

УДК 615.32:615.015.3:616.36+615.9]-09.4

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.227>

В. П. ПИДА, Л. С. ФІРА, П. Г. ЛИХАЦЬКИЙ

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України*

ВСТАНОВЛЕННЯ УМОВНО ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОЗИ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ САЛАТУ ПОСІВНОГО НА МОДЕЛІ ТЕТРАХЛОРОМЕТАНОВОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ

Актуальність. Пошук природних засобів, які б чинили антисептичну, протизапальну, детоксикаційну, антиоксидантну, жовчогінну, гепатопротекторну дію та позитивно впливали на весь організм з метою створення на їх основі нових лікарських засобів – одне з актуальних завдань сучасної фармакології та фармації. Рослини, які використовуються в їжу, можуть служити основою для нових медикаментів.

Мета дослідження – встановити умовно терапевтичну дозу екстракту з листя салату посівного в експерименті з модельованим тетрахлорометановим гепатитом у щурів.

Матеріали та методи. Досліди проводили на білих безпородних щурах-самцях, яким моделювали токсичне ураження печінки тетрахлорометаном (дворазово (через день) в дозі 1,0 мл/кг маси тіла). Евтаназію проводили з використанням тіопенталу натрію на 4-у добу після введення тетрахлорометану з дотриманням усіх правил роботи з хребетними тваринами. Для дослідження використані дози екстракту 50 мг, 100 мг, 150 мг та 200 мг на кілограм маси тіла тварини. Активність процесів ліпопероксидації оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів, активність мембранодеструктивних процесів – за активністю амінотрансфераз (АсАТ та АЛАТ), стан антиоксидантної системи оцінювали за вмістом ЦП та активністю каталази.

Результати та їх обговорення. Відмічено, що ураження щурів тетрахлорометаном викликає вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення у сироватці крові вмісту ТБК-активних продуктів (у 2,1 рази), церулоплазміну (у 5,6 рази) та активність амінотрансфераз. Одночасно спостерігається зниження каталазної активності (у 5,8 рази). Активність АсАТ та АЛАТ у сироватці крові в цей період збільшується практично однаково – у 4 рази. Вірогідні зміни досліджуваних показників відмічені після застосування дози 100 мг/кг маси тіла тварин.

Висновки. Умовно терапевтичною дозою екстракту можна вважати дозу 100 мг/кг маси тіла, яка проявила позитивний вплив на показники ліпопероксидації, антиоксидантної системи та цитолізу в умовах змодельованого токсичного гепатиту.

Ключові слова: *сухий екстракт з листя салату посівного; тетрахлорометановий гепатит; білі щури*

V. Pyda, L. Fira, P. Lykhatskyi

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Determination of conditionally therapeutic dose of dry extract from Salat Crop leaves on a model of tetrachlormethane lesion of liver in rats

Topicality. The search for natural remedies that would exhibit antiseptic, anti-inflammatory, detoxification, anti-oxidant, choleric, hepatoprotective actions and positively influenced the entire body in order to create new medicines based on them is one of the pressing issues of modern pharmacology and pharmacy. Plants used for food can serve as a basis for new medicines.

Aim. To establish a conditionally therapeutic dose of the extract from lettuce leaves in the experiment with simulated tetrachloromethane hepatitis in rats.

Materials and methods. The experiments were carried out on white outbred male rats, who were simulated toxic liver damage with carbon tetrachloride (twice (every other day) at a dose of 1.0 ml/kg body weight). Euthanasia was performed using sodium thiopental on the fourth day after the introduction of carbon tetrachloride in compliance with all rules for working with vertebrate animals. For the study, extract doses of 50 mg, 100 mg, 150 mg and 200 mg per kilogram of body weight of the animal were used. The activity of lipid peroxidation was assessed by the content of TBA-active products, the activity of membrane-destructive processes - by the activity of aminotransferases (AsAT and AlAT), the state of the antioxidant system by the content of CP and catalase activity.

Results and discussion. It was noted that the lesion of rats with carbon tetrachloride causes a significant ($p \leq 0.05$) increase in serum levels of TBA-active products (2.1 times), ceruloplasmin (5.6 times) and aminotransferase activities. At the same time, a decrease in catalase activity is observed (by 5.8 times). The activity of AsAT and AlAT in the serum during this period increases almost equally – by 4 times.

Significant changes in the studied parameters observed after application of a dose of 100 mg / kg of body weight of animals.

Conclusions. A conditionally therapeutic dose of the extract is considered to be a dose of 100 mg/kg of body weight, which has a positive effect on the indices of lipid peroxidation, antioxidant system and cytolysis under conditions of modeled toxic hepatitis.

Key words: *dry extract from lettuce; tetrachloromethane hepatitis; white rats*

В. П. Пида, Л. С. Фира, П. Г. Лихацкий

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины

Определение условно терапевтической дозы сухого экстракта из листьев салата посевного на модели тетрахлоорметанового поражения печени крыс

Актуальность. Поиск природных средств, которые бы проявляли антисептическое, противовоспалительное, детоксикационное, антиоксидантное, желчегонное, гепатопротекторное действие и положительно влияли на весь организм с целью создания на их основе новых лекарственных средств – одно из актуальных направлений современной фармакологии и фармации. Растения, используемые в пищу, могут служить основой для новых медикаментов.

Цель исследования – установить условно терапевтическую дозу экстракта из листьев салата посевного в эксперименте с моделируемым тетрахлоорметановым гепатитом у крыс.

Материалы и методы. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах, которым моделировали токсическое поражение печени тетрахлоорметаном (двукратно (через день) в дозе 1,0 мл/кг массы тела). Эксперимент проводили с использованием тиопентала натрия на четвертые сутки после введения тетрахлоорметана с соблюдением всех правил работы с позвоночными животными. Для исследования использовали дозы экстракта 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг на килограмм массы тела животного. Активность процессов липопероксидации оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов, активность мембранодеструктивных процессов – по активности аминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), состояние антиоксидантной системы – по содержанию ЦП и активности каталазы.

Результаты и их обсуждение. Отмечено, что поражение крыс тетрахлоорметаном вызывает достоверное ($p \leq 0,05$) повышение в сыворотке крови содержания ТБК-активных продуктов (в 2,1 раза), церулоплазмينا (в 5,6 раза) и активности аминотрансфераз. Одновременно наблюдается снижение каталазной активности (в 5,8 раза). Активность АсАТ и АлАТ в сыворотке крови в этот период увеличивается практически одинаково – в 4 раза. Достоверные изменения исследуемых показателей отмечены после применения дозы 100 мг/кг массы тела животных.

Выводы. Условно терапевтической дозой экстракта можно считать дозу 100 мг/кг массы тела, которая проявила положительное влияние на показатели липопероксидации, антиоксидантной системы и цитолиза в условиях смоделированного токсического гепатита.

Ключевые слова: сухой экстракт из листьев салата посевного; тетрахлоорметановый гепатит; белые крысы

ВСТУП

З кожним роком середня тривалість життя в Україні зменшується як у чоловіків, так і у жінок. За цим показником Україна знаходиться на остатньому місці в Європі. Причинами цього явища є споживання «органічних продуктів», незадовільна екологічна ситуація, аварія на Чорнобильській атомній електростанції, виникнення нових захворювань та вживання значної кількості лікарських засобів, що призводить до «зношення» організму. Вже існуючий арсенал медикаментів нараховує десятки тисяч препаратів, більшість з яких синтетичного походження. Лікарські засоби синтетичного походження активно використовуються лікарями для лікування багатьох захворювань. Рослинні засоби залишаються на другому місці, хоча вони проявляють менше побічних реакцій та є більш біологічно близькими до нашого організму [1, 2].

Пошук природних засобів, які б проявляли антисептичну, протизапальну, детоксикаційну, антиоксиданту, жовчогінну та гепатотропну дію та позитивно впливали на весь організм, та з метою створення на їх основі нових лікарських засобів – одне з актуальних завдань сучасної фармакології та фармации.

Нашу увагу привернув салат посівний. Перша згадка про салат датується 2680 р. до н. е., його було культивовано у Стародавньому Єгипті для видобування з його насіння олії, а пізніше в їжу використовували листя [3, 4].

LACTUCA SATIVA використовують у народній медицині впродовж багатьох десятиліть для лікуван-

ня різних запальних процесів, болю, при відсутності апетиту, розладах травлення, бронхіті, а також при інфекційних захворюваннях сечових шляхів [4].

З даних літератури відомо, що у салаті посівному багатий хімічний склад. БАР, які містяться у ньому, можуть проявляти антиоксидантні, антимікробні, протівірусні та нейрозахисні властивості [3].

В Україні найбільш поширеним є салат посівний, який широко культивується як харчова листовая культура та має багато сортів, що відрізняються за хімічним складом. Інтерес привертає салат посівний сорту «Лолло Россо» у зв'язку з добрими смаковими якостями, доброю врожайністю, а також завдяки багатому хімічному складу.

Мета даного дослідження – встановити умовно терапевтичну дозу екстракту з листя салату посівного в експерименті з модельованим тетрахлоорметановим гепатитом у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом дослідження слугував сухий екстракт, отриманий науковцями кафедри хімії природних сполук НФаУ з висушеної надземної частини салату посівного.

Досліди проводили на білих беспородних щурах-самцях масою тіла 170-180 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію ТНМУ. В експериментах використано 36 тварин.

Моделлю токсичного ураження тварин слугувала інтоксикація тетрахлоорметаном. Тетрахлоорметан

тварини отримували дворазово (через день) внутрішньо-очеревино у вигляді 50 % олійного розчину в дозі 1,0 мл/кг маси тіла тварини [5].

Евтаназію проводили з використанням тіопенталу натрію на 4-у добу після введення тетрахло-рометану. Дослідженням піддавали сироватку крові та печінку, кров забирали із серця тварин.

Для встановлення умовно терапевтичної дози сухого екстракту з листя салату брали 6 груп щурів (по шість тварин у кожній). Вивчали вплив екстракту у дозах 50 мг, 100 мг, 150 мг та 200 мг на кілограм маси тіла тварини, що становить 1/100, 1/50, 1/33 та 1/25 від встановленого LD_{50} (> 5000 мг/кг) на метаболічні порушення в організмі тварин. Активність процесів ліпопероксидації в організмі тварин після введення токсичного чинника та екстракту оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [6], активність мембранодеструктивних процесів – за активністю амінотрансфераз (АсАТ та АлАТ) [7], стан антиоксидантної системи – за вмістом церулоплазміну (ЦП) [8] та активністю каталази (КТ) [9].

Усі дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [10].

Отримані експериментальні дані статистично обробляли методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету статистичної програми «Statistica 6.0» [11]. Визначали середньоквадратичні відхилення, дисперсію та інші статистичні параметри, розрахунки похибок вимірювання встановлювали при використанні t-критерію Стьюдента. Зміни вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо [12, 13], що за умов токсичного ураження організму активуються процеси вільнорадикального окиснення, а зокрема, ліпопероксидації. Вільнорадикальне окиснення є універсальним механізмом, за допомогою якого контролюються найважливіші гомеостатичні фізико-хімічні параметри клітини: в'язкість, вибіркова проникність і цілісність клітинних мембран [14].

В літературі є дані, які вказують на те, що найбільш виражені порушення метаболізму за умов тетрахло-рометанового ураження печінки спостерігаються на 4-ий день після введення токсиканту (цей період характеризується як токсикогенна фаза розвитку гепатиту) [5].

У таблиці наведені результати досліджень біохімічних показників сироватки крові та печінки щурів після ураження тетрахло-рометаном та введення різних доз екстракту з листя салату.

Ураження щурів тетрахло-рометаном викликає вірогідне підвищення у сироватці крові ($p \leq 0,05$) вмісту ТБК-АП, церулоплазміну та активності аміно-трансфераз. Одночасно спостерігалось зниження каталазної активності, яка безпосередньо бере участь у знешкодженні токсичного для організму пероксиду гідрогену (у 5,8 рази). Вміст продуктів ліпопероксидації зростає у 2,1 рази, церулоплазміну (протеїну з ензиматичною активністю, який знешкоджує ОН радикал) – у 5,6 рази. Ефективний вплив на вміст ТБК-АП продуктів проявила доза екстракту з листя салату 150 мг/кг маси тіла тварин, після застосування якої даний показник знизився в 1,3 рази ($p \leq 0,05$). Вміст ЦП у сироватці крові уражених щурів зменшився на 98 % при потраплянні до організму екстракту з листя салату в дозі 100 мг/кг маси тіла (рис. 1).

Таблиця

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ ТА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ УРАЖЕННЯ ТЕТРАХЛОРОМЕТАНОМ (4 ДОБА) ТА ВВЕДЕННЯ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ САЛАТУ ($M \pm m$; $n = 36$)

Показник	Групи тварин					
	інтактні	уражені	50 мг/кг	100 мг/кг	150 мг/кг	200 мг/кг
Сироватка крові						
ТБК-АП, мкмоль/л	2,61 ± 0,17	5,36 ± 0,21*	5,19 ± 0,17	4,70 ± 0,19	4,00 ± 0,15**	3,90 ± 0,14**
ЦП, г/л	1,96 ± 0,11	11,07 ± 0,65*	9,16 ± 0,40	7,13 ± 0,37**	5,24 ± 0,22**	4,37 ± 0,21**
Каталаза, мкат/л	2,65 ± 0,11	0,46 ± 0,015*	0,88 ± 0,037**	0,94 ± 0,041**	1,14 ± 0,052**	1,31 ± 0,047**
АсАТ, мкмоль/л год	0,68 ± 0,04	2,70 ± 0,13*	2,70 ± 0,13	1,45 ± 0,11**	1,38 ± 0,09**	1,20 ± 0,08**
АлАТ, мкмоль/л год	1,26 ± 0,07	4,87 ± 0,25*	1,80 ± 0,11**	1,46 ± 0,12**	1,30 ± 0,09**	1,13 ± 0,07**
Печінка						
ТБК-АП, мкмоль/кг	3,60 ± 0,17	7,12 ± 0,21*	6,87 ± 0,19	5,55 ± 0,23**	3,56 ± 0,17**	3,63 ± 0,14**
Каталаза, мкат/кг	2,80 ± 0,15	0,61 ± 0,05*	0,98 ± 0,063	1,27 ± 0,056**	1,81 ± 0,063**	1,94 ± 0,072**
АсАТ, мкмоль/кг год	2,60 ± 0,12	1,70 ± 0,11*	1,65 ± 0,09	2,30 ± 0,13**	2,56 ± 0,12**	2,67 ± 0,20**
АлАТ, мкмоль/кг год	3,45 ± 0,15	1,60 ± 0,09*	1,60 ± 0,11	1,57 ± 0,12	2,07 ± 0,15**	2,73 ± 0,19**

Примітка: * – вірогідні зміни між інтактними та ураженими тваринами, $p \leq 0,05$; ** – вірогідні зміни між ураженими тетрахло-рометаном тваринами та тваринами, які отримували екстракт з листя салату.

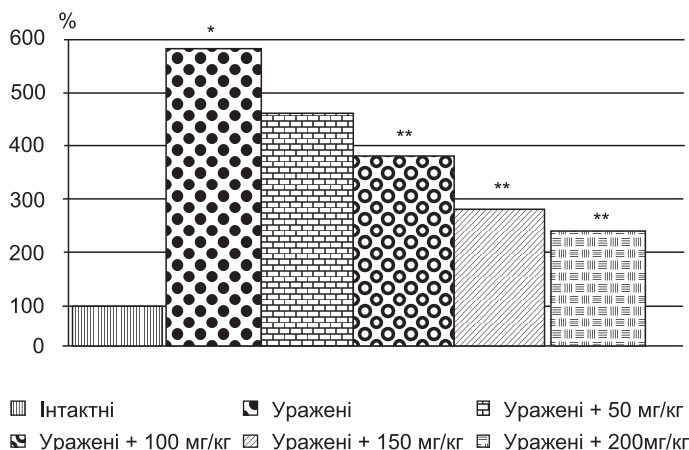


Рис. 1. Вміст церулоплазміну в сироватці крові уражених тетрахлорометаном щурів після застосування різних доз сухого екстракту з листя салату посівного, %

Примітка: * – вірогідні зміни між інтактними та ураженими тваринами, $p \leq 0,05$; ** – вірогідні зміни між ураженими тетрахлорометаном тваринами та тваринами, які отримували екстракт з листя салату

На порушення структури та функцій клітинних мембран вказують результати досліджень активності цитозольних ензимів – АлАТ та АсАТ – у сироватці крові. Як відомо, пошкодження плазматичних мембран призводить до виходу ензимів із цитозолу, а їхній вміст свідчить про ступінь пошкодження клітин [15, 16].

Активність АсАТ та АлАТ на 4-у добу розвитку токсичного гепатиту збільшувалася практично однаково у сироватці крові – у 4 рази. Після введення екстракту в дозі 50 мг/кг спостерігалось вірогідне зниження активності АлАТ. Щодо активності АсАТ, то вірогідного зниження вона зазнала після застосування дослідного екстракту в дозі 100 мг/кг. При застосуванні екстракту з листя салату в усіх дозах віро-

гідного підвищення ($p \leq 0,05$) зазнала активність каталази.

Отже, мінімально діючою для показників сироватки крові виявилась доза екстракту 100 мг/кг маси тіла тварин, яку можна вважати умовно терапевтичною.

Ми дослідили вміст продуктів ліпопероксидації у печінці щурів після ураження. На 4 добу розвитку патології він збільшився у 2 рази (рис. 2). Активність каталази знижувалася у 4,6 рази після введення тетрахлорометану, активність АсАТ та АлАТ знижувалась у 1,5 та 2,15 рази відповідно. Отримані результати підтверджують гепатотропність тетрахлорометану до печінки та вказують на розвиток цитолітичного синдрому і зниження активності білоксинтезуючої функції печінки після ураження.

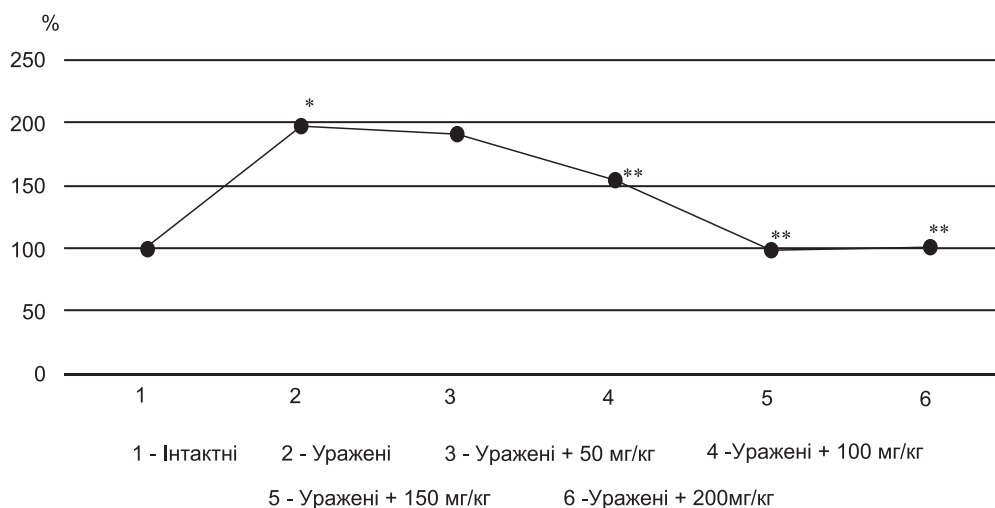


Рис. 2. Вміст ТБК-активних продуктів у печінці уражених тетрахлорометаном щурів після застосування різних доз екстракту з листя салату посівного, %

Примітка: * – вірогідні зміни між інтактними та ураженими тваринами, $p \leq 0,05$; ** – вірогідні зміни між ураженими тетрахлорометаном тваринами та тваринами, які отримували екстракт з листя салату

Досліджуваний нами екстракт з листя салату посівного чинив позитивний вплив на показники ліпопероксидації, антиоксидантної системи та цитолітичного синдрому у печінці. Ефективною щодо усіх показників виявилась доза 100 мг/кг маси тіла тварин.

Проведені дослідження з виявлення мінімально діючої дози сухого екстракту з листя салату посівного дозволяють вважати дозу 100 мг/кг маси тіла тварин умовно терапевтичною.

ВИСНОВКИ

1. Ураження щурів тетрахлорометаном призводить до активації процесів ліпопероксидації, змін у системі антиоксидантного захисту та розвитку цитолітичного синдрому, на що вказує підвищений

вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові та печінці уражених щурів, зниження каталазної активності, а також підвищення амінотрансферазної активності у сироватці крові та її зниження у печінці.

2. Застосування сухого екстракту з листя салату посівного у різних дозах приводить до нормалізації показників ліпопероксидації, антиоксидантної системи та активності органоспецифічних ензимів.
3. Умовно терапевтичною дозою екстракту з листя салату посівного можна вважати дозу 100 мг/кг маси тіла тварин, при застосуванні якої більшість показників наближалась до норми.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДжЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Ліки рослинного походження : сучасні тенденції у вітчизняній та світовій клінічній медицині і фармації / О. І. Волошин, О. В. Пішок, Л. О. Волошина // Фітотерапія. – 2003. – № 3. – С. 3–7.
2. Braun, L. Herbs and natural supplements : An Evidence-based Guide / L. Braun, M. Cohen. – 2nd Edition. – Marrickville NSW : Elsevier, 2007. – 567 p.
3. Гуцол, В. В. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту карбонових кислот у сировині салату посівного сорту «Лолло Россо» / В. В. Гуцол, І. О. Журавель, І. Г. Гур'єва // Фітотерапія. Часопис. – 2017. – № 1. – С. 55–58.
4. Кьосев, П. А. Лекарственные растения : самый полный справочник / П. А. Кьосев. – М. : Эскомо – Пресс, 2011. – 939 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К., 2001.
6. Лушак, В. І. Показники оксидативного стресу. Тіобарбітурактивні продукти і карбонільні групи білків / В. І. Лушак, Т. В. Багнюкова, О. В. Лушак // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 26. – С. 136–141.
7. Reitman, S. Definition of biochemical indicators of the toxicity of liver / S. Reitman, S. Frankel // Amer. J. Clin. Path. – 1957. – Vol. 28 (1). – P. 56–60.
8. Антоняк, Г. Л. Біологічна роль купруму та купрумівмісних білків в організмі людини і тварин / Г. Л. Антоняк, О. В. Важненко, Н. Є. Панас // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького. – 2011. – Т. 3, № 2 (48). – С. 322–332.
9. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
10. Gross, D. Ethics in Animal-Based Research / D. Gross, R. Tolba // Eur. Surg. Res. – 2015. – Vol. 55, Issue 1–2. – С. 43–57. <https://doi.org/10.1159/000377721>
11. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006 – 312 с.
12. Баджинян, С. А. Влияние оксидативного стресса на организм человека / С. А. Баджинян // Медицинская наука Армении НАН РА. – 2016. – Т. LVI (2). – С. 12–20.
13. Зинь, А. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз і мембранний транспорт у живих організмах / А. Зинь // Вісник Львівського ун-ту. Серія біологічна. – 2012. – № 60. – С. 21–39.
14. Finkel, T. Signal transduction by reactive oxygen species / T. Finkel // J. Cell Biol. – 2011. – Vol. 1 (194). – P. 7–15. <https://doi.org/10.1083/jcb.201102095>
15. Резніков, О. Г. Про– та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини / О. Г. Резніков // Вісник НАН України. – 2014. – № 10. – С. 17–28.
16. Кузьмак, І. П. Динаміка показників цитолізу у щурів за умов гострого отруєння токсинами блідої поганки у віковому аспекті / І. П. Кузьмак // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 1, Т. 2 (99). – С. 121–124.

REFERENCES

1. Voloshyn, O. I., Pishok, O. V., Voloshyna, L. O. (2003). *Fitoterapiia*, 3, 3–7.
2. Braun, L., Cohen, M. (2007). *Herbs and natural supplements : An Evidence-based Guide*. (2nd Edition). Marrickville NSW : Elsevier, 567.
3. Hutsol, V. V., Zhuravel, I. O., Hur'ieva, I. H. (2017). *Fitoterapiia. Chasopys*, 1, 55–58.
4. Kosev, P. A. (2011). *Lekarstvennye rasteniia : sami polnyi spravochnik*. Moscow: Eskmo-Press, 939.
5. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv : metod. rek.* Kyiv.
6. Lushchak, V. I., Bahniukova, T. V., Lushchak, O. V. (2004). *Ukrainskyi biokhimichnyi zhurnal*, 26, 136–141.
7. Reitman, S., Frankel, S. (1957). Definition of biochemical indicators of the toxicity of liver. *Amer. J. Clin. Path.*, 28 (1), 56–60.
8. Antoniuk, H. L., Vazhenko, O. V., Panas, N. Ye. (2011). *Naukovyi visnyk LNUVMBT imeni S. Z. Hzhyt'skoho*, 3 (2 (48)), 322–332.
9. Koroliuk, M. A., Ivanova, L. I., Maiorova, I. G. (1988). *Lab. delo*, 1, 16–19.
10. Gross, D., & Tolba, R. H. (2015). Ethics in Animal-Based Research. *European Surgical Research*, 55 (1–2), 43–57. <https://doi.org/10.1159/000377721>
11. Rebrova, O. Yu. (2006). *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA*. Moscow : MediaSfera, 312.
12. Badzhinian, S. A. (2016). *Meditsinskaia nauka Armenii NAN RA*, LVI (2), 12–20.
13. Zyn, A. (2012). *Visnyk Lvivskoho universytetu. Seriya biolohichna*, 60, 21–39.
14. Finkel, T. (2011). Signal transduction by reactive oxygen species. *The Journal of Cell Biology*, 194 (1), 7–15. <https://doi.org/10.1083/jcb.201102095>
15. Reznikov, O. H. (2014). *Visnyk NAN Ukrainy*, 10, 17–28.
16. Kuzmak, I. P. (2013). *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 1 (2 (99)), 121–124.

Відомості про авторів:

Пида В. П., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. E-mail: pyda_vp@tdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9321-4670>

Фіра Л. С., д-р біол. наук, професор, завідувач кафедри фармації, Тернопільський національний медичний університет

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України E-mail: ludafira@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5325-0973>

Лихацький П. Г., д-р біол. наук, професор кафедри медичної біохімії, Тернопільський національний медичний університет

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. E-mail: luhatsky@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0021-782X>

Information about authors:

Pyda V., Candidate of Pharmacy, Associate professor of the Department of Pharmacology with Clinical Pharmacology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine. E-mail: pyda_vp@tdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9321-4670>

Fira L., PhD in Biological Sciences, Professor, head of the Department of Pharmacy, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine.

E-mail: ludafira@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5325-0973>

Lykhatskyi P., PhD in Biological Sciences, professor of the Department of Medical Biochemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical

University. E-mail: luhatsky@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0021-782X>

Сведения об авторах:

Пида В. П., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармакологии с клинической фармакологией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины. E-mail: pyda_vp@tdmu.edu.ua.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9321-4670>

Фира Л. С., д-р биол. наук, профессор, заведующая кафедрой фармации, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины. E-mail: ludafira@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5325-0973>

Лихацкий П. Г., д-р биол. наук, профессор кафедры медицинской биохимии, Тернопольский национальный медицинский

университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины. E-mail: luhatsky@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0021-782X>

Надійшла до редакції 16.05.2019 р.