

УДК 634.57:615.451.2:615.372:615.276]-001.8

DOI: 10.24959/ubphj.17.108

Є. В. Залигіна, О. А. Подплетня, В. Ю. Слесарчук

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО ВОДНО-СПИРТОВОГО З НЕЗРІЛИХ ПЛОДІВ ГОРІХА ВОЛОСЬКОГО

**Актуальність.** З даних літератури відомо, що до складу горіха волоського входять таніни, похідні елагової кислоти, катехіни, похідні дикарбоксильованих кислот, нуклеїнові кислоти, амінокислоти, які незалежно одна від одної виявляють антиоксидантний, цукрознижувальний, антипроліферативний, антимікробний, протизапальний та багато інших корисних ефектів в організмі людини. Проте відсутні експериментальні дані стосовно впливу екстракту густого водно-спиртового з незрілих плодів горіха волоського (ЕГВС) в умовах запального процесу.

**Мета роботи** полягала у вивченні гострої токсичності та протизапальної дії ЕГВС.

**Матеріали та методи.** Дослідження гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>) ЕГВС було проведено за методом Прозоровського В. К. та співавт. Дослідження протизапальної дії ЕГВС проводили на моделях карагенинового, формалінового та зимозанового запалення лапи у щурів.

**Результати та їх обговорення.** В експерименті на мишах дослідили гостру токсичність ЕГВС та за класифікацією Сидорова К. К. віднесли його до класу V токсичності. За результатами дослідження протизапальної дії ЕГВС у дозі 25 мг/кг виявлено протизапальний ефект, який, ймовірно, базується на стабілізації мембран клітин, пригніченні продукції TNF- $\alpha$  та IL-6, пригніченні активності Pin1, зниженні рівня NO, а також частковому інгібуванні ЦОГ та зниженні активності ферменту 5-ліпоксигенази.

**Висновки.** Отримані дані досліджень дозволяють розглядати ЕГВС в дозі 25 мг/кг як безпечний протизапальний засіб.

**Ключові слова:** екстракт густий водно-спиртовий з незрілих плодів горіха волоського; гостра токсичність; протизапальна дія

**E. V. Zalygina, E. A. Podpletnyaya, V. U. Slesarchuk**

### Acute toxicity and anti-inflammatory effect study of unripe walnut fruit thick water-alcohol

**Topicality.** From the literature, it is known 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 useful effects in human body. However, no experimental data on the effect of unripe walnut fruit thick water-alcohol extract (ETWA) in the inflammatory process.

**Aim.** To study acute toxicity and anti-inflammatory effect of ETWA.

**Materials and methods.** Study ETWA acute toxicity (LD<sub>50</sub>) was carried out by the method of Prozorovsky V. K. and co-authors. Studies of ETWA anti-inflammatory effect were carried out on models of carrageenan, formalin and zymosan inflammation of rats' paw.

**Results and discussion.** In the experiment, ETWA acute toxicity of mice was studied and it was referred to the V toxicity class according to the classification by Sidorov K. K. Based on the results of ETWA anti-inflammatory effect, at a dose of 25 mg/kg, an anti-inflammatory effect was found which is probably based on cell membranes stabilization, inhibition of TNF- $\alpha$  and IL-6 production, inhibition of Pin1 activity, decrease in NO level, and partial suppression of COX and the decrease in enzyme 5-lipoxygenase activity.

**Conclusions.** The received data of the researches allow to consider ETWA in a dose of 25 mg/kg, as a safe anti-inflammatory agent.

**Key words:** unripe walnut fruit thick water-alcohol extract; acute toxicity; anti-inflammatory action

**Е. В. Залигіна, Е. А. Подплетня, В. Ю. Слесарчук**

### Исследование острой токсичности и противовоспалительного действия экстракта густого водно-спиртового из незрелых плодов ореха грецкого

**Актуальность.** Из данных литературы известно, что в состав ореха грецкого входят танины, производные элаговой кислоты, катехины, производные дикарбоксилированных 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 из незрелых плодов ореха грецкого (ЭГВС) в условиях воспалительного процесса.

**Цель работы** заключалась в изучении острой токсичности и противовоспалительного действия ЭГВС.

**Материалы и методы.** Исследование острой токсичности (ЛД<sub>50</sub>) ЭГВС было проведено методом Прозоровского В. К. и соавт. Исследования противовоспалительного действия ЭГВС проводили на моделях карагенинового, формалинового и зимозанового воспаления лапы крыс.

**Результаты и их обсуждение.** В эксперименте на мышах исследовали острую токсичность ЭГВС и отнесли его к V классу токсичности по классификации Сидорова К. К. По результатам исследования противовоспалительного действия ЭГВС в дозе 25 мг/кг выявлен противовоспалительный эффект, который, вероятно, основывается на стабилизации мембран клеток, подавлении продукции TNF-alpha и IL-6, угнетении активности Pin1, снижении уровня NO, а также частичном подавлении ЦОГ и снижении активности фермента 5-липоксигеназы.

**Выводы.** Полученные данные исследований позволяют рассматривать ЭГВС в дозе 25 мг/кг как безопасное противовоспалительное средство.

**Ключевые слова:** экстракт густой водно-спиртовой из незрелых плодов ореха грецкого; острая токсичность; противовоспалительное действие

## ВСТУП

Горіх волоський (лат. *Juglans regia* L.), що належить до сімейства Горіхові (*Juglandaceae*), останнім часом привертає все більшу увагу науковців як в Україні, так і за її межами. Слід зауважити, що ця рослина займає важливе місце серед рослинної флори нашої країни. За валовим виробництвом Україна посідає 3-тє, а за експортом – 6-тє місце у світі. Валове виробництво горіхів у країні за останні 15 років подвоїлося і становить близько 100 тисяч тонн на рік [1].

Досвід східної медицини вказує на здатність горіхів укріплювати найважливіші органи: мозок, серце та печінку. Волоські горіхи здавна використовували для відновлення організму після важких тривалих хвороб.

У китайській медицині до теперішнього часу зберігається традиція успішного застосування зрілих ядер горіхів при нирковокам'яній хворобі, в Англії – при діабеті та атеросклерозі, в Таджикистані – при захворюваннях шлунка. У народній медицині Грузії вичавлений сік зелених горіхів додають до меду та використовують для полоскання при захворюванні горла [2]. Незважаючи на різноманітність використання Горіха волоського у народній медицині, ця рослина ще не знайшла широкого застосування в офіційній медицині. Значною мірою це пов'язано з важкістю зберігання лікарської рослинної сировини, руйнуванням біологічно активних речовин та її мікробіологічним псуванням з часом, а також сезонністю проростання рослини.

Проаналізувавши дані літературних джерел [3-5], хімічний склад Горіха волоського можна класифікувати таким чином: гідролізовані таніни, мономери та димери, похідні елагової кислоти, катехіни, похідні дикарбоксильованих кислот, нуклеїнові кислоти, амінокислоти.

Доведено, що всі ці речовини, незалежно одна від одної, виявляють антиоксидантний, цукрознижувальний, антипроліферативний, антимікробний, протизапальний та багато інших корисних ефектів в організмі людини, а в екстрактах горіха волоського ці речовини потенціюють дію одна одної та комплексно впливають на відновлення функцій організму з мінімальними побічними ефектами [4-5].

Метою роботи стало дослідження гострої токсичності, протизапальної дії екстракту густого водно-спиртового з незреліх плодів Горіха волоського.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проводили на двох видах тварин (мишах та щурах). Тварини, що використовувались для проведення дослідження, знаходились в умовах віварію з вимогами санітарно-гігієнічних норм на стандартному раціоні [6-7].

Дослідження гострої токсичності ( $LD_{50}$ ) екстракту густого водно-спиртового з незрілих плодів Горіха волоського (ЕГВС) було проведено за методом Прозоровського В. К. та співавт. [8]. В експерименті були задіяні білі нелінійні миші обох статей середньою масою  $19,52 \pm 0,45$  г, яким внутрішньошлунково (за допомогою металевого зонду) вводили ЕГВС в дозі 25 мг/кг. Спостереження за тваринами проводили впродовж 14 діб.

Дослідження протизапальної дії ЕГВС проводили на щурах. Дослідженню піддавали ЕГВС у дозі 25 мг/кг та референтний препарат диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг. Досліджувані препарати вводили перорально за 1 год до субплантарного введення 0,05 мл розчинів флогогенів. Щури групи модельної патології отримували еквівалентну кількість води. Вимірювання величини набряку лап у щурів проводили за допомогою онкометра за А. С. Захаревським у динаміці через 1, 2, 3 год після введення карагеніну, формаліну, зимозану [6].

Активність досліджуваних препаратів визначали за здатністю зменшувати розвиток набряку порівняно з контролем та виражали у відсотках, які вказують, наскільки досліджувані препарати пригнічують розвиток набряку по відношенню до контролю, де величина набряку приймається за 100 %.

Результати дослідження обробляли із застосуванням статистичного пакету програми «STATISTICA® for Windows 7.0» (StatSoft Inc.). Оцінка достовірності відмінностей середніх проводилась за t-критерієм Стьюдента. Зміни вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При внутрішньошлунковому введенні ЕГВС у дозі 5000 мг/кг не викликає загибелі тварин та зміни їх поведінки, тому визначення  $LD_{50}$  для досліджуваного препарату не є доцільним. Отже, за класифікацією Сидорова К. К. [6] ЕГВС відносимо до класу V – практично нетоксичні речовини.

На моделі карагенінового набряку протинабряковий ефект ЕГВС у дозі 25 мг/кг виявляється вже

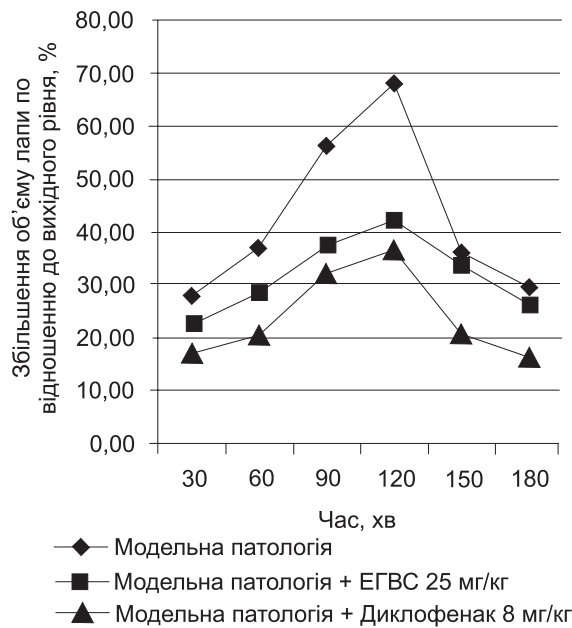


Рис. 1. Протизапальна активність екстракту густого водно-спиртового з незрілих плодів горіха волоського (25 мг/кг) та диклофенаку натрію (8 мг/кг) на моделі карагенінового набряку у щурів

на 60 хв після введення флогогену – протизапальний ефект досліджуваного екстракту лише на 7,93 % менше відносно препарату порівняння – класичного нестероїдного протизапального засобу диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг. Через 120 хв після початку експерименту показники протизапальної активності ЕГВС у дозі 25 мг/кг та диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг відрізняються лише на 5,66 %. Цей результат вказує на достатній протизапальний ефект об'єкту дослідження, який за силою поступається тільки класичному НПЗЗ (рис. 1).

Через 1 год після введення формаліну в групі тварин, які отримували ЕГВС у дозі 25 мг/кг та препарат порівняння диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг, було отримано майже однаковий протинабряковий ефект, що вказує на антиексудативну активність досліджуваного об'єкту, яка пов'язана зі збереженням структурної цілісності мембрани, що призводить до зменшення судинної проникності (рис. 2).

Антиексудативна дія екстракту густого водно-спиртового з незрілих плодів горіха волоського у дозі 25 мг/кг на моделі зимозанового набряку свідчить про наявність антиліпоксигеназного компоненту у механізмі його дії. За силою дії екстракт густий водно-спиртовий з незрілих плодів горіха волоського у дозі 25 мг/кг поступається диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг лише на 15,5 % на 180 хв запалення, але ця протизапальна дія є достатньою в порівнянні з модельною патологією (рис. 3).

Таким чином, ЕГВС у дозі 25 мг/кг виявляє протизапальні властивості. Особливо виражену антиексудативну активність об'єкт дослідження демонструє

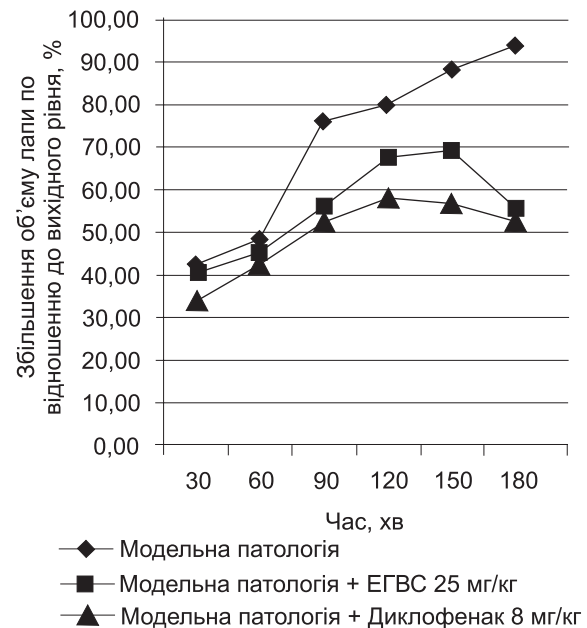


Рис. 2. Протизапальна активність екстракту густого водно-спиртового з незрілих плодів горіха волоського (25 мг/кг) та диклофенаку натрію (8 мг/кг) на моделі формалінового набряку у щурів

за умов моделювання зимозанового набряку, основним патогенетичним ланцюгом розвитку якого є активація ферменту 5-ліпоксигенази. При використанні в якості прозапального агента карагеніну, який вважається активатором ЦОГ, досліджуваний об'єкт виявляє також антиексудативну активність, навіть кращу, ніж у модельній групі. Достатній ефект спосте-

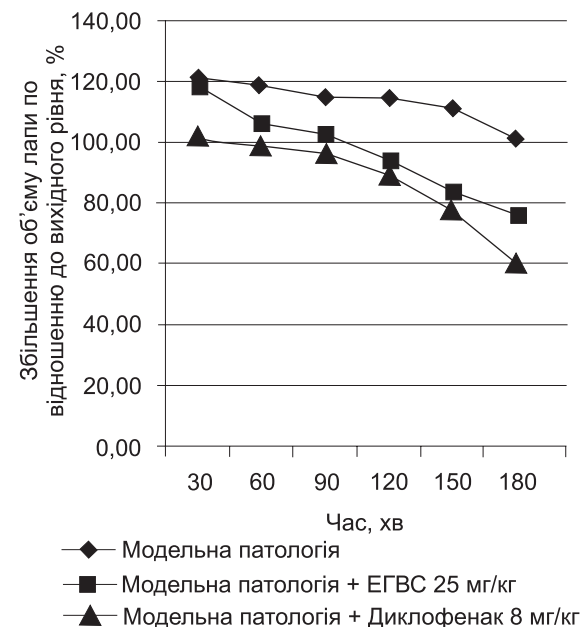


Рис. 3. Протизапальна активність екстракту густого водно-спиртового з незрілих плодів горіха волоського (25 мг/кг) та диклофенаку натрію (8 мг/кг) на моделі зимозанового набряку у щурів

рігався на моделі формалінового запалення, в розвитку якого провідну роль відіграє білкова деструкція мембран, що свідчить про мембраностабілізуючу активність ЕГВС у дозі 25 мг/кг.

Протизапальна дія пояснюється наявністю у складі досліджуваного екстракту похідних нафтохінонів. Механізм протизапальної дії юглону, 7-метилюглону пов'язують з їх окиснювально-відновлювальним потенціалом, який, в свою чергу, відповідає за інгібування ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Доведено, що ключову роль в інгібуванні ЦОГ і прооксидантній дії відіграють заміни радикалів у нафтохінонів у положеннях 2 та 5 [9].

У той же час є докази того, що юглон і 5-О-ацилюглон здатні до пригнічення продукції фактора некрозу пухлин альфа (TNF-alpha) [10], а діосхінон пригнічує продукцію не тільки TNF-alpha, а й прозапального цитокіну інтерлейкіну 6 (IL-6) та знижує рівень NO [11].

Одним з найбільш цікавих механізмів, що представляє собою нову протизапальну стратегію і пояснює протизапальну дію похідних нафтохінону (особливо юглону), є дія на унікальну цис-транс-пролілізомеразу (Pin1), яка, в свою чергу, є незваним раніше регулятором TNF-alpha-індукованої гіперактивації нейтрофільної нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-оксидази (НАДФН-оксидази).

Відомо, що нейтрофіли відіграють ключову роль у захисті організму, продукуючи активні форми кисню. Проте надмірне виробництво НАДФН-оксидази призводить до пошкодження тканин і спричиняє розвиток запалення. TNF-alpha – головний медіатор запалення, що безпосередньо не впливає на активацію НАДФН-оксидази, але викликає стан гіперреактивності на наступні подразники, тобто відіграє роль затравки. У той же час доведено, що Pin1 з цитоплазми нейтрофілів помітно посилює активність TNF-alpha. Відповідно, пригнічення активності Pin1 за допомо-

гою юглону сприяє анулюванню TNF-alpha-індукованої затравки для гіперпродукції активних форм кисню нейтрофілами [12].

Отже, протизапальний ефект ЕГВС у дозі 25 мг/кг, ймовірно, ґрунтується на стабілізації мембран клітин, пригніченні продукції медіаторів запалення: TNF-alpha та IL-6, пригніченні активності Pin1, зниженні рівня NO, а також частковому інгібуванні ЦОГ та зниженні активності ферменту 5-ліпоксигенази.

При цьому необхідно враховувати відсутність у заявленому об'єкті негативних побічних явищ на відміну від препарату порівняння, який має протипоказання при виразках шлунка і дванадцятипалої кишки, при вагітності, не рекомендується особам, які страждають на шлунково-кишкові захворювання, ураження печінки і нирок.

## ВИСНОВКИ

Виходячи з того, що внутрішньошлункове введення густого екстракту з незрілих плодів горіха волоського у дозі 5000 мг/кг не викликає загибелі тварин,  $LD_{50}$  для досліджуваного препарату встановити неможливо. Отже, за класифікацією Сидорова К. К. цей екстракт можна віднести до класу V – практично нетоксичні речовини.

Екстракт густий водно-спиртовий з незрілих плодів Горіха волоського у дозі 25 мг/кг виявляє протизапальні властивості на моделях карагенінового, зимозанового та формалінового набряку. Особливо виражену протизапальну активність виявлено на моделі зимозанового запалення. Антиексудативну активність об'єкта дослідження, ймовірно, проявляє за рахунок зниження активності ферменту 5-ліпоксигенази, стабілізації мембран клітин, пригнічення продукції TNF-alpha та IL-6, пригнічення активності Pin1, зниження рівня NO, а також часткового інгібування ЦОГ.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Затоковий, Ф. Т. Інноваційне забезпечення виробництва горіха грецького в Придністровсько-Прикарпатському регіоні / Ф. Т. Затоковий, Л. Ф. Сатіна // Передгірне та гірське землеробство і тваринництво. – 2009. – Вип. 51 (1). – С. 57–61.
2. Шинкаренко, А. Л. Химическое и фармакологическое изучение флавоноидных комплексов из листьев грецкого и черного креха / А. Л. Шинкаренко, С. Д. Соколов, В. И. Дороднева // Вопросы курортологии, фармации, фармакологии. – Пятигорск, 1967. – С. 365–366.
3. Ковальов, В. М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова. – Х. : Прапор, Вид-во НФаУ, 2000. – 703 с.
4. Солодовниченко, Н. М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати / Н. М. Солодовниченко, М. С. Журавльов, В. М. Ковальов. – Х. : Золоті сторінки, 2001. – 408 с.
5. Alasalvar, S. Tree Nuts : Composition, Phytochemicals, and Health effects / S. Alasalvar, F. Shahidi. // Nutraceutical Sci. and Technol. / Boca Raton, London, New York : CRC Press Taylor & Francis Grup, 2009. – 307 p.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
7. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захарина, Б. В. Западнюк. – К. : Вища шк., 1983. – 381 с.
8. Прозоровский, В. К. Табличный метод определения минимальной токсической дозы / В. К. Прозоровский, С. П. Пчелинцев // Фармакол. и токсикол. – 1983. – С. 91–94.
9. Redox and non-redox mechanism of in vitro cyclooxygenase inhibition by natural quinones / P. Landa, Z. Kutil, V. Temml et al. // Planta Med. – 2012. – Vol. 78, Issue 04. – P. 326–333. doi: 10.1055/s-0031-1280430
10. Inhibitory effect of novel 5–O-acyl juglones on mammalian DNA polymerase activity, cancer cell growth and inflammatory response / S. Maruo, I. Kuriyama, K. Kuramochi et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19, Issue 19. – P. 5803–5812. doi: 10.1016/j.bmc.2011.08.023
11. Is nitric oxide decrease observed with naphthoquinones in LPS stimulated RAW 264.7 macrophages a beneficial property? / B. R. Pinho, C. Sousa, P. Valentão, P. V. Andrade // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, Issue 8. – e24098 p. doi: 10.1371/journal.pone.0024098
12. The prolyl isomerase Pin1 acts as a novel molecular switch for TNF-alpha-induced priming of the NADPH oxidase in human neutrophils / T. Boussetta, M.-A. Gougerot-Pocidallo, G. Hayem et al. // Blood. – 2010. – Vol. 116, Issue 26, P. 5795–5802. doi: 10.1182/blood-2010-03-273094

## REFERENCES

1. Zatokovyi, F. T., Satina, L. F. (2009). *Peredhirske ta hirske tvarynyntstvo*, 51 (1), 57–61.
2. Shynkarenko, A. L., Sokolov, S. D., Dorodneva, V. I. (1967). *Voprosy kurortologii, farmatcii, farmacologii*. Piatigorsk, 365–366.
3. Kovalov, V. M., Pavlii, O. I., Isakova, T. I. (2000). *Farmakohnoziia z osnovamy biokhimii roslin*. Kharkiv: Prapor, Vydavnytstvo NFau, 703.
4. Solodovnychenko, N. M., Zhuravlov, M. S., Kovalov, V. M. (2001). *Likarska roslyna syrovyna ta fitopreparaty*. Kharkiv: Zoloti storinky, 408.
5. Alasalvar, C., Shahidi, F. (2009). *Tree Nuts : Composition, Phytochemicals, and Health effects. Nutraceutical Science and Technology*. Boca Raton, London, New York: CRC Press Taylor & Francis Grup, 307.
6. Stefanova, A. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avicena, 528.
7. Zapadniuk, I. P., Zapadniuk, V. I., Zaharina, E. A., Zapadniuk, B. V. (1983). *Laboratoryne zhyvotnye. Razvedenie, sodержanie, ispolzovanie v eksperimente*. Kiev: Vyshcha shkola, 381.
8. Prozorovskii, V. K., Pchelintcev, S. P. (1983). *Farmakologiya i toksikologiya*, 91–94.
9. Landa, P., Kutil, Z., Temml, V., Vuorinen, A., Malik, J., Dvorakova, M., Vanek, T. (2011). Redox and Non-Redox Mechanism of In Vitro Cyclooxygenase Inhibition by Natural Quinones. *Planta Medica*, 78 (04), 326–333. doi: 10.1055/s-0031-1280430
10. Maruo, S., Kuriyama, I., Kuramochi, K., Tsubaki, K., Yoshida, H., Mizushima, Y. (2011). Inhibitory effect of novel 5-O-acetyl juglones on mammalian DNA polymerase activity, cancer cell growth and inflammatory response. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19 (19), 5803–5812. doi: 10.1016/j.bmc.2011.08.023
11. Pinho, B. R., Sousa, C., Valentão, P., Andrade, P. B. (2011). Is Nitric Oxide Decrease Observed with Naphthoquinones in LPS Stimulated RAW 264.7 Macrophages a Beneficial Property? *PLoS ONE*, 6 (8), e24098. doi: 10.1371/journal.pone.0024098
12. Boussetta, T., Gougerot-Pocidalo, M.-A., Hayem, G., Ciappelloni, S., Raad, H., Arabi Derkawi, R., El-Benna, J. (2010). The prolyl isomerase Pin1 acts as a novel molecular switch for TNF- $\alpha$ -induced priming of the NADPH oxidase in human neutrophils. *Blood*, 116 (26), 5795–5802. doi: 10.1182/blood-2010-03-273094

**Відомості про авторів:**

Залигіна Є. В., викладач, здобувач кафедри загальної та клінічної фармації, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

E-mail: avis.rara@hotmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-0478-5664>

Подплетня О. А., д-р фарм. н., професор, зав. кафедри загальної та клінічної фармації, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-4113-4665>

Слесарчук В. Ю., канд. біол. н., доцент кафедри загальної та клінічної фармації, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-7860-570X>

**Information about authors:**

Zalygina E., teacher, applicant of the Department of General and Clinical Pharmacy, State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine". E-mail: avis.rara@hotmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-0478-5664>

Podplyetnya H., d. pharm. s., professor, head of General and Clinical pharmacy department, State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine". ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-4113-4665>

Slesarchuk V., c. biol. s., associate professor of General and clinical pharmacy department, State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine". ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-7860-570X>

**Сведения об авторах:**

Залыгина Е. В., преподаватель, соискатель кафедры общей и клинической фармации, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». E-mail: avis.rara@hotmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-0478-5664>

Подплетня Е. А., д-р фарм. н., профессор, зав. кафедры общей и клинической фармации, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-4113-4665>

Слесарчук В. Ю., канд. биол. н., доцент кафедры общей и клинической фармации, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-7860-570X>

Рекомендовано д. мед. н., професором І. М. Риженко

Надійшла до редакції 20.03.2017 р.