання варіювала від 6 до 24 год. Максимум виснаження екстрактивних речовин і флавоноїдів досягається до 24 годин екстракції, різниця з 12 годинами несуттєва.

Для вивчення повноти та швидкості екстрагування, визначення видаткових норм сировини та екстрагента, а також для управління процесом екстрагування були визначені наступні технологічні параметри: вологість, вміст екстрактивних речовин, доброякісність сировини, насипна маса, коефіцієнти наповнення сухої та набряклої сировини, коефіцієнти витіснення, утворення внутрішнього соку, утворення внутрішнього соку, утворення внутрішнього соку. Результати дослідження технологічних властивостей збору представлені у таблиці 3.3, що відповідають вимогам НТД .

Таблиця 3.3

Технологічні властивості збору

Параметри якості	Показники якості
В - вологість, %	7,3±0,02
Х - вміст РЕВ, %	27.26 ± 0,08
А - Доброякісність, %	0,43±0,02
Г - насипна маса, г/см ³	0,14±0,01
Р - коефіцієнт наповнення сухої сировини, см ³ /г	5,48±0,06
Н - коефіцієнт наповнення набряклої сировини, см ³ /г	8,03±0,01
А - коефіцієнт витіснення, см ³ /г	1,64±0,02
К - коефіцієнт утворення внутрішнього соку см ³ /г	2,44±0,06
Кп = коеф , поглинання	2,312±0,04

Результати дослідження продемонстрували, що отриманий збір за показниками якості відповідає вимогам чинної НД, а екстрагування водою очищеною забезпечує максимальне вилучення комплексу біологічно активних сполук, які, згідно з літературними джерелами, проявляють антимуtagenу дію. Завдяки вище перерахованим ефектам настій зі збору може ефективно використовуватися в терапії антимуtagenних проявів.

ВИСНОВКИ ДО 3 РОЗДІЛУ

1. В результаті проведеної роботи обґрунтовано пропис антимуtagenного збору, до складу якого увійшли в рівних кількостях листя кропиви дводомної, квітки календули лікарської, трава хвоща польового, насіння льону посівного та коріння кульбаби лікарської.
2. Обрано співвідношення компонентів збору та сформовано його склад .
3. Запропоновано технологію багатокомпонентного збору для антимутегенної дії
4. У складі антимуtagenного збору встановлено вміст основних груп БАР у наступних кількостях: суми фенольних сполук - 2,22%, флавоноїдів - 1,36%, фенолкарбонових кислот - 0,75%, кумаринів - 0,05%, суми полісахаридів - 16,48%, водо, пектинових речовин – 0,98%, геміцелюлози А – 4,86%, геміцелюлози Б – 1,99%; аскорбінової кислоти – 46мг%; вітаміну К – 0,15%, каротиноїдів – 121мг%, хлорофілу – 13мг%.
5. Визначено такі показники якості: зміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин не менше 1%; суми водорозчинних полісахаридів не менше 8%, екстрактивних речовин, що витягуються 20% етанолом не менше 20%; вологість не більше 14%, золи загальної не більше 13%, золи нерозчинної в 10% розчині хлористоводневої кислоти не більше 4%, частинок, що не проходять крізь сито з діаметром отворів 6 мм не більше 1,00 %, частинок, що проходять крізь 1,0 %, органічної домішки трохи більше 2%, мінеральної домішки трохи більше 3%.
6. Для ідентифікації збору запропоновані зовнішні та мікроскопічні діагностичні ознаки, що входять до нього компонентів.
7. Встановлено, що отриманий збір за показниками якості відповідає вимогам чинної НД, а екстрагування водою очищеною забезпечує максимальне вилучення комплексу біологічно активних сполук .

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено огляд літературних джерел щодо актуальності як пошуку антимуtagenів природного походження, а й необхідність пошуку шляхів їх раціонального використання.

2. Вибрано методи експериментальних досліджень , які дозволяють отримати повні та достовірні результати розробки лікарського засобу на основі ЛРС

3. В результаті проведеної роботи обґрунтовано пропис антимуtagenного збору, до складу якого увійшли в рівних кількостях листя кропиви дводомної, квітки календули лікарської, трава хвоща польового, насіння льону посівного та коріння кульбаби лікарської.

4. Вибрано співвідношення компонентів збору та сформовано його склад.

5. Запропоновано технологію багатокомпонентного збору для антимутегенної дії .

6. Встановлено, що отриманий збір за показниками якості відповідає вимогам чинної НД, а екстрагування водою очищеною забезпечує максимальне вилучення комплексу біологічно активних сполук .

7. Фрагменти роботи апробовано на науковій конференції . За результатами кваліфікаційної роботи опубліковано 1 тезі .

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Атлас морфолого-анатомічних ознак сировини дикорослих споріднених видів лікарських рослин України / В. М. Мінарченко та ін. Київ : ФОП Паливода, 2022. 406 с.
2. Бойко М. М., Зайцев О. І. Вивчення кінетики поглинання екстрагенту під час процесу екстракції рослинної сировини. *Вісник фармації*. 2008. № 2(54). С. 17–20.
3. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143–147.
4. Вишневська Л. І. Технологічні дослідження лікарської рослинної сировини та її композицій у створенні нових препаратів. *Вісник фармації*. 2008. № 4. С. 33–38.
5. Вишневська Л. І., Шмалько О. О., Солдатов Д. П. Дослідження з розробки багатокомпонентного екстракту урохолуму сухого та його фармакотехнологічних показників. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2(58). С. 16–21.
6. Гарник Т. П. Сучасні технології виробництва фітозасобів та перспективи фітотерапії. *Фармацевтичний часопис*. 2008. № 1. С. 59–63.
7. Гриценко О. М. Технологічні аспекти ефективності фітозасобів. *Фітотерапія. Часопис*. 2008. № 1. С. 53–63.
8. Гудзенко А. В., Цуркан О. О., Ковальчук Т. В. Реалізація сучасних підходів до стандартизації полікомпонентних фітопрепаратів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2012. Т. 30, № 5. С. 99–106.
9. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
10. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

11. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

12. Державна Фармакопея України. Доповнення 1 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.

13. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2008. 620 с.

14. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.

15. Державна Фармакопея України. Доповнення 3 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.

16. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 20.10.2025).

17. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / І. А. Перцев та ін. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

18. Фітотерапія: лікарські засоби vs БАД / І. А. Зупанець та ін. *Український медичний часопис*, 2023. № 4(156). С. 26–32.

19. Кобзар А. Фармакогнозія в медицині : навч. посіб. Київ :

Медицина, 2007. 544 с.

20. Ковальов В. М., Павлів О. І., Ісакова Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин : підруч. для студентів. вищ. фармацевт. установ освіти та фармацевт. ф-тів вищ. мед. установ освіти 3-4 рівнів акредитації. Харків : НФАУ, 2000. 703 с.

21. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 02.10.2025).

22. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О. А. Рубан та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2012. № 2. С. 63–65.

23. Про затвердження порядку проведення до клінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів до клінічного вивчення лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944. URL: <http://www.zakon.rada.gov.ua>. (дата звернення: 20.10.2025).

24. Про порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення : Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426. URL: <http://www.zakon.rada.gov.ua>. (дата звернення: 20.10.2025).

25. Beketova G., Savichuk N. Human virome and its role in the formation of diseases. Herpes infection in children: current approaches to therapy. *Педіатрія*. 2016. № 4(1). С. 47–62.

26. Civile G. V., Carr B. T. Sensory Evaluation Techniques. 5th ed. New York : CRC Press, 2015. 464 p. DOI: 10.1201/b19493.

27. Cohen J. I. Human Herpesvirus Types 6 and 7 (Exanthem Subitum). *Pract. Infect Dis. January*. 2015. P. 1772–1776. DOI: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00142-9.

28. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials / T. Nesteruk et al. *Pharmacology OnLine*. 2021. Vol. 3.

P. 187–196.

29. Encyclopedia of pharmaceutical technology / ed. by J. Swarbrick. 3-rd ed. New York : Informa Healthcare USA, 2007. 4372 p.

30. European Pharmacopoeia 9.0 / European Directorate for the Quality of Medicines HealthCare (EDQM). 9th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2017. URL: <http://online6.edqm.eu/ep900> (Date of access: 23.10.2025).

Додатки

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ ТА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY OF MEDICINES AND COSMETICS
DEPARTMENT OF DRUG TECHNOLOGY



Матеріали

V міжнародної науково-практичної конференції
Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE
FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

23 жовтня 2025 р.
October 23, 2025
Харків, Україна
Kharkiv, Ukraine

продовження дод. А

УДК:615.014.2:615.2

Редакційна колегія: проф. Вишневська Л. І., проф. Рубан О. А., проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В., доц. Солдатов Д.П.

Відповідальні секретарі : проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В.

Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів V Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 23 жовтня 2025 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2025.- 314 с. (Серія «Наука»)

Збірник містить матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології».

Розглянуті теоретичні аспекти та перспективи розробки лікарських препаратів, висвітлені напрямки наукової роботи спеціалістів фармацевтичної галузі, що стосуються питань сучасної технології створення лікарських препаратів, контролю їх якості, організаційно-економічних аспектів діяльності фармацевтичних підприємств, маркетингових досліджень сучасного фармацевтичного ринку, фармакологічних досліджень біологічно активних речовин.

Для широкого кола наукових, науково-педагогічних і практичних працівників, що займаються питаннями розробки та впровадження сучасних лікарських препаратів.

Матеріали подаються мовою оригіналу.

За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.

УДК:615.014.2:615.2

НФаУ, 2025

«Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (23 жовтня 2025 р., м. Харків)

РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗБОРУ АНТИМУТАГЕННОЇ ДІЇ

Марченко М.В., Оганов Р.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. У сучасних умовах організм людини постійно піддається впливу різноманітних мутагенних факторів, серед яких хімічні речовини (пестициди, важкі метали, продукти харчування), фізичні (іонізуюче та УФ-випромінювання) та біологічні. Це призводить до пошкодження генетичного апарату клітин, що є однією з причин розвитку онкологічних захворювань, спадкових патологій та прискорення процесів старіння.

Тому пошук та розробка ефективних та безпечних засобів для профілактики мутагенезу є актуальним завданням фармації та медицини. Перспективним напрямом є створення препаратів на основі рослинної сировини, багатой на антиоксиданти, вітаміни, поліфеноли та флавоноїди, які мають здатність нейтралізовувати вільні радикали, інактивувати мутагени та активувати системи репарації ДНК.

Лікарські збори, як комплексна багатокомпонентна система, дозволяють поєднувати синергетичний ефект різних рослин, що розширює спектр їхньої дії та підвищує ефективність.

Мета дослідження. Розробити склад лікарського збору антимутагенної дії на основі доступної вітчизняної лікарської рослинної сировини та експериментально обґрунтувати його ефективність.

Матеріали та методи. Лікарська рослинна сировина, заготовлена відповідно до вимог ДФУ.

Результати досліджень. На підставі літературних даних було сформовано склад збору, де кожен компонент вносить свій внесок у антимутагенний ефект.

Склад рослинного збору:

Квітки нагітків: 2 частини

Коріння кульбаби: 2 частини

Листя кропиви: 2 частини

Насіння льону: 1 частина

Трава хвоща польового: 1 частина

Цей збір об'єднує рослини з потужними детоксикаційними, антиоксидантними, протизапальними та регенераційними властивостями. Кожен компонент має свою унікальну складову в загальний антимутагенний ефект, який полягає в захисті клітин та ДНК від пошкоджень.

Висновки. Запропонований нами антимутагенний збір – це є композиція з потужним синергетичним ефектом. Він спрямований на комплексний захист організму: нейтралізація вільних радикалів, підтримка органів детоксикації (печінка, нирки) та зменшення запальних процесів.

Однак, через активну дію компонентів, його застосування вимагає обов'язкової попередньої консультації з лікарем.





РОЗРОБКА СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ЗБОРУ

АНТИМУТАГЕННІ ДІЇ

Марченко М.В., Оганов Р.О.



у сучасних умовах організм людини постійно піддається впливу різноманітних мутагенних факторів, серед яких хімічні речовини (пестициди, важкі метали, продукти харчування), фізичні (іонізуюче та УФ-випромінювання) та біологічні. Це призводить до пошкодження генетичного апарату клітин, що є однією з причин розвитку онкологічних захворювань, спадкових патологій та прискорення процесів старіння. Тому пошук та розробка ефективних та безпечних засобів для профілактики мутагенезу є актуальним завданням фармації та медицини. Перспективним напрямом є створення препаратів на основі рослинної сировини, багатої на антиоксиданти, вітаміни, поліфеноли та флавоноїди, які мають здатність нейтралізовувати вільні радикали, інактивувати мутагени та активувати системи репарації ДНК.

Склад рослинного збору:

				
2 частини	2 частини	2 частини	1 частина	1 частина

Запропонований збір об'єднує рослини з потужними детоксикаційними, антиоксидантними, протизапальними та регенераційними властивостями. Кожен компонент має свою унікальну складову в загальній антимутагенній ефект, який полягає в захисті клітин та ДНК від пошкоджень.

Висновки. Запропонований нами антимутагенний збір – це є композиція з потужним синергетичним ефектом. Він спрямований на комплексний захист організму: нейтралізація вільних радикалів, підтримка органів детоксикації (печінка, нирки) та зменшення запальних процесів.



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра аптечної технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітньо-професійна програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
аптечної технології
ліків
Лілія ВИШНЕВСЬКА
01»_вересня 2025 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Руслана ОГАНОВА

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розроблення складу лікарського збору антимуtagenної дії»
керівник кваліфікаційної роботи: Михайло МАРЧЕНКО, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «31»_березня 2025 року № 81
 2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2025 р.
 3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Кваліфікаційна робота присвячена розробленню складу рослинного збору антимуtagenної дії який може бути рекомендований як коректор мутагенних ефектів незамінних ксенобіотиків із рослин як профілактичний засіб захисту генетичних структур людини від мутагенних впливів.
 4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): - провести аналіз даних літератури за сучасним станом морфолого-анатомічних та хіміко-фармакологічних досліджень лрс; розробити склад із рослин, забезпечити активність на основі біологічно активних речовин, та широкого спектру вітамінів, макро- та мікроелементів; визначити масову частку компонента у запропонованому зборі; розробити технологічні рішення для вибору та встановити основні параметри технології виробництва та характеристики збору; визначити кількісний вміст речовин первинного та вторинного обміну з різних місць зростання на території України та ближнього зарубіжжя.
 5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 8, рисунків – 5.
-

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Михайло МАРЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри аптекної технології ліків	01.09.2025	01.09.2025
2	Михайло МАРЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри аптекної технології ліків	29.09.2025	29.09.2025
3	Михайло МАРЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри аптекної технології ліків	27.10.2025	27.10.2025

7. Дата видачі завдання: «01» вересня 2025 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Вибір теми	вересень 2025 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	вересень 2025 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень 2025 р.	виконано
4	Оформлення роботи	листопад 2025 р.	виконано
5	Надання готової роботи до комісії	грудень 2025 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Руслан ОГАНОВ

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Михайло МАРЧЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 81
По Національному фармацевтичному університету
від 31 березня 2025 року

Затвердити теми кваліфікаційних робіт здобувачам вищої освіти 5 курсу (9 семестр) 2025-2026 н. р., група Фм20(5,6з), освітня програма «Фармація», спеціальність «226 Фармація, промислова фармація», галузь знань «22 Охорона здоров'я», рівень вищої освіти другий (магістерський), заочна форма здобуття освіти, термін навчання 5 років 6 місяців.

№	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кафедра аптечної технології ліків					
1.	Оганов Руслан Олексійович	Розроблення складу лікарського збору антимутагенної дії	Development of the composition of a medicinal collection with antimutagenic action	доц. Марченко М.В.	доц. Безрукавий Є.А.

ПІДСТАВА: подання декана фармацевтичного факультету професора Миколи ГОЛІКА

Вірно: пров. фахівець деканату



Алла СЕРДЮК

ВИСНОВОК
експертної комісії про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
«10» грудня 2025 р. № 332828031

Проаналізувавши кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти ОГАНОВА Руслана, групи 226Фм20(5,5з)-01, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми «Фармація» заочної форми здобуття освіти на тему: «Розроблення складу лікарського збору антимуутагенної дії / Development of the composition of a medicinal collection with antimutagenic action», експертна комісія дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,

проректор ЗВО з НПР,
професор



Наталя ПОЛОВКО

ВІДГУК

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

Руслана ОГАНОВА

на тему: «Розроблення складу лікарського збору антимуtagenної дії».

Актуальність теми. Одним із найважливіших завдань сучасної медицини є профілактика та корекція наслідків забруднення навколишнього середовища для людини. Ця проблема, окрім зростання природного фону радіації, знаходиться в тісному зв'язку з постійним надходженням у навколишнє середовище відходів промислових виробництв та застосовуваних у сільському господарстві хімікатів. Зазначене завдання належить до важливих також у зв'язку з розширенням арсеналу хімічних сполук у промисловості, побуті, медицині та наукових дослідженнях.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час роботи здобувач вищої освіти науково обґрунтував компонентний склад антимуtagenного збору, провів фармакотехнологічне дослідження збору та розробив його технологію, запропонував раціональну технологію виготовлення збору та провів аналіз біологічно активних речовин.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Руслана ОГАНОВА може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник

Михайло МАРЧЕНКО

«14» січня 2026 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Руслана ОГАНОВА

на тему: «Розроблення складу лікарського збору антимуtagenної дії».

Актуальність теми. Результати експериментальних та епідеміологічних спостережень останніх років переконують у тому, що саме індукованим мутаціям належить головна роль у збільшенні спадкової, вродженої та онкологічної патології. Мутагенез, особливо в сучасних умовах інтенсивного антропогенного забруднення біосфери, становить явну загрозу для генетичного гомеостазу, життєздатності та нормального функціонування біосистем як на організмовому, так і на рівнях популяції. Контроль за розповсюдженням мутагенів та заходи щодо обмеження контакту з ними — давно усвідомлена необхідність, проте, мутагенні фактори різної природи широко поширені серед існування людини. Найбільш радикальним заходом, що оптимізує мутаційний процес, є вилучення або нормування мутагенів у навколишньому середовищі. Разом про те, повністю виключити контакт із низкою мутагенів неможливо з медичних чи економічних міркувань. Лікарська рослинна сировина яка використовується для виготовлення даного лікарського засобу представляє собою практичний інтерес в розробці препарату.

Теоретичний рівень роботи. Вивчено фізичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості подрібненої лікарської рослинної сировини та її фракцій. Запропоновано та обґрунтовано оптимальний склад збору з використанням лрс, що рекомендується для використання як засіб захисту генетичного апарату людини.

Пропозиції автора з теми дослідження. Автором теоретично обґрунтовано й експериментально розроблено склад рослинного збору. Проведено фізико-

хімічні та біофармацевтичні дослідження, вивчена стабільність в процесі зберігання.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час роботи здобувач вищої освіти проаналізував літературні дані, освоїв фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні методи досліджень, які представляють практичний інтерес.

Недоліки роботи. За змістом роботи зустрічаються поодинокі граматичні, орфографічні помилки, технічні помилки, русизми, одруківки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Руслана ОГАНОВА може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Рецензент _____

доц. Євген БЕЗРУКАВИЙ

«16» січня 2026 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8

«16» січня 2026 року

м. Харків

засідання кафедри

аптечної технології ліків
(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л. І.

Секретар: докт. філ., ас. Боднар Л.А.

ПРИСУТНІ:

проф. Половко Н.П., проф. Семченко К.В., проф. Зуйкіна С.С., доц. Ковальова Т.М., доц. Буряк М.В., доц. Олійник С.В., доц. Марченко М.В., ас. Іванюк О.І.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувачка вищої освіти групи Фм20(5,6з)-01 спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» Руслан ОГАНОВ – з доповіддю на тему «Розроблення складу лікарського збору антимулагенної дії» (науковий керівник, доц. Михайло МАРЧЕНКО).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.


(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент


(підпис)

Любов БОДНАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Руслан ОГАНОВ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньо-професійною програмою Фармація на тему: «Розроблення складу лікарського збору антимуутагенної дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Олександр ГОНЧАРОВ /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Руслан ОГАНОВ представив кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Михайло МАРЧЕНКО

«14» січня 2026 р

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«16» січня 2026 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«02» лютого 2026 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____/Володимир ЯКОВЕНКО/