

УДК 615.322.099:582.929.4-035.22

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.221>

К. В. ЦЕМЕНКО, І. В. КІРЕЄВ, О. М. КОШОВИЙ

Національний фармацевтичний університет

ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГАЛЕНОВИХ ТА НОВОГАЛЕНОВИХ ФІТОСУБСТАНЦІЙ З ЛИСТЯ БРУСНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ

Актуальність. На етапі первинного токсико-фармакологічного скринінгу визначення класу токсичності досліджуваних фітосубстанцій, які мають різний якісний та кількісний склад, він є першим етапом доклінічних досліджень, метою яких є отримання результатів щодо небезпечності досліджуваної речовини для здоров'я в умовах короткотривалої дії.

Мета роботи – визначення гострої токсичності модифікованих галенових та новогаленових фітосубстанцій з листя брусниці звичайної.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження стали 13 модифікованих фітосубстанцій, отриманих з листя брусниці звичайної. Визначення гострої токсичності проводилось згідно з методичними рекомендаціями «Доклінічні дослідження лікарських засобів» за редакцією Стефанова О. В. на безпородних мишах масою 20-26 г та безпородних щурах масою 150-200 г із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовуються в експериментах та в інших наукових цілях.

Результати та їх обговорення. За 14 днів спостережень за поведінкою, масою тіла, зовнішнім виглядом дослідних тварин, які отримували фітосубстанції в максимальних дозах IV, V та VI класів токсичності – 5000, 15000 та 20000 мг/кг відповідно, загибелі тварин у групах не відбулось, тому можна зробити висновок, що дані фітосубстанції з листя брусниці звичайної є нетоксичними в обраних дозах. Крім того, можна зробити ще один висновок, що згідно з класифікацією речовин за токсичністю Сидорова К. К. дані фітосубстанції з листя брусниці можна віднести до VI класу токсичності (малотоксичні сполуки). Отже, результати дослідження дають можливість зробити висновок, що встановлення середньолетальної дози обраних фітосубстанцій є неможливим та знаходиться за межами 15000 мг/кг, т. я. внутрішньошлункове введення в максимальній дозі VI класу токсичності 20000 мг/кг не призвело до смерті або виникнення патологічних змін функціонального стану організму тварин обох видів. За загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин дані фітоекстракти належать до VI класу токсичності – відносно нешкідливі речовини.

Висновки. Вивчили гостру токсичність модифікованих галенових та новогаленових фітоекстрактів з листя брусниці звичайної при одноразовому внутрішньошлунковому введенні. Виявили, що LD₅₀ фітоекстрактів з листя брусниці звичайної знаходиться за межами 15000 мг/кг та згідно з загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин настійка належить до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини). Результати будуть використані для подальшого вивчення модифікованих фітосубстанцій з листя брусниці звичайної.

Ключові слова: гостра токсичність; модифіковані фітосубстанції; листя брусниці звичайної

K. Tsemenko, I. Kireev, O. Koshoviy

National University of Pharmacy

Acute toxicity determination of galenic and newgalenic phytosubstances from *Vaccinium vitis-idaea* leaves

Topicality. At the stage of primary toxicological and pharmacological screening, the definition of the toxicity class of the investigated phytosubstances, which have different qualitative and quantitative composition, is the first step of preclinical studies, the purpose of which is to obtain results on the safety of the test substance for health under conditions of short-term action.

Aim. To study the modified phytosubstances acute toxicity from *Vaccinium vitis-idaea* leaves.

Materials and methods. The objects of research were 13 phytosubstances, obtained from *vaccinium vitis-idaea* leaves. The definition of acute toxicity was carried out in accordance with the methodological guidelines "Preclinical studies of drugs", edited by A. Stefanov on outbred mice weighing 20-26 g and outbred rats weighing 150-200 g in compliance with the main provisions of the Council of Europe Convention on the Protection of Vertebrate Animals used in experiments and other scientific purposes.

Results and discussion. For 14 days of observing the behavior of body weight with the appearance of experimental animals received phytosubstance at maximum doses of toxicity classes IV, V and VI of doses of – 5000, 15000 and 20000 mg/kg, respectively, the death of animals in groups did not occur, it can be concluded that the phytosubstances are non-toxic in selected doses. Therefore, we can conclude that according to the classification of substances according to toxicity, Sidorov K. K. these phytosubstances can be classified as toxicity class VI (low toxic compounds). Thus, the results of the study allow us to conclude the establishment of a medium-lethal dose of selected herbal substances is impossible and is beyond 15000 mg/kg, because intragastric administration in a maximum dose of toxicity class VI of 20000 mg/kg did not lead to death or the occurrence of pathological changes in the functional state of the organism of animals of both species. According to the generally accepted toxicological classification of substances, these phytoextracts belong to the V and toxicity classes – relatively harmless substances.

Conclusions. We studied the acute toxicity of modified galenic and novogalenovy phytoextracts from the leaves of lingonberry ordinary with a single intragastric administration. Found that the LD₅₀ of phytoextracts from the leaves of lingonberry is outside 15000 mg/kg and in accordance with the generally accepted toxicological classification of substances tincture belongs to the V and toxicity class (relatively harmless substances). The results will be used for further study of modified phytosubstances from *Vaccinium vitis-idaea* leaves.

Key words: acute toxicity; modified phytosubstances; vaccinium *Vitis-idaea* leaves

К. В. Цеменко, И. В. Киреев, О. Н. Кошевой

Национальный фармацевтический университет

Определение острой токсичности галеновых и новогаленовых фитосубстанций из листьев брусники обыкновенной

Актуальность. На этапе первичного токсико-фармакологического скрининга определения класса токсичности исследуемых фитосубстанций, которые имеют разный качественный и количественный состав, он является первым этапом доклинических исследований, цель которого состоит в получении результатов об опасности исследуемого вещества для здоровья в условиях кратковременного действия.

Цель работы – изучение острой токсичности модифицированных фитосубстанций из листьев брусники обыкновенной.

Материалы и методы. Объектами исследования стали 13 модифицированных фитосубстанций, полученных из листьев брусники обыкновенной. Определение острой токсичности проводилось в соответствии с методическими рекомендациями «Доклинические исследования лекарственных средств» под редакцией Стефанова А. В. на беспородных мышах массой 20-26 г и беспородных крысах массой 150-200 г с соблюдением основных положений Конвенции Совета Европы об охране позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях.

Результаты и их обсуждение. За 14 дней наблюдений за поведением и массой тела, а также внешним видом опытных животных, получавших фитосубстанции в максимальных дозах IV, V и VI классов токсичности – 5000, 15000 и 20000 мг/кг соответственно, гибели животных в группах не произошло, поэтому можно сделать вывод, что данные фитосубстанции из листьев брусники обыкновенной являются нетоксичными в избранных дозах. Можно сделать вывод, что согласно классификации веществ по токсичности Сидорова К. К. данные фитосубстанции из листьев брусники можно отнести к VI классу токсичности (малотоксичные соединения). Таким образом, результаты исследования позволяют сделать вывод, что установление среднелетальной дозы избранных фитосубстанций невозможно и находится за пределами 15000 мг/кг, поэтому внутрижелудочное введение в максимальной дозе VI класса токсичности 20000 мг/кг не привело к смерти или возникновению патологических изменений функционального состояния организма животных обоих видов. По общепринятой токсикологической классификации веществ данные фитоэкстракты относятся к V классу токсичности – относительно безвредные вещества.

Выводы. Изучили острую токсичность модифицированных галеновых и новогаленовых фитоэкстрактов из листьев брусники обыкновенной при однократном внутрижелудочном введении. Обнаружили, что LD₅₀ фитоэкстрактов из листьев брусники обыкновенной находится за пределами 15000 мг/кг и в соответствии с общепринятой токсикологической классификацией веществ настойка относится к V классу токсичности (относительно безвредные вещества). Результаты будут использованы для дальнейшего изучения модифицированных фитосубстанций из листьев брусники обыкновенной.

Ключевые слова: острая токсичность; модифицированные фитосубстанции; листья брусники обыкновенной

ВСТУП

Небажані реакції на лікарські засоби синтетичного походження – актуальна міжнародна проблема. За даними Європейського агентства лікарських засобів у країнах Євросоюзу від побічних ефектів ліків щорічно вмирають 197 тисяч осіб. У США історія схожа: щороку небажані реакції від прийому медикаментів проявляються у 2 млн пацієнтів та забирають життя 160 тисяч пацієнтів щорічно [1].

У теперішній час зростає інтерес до фітотерапії. Це пов'язано з цілою низкою переваг фітопрепаратів, у першу чергу, з більш рідкісними і більш легкими за характером і виразністю побічними ефектами і токсичною дією в порівнянні з синтетичними препаратами. Сама ідея фітотерапії широко підтримується Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) – на думку її експертів, у лікуванні приблизно 75 % хворих доцільно застосовувати препарати рослинного

походження [2]. Лікарські рослини найбільш ефективні при функціональних розладах організму, легких формах захворювань, для підвищення лікувального ефекту специфічної терапії, в ході підтримуючого лікування [3]. Їх екологічна безпечність зумовлює можливість довготривалого та безпечного використання. Навіть після припинення прийому фітопрепаратів зберігається їх тривалий вплив [4]. Важливо відмітити, що склад біологічно активних речовин у складі лікарських рослин на відміну від синтетичних препаратів є гетерогенним, тому і спектр фармакологічних ефектів достатньо широкий, що можуть розцінюватися як лікувальні, так і небажані побічні ефекти. Тому твердження, що фітопрепарати повністю є безпечними, невірне. Близько 4-5 % людей страждають на індивідуальну непереносимість, надчутливість до фітопрепаратів, які навіть у невеликих дозах викликають у них алергічні реакції у вигляді кро-

пів'янки, набряку, свербіж, нападів бронхіальної астми, порушень функцій шлунково-кишкового тракту тощо. Таким чином, уявлення про токсичні ефекти та побічні ефекти від застосування лікарських засобів рослинного походження є дуже важливою складовою у виборі фітотерапії.

Однією з лікарських рослин, яка привернула нашу увагу, була брусниця звичайна, листя якої широко використовується для профілактики та лікування інфекцій сечової системи. Виражений антимікробний, протизапальний та діуретичний ефекти брусниці звичайної досягаються завдяки присутності в ній глікозиду арбутину та його похідного гідрохінону. Лікування препаратами, до складу яких входить брусничний лист, при дотриманні рекомендованих доз не викликає ніяких побічних ефектів, але при тривалому застосуванні цієї лікарської рослини можливий подразнюючий ефект на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Брусниця протипоказана при гастритах з підвищеною кислотністю, виразковій хворобі і деяких захворюваннях нирок. Людям зі зниженим тиском (гіпотонією) також не рекомендується лікування брусницею.

На кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету під керівництвом завідувача кафедри професора О. М. Кошового були одержані модифіковані галенові та новогаленові субстанції з листя брусниці звичайної. На етапі первинного токсико-фармакологічного скринінгу визначення класу токсичності досліджуваних фітосубстанцій, які мають різний якісний та кількісний склад, є першим етапом доклінічних досліджень, метою якого є отримання результатів щодо небезпечності досліджуваної речовини для здоров'я в умовах короткотривалої дії.

Метою даної роботи стало визначення гострої токсичності модифікованих галенових та новогаленових фітосубстанцій з листя брусниці звичайної при одноразовому внутрішньошлунковому введенні. Отримані результати дають підставу для визначення класу токсичності та доцільності подальшого вивчення цих субстанцій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами дослідження стали 13 модифікованих фітосубстанцій, отриманих з листя брусниці звичайної.

З листя брусниці звичайної були одержані галенові сухі екстракти з використанням розчинників різної полярності: води, 50 % розчину етанолу та 96 % етилу, які отримали умовні назви фітосубстанції № 1, № 2 та № 3 відповідно.

Фітосубстанція № 1 (екстракт з листя брусниці, екстрагований водою) представляє собою порошок коричневого кольору, який містить у своєму складі комплекс фенольних сполук (гідроксикоричні кислоти – $1,71 \pm 0,02$ %, флавоноїди – $0,13 \pm 0,01$ %, гідро-

хінонпохідні – $10,66 \pm 0,03$ %, суму фенольних сполук – $13,5 \pm 0,02$ %) та полісахариди.

Фітосубстанція № 2 (екстракт з листя брусниці, екстрагований 50 % етиловим спиртом) представляє собою порошок коричневого кольору, який містить у своєму складі комплекс фенольних сполук: гідроксикоричні кислоти – $2,17 \pm 0,02$ %, флавоноїди – $3,36 \pm 0,01$ %, гідрохінонпохідні – $7,28 \pm 0,02$ %, суму фенольних сполук – $20,48 \pm 0,01$ %. Найбільший вміст майже всіх груп фенольних сполук був саме в цьому екстракті.

Фітосубстанція № 3 (екстракт з листя брусниці, екстрагований 96 % етиловим спиртом) представляє собою порошок коричневого кольору, який містить у своєму складі комплекс фенольних сполук: гідроксикоричні кислоти – $2,19 \pm 0,02$ %, флавоноїди – $1,79 \pm 0,01$ %, гідрохінонпохідні – $3,98 \pm 0,02$ %, суму фенольних сполук – $14,75 \pm 0,02$ %.

Для встановлення зв'язку між хімічним складом екстрактів та їх діуретичною активністю на основі фітосубстанцій № 1, № 2 та № 3 було одержано ще 10 модифікованих новогаленових субстанцій.

З фітосубстанції № 1 шляхом висадження був отриманий полісахаридний комплекс **фітосубстанцію № 4** (комплекс низьколанцюгових полісахаридів, розчинних у 20 % спирті етиловому), а з надосадової рідини – **фітосубстанцію № 5** (комплекс глікозидів фенольних сполук з додатковою очисткою від низьколанцюгових полісахаридів). Оскільки фітосубстанції № 2 та № 3 не містять полісахаридів, то до них була додана фітосубстанція № 4 у співвідношенні 1 : 1 та одержані **фітосубстанція № 6** (екстракт з листя брусниці, екстрагований 50 % етиловим спиртом з додаванням полісахаридів) та **фітосубстанція № 7** (екстракт з листя брусниці, екстрагований 96 % етиловим спиртом з додаванням полісахаридів) відповідно.

З фітосубстанції № 2 шляхом висадження була отримана **фітосубстанція № 8** (комплекс тритерпенових сапонінів похідних урсолової кислоти).

Оскільки вміст різних груп фенольних сполук був найбільшим саме в фітосубстанції № 2, то на його основі були одержані шляхом висадження **фітосубстанція № 9** (комплекс дубильних речовин) та з надосадової рідини – **фітосубстанція № 10**. З фітосубстанції № 2 після гідролізу була отримана **фітосубстанція № 11** (комплекс агліконів фенольних сполук).

Амінокислоти впливають на розчинність, біодоступність та загальний фармакотерапевтичний ефект екстрактів, тому до фітосубстанції № 2 було додано аргінін у трикратній еквімолярній кількості по відношенню до загальної суми фенольних сполук та отримано **фітосубстанцію № 12** (комплекс фенольних сполук з аргініном). Також з фітосубстанції № 2 були виділені амінокислоти шляхом пропускання її через катіоніт та отримано **фітосубстанцію № 13** (екстракт

з листя брусниці, екстрагований 50 % етиловим спиртом, додатково очищений від катіонів металів та амінокислот).

Відповідно до методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів дослідження середньосмертальної дози токсичності нових лікарських засобів або субстанцій повинно включати встановлення нешкідливості на 3-х видах тварин при 3-х різних шляхах введення. Оскільки листя брусниці звичайної широко застосовується в медицині та є нетоксичною сировиною, гостру токсичність фітоекстрактів брусниці при одноразовому внутрішньошлунковому введенні вивчали на двох видах тварин – безпородних щурах і безпородних мишах у максимальних дозах IV, V та VI класів токсичності за методичними рекомендаціями з доклінічного вивчення лікарських засобів [6]. Визначення гострої токсичності проводилось згідно з методичними рекомендаціями «Доклінічні дослідження лікарських засобів» за редакцією Стефанова О. В. на безпородних мишах масою 20-26 г та безпородних щурах масою 150-200 г із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 року, Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 року про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» та Закону України від 21 лютого 2006 року № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [5, 6].

Тварин утримували у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ в стандартних умовах за температури повітря 22-24 °C та при відносній вологості 50-70 % з вільним доступом до корму та води. Групи тварин формували за методом рандомізації. Період карантину та акліматизації тривав 7 діб. Тварини були розділені на 13 груп по 6 мишей та 6 щурів у кожній. Впродовж 3-4 год перед введенням досліджуваної речовини або розчинника тварин утримували без корму з вільним доступом до води. Незадовго до введення досліджуваних речовин визначали масу тіла тварин усіх груп. Динаміку маси тіла досліджували також через 3, 7, 14 днів після введення досліджуваних фітосубстанцій. Введення здійснювали одноразово за допомогою металевого зонду. Об'єм введення речовин визначали з розрахунку 0,8 мл на 20,0 г маси тіла тварини. Після внутрішньошлункового введення досліджуваної речовини або розчинника впродовж 14 діб проводили щоденне спостереження за станом тварин. У ході дослідження реєстрували наступні показники: зовнішній вигляд, поведінку тварин, стан шерсті, видимих слизових оболонок, відношення до корму, ритм, частоту дихання, час виникнення

та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання. Середньолетальну дозу (LD_{50}) визначали за методом Кербера та розраховували за формулою:

$$LD_{50} = \sum(A + B) \times (M - N) / LD_{100},$$

де: LD_{50} – летальна концентрація препарату для 50 % тварин, %; $A + B$ – сума суміжних концентрацій, мл/кг; $M - N$ – різниця загибелі тварин у суміжних концентраціях, %; LD_{100} – мінімальна концентрація препарату, що призводить до загибелі всіх тварин у групі, мл/кг.

Дослідження гострої токсичності галенових та новогаленових фітосубстанцій брусниці звичайної здійснювали з використанням 240 білих безпородних щурів і 240 мишей обох статей, яких поділили на групи:

- група № 1 (вводили 13 фітосубстанцій у дозі 5000 мг/кг – максимальна доза IV класу токсичності, кількість тварин обох видів – 12 на кожну фітосубстанцію);
- група № 2 (вводили 13 фітосубстанцій у дозі 15000 мг/кг – максимальна доза V класу токсичності, кількість тварин обох видів – 12 на кожну фітосубстанцію);
- група № 3 (вводили 13 фітосубстанцій у дозі 20000 мг/кг – максимальна доза VI класу токсичності, кількість тварин обох видів – 12 на кожну фітосубстанцію);
- група № 4 (контрольна група, вводили воду, кількість тварин обох видів – 12).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані в ході дослідження результати вивчення гострої токсичності одержаних фітосубстанцій представлені в таблиці.

Так як за 14 днів спостережень за поведінкою, масою тіла, зовнішнім виглядом дослідних тварин, які отримували фітосубстанції в максимальних дозах IV, V та VI класів токсичності – 5000, 15000 та 20000 мг/кг відповідно, загибелі тварин у групах не відбулось, можна зробити висновок, що дані фітосубстанції з листя брусниці звичайної є нетоксичними в обраних дозах. Тому можна зробити висновок, що згідно з класифікацією речовин за токсичністю Сидорова К. К. дані фітосубстанції з листя брусниці можна віднести до VI класу токсичності (малотоксичні сполуки). Отже, результати дослідження дають можливість зробити висновок, що встановлення середньолетальної дози обраних фітосубстанцій є неможливим та знаходиться за межами 15000 мг/кг, так як внутрішньошлункове введення в максимальній дозі VI класу токсичності 20000 мг/кг не призвело до смерті або виникнення патологічних змін функціонального стану організму тварин обох видів. За загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин дані фітоекстракти належать до VI класу токсичності – відносно нешкідливі речовини.

Таблиця

Продовження таблиці

**ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ГАЛЕНОВИХ
ТА НОВОГАЛЕНОВИХ ЕКСТРАКТІВ БРУСНИЦІ
ЗВИЧАЙНОЇ В ДОЗАХ 5000, 15000 ТА 20000 мг/кг
ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ШЛЯХУ ВВЕДЕННЯ**

Фітосубстанція, №	Доза, мг/кг	Кількість загиблих мишей/ кількість мишей у групі	Кількість загиблих щурів/ кількість щурів у групі
1	2	3	4
1	5000	0/6	0/6
	15000	0/6	0/6
	20000	0/6	0/6
2	5000	0/6	0/6
	15000	0/6	0/6
	20000	0/6	0/6
3	5000	0/6	0/6
	15000	0/6	0/6
	20000	0/6	0/6
4	5000	0/6	0/6
	15000	0/6	0/6
	20000	0/6	0/6
5	5000	0/6	0/6
	15000	0/6	0/6
	20000	0/6	0/6

1	2	3	4
6	5000	0/6	0/6
	15000	0/6	0/6
	20000	0/6	0/6
7	5000	0/6	0/6
	15000	0/6	0/6
	20000	0/6	0/6
8	5000	0/6	0/6
	15000	0/6	0/6
	20000	0/6	0/6
9	5000	0/6	0/6
	15000	0/6	0/6
	20000	0/6	0/6
10	5000	0/6	0/6
	15000	0/6	0/6
	20000	0/6	0/6
11	5000	0/6	0/6
	15000	0/6	0/6
	20000	0/6	0/6
12	5000	0/6	0/6
	15000	0/6	0/6
	20000	0/6	0/6
13	5000	0/6	0/6
	15000	0/6	0/6
	20000	0/6	0/6
Контроль		0/6	0/6

ВИСНОВКИ

Вивчили гостру токсичність модифікованих галенових та новогаленових фітоекстрактів з листя брусниці звичайної при одноразовому внутрішньошлунковому введенні. Виявили, що LD₅₀ фітоекстрактів з листя брусниці звичайної знаходиться за межами 15000 мг/кг

та згідно з загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин настойка належить до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини). Результати будуть використані для подальшого вивчення модифікованих фітосубстанцій з листя брусниці звичайної.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Yusuke, N. Фармакогеномика и токсичность лекарственных препаратов / Nakamura Yusuke // Провізор. – 2008. – № 2.
2. Бойко, Г. Б. Возможности современной фитонринговой терапии в лечении гинекологических заболеваний / Г. Б. Бойко, Т. О. Однокоз // Часопис. – 2013. – № 2. – С. 94.
3. Эрман, М. В. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей / М. В. Эрман // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2014. – № 2 (16).
4. Малоч, А. В. Фитопрепараты в лечении и профилактике инфекции органов мочевой системы / А. В. Малоч, Н. Н. Филатова, Н. Н. Хасабов // Лечащий врач. – 2016. – № 9. – С. 1–7.
5. Европейська конвенція про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей [Електронний ресурс]. – 1986. – Режим доступу : https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001, – 528 с.

REFERENCES

1. Yusuke, N. (2008). *Provizor*, 2.
2. Boiko, G. B., Odnokoz, T. O. (2013). *Chasopys*, 2, 94.
3. Erman, M. V. (2014). *Effektivnaja farmakoterapija. Peditrija*, 2 (16).
4. Malkoch, A. V., Filatova, N. N., Hasabov, N. N. (2016). *Lechashhij vrach*, 9, 1–7.
5. *European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. (1986). Council of Europe, Strasbourg. Available at: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137
6. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv : Metodychni rekomendatsii*. Kyiv: Avitsenna, 528.

Відомості про авторів:

Цеменко К. В., асистент кафедри фармакоterapiї, Національний фармацевтичний університет. E-mail: k-cemenko@ukr.net

Кіреєв І. В., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакоterapiї, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: ivkireev@ukr.net

Кошовий О. М., д-р фарм. наук, професор, завідувач кафедри фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: oleh.koshoviy@gmail.com

Information about authors:

Tsemenko K., assistant of the Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy. E-mail: k-cemenko@ukr.net

Kireiev I., head of the Department of Pharmacotherapy, professor, Dr. habil. of Medicine, National University of Pharmacy.

E-mail: ivkireev@ukr.net

Koshoviy O., head of the Department of Pharmacognosy, professor, Dr. habil. of Medicine, National University of Pharmacy.

E-mail: oleh.koshoviy@gmail.com

Сведения об авторах:

Цеменко К. В., ассистент кафедры фармакоterapiи, Национальный фармацевтический университет. E-mail: k-cemenko@ukr.net

Киреев И. В., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакоterapiи, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: ivkireev@ukr.net

Кошевой О. Н., д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: oleh.koshoviy@gmail.com

Надійшла до редакції 12.04.2019 р.