



УДК: 615.243:634.57:615.451.1:616.33-002.44-092.9
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.3.113620

Е. В. Залыгіна, Е. А. Подплетня

Исследование противоязвенной активности густого экстракта незрелых плодов грецкого ореха на модели диклофенак-индуцированной язвы желудка крыс

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро, Украина

Из данных научной литературы известно, что в состав ореха грецкого входят танины, производные эллаговой кислоты, катехины, производные декарбоксилированных кислот, нуклеиновые кислоты, аминокислоты, которые независимо друг от друга оказывают антиоксидантный, гипогликемический, антипролиферативный, противомикробный, противовоспалительный и много других полезных эффектов в организме человека. Однако отсутствуют экспериментальные данные относительно влияния экстракта густого водно-спиртового незрелых плодов ореха грецкого (ЭГВС) на язвы желудка крыс, вызванные введением диклофенака.

Цель работы – изучение гастропротекторного действия ЭГВС на модели диклофенак-индуцированной язвы желудка крыс.

Материалы и методы. Фармакологическое исследование противоязвенной активности ЭГВС проводили на модели диклофенак-индуцированной язвы желудка, воспроизводимой у крыс в соответствии с методическими рекомендациями ГФЦ МЗ Украины. Биохимические исследования плазмы крови проводили с использованием стандартных тест-наборов НПВ «Филисит-Диагностика» (Украина) согласно общепринятым методикам. Результаты исследования обрабатывали с применением статистического пакета программы «Statistica® for Windows 7.0» (StatSoft Inc.).

Результаты. По результатам изучения гастропротекторного действия ЭГВС в дозе 25 мг/кг, при вскрытии и исследовании желудков установлено наличие язвы в данной группе животных, достоверно меньших по размеру по сравнению с группой модельной патологии ($p > 0,05$). В группе животных, принимающих ЭГВС в дозе 25 мг/кг, показатель противоязвенной активности составил 76,67 %. Применение исследуемого экстракта оказывало выраженное нормализующее действие на состояние биохимических показателей сыворотки крови крыс по отношению к группе модельной патологии.

Выводы. Введение в лечебно-профилактическом режиме исследуемого ЭГВС в дозе 25 мг/кг обеспечивает противоязвенную активность на модели острой язвы желудка крыс, вызванной введением диклофенака. Кроме этого, активность исследуемого ЭГВС в дозе 25 мг/кг не уступает по активности препарату сравнения.

Ключевые слова: орех грецкий, растительные экстракты, противоязвенная активность, язвенная болезнь, фитопрепараты.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 324–328

Дослідження противиразкової активності густого екстракту незрілих плодів волоського горіха на моделі диклофенак-індукованої виразки шлунка щурів

Є. В. Залігіна, О. А. Подплетня

З даних наукової літератури відомо, що до складу горіха волоського входять таніни, похідні еллагової кислоти, катехіни, похідні декарбоксильованих кислот, нуклеїнові кислоти, амінокислоти, які незалежно один від одного мають антиоксидантний, гіпоглікемічний, антипроліферативний, протимікробний, протизапальний і багато інших корисних ефектів в організмі людини. Однак відсутні експериментальні дані щодо впливу екстракту густого водно-спиртового незрілих плодів горіха волоського (ЕГВС) на виразки шлунка щурів, котрі викликані введенням диклофенаку.

Мета роботи – вивчення гастропротекторної дії ЕГВС на моделі диклофенак-індукованої виразки шлунка щурів.

Матеріали та методи. Фармакологічне дослідження противиразкової активності ЕГВС здійснили на моделі диклофенак-індукованої виразки шлунка, що відтворюється в щурів відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України. Біохімічні дослідження плазми крові проводили з використанням стандартних тест-наборів НПВ «Філісіт-Діагностика» (Україна) відповідно до загальноприйнятих методик. Результати дослідження опрацювали з застосуванням статистичного пакета програми «Statistica® for Windows 7.0» (StatSoft Inc.).

Результати. За результатами вивчення гастропротекторної дії ЕГВС у дозі 25 мг/кг, під час розтину та дослідження шлунків встановлена наявність виразок у цій групі тварин, вірогідно менших за розміром порівняно з групою модельної патології ($p > 0,05$). У групі тварин, які приймали ЕГВС у дозі 25 мг/кг, показник противиразкової активності становив 76,67 %. Застосування досліджуваного екстракту мало виражений нормалізуючий вплив на стан біохімічних показників сироватки крові щурів щодо групи модельної патології.

Висновки. Введення в лікувально-профілактичному режимі досліджуваного ЕГВС у дозі 25 мг/кг забезпечує противиразковий ефект на моделі гострої виразки шлунка щурів, що викликана введенням диклофенаку. Крім цього, активність досліджуваного ЕГВС у дозі 25 мг/кг не поступається препарату порівняння.

Ключові слова: горіх волоський, екстракти рослин, противиразкова активність, виразкова хвороба, фитопрепарати.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 324–328

Investigation of antiulcer activity of the thick extract of immature walnut fruits on the model of diclofenac-reduced gastric ulcer of rats

Ye. V. Zalygina, O. A. Podpletnya

Topicality. It is known from the literature that the walnut composition includes tannins, derivatives of ellagic acid, catechins, derivatives of dicarboxylated acids, nucleic acids, amino acids that independently of one another have antioxidant, hypoglycemic, antiproliferative,

antimicrobial, anti-inflammatory and many other beneficial effects in the human body. However, there is no experimental data on the effect of the extract of thick water-alcohol immature walnut fruit (ETWA) on gastric ulcer of rats caused by the introduction of diclofenac.

Aim. To study the gastroprotective effect of ETWA on the model of diclofenac-reduced ulcer of rats.

Materials and methods. Pharmacological study of antiulcer activity of ETWA was performed on the model of diclofenac-reduced gastric ulcer, reproducible in rats in accordance with the methodological recommendations of the State Pharmacological Center Ukraine. Biochemical studies of blood plasma were carried out using standard test kits of NIP "Filisit-Diagnostika" (Ukraine) according to generally accepted methods. The results of the study were processed using a statistical package of the program Statistica® for Windows 7.0 (StatSoft Inc.).

Results and discussion. Based on the results of the study of the gastroprotective effect of ETWA at a dose of 25 mg/kg, at autopsy and stomach examination, ulcers in this group of animals were found to be significantly smaller in size than in the group of model pathology ($p > 0.05$). In the group of animals taking ETWA at a dose of 25 mg/kg, the indicator of antiulcer activity was 76.67 %. The application of the extract had a pronounced normalizing effect on the state of the biochemical parameters of blood serum of rats in relation to the group of model pathogenesis.

Conclusions. Introduction in the treatment-and-prophylactic regimen of the studied ETWA at a dose of 25 mg/kg, provides antiulcer activity in the model of acute gastric ulcer caused by diclofenac administration. In addition, the activity of the studied ETWA at a dose of 25 mg/kg is not inferior in activity to the reference preparation.

Key words: walnut, plant extracts, anti-ulcer agents, peptic ulcer, peptic ulcer, plant preparations.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (3), 324–328

Издавна лекарственные растения широко применялись в терапии многих заболеваний, и в наше время трудно переоценить значение растительных препаратов для медицинской практики [1–3]. Особое значение эти препараты приобретают в области гастроэнтерологии ввиду того, что используемые в клинической практике синтетические противоязвенные препараты часто приводят к развитию различного рода побочных эффектов и, соответственно, имеют большой перечень противопоказаний [3].

Наличие достаточного количества гидролизированных танинов, производных эллаговой кислоты, катехинов, производных декарбокислированных кислот, нуклеиновых кислот, аминокислот обуславливают лечебные свойства грецкого ореха [4–6].

На основании данных научной литературы можно предполагать, что субстанции из растительного сырья ореха грецкого, обладая малой токсичностью и широким спектром фармакологических свойств, могут быть весьма полезными для коррекции тех звеньев патогенеза, которые характерны для гастропатий различного генеза, в том числе и НПВС-индуцированных [1–4].

Отсутствие данных специализированной литературы и каких-либо экспериментальных сведений о гастропротекторных свойствах экстрактов из незрелых плодов ореха грецкого послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель работы

Изучение гастропротекторного действия густого водно-спиртового экстракта из незрелых плодов ореха грецкого на модели диклофенак-индуцированной язвы крыс.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования стал водно-спиртовой (экстракт – спирт этиловый 30 %) густой экстракт из незрелых плодов ореха грецкого (ЭГВС), который был получен

совместно с учёными НФаУ (под руководством профессора В. А. Георгиянц) и стандартизирован по содержанию юглона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [7–8].

Фармакологическое исследование противоязвенной активности ЭГВС проводили на модели диклофенак-индуцированной язвы желудка, воспроизводимой у крыс в соответствии с методическими рекомендациями ГФЦ МЗ Украины [8–10].

Диклофенаковое поражение желудка вызывали у белых нелинейных крыс одноразовым интрагастральным введением диклофенака в дозе 50 мг/кг после 24-часовой пищевой депривации. Исследуемый ЭГВС в дозе 25 мг/кг вводили внутривентрикулярно ежедневно однократно, начиная за 3 дня до моделирования патологии и заканчивая в день воспроизведения язвы (последнее введение – через час после введения диклофенака). Препарат сравнения альтаган применяли в дозе 1 мг/кг и вводили в аналогичном режиме.

Через 24 часа животных выводили из эксперимента путём эвтаназии согласно требованиям биоэтики, забирала желудка и проводили их макроскопическое изучение. Интенсивность язвенного поражения и противоязвенную активность (ПЯА) исследуемых экстрактов оценивали по показателям интенсивности образования язвенных дефектов в слизистой оболочке желудка (СОЖ): процент животных с язвами в группе средней степени тяжести язвы (ССТЯ), язвенный индекс (ЯИ) и интегральный показатель терапевтического эффекта препаратов – противоязвенная активность (ПЯА, %).

Степень тяжести язвы отражает степень поражения слизистой оболочки желудка экспериментальных животных в зависимости от площади язвы (степени дистрофических нарушений желудка), оценивается в баллах, в частности: 0 – отсутствие видимых повреждений; 1 – наличие отёка или кровоизлияний; 1–3 – небольшие язвы; 2 – несколько (более 3) небольших язв или одна язва значительных размеров; 3 – язва внушительных размеров (диаметр – до 4 мм); 4 – несколько больших язв; 5 – прободная язва.

Животных выводили из эксперимента в утренние часы под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг).

Биохимические исследования плазмы крови проводили с использованием стандартных тест-наборов НПВ «Филисит-Диагностика» (Украина) согласно общепринятым методикам.

ПЯА исследуемых экстрактов определяли как отношение ЯИ в контрольной группе к ЯИ в экспериментальной группе. Результаты исследования обрабатывали с применением статистического пакета программы «Statistica® for Windows 7.0» (StatSoft Inc.). Учитывая соответствие распределения большинства количественных данных нормальному закону (по критерию Колмогорова–Смирнова – 100 %, Шапиро–Уилка – 62,5 %), оценка достоверности различий средних проводилась по t-критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони (Bonferroni test) при множественных сравнениях; относительных показателей – по двустороннему точному критерию Фишера (Fisher exact).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования противоязвенной активности ЭГВС в дозе 25 мг/кг в лечебно-профилактическом режиме введения на модели язвы крыс, вызываемой введением диклофенака, приведены в *таблице 1*.

Крысы интактной группы были активными, рефлекторная возбудимость не нарушена, кожный покров оставался опрятным и гладким, процессы мочеиспускания и дефекации, потребление воды и пищи были в норме. При макроскопическом исследовании их желудков не наблюдали никаких дефектов слизистой оболочки желудка (*табл. 1*).

Результаты макроскопического изучения желудков (*табл. 1*) животных в группе модельной патологии свидетельствуют об образовании в СОЖ значительных по размеру язв, которые отличались по форме, глубине, а также сопровождалась другими нарушениями СОЖ (у некоторых крыс): гиперемией, отёком, точечными кровоизлияниями. ССТЯ в данной группе составила $4,17 \pm 0,48$ балла, а ЯИ соответственно равнялся 4,17, так как язвы были найдены у 100 % животных. Животные этой группы имели «негативный» пищевой рефлекс, лежали в клетках в нефизиологичной позе, были неподвижны, не употребляли воду.

В группе животных, которым вводили ЭГВС в дозе 25 мг/кг, никаких изменений во внешнем виде и поведении крыс по сравнению с интактной группой не наблюдали. При вскрытии и исследовании желудков этих животных отмечались язвы, достоверно меньшие по размеру по сравнению с группой модельной патологии ($p > 0,05$). В данной группе ССТЯ составила $1,17 \pm 0,31$ балла, ЯИ – 0,97, а ПЯА – 76,67 % (*табл. 1*).

Несмотря на введение препарата сравнения, у всех животных было отмечено образование язв, у некоторых особей – в сочетании с гемorragиями, гиперемией, отёком СОЖ, нарушением её складчатости и вздутием ЖКТ. ЯИ в данной группе составил 1,83, а ПЯА – 56,0 %, при этом ССТЯ составила $1,83 \pm 0,17$ балла. Но следует отметить, что и в этой группе животных общее состояние крыс практически не отличалось от такового в интактной группе и в группе животных, которым вводили ЭГВС в дозе 25 мг/кг (*табл. 1*).

Полученные результаты макроскопического изучения ЭГВС в дозе 25 мг/кг в этой серии опытов подтверждены биохимическими данными, исследованными в сыворотке крови крыс. Среди биохимических маркеров нами был выбран показатель состояния поджелудочной железы – общая α -амилаза, показатели интенсивности цитолиза (активность ферментов ЩФ, ГГТ, АлАТ, АсАТ), показатели состояния репаративных процессов (уровень общего белка), маркер ускорения распада белка при желудочно-кишечном кровотечении (мочевина, креатинин), а также оценивалось содержание билирубина и глюкозы (*табл. 2*).

Из данных *таблицы 2* видно, что формирование модельной патологии сопровождалось биохимическими изменениями в сыворотке крови. Определение содержания α -амилазы имеет значение для дифференциации язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки с панкреатитом: в данном случае уровень α -амилазы по сравнению с интактными животными увеличился на 21,33 %, что можно объяснить токсическим действием диклофенака натрия. В то же время активность АлАТ увеличилась на 99,37 %, а АсАТ – на 106,15 %, что свидетельствует об интенсификации процессов цитолиза. Содержание креатинина увеличилось на 15,95 %, мочевины – на 93,73 %, гамма-глутамилтранспептидазы – на 66,08 %, а общего

Таблица 1. Показатели макроскопического изучения экстракта густого водно-спиртового незрелых плодов ореха грецкого и альтана в лечебно-профилактическом режиме введения на модели язвы желудка, вызванной диклофенаком

Экспериментальные группы (n = 6)	Количество животных с язвами в группе, %	Средняя степень тяжести язв, М ± m	Язвенный индекс	Противоязвенная активность, %
Интактный контроль	–	–	–	–
Модельная патология	100	$4,17 \pm 0,48$	4,17	–
ЭГВС, 25 мг/кг	83,33	$1,17 \pm 0,31^*$	0,97	76,67
альтан, 1 мг/кг	100	$1,83 \pm 0,17^*$	1,83	56,00

n: количество животных в группе; *: различия, статистически значимые в отношении группы модельной патологии на уровне значимости ($p > 0,05$ по t-критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони (Bonferroni test) при множественных сравнениях; для относительных показателей – по двустороннему точному критерию Фишера (Fisher exact).

Таблица 2. Влияние экстракта густого водно-спиртового незрелых плодов ореха грецкого на биохимические показатели в лечебно-профилактическом режиме введения на модели острой язвы желудка крыс, вызванной диклофенаком, $M \pm m$

Биохимические показатели	Группы животных (n = 6)			
	Интактный контроль	Модельная патология	ЭГВС, 25 мг/кг	Альтан, 1 мг/кг
Общий белок, г/л	78,33 ± 1,95	56,25 ± 1,25 *	70,33 ± 1,41 **/***	65,42 ± 0,78 **
АсАТ, ммоль/лч	0,52 ± 0,01	1,06 ± 0,06 *	0,73 ± 0,03 **/***	0,89 ± 0,03 **
АлАТ, ммоль/лч	0,53 ± 0,02	1,05 ± 0,05 *	0,84 ± 0,04 **/***	0,96 ± 0,04 **
Общая α-амилаза, ед./л	505,25 ± 6,84	613,03 ± 4,85 *	515,18 ± 7,57 **/***	560,01 ± 4,70 **
Креатинин, мкмоль/л	60,22 ± 1,65	69,83 ± 0,77 *	60,37 ± 1,09 **/***	64,80 ± 1,17 **
Билирубин, ммоль/л	8,49 ± 0,41	24,74 ± 0,92 *	11,79 ± 0,66 **/***	24,18 ± 0,95
Мочевина, ммоль/л	6,75 ± 0,24	13,08 ± 0,75 *	6,22 ± 0,23 **	6,42 ± 0,21**
Глюкоза, ммоль/л	5,72 ± 0,25	4,61 ± 0,19 *	5,38 ± 0,27 **	5,53 ± 0,19 **
Щелочная фосфатаза, ед./л	205,59 ± 6,55	406,37 ± 6,02 *	279,99 ± 5,29 **/***	365,39 ± 6,73 **
ГГТ, ед./л	9,07 ± 0,08	15,06 ± 0,38 *	9,26 ± 0,29 **/***	10,54 ± 0,45 **

*: различия, статистически значимые в отношении группы интактного контроля на уровне значимости $p < 0,05$ (по критерию t-Стьюдента); **: различия статистически значимы в отношении группы модельной патологии на уровне значимости $p < 0,05$ (по критерию t-Стьюдента); ***: различия статистически значимы в отношении группы, получавшей альтан, на уровне значимости $p < 0,05$ (по критерию t-Стьюдента).

белка уменьшилось на 28,18 %, что может указывать на желудочное кровотечение и деструкцию тканей. Содержание билирубина увеличилось на 191,31 %, а содержание глюкозы уменьшилось на 19,39 % что свидетельствует о нарушениях углеводного и пигментного обмена. Показатель щелочной фосфатазы, указывающий на вторичный цитолиз, увеличился на 97,66 %, что свидетельствует о деструкционных процессах в печени.

Таким образом, в результате эксперимента установлено, что моделирование диклофенаковой язвы у крыс сопровождается изменениями биохимических показателей в сыворотке крови, свидетельствующих о развитии патологического процесса, нарушениях репаративных процессов и активации процессов цитолиза.

Применение ЭГВС в дозе 25 мг/кг оказывало выраженное нормализующее действие на состояние биохимических показателей сыворотки крови крыс по отношению к группе модельной патологии: уровень общего белка повысился на 25,03 %, глюкозы – на 16,82 %, а содержание α-амилазы уменьшилось на 15,96 %. Уровень креатинина уменьшился на 13,53 %, мочевины – на 52,47 %, щелочной фосфатазы – на 31,10 %, гамма-глутамилтранспептидазы – на 38,52 %, а билирубина – на 52,36 %, что свидетельствует о положительном влиянии ЭГВС в дозе 25 мг/кг и нормализации биохимических процессов на фоне смоделированного патологического состояния. Активность АлАТ уменьшилась на 20,41 %, а активность АсАТ – на 31,08 % по сравнению с группой модельной патологии, на основании чего можно говорить о наличии мембраностабилизирующего и антиоксидантного действия ЭГВС в дозе 25 мг/кг.

Введение препарата сравнения – альтана вызвало изменения в сторону улучшения биохимических показателей сыворотки крови крыс по сравнению с группой модельной патологии: содержание общего белка

увеличилось на 16,30 %. Показатели активности АлАТ и АсАТ, отражающие наличие мембраностабилизирующего действия референс-препарата, снизились на 9,36 % и 16,01 % соответственно. Уровень глюкозы в данном случае увеличился на 19,89 %. В то же время уровень таких показателей, как мочевина, щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза, достоверно уменьшился на 50,89 %, 10,09 % и 30,03 % соответственно.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что введение диклофенака привело к развитию патологии – язвенного поражения желудка, о чём свидетельствуют данные макроскопического исследования СОЖ и биохимические показатели сыворотки крови крыс.

Лечебно-профилактическое применение ЭГВС в дозе 25 мг/кг при данной патологии оказывало противоязвенную активность, причём эта активность не уступала активности препарата сравнения альтана, что демонстрируют показатели макроскопического и биохимического исследования.

Выводы

1. Проведёнными нами исследованиями установлено, что введение в лечебно-профилактическом режиме исследуемого экстракта в дозе 25 мг/кг обеспечивает противоязвенную активность на модели острой язвы желудка крыс, вызванной введением диклофенака. Кроме того, активность исследуемого ЭГВС в дозе 25 мг/кг не уступает по активности препарату сравнения.

2. На основании полученных результатов мы предположили, что экстракт густой водно-спиртовой незрелых плодов ореха грецкого будет весьма полезным для коррекции деструкций слизистой оболочки желудка.

Список литературы

- [1] Шигабутдинова Ф.Г. Роль фитотерапии в гастроэнтерологии / Ф.Г. Шигабутдинова // Альтернативная медицина. – 2004. – №3. – С. 38–40.
- [2] Солодовниченко Н.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати / Н.М. Солодовниченко, М.С. Журавльов, В.М. Ковальов. – Х. : Золоті сторінки, 2001. – 408 с.
- [3] Куркин В.А. Фитотерапия гастрита и язвенной болезни / В.А. Куркин // Российские аптеки. – 2006. – №6. – С. 12–14.
- [4] Tree Nuts. (Walnut polyphenols: structures and functions). / Ed. by Fereidoon Shahidi. – Boca Raton, London, New York : CRC Press Taylor & Francis Grup, 2009. – 307 p.
- [5] Крунич Р.В. Дослідження вагових показників плодів горіхоплідних культур / Р.В. Крунич // Вісник Львівського національного аграрного університету. Серія: Агроінженерні дослідження. – 2013. – №17. – С. 161–165.
- [6] Научные основы здорового питания / В.А. Тутельян, А.И. Вялков, А.Н. Разумов и др. – М. : Панорама, 2010. – 816 с.
- [7] Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / Ed. by J. Swarbrick. – New York, London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- [8] Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001.– 528 с.
- [9] Подходы к оценке эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в современной фармацевтической практике / К.С. Давыдова, И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, В.Г. Кукес // Вісник фармації. – 2010. – №3(63). – С. 66–68.
- [10] Levenstein S. The very model of a modern etiology : a biopsychosocial view of peptic ulcer / S. Levenstein // Psychosom. Med. – 2000. – Vol. 62. – №2. – P. 176–185.

References

- [1] Shigabutdinova, F. G. (2004) Rol' fitoterapii v gastroenterologii [The role of phytotherapy in gastroenterology]. *Al'ternativnaya medicina*, 3, 38–40. [in Russian].
- [2] Solodovnychenko, N. M., Zhuravlov, M. S., & Kovalov, V. M. (2001) *Likarska roslynna syrovyna ta fitopreparaty* [Medicinal herbs and herbal]. Kharkiv: Zoloti storinky. [in Ukrainian].
- [3] Kurkin, V. A. (2006) Fitoterapiya gastrita i yazvennoj bolezni [Phytotherapy of gastritis and peptic ulcer disease]. *Rossijskie apteki*, 6, 12–14. [in Russian].
- [4] Shahidi, F. (Ed) (2009) *Tree Nuts. Walnut polyphenols: structures and functions*. Boca Raton. London. New York: CRC Press Taylor & Francis Grup.
- [5] Krupych, R. V. (2013) Doslidzhennia vahovykh pokaznykiv plodiv horikhoplidnykh kultur [Study weighted indices of fruit nut plants]. *Visnyk Lvivskoho natsionalnoho ahrarnoho universytetu. Seriya: Ahroinzhenerni doslidzhennia*, 17, 161–165. [in Ukrainian].
- [6] Tutel'yan, V. A., Vyalkov, A. I., Razumov, A. N., et al. (2010) *Nauchnye osnovy zdorovogo pitaniya* [Scientific foundations of healthy nutrition]. Moscow: Panorama. [in Russian].
- [7] Swarbrick, J. (Ed) (2007) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York, London: Informa Healthcare.
- [8] Stefanova, O. (Ed) (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of drugs: method]. Kyiv: Avicenna. [in Ukrainian].
- [9] Davydova, K. S., Shokhin, I. Ye., Ramenska, G. V., & Kukes, V. G. (2010) Podkhody k ocenke e'kvivalentnosti vospriozvedennykh lekarstvennykh sredstv v sovremennoj farmacevticheskoy praktike [Ways to establish equivalence of multisource drugs in current pharmaceutical practice]. *Visnyk farmatsii*, 3(63), 66–68.
- [10] Levenstein, S. (2000) The very model of a modern etiology: a biopsychosocial view of the peptic ulcer. *Psychosom. Med.*, 62(2), 176–185.

Сведения об авторах:

Залыгіна Е. В., преподаватель, соискатель каф. общей и клинической фармации, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Подплетня Е. А., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. общей и клинической фармации, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Відомості про авторів:

Залыгіна Е. В., викладач, здобувач каф. загальної та клінічної фармації, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Подплетня О. А., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. загальної та клінічної фармації, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Information about authors:

Zalygina Ye. V., Teacher, Aspirant, the Department of General and Clinical Pharmacy of the State Institution “Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”, Dnipro.

Podpletnya O. A., Dr.hab., Professor, Head of the Department of General and clinical pharmacy of the State Institution “Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”, Dnipro.

E-mail: avis.rara@hotmail.com

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 28.04.2017

Після доопрацювання / Revised: 11.05.2017

Прийнято до друку / Accepted: 11.07.2017