

А.Л. Штробля¹, Л.С. Фира², П.Г. Лихацкий², В.П. Пыда², Э.М. Вашкеба¹, И.И. Медвидь²

¹ Ужгородский национальный университет, Украина

² Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я.Горбачевского, Украина

Изучение гепатозащитных свойств сухого экстракта из листьев абрикоса обыкновенного на модели поражения печени тетрахлорметаном

68

В статье приведены результаты исследования фармакологических свойств сухого экстракта из листьев абрикоса обыкновенного. Доказано, что экстракт относится к группе «относительно безвредных» веществ, отсутствует его ulcerогенное влияние на слизистую оболочку желудка, местнораздражающее и аллергенное действие на животных. Установлена минимально действующая доза экстракта, которая составляет 70 мг/кг массы тела. На модели тетрахлорметанового поражения печени доказаны антиоксидантные свойства экстракта, которые выражаются в снижении активности окислительных процессов и возобновлении активности эндогенной антиоксидантной системы. При изучении желчеобразующей и желчевыделительной функции печени в условиях токсического поражения тетрахлорметаном подтвержден гепатопротекторный эффект данной лекарственной формы, который реализуется через повышение скорости секреции желчи и ее объема. Доказано положительное влияние экстракта на детоксикационную функцию печени, что подтверждается сокращением длительности гексеналового сна у крыс после отравления токсикантом.

Ключевые слова: печень, сухой экстракт из листьев абрикоса, тетрахлорметан, антиоксидантные свойства, гепатопротекторная активность.

Введение

В настоящее время большое внимание уделяют поиску и разработке высокоэффективных гепатопротекторов среди лекарственного растительного сырья [1]. Учитывая распространенность токсических поражений печени [2], целесообразным и обоснованным в их лечении считают использование гепатопротекторных лекарственных

средств, которые проявляли бы антиоксидантное действие [3], корректировали нарушение метаболических процессов и повышали активность эндогенной антиоксидантной системы.

Поскольку среди медиков и фармацевтов существует возрастающий интерес к лекарственным растениям, наше внимание привлек сухой экстракт из листьев абрикоса обыкновенного, который был изготовлен, исследован

A.L. Strobli¹, L.S. Fira², P.G. Likhatskiy², V.P. Pyda², E.M. Vashkeba¹, I.I. Medvid²

¹ Uzhgorod National University, Ukraine

² I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

Studying of hepatoprotective properties of dry extract from apricot leaves on the model of liver lesion by tetrachloromethane

The results of the pharmacological investigation of the properties of apricot leaves dry extract are indicated in the article. It is proved that the extract belongs to the group of «relatively harmless» substances, exclusion of the ulcerogenic effect on the stomach, local irritating and allergenic effect on animals. It is found minimal reacting dose of the extract, which is 70 mg/kg of body weight. On the model of liver lesion by tetrachloromethane it is proved the antioxidant properties of the extract, which is manifested by the decreasing of the activity of oxidative processes and the resumption of the activity of the endogenous antioxidant system. At the studying of the bile formation and bile secretion functions in the conditions of the toxic tetrachloromethane lesion the hepatoprotective effect of the dosage form was confirmed, which was realized by the increasing of the speed of bile secretion and its volume. It is proved a positive effect of the extract on the detoxification function of the liver, that is confirmed by the reducing of the hexenal sleep in rats after toxicant exposure.

Key words: liver, dry extract of the apricot leaves, carbon tetrachloride, antioxidant, hepatoprotective activity.

на содержание биологически активных веществ и стандартизирован на кафедре химии природных соединений Национального фармацевтического университета Украины (г. Харьков) под руководством проф. В.С. Кисличенко.

Цель исследования: изучить гепатопротекторные свойства сухого экстракта из листьев абрикоса на модели тетрахлорметанового поражения печени животных.

Материалы и методы

Обязательной характеристикой нового лекарственного препарата являются результаты по изучению его безвредности, что обусловило начальный этап наших исследований — изучение острой токсичности сухого экстракта из листьев абрикоса обыкновенного. Установлено, что исследуемый экстракт по классификации токсичности веществ К.К. Сидорова [4] относится к группе «относительно безвредных» при однократном внутрижелудочном введении ($LD_{50} > 15\ 000$).

Исследования показали отсутствие ulcerогенного воздействия сухого экстракта на слизистую оболочку желудка и любого другого вредного влияния на состояние желудочно-кишечного тракта.

При исследовании местнораздражающего эффекта экстракта из листьев абрикоса было отмечено, что внесение в конъюнктивальный мешок глаза кролика 1 капли водного раствора экстракта не вызывало видимой реакции со стороны слизистой оболочки глаза, что подтвердило отсутствие местнораздражающего действия.

В опыте на морских свинках, которым в течение 10 сут вводили 10% водный экстракт и на 14-е сут закапывали исследуемое средство под верхнее веко глаза, доказано отсутствие аллергической реакции при применении данной лекарственной формы.

В эксперименте на модели тетрахлорметанового поражения печени крыс установлена минимальная действующая доза сухого экстракта из листьев абрикоса — 70 мг экстракта на 1 кг массы тела для крысы, в пересчете для человека она составляет 17 мг/кг массы тела.

Методы исследования

С целью установления фармакологических свойств сухого экстракта из листьев абрикоса обыкновенного проводили исследования антиоксидантной и гепатопротекторной активности на модели тетрахлорметанового гепатита у крыс. Животные получали тетрахлорметан двукратно, через день, внутрижелудочно в виде 50% масляного раствора в дозе 1,0 мл/кг массы животного, согласно методическим рекомендациям ГФЦ МЗ Украины [5]. Сухой экстракт из листьев абрикоса обыкновенного животные получали ежедневно внутрижелудочно в дозе 70 мг/кг массы тела.

В качестве препарата сравнения был выбран Силибор (экстракт плодов расторопши пятнистой производства «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина), который вводили в дозе 50 мг/кг на 1% крахмальной суспензии. Значение дозы препарата сравнения выбирали, опираясь на инструкцию к применению и используя коэффициенты видовой чувствительности Ю.А. Рыболовлева и его метод пересчета дозы для человека на дозу для крысы [6]. Инъекции выполняли внутрижелудочно ежедневно в течение всего эксперимента.

Животные были разделены на 4 группы: 1-я — здоровые животные, которым ежедневно вместо корректирующих препаратов вводили физиологический раствор (контрольная группа; норма); 2-я — животные, которым вводили тетрахлорметан (пораженные животные); 3-я — поражен-

ные тетрахлорметаном животные, получавшие экстракт из листьев абрикоса; 4-я — пораженные тетрахлорметаном животные, получавшие экстракт плодов расторопши.

Эвтаназию осуществляли с использованием тиопентала натрия на 4-е и 7-е сут после последнего введения тетрахлорметана. Кровь забирали из сердца животных.

Статистическая обработка данных

Экспериментальные данные анализировали с помощью статистической программы «Statistica 6.0». Для получения выводов при сравнении статистических выборок относительных переменных, после того, как однофакторный дисперсионный анализ (или дисперсионный анализ для экспериментов с данными, которые повторяются ANOVA MR) выявил различия между экспериментальными группами, использовали критерий Ньюмана–Кейлса [7]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, если рассчитанное значение коэффициента Стьюдента превышало критическое значение ($t_{(95\%, n=12)крит.} = 2,654$).

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что острое поражение животных тетрахлорметаном приводит к активации процессов свободнорадикального окисления, что подтверждается повышением в сыворотке крови и печени содержания ТБК-активных продуктов (ТБК — тиобарбитуровая кислота). Наивысшие показатели были зафиксированы на 7-е сут исследования, что можно объяснить гепатотоксическими свойствами $CC1_4$, поскольку именно этот период считается токсикогенной фазой развития гепатита [8].

После применения экстракта содержание ТБК-активных продуктов к концу исследования в сыворотке крови составляло 189% от нормы, что оказалось на 67% ниже, чем у пораженных животных. Использование экстракта плодов расторопши оказалось еще более эффективным (рис. 1).

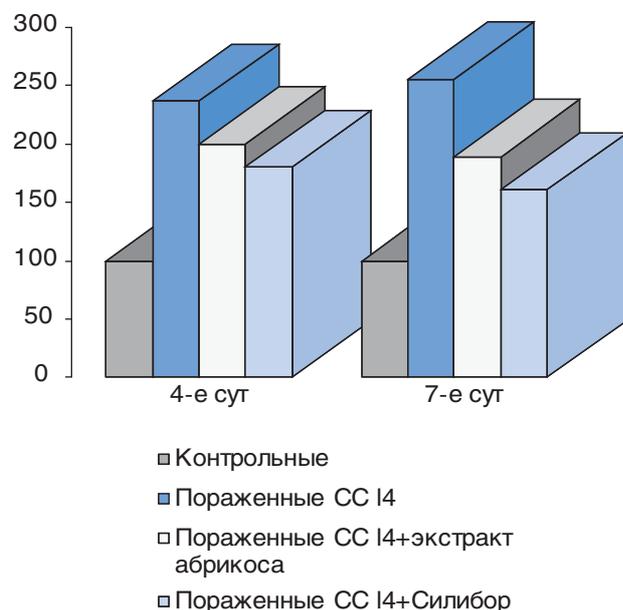


Рис. 1. Содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке крови крыс после поражения тетрахлорметаном и применения корректирующих средств, %.

Активация процессов свободнорадикального окисления приводит к воздействию активных форм кислорода и токсических продуктов метаболизма на белковые компоненты мембран и другие белки организма, что вызывает их деградацию и изменения в структуре [9].

Полученные результаты указывают на достоверное увеличение в сыворотке крови содержания 2,4-динитрофенилгидразина (ДНФГ) как основного (370 нм), так и нейтрального (430 нм) в течение всего эксперимента. Исследуемый нами сухой экстракт из листьев абрикоса положительно повлиял на содержание продуктов окислительной модификации белков, предохраняя последние от переокисления. На 7-е сут исследования содержание 2,4-ДНФГ (370 нм) в сыворотке крови снизилось в 1,3 раза относительно пораженных животных, а содержание 2,4-ДНФГ (430 нм) — в 1,4 раза.

Также отмечено увеличение содержания 2,4-ДНФГ в печени после попадания в организм животных тетрахлолорметана в течение 7 сут наблюдения. К концу эксперимента содержание 2,4-ДНФГ (370 нм) под влиянием экстракта из листьев абрикоса снизилось до 108%, после введения в пораженный организм экстракта плодов расторопши этот показатель оказался на уровне 111%.

Известно, что активация процессов свободнорадикального окисления сопровождается глубокими изменениями в антиоксидантной системе, в частности нарушениями ее ферментативного и неферментативного звена.

Полученные данные показали, что поступление в организм тетрахлолорметана вызывает угнетение активности ферментативного звена антиоксидантной системы. Это подтверждается снижением активности каталазы и супероксиддисмутазы в сыворотке крови пораженных животных (табл. 1).

На 7-е сут применения экстракта из листьев абрикоса и Силибора активность каталазы была практически на одном уровне и достоверно отличалась от таковой у пораженных тетрахлолорметаном животных.

Кроме того, нами было изучено содержание церулоплазмينا и восстановленного глутатиона в сыворотке крови крыс экспериментальных групп. К концу исследования концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови пораженных животных выросла в 1,25 раза, содержание восстановленного глутатиона снизилось в 1,3 раза.

После применения сухого экстракта из листьев абрикоса было зарегистрировано снижение содержания церулоплазмينا на 7-е сут исследования на 10% по сравнению с пораженными крысами. Введение в пораженный тетрахлолорметаном организм экстракта плодов расторопши привело к снижению содержания данного фермента в сыворотке крови на 16%.

Более эффективное воздействие экстракт листьев абрикоса продемонстрировал на содержание восстановленного глутатиона — этот показатель вырос на 17% в конце эксперимента по сравнению с пораженными животными и практически достиг уровня контрольной группы.

Данные свидетельствуют о выраженной антиоксидантной активности сухого экстракта из листьев абрикоса обыкновенного, который находится практически на одном уровне по эффективности с известным гепатопротектором и антиоксидантом Силибором. Данное предположение подтверждается угнетением активности свободнорадикальных процессов в пораженном тетрахлолорметаном организме и восстановлением активности антиоксидантной системы, одной из причин которого может быть значительное количество биологически активных веществ (фенольные соединения, каротиноиды, органические кислоты) с антиокислительными свойствами в листьях абрикоса [10].

Установлено, что поражение крыс тетрахлолорметаном вызывает активацию процессов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, в результате чего образуется значительное количество эндогенных токсинов. Все эти продукты оказывают токсическое влияние на клетки различных органов. В частности, изменяется проницаемость плазматических мембран гепатоцитов. Это подтверждается повышением в сыворотке крови активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы (табл. 2).

Поражение печени тетрахлолорметаном привело к цитолизу плазматических мембран гепатоцитов, на что указывает повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови на 27 и 50% на 4-е и 7-е сут исследования, соответственно.

Введение в организм сухого экстракта из листьев абрикоса индуцировало нормализацию данного показателя, и к концу эксперимента активность АЛТ лишь на 13% превышала данный показатель у животных в контрольной группе. Аналогичное по эффективности действие на активность фермента демонстрировал экстракт плодов расторопши.

Тенденция к повышению активности наблюдалась после поражения тетрахлолорметаном и для щелочной фосфатазы: ее активность как на 4-е, так и на 7-е сут превышала таковую у контрольных животных в 1,4 и 1,5 раза, соответственно.

Экстракт из листьев абрикоса обыкновенного достоверно уменьшал активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови после поражения тетрахлолорметаном во все сроки наблюдения (на 4-е сут на 18%, на 7-е — на 40%).

Обнаруженное нами повышение активности мембранозависимых ферментов в сыворотке крови указывало на целесообразность исследования данных показателей

Таблица 1. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в сыворотке крови крыс, пораженных тетрахлолорметаном, и после введения экстракта из листьев абрикоса и Силибора ($M \pm m$; $n = 6$)

Группы животных	Каталаза, мкмоль/лс		Супероксиддисмутаза, мкмоль/л	
	Сроки исследования, сут			
	4-е	7-е	4-е	7-е
Контрольная группа	5,60±0,25		45,50±1,90	
Пораженные тетрахлолорметаном	4,20±0,20*	4,00±0,18*	35,20±1,50*	32,40±1,60*
Пораженные + экстракт абрикоса, 70 мг/кг	4,50±0,22	5,15±0,20**	38,50±1,65	41,60±2,00**
Пораженные + Силибор, 50 мг/кг	4,65±0,17	5,20±0,23**	40,20±1,90	43,50±2,15**

Примечание. * — достоверные различия между животными контрольной группы и пораженными тетрахлолорметаном ($p < 0,05$); ** — достоверные различия между животными, пораженными тетрахлолорметаном, и животными, которые получали корректирующие средства ($p < 0,05$).

Таблица 2. Активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс, пораженных тетрахлорметаном, и после введения экстракта из листьев абрикоса и Силибора ($M \pm m$; $n = 6$)

Группы животных	Аланинаминотрансфераза, мкмоль/л /ч		Аспарагинаминотрансфераза, мкмоль/л /ч		Щелочная фосфатаза, ммоль/л	
	Сроки исследования, сут					
	4-е	7-е	4-е	7-е	4-е	7-е
Контрольная группа	0,30±0,02		0,26±0,02		3,55±0,16	
Пораженные тетрахлорметаном	0,38±0,03	0,45±0,02*	0,32±0,03	0,36±0,03*	4,85±0,12*	5,20±0,13*
Пораженные + экстракт, 70 мг/кг	0,35±0,02	0,34±0,03**	0,32±0,02	0,30±0,03	4,20±0,15	3,75±0,12**
Пораженные + Силибор, 50 мг/кг	0,32±0,02	0,31±0,03**	0,30±0,03	0,30±0,03	4,45±0,12	3,65±0,14**

Примечание. * — достоверные различия между животными контрольной группы и пораженными тетрахлорметаном ($p < 0,05$); ** — достоверные различия между животными, пораженными тетрахлорметаном, и животными, которые получали корректирующие средства ($p < 0,05$).

в печени пораженных животных, поскольку в гепатоцитах происходит их синтез, и основная масса ферментов локализуется именно в них.

Установлено, что после поражения CCl_4 в печени животных значительно уменьшается активность органоспецифического фермента АЛТ и составляет 64% относительно уровня контрольных животных. Введение сухого экстракта из листьев абрикоса повысило активность АЛТ в печени к концу эксперимента до 91% по сравнению с нормой. Применение экстракта обусловило повышение активности щелочной фосфатазы в печени, которая на 5% отличалась от таковой у контрольных животных на 7-е сут исследования. Силибор проявил аналогичную тенденцию.

Большинство поражений гепатобилиарной системы, независимо от этиологических факторов, приводит к значительным изменениям секреции желчи, которые усугубляются за счет повреждения мелких желчных ходов [11]. Тетрахлорметановый гепатит сопровождался выраженным нарушением желчевыделительной функции печени у крыс.

После поражения крыс тетрахлорметаном скорость секреции и объем желчи у животных достоверно снижались ($p < 0,05$), что может указывать на нарушения процессов образования желчи, связанных с цитолитическим синдромом в печени.

Использование экстракта из листьев абрикоса обыкновенного привело к восстановлению желчевыделительной функции у крыс. Скорость секреции желчи у таких животных составляла 85% от уровня контрольной группы, что на 20% выше показателя у пораженных крыс (65%). Объем желчи после применения экстракта достоверно увеличился и достиг уровня 90% от нормы, тогда как у пораженных крыс он составлял 75% (рис. 2).

В качестве препарата сравнения при исследовании желчевыделительной функции печени мы выбрали классический желчегонный препарат Аллохол, в составе которого присутствуют растительные биологически активные вещества. При его использовании объем желчи у крыс, пораженных тетрахлорметаном, находился на уровне контрольных животных. Скорость секреции желчи при этом незначительно отличалась от контроля.

Известно, что холестерин является предшественником желчных кислот — физиологических регуляторов внешнесекреторной функции печени. Нарушения обмена холестерина и образования желчных кислот наряду со снижением транспортной способности мембран гепатоцитов считают важными причинами нарушения процессов желчеобразования и желчевыделения [12].

Через 4 сут после поражения тетрахлорметаном в желчи животных отмечалось достоверное снижение содержания холестерина ($p < 0,05$), которое составляло 78% от уровня у животных контрольной группы. В сыворотке крови данный показатель в этот же срок исследования на 62% превысил нормальные значения. Гиперхолестеринемия на фоне снижения содержания холестерина в желчи свидетельствует о развитии синдрома холестаза в пораженном организме [13].

Применение сухого экстракта из листьев абрикоса обыкновенного оказало эффективное влияние на процессы желчеобразования, в частности на содержание холестерина: в сыворотке крови он оказался на 37% меньше, чем у пораженных животных, в желчи на 9% вырос по сравнению с этими же крысами.

При изучении содержания желчных кислот в желчи пораженных животных достоверных изменений не наблюдалось (содержание желчных кислот уменьшилось на 10%), после применения исследуемого экстракта оно составило 96% от нормального уровня, после применения Аллохола — 98%.

Таким образом, поражение животных тетрахлорметаном приводит к нарушению процессов желчевыделения и желчеобразования в организме. Сухой экстракт из листьев абрикоса оказывает корректирующее воздействие на эти процессы, что может быть подтверждением проявления гепатопротекторной активности данной лекарственной формы.

Учитывая важную роль процессов детоксикации с участием монооксигеназ в обезвреживании токсических метаболитов, мы исследовали состояние микросомальной системы окисления в условиях тетрахлорметанового поражения печени.

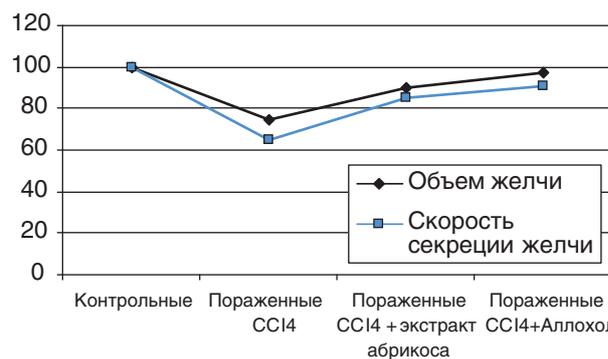


Рис. 2. Скорость секреции и объем желчи у крыс, пораженных тетрахлорметаном, после использования корректирующих средств, %.

Одним из показателей функционального состояния печени является гексеналовый сон [14]. После развития токсического гепатита и использования корректирующих средств регистрировали продолжительность сна животных (в мин). За окончание сна принимали переход подопытного животного из бокового положения в обычное. Исследования проводили на 4-е сут развития гепатита.

Установлено, что на 4-е сут после последнего введения гепатотоксина время биотрансформации гексенала в печени (продолжительность сна) было на 22 мин больше, чем у крыс контрольной группы.

Применение сухого экстракта из листьев абрикоса приводит к достоверному сокращению ($p < 0,05$) продолжительности гексеналового сна. Это указывает на восстановление активности микросомальных монооксигеназ и, как следствие, активацию дезинтоксикационной функции печени. Применение Силибора оказало аналогичное воздействие на активность дезинтоксикационной функции печени после поражения тетрахлорметаном; эффективность данного препарата находилась на одном уровне с исследуемым экстрактом.

Полученные результаты свидетельствуют о корректирующем воздействии экстракта на активность микросомальных монооксигеназ, что выражается в сокращении гексеналового сна у животных.

Заключение

Проведенные исследования позволяют утверждать, что сухой экстракт из листьев абрикоса нормализует окислительные процессы в организме пораженных тетрахлорметаном животных, оказывает стабилизирующее влияние на плазматические мембраны гепатоцитов, положительное действие на антиоксидантную систему. Все это указывает на то, что экстракту присущи гепатопротекторные свойства. Полученные результаты могут быть использованы в дальнейшем доклиническом изучении сухого экстракта из листьев абрикоса с целью создания на его основе новых гепатопротекторных средств, активность которых будет реализовываться через антиоксидантный эффект данной лекарственной формы.

REFERENCES

- Gritsik A.R., Guz'o N.M., Posats'ka N.M. Poshuk likars'kikh roslin, yaki zastosovuyut'sya dlya likuvannya zakhvoryuvan' gepatobiliarnoi sistem. *Fitoterapiya. Chasopis.* 2007; 2: 47–51.
- Gubergrits N.B. Khronicheskie gepatity i tsirrozy pecheni. Sovremennye klassifikatsiya, diagnostika i lechenie. *Donetsk: Lebed'*. 2002. 166 s.
- Koroleva L.R. Sovremennye gepatoprotektory. *Klin. farmakol. i lek. sredstva.* 2005; 2: 35–37.
- Sidorov K.K. O klassifikatsii toksichnosti yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya. *Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veshchestv.* 1973; 13: 47–57.
- Stefanov A.V. Doklinicheskie ispytaniya lekarstvennykh sredstv. Metod. rekomendats. *K.: Avitsenna.* 2002. 568 s.
- Rybolovlev Yu.R., Rybolovlev R.S. Dozirovaniye veshchestv dlya mlekopitayushchikh po konstantam biologicheskoi aktivnosti. *Dokl. AN SSSR.* 1979; 247 (6): 1513–1516.
- Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel. 2001. 320 s.
- Blyuger A.F., Kartasheva O.Ya. Modelirovaniye patologicheskikh protsessov v pecheni. Upekhi gepatol. *Riga: Zinatne.* 1983. S. 7–16.
- Dubina O.Yu. Okislyval'nii stres i okislyval'na modifikatsiya bilkiv. *Medichna khimiya.* 2001; 3 (2): 5–12.
- Puzak O.A., Upir L.V., Kislichenko V.S. Doslidzhennya vuglevodiv listya abrikosa zvichainogo (*Armeniaca vulgaris Lam.*). *Ukrains'kii zhurnal klinichnoi ta laboratornoi meditsini.* 2009; 4 (2): 30–34.
- Ivashkina V.T. Bolezni pecheni i zhelchevyvodyashchikh putei. *M.: Vesti.* 2002. 416 s.
- Ivanchenkova R.A. Khronicheskie zabolevaniya zhelchevyvodyashchikh putei. *M.: Atmosfera,* 2006. 416 s.
- Kalinin A.V., Khazanova A.I. Gastroenterologiya i gepatologiya: diagnostika i lechenie. *M.: Miklosh.* 2007. 602 s.
- Gizhlyan M.S. Issledovanie funktsii pecheni metodom «gексеналового сна». *Farmakologiya i toksikologiya.* 1976; 3: 13–14.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Штробля Анжела Ласловна, ассистент кафедры фармацевтических дисциплин Ужгородского национального университета, соискатель кафедры фармацевтической химии Тернопольского государственного медицинского университета

Адрес: 88000, Украина, Ужгород, пл. Народная, д. 1; тел.: 380 (312) 61-24-36; e-mail: Angela19.12.00@mail.ru

Фира Людмила Степановна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической химии ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский институт им. И.Я. Горбачевского МОНмолодежьспорта Украины»

Адрес: 46000, Украина, Тернополь, майдан Воли, д. 1; тел.: 380 (352) 52-43-37; e-mail: ludafira@mail.ru

Лихацкий Петр Григорьевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский институт им. И.Я. Горбачевского»

Адрес: 46000, Украина, Тернополь, майдан Воли, д. 1; тел.: 380 (352) 52-43-37; e-mail: luhatsky@mail.ru

Пыда Виктор Петрович, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармакологии ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский институт им. И.Я. Горбачевского»

Адрес: 46000, Украина, Тернополь, майдан Воли, д. 1; тел.: 380 (352) 52-39-87; e-mail: pyda_vp@mail.ru

Вашкеба Эвелина Михайловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармацевтических дисциплин Ужгородского национального университета

Адрес: 88000, Украина, Ужгород, пл. Народная, д. 1; тел.: 380 (312)61-24-36; e-mail: vevi@meta.ua

Медвидь Ирина Игоревна, ассистент кафедры фармацевтической химии ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский институт им. И.Я. Горбачевского»

Адрес: 46000, Украина, Тернополь, майдан Воли, д. 1; тел.: 380 (352) 52-43-37; e-mail: irunamedvid@mail.ru