

УДК 615.015.35:615.322 - 65.16:215.18

<https://doi.org/10.24959/ubphj.18.180>А. Я. Никифоруk¹, Л. С. Фіра², П. Г. Лихацький²¹ ДВНЗ «Ужгородський національний університет»² ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЗІ ШПИНАТУ ГОРОДНЬОГО

Актуальність. Важливим етапом доклінічного вивчення нових лікарських засобів є дослідження їх безпечності, а саме встановлення класу токсичності в умовах короткотривалого застосування високих доз.

Метою даного дослідження було визначення гострої токсичності густого екстракту з листя шпинату городнього, що дасть змогу оцінити широту його терапевтичної дії.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 24 білих безпородних щурах обох статей масою 180-200 г. Щурів розділили на 4 групи, кожна з яких включала 6 тварин. При виборі доз для внутрішньошлункового введення лімітуючим показником у ході визначення ЛД₅₀ є максимальна доза четвертого класу токсичності (малотоксичні речовини) – 5000 мг/кг, яка була обрана для одноразового внутрішньошлункового введення щурам самцям та самкам густого екстракту зі шпинату городнього. Контрольним тваринам вводилась питна вода. За тваринами спостерігали впродовж 14 днів та оцінювали їх загальний стан, летальність, динаміку маси тіла (на 3, 7 та 14 доби), а після закінчення досліду проводили макроскопічний огляд внутрішніх органів та визначали їх масу.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що після внутрішньошлункового введення густого екстракту шпинату городнього у дозі 5000 мг/кг у піддослідних тварин не виявлено жодних ознак інтоксикації, не виявлено летальності у дослідних групах тварин. При аналізі маси тіла тварин відмічено відсутність токсичного впливу густого екстракту зі шпинату на даний показник. Протягом усього терміну спостереження відбувалося фізіологічне збільшення маси тіла дослідних тварин, яке було достовірним відносно вихідних даних у кінці експерименту. Аналіз даних масових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів самців і самок після одноразового внутрішньошлункового введення екстракту зі шпинату городнього та у групах контрольних тварин свідчить про відсутність патологічних змін у функціональному стані дослідних тварин у порівнянні з контрольними.

Висновки. Проведеними дослідженнями з вивчення гострої токсичності густого екстракту з листя шпинату городнього встановлена відсутність його токсичної дії. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидорова густий екстракт з листя шпинату (ЛД₅₀ > 5000 мг/кг) при внутрішньошлунковому введенні належить до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин.

Ключові слова: гостра токсичність; екстракт зі шпинату городнього; масові коефіцієнти

A. Ya. Nykyforuk, L. S. Fira, P. G. Lykhatskyi

Experimental justification of thick extract safety with spinate garden

Topicality. An important stage of the preclinical study of new drugs is the study of their safety, namely the establishment of a toxicity class in the conditions of short-term use of high doses.

Aim. To determine the acute toxicity of the thick extract from spinach leaves of the garden, which will allow us to assess the breadth of its therapeutic effect.

Materials and methods. The study was carried out on 24 white mongrel rats of both sexes 180-200 grams weight. The rats were divided into 4 groups, each of which included 6 animals. When choosing doses for intragastric administration, the maximum dose of the fourth toxicity class (low toxicity substances) – 5000 mg/kg, which was chosen for single intragastric administration to rats of males and females of thick extract from spinach from garden, is the limiting factor in the determination of LD₅₀. Control animals were given drinking water. The animals were observed for 14 days and their overall condition, lethality, body mass dynamics (on days 3, 7 and 14) were assessed, and after the experiment, a macroscopic examination of the internal organs was performed and their mass was determined.

Results and discussion. It was found that after intragastric administration of a thick extract of spinach from garden vegetables at a dose of 5000 mg/kg, no signs of intoxication were found in the experimental animals, no lethality was found in the experimental groups of animals. When analyzing the animals' body weight, there was no toxic effect of the thick extract from spinach on this indicator. During the entire follow-up period, a physiological increase in the body weight of the experimental animals occurred, which was reliable with respect to the initial data at the end of the experiment. Analysis of the data of mass coefficients of internal organs of male and female rats after single intragastric administration of an extract from spinach and garden animals testifies to the absence of pathological changes in the functional state of experimental animals in comparison with control animals.

Conclusions. The researches were carried out to study the acute toxicity of thick extract from the leaves of spinach garden, lack of toxic effect established. According to the toxicological classification of K. Sidorov's substances, the dry extract from spinach leaves (LD₅₀ > 5000 mg/kg) with intragastric administration refers to the V class of toxicity – practically harmless substances.

Key words: acute toxicity; spinach extract from garden; mass ratios

А. Я. Никифорок, Л. С. Фира, П. Г. Лихацкий
Экспериментальное обоснование безопасности густого экстракта
из шпината огородного

Актуальность. Важным этапом доклинического изучения новых лекарственных средств является исследование их безопасности, а именно установления класса токсичности в условиях кратковременного применения высоких доз.

Целью данного исследования было определение острой токсичности густого экстракта из листьев шпината огородного, что позволит оценить широту его терапевтического действия.

Материалы и методы. Исследование проведено на 24 белых беспородных крысах обоего пола массой 180-200 г. Крыс разделили на 4 группы, каждая из которых включала 6 животных. При выборе доз для внутрижелудочного введения лимитирующим показателем в ходе определения LD_{50} является максимальная доза четвертого класса токсичности (малотоксичные вещества) – 5000 мг/кг, которая была выбрана для однократного внутрижелудочного введения крысам самцам и самкам густого экстракта из шпината огородного. Контрольным животным вводилась питьевая вода. За животными наблюдали в течение 14 дней и оценивали их общее состояние, летальность, динамику массы тела (на 3, 7 и 14 сутки), а по окончании опыта проводили макроскопический осмотр внутренних органов и определяли их массу.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что после внутрижелудочного введения густого экстракта из шпината огородного в дозе 5000 мг/кг у подопытных животных не обнаружено никаких признаков интоксикации, не обнаружено летальности в опытных группах животных. При анализе массы тела животных отмечено отсутствие токсического воздействия густого экстракта из шпината на данный показатель. В течение всего срока наблюдения происходило физиологическое увеличение массы тела подопытных животных, которое было достоверным относительно исходных данных в конце эксперимента. Анализ данных массовых коэффициентов внутренних органов крыс самцов и самок после однократного внутрижелудочного введения экстракта из шпината огородного и в группах контрольных животных свидетельствует об отсутствии патологических изменений в функциональном состоянии подопытных животных по сравнению с контрольными.

Выводы. Проведенными исследованиями по изучению острой токсичности густого экстракта из листьев шпината огородного установлено отсутствие его токсического действия. Согласно токсикологической классификации веществ К. К. Сидорова густой экстракт из листьев шпината ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) при внутрижелудочном введении относится к V классу токсичности – практически безвредных веществ.

Ключевые слова: острая токсичность; экстракт из шпината огородного; массовые коэффициенты

ВСТУП

Під впливом різних екстремальних чинників у живому організмі спостерігається значне підвищення концентрації активних форм кисню, здатних ушкоджувати молекули білків, нуклеїнових кислот, інактивувати ензими, руйнувати мембрани клітин, що, у свою чергу, призводить до розвитку різних патологічних станів організму [1]. Тому особливо гостро стоїть питання можливості блокування цих вільнорадикальних процесів на початкових стадіях їхнього розвитку. Пошуки дешевих, нетоксичних, стійких інгібіторів окиснення ведуться в усьому світі, і щорічно десятки й сотні нових найменувань додаються до відомих на світовому ринку антиоксидантів.

Проте майбутнє цієї проблеми – за природними антиоксидантами, оскільки вони відіграють надзвичайно велику роль у захисті біологічних структур від окиснення. Для регулювання вільнорадикальних процесів в організмі людини застосовуються біологічно активні речовини, що виявляють антиоксидантні властивості. Серед них особливо важливе значення мають рослинні комплекси, до складу яких входять біофлавоноїди, каротиноїди, есенціальні жирні кислоти, вітаміни (С, Е), мінеральні речовини [2], які здатні попереджувати вільнорадикальне окиснення біологічних структур організму, уповільнюючи процес старіння та розвитку патологічних змін.

Перевага препаратів природного та рослинного походження над синтетичними полягає у відсутності

або мінімізації в їх фармакодинаміці небажаних побічних ефектів, що тим самим відкриває можливості до їх широкого використання в медичній практиці [3, 4, 5]. Однак слід відзначити, що на фармацевтичному ринку України номенклатура природних та рослинних лікарських засобів із антиоксидантними властивостями є обмеженою, що стимулює пошук, розробку та впровадження у виробництво нових лікарських засобів даної групи у відповідних лікарських формах.

Оскільки пошук та створення ефективних та доступних ліків з нових видів рослинної сировини є актуальним завданням вітчизняної фармацевтичної науки і практики [6, 7], важливим етапом доклінічного вивчення нових лікарських засобів є дослідження їх безпечності, а саме встановлення класу токсичності в умовах короткотривалого застосування високих доз [8, 9, 10].

Метою даного дослідження було визначення гострої токсичності густого екстракту з листя шпинату городнього (ГЕЛШ), що дасть змогу оцінити широту його терапевтичної дії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Розробка лікарського засобу є поетапним процесом, що включає отримання даних щодо його безпеки та оцінки ефективності препарату на тваринах і людях [9]. В Україні доклінічні дослідження проводяться відповідно до статті 6 Закону України «Про лікарські засоби» [11], «Порядку проведення доклінічного вив-

Таблиця 1

РАНДОМІЗАЦІЯ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ З ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ШПИНАТУ ГОРОДНЬОГО

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Кількість щурів	
		самці	самиці
Контрольні тварини (вода дистильована)	-	6	6
Екстракт зі шпинату	5000,0	6	6

чення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [12] та «Настанови з належної лабораторної практики» [13].

Експериментальні дослідження токсичності ГЕЛШ проводили в центральній науково-дослідній лабораторії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» з дотриманням правил біоетики відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [14]. Дослідження проведено на 24 білих безпородних щурах обох статей масою 180-200 г. Щурів розділили на 4 групи, кожна з яких включала 6 тварин.

Згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України [9] при виборі доз для внутрішньошлункового введення лімітуючим показником у ході визначення LD_{50} є максимальна доза четвертого класу токсичності (малотоксичні речовини) – 5000 мг/кг. Якщо за цих умов при введенні тваринам зазначеної дози не відбувається їх загибель, введення більшої дози є не доцільним.

Отже, для проведення досліджень нами була обрана доза ГЕЛШ – 5000 мг/кг, яку вводили одноразово внутрішньошлунково щурам самцям та самицям з масою тіла 180-200±20 г. Контрольним тваринам вводилась питна вода. Усіх тварин було рандомізовано на групи, які наведені в табл. 1.

Під час експерименту тварини знаходилися у виварії на природному світловому режимі «день-ніч» за температурних умов 20-240 °С та відносній воло-

гості 50-60 %. Щурів утримували у пластикових клітках на збалансованому харчовому раціоні відповідно до діючих норм.

Після введення препарату за тваринами спостерігали впродовж 14 днів та оцінювали їх загальний стан, летальність, динаміку маси тіла (на 3, 7 та 14 доби), а після закінчення дослідження після виведення тварин з експерименту етаназією під тіопенталовим наркозом проводили макроскопічний огляд внутрішніх органів та визначали їх масу, що дало змогу розрахувати інтегральний показник – масовий коефіцієнт внутрішніх органів [15].

Отримані експериментальні дані статистично обробляли методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету статистичної програми «Statistica 6.0» [16]. Визначали середньоквадратичні відхилення, дисперсію та інші статистичні параметри, а розрахунки похибок вимірювання встановлювали при використанні t-критерію Стьюдента. Зміни вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході експериментальних досліджень встановлено, що після внутрішньошлункового введення ГЕЛШ у дозі 5000 мг/кг у піддослідних тварин не виявлено жодних ознак інтоксикації, не виявлено летальності у дослідних групах тварин. Споживання води та їжі щурами обох дослідних груп знаходилось у нормі. Аналіз приросту маси тіла піддослідних тварин показав, що при застосуванні ГЕЛШ у дозі 5000 мг/кг маси тіла не встановлено достовірних змін зазначеного показника в усіх групах піддослідних тварин (табл. 2). Як видно з результатів досліджень, наведених у табл. 2, у групі контролю спостерігалось рівномірне збільшення маси тіла щурів-самців у всі терміни експерименту. Вірогідне зростання маси тіла ($p \leq 0,05$) відмічено на 7 та 14 добу дослідження у групі експериментальних щурів відносно вихідних даних.

При аналізі маси тіла тварин відмічено відсутність токсичного впливу густого екстракту зі шпинату на даний показник. Впродовж усього терміну

Таблиця 2

ДИНАМІКА МАСИ ТІЛА ЩУРІВ ОБОХ СТАТЕЙ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ШПИНАТУ ($M \pm m$; $n = 24$)

Умови досліджу	Вихідні дані	3 дні, г	7 днів, г	14 днів, г
Самці				
Контрольні щури (вода дистильована)	182,5 ± 5,60	190,0 ± 4,75	196,5 ± 6,85	200,3 ± 6,80
Екстракт зі шпинату	190,0 ± 3,15	198,3 ± 4,35	207,5 ± 5,50*	212,5 ± 5,30*
Самиці				
Контрольні щури (вода дистильована)	196,0 ± 4,33	205,5 ± 4,25	212,7 ± 5,33	219,5 ± 6,15
Екстракт зі шпинату	200,0 ± 3,65	210,8 ± 4,05	215,5 ± 3,45*	218,3 ± 3,57*

Примітка:* – відхилення показника достовірне щодо вихідних даних, $p \leq 0,05$.

Таблиця 3

**МАСОВІ КОЕФІЦІЄНТИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ ПРИ ВИВЧЕННІ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ
ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЗІ ШПИНАТУ ГОРОДНЬОГО ($M \pm m$; $n = 24$)**

Орган Групи тварин	Печінка	Серце	Легені	Нирки	Селезінка
Самці					
Контрольні тварини (вода дистильована)	3,22 ± 0,12	0,35 ± 0,015	0,56 ± 0,021	0,64 ± 0,030	0,40 ± 0,019
Екстракт зі шпинату	3,27 ± 0,14	0,37 ± 0,016	0,58 ± 0,025	0,62 ± 0,028	0,42 ± 0,022
Самиці					
Контрольні тварини (вода дистильована)	3,18 ± 0,15	0,32 ± 0,018	0,60 ± 0,022	0,65 ± 0,045	0,38 ± 0,017
Екстракт зі шпинату	3,23 ± 0,16	0,33 ± 0,016	0,62 ± 0,025	0,65 ± 0,038	0,40 ± 0,022

Таблиця 4

**ПАРАМЕТРИ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ШПИНАТУ
ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ ЩУРАМ ОБОХ СТАТЕЙ**

Препарат	LD_{50} , мг/кг	Клас токсичності
Густий екстракт з листя шпинату городнього	> 5000	V практично нешкідливі речовини ($LD_{50} > 5000$ мг/кг)

спостереження відбувалося фізіологічне збільшення маси тіла дослідних тварин, яке було достовірним відносно вихідних даних у кінці експерименту.

Усі 14 днів, впродовж яких за тваринами спостерігали, вони залишалися охайними, активними, реагували на звукові та світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігалось, рефлекторна збудливість була збережена. Споживання води та їжі щурами обох дослідних груп знаходилося у нормі.

Після завершення експерименту та евтаназії тварин (під тіопенталовим наркозом) проводили розтин тіла щурів та макроскопічний огляд їх внутрішніх органів. Встановлено, що вони не відрізнялись від тварин контрольної групи за розміром, формою і забарвленням.

Огляд внутрішніх органів усіх експериментальних тварин показав, що поверхня печінки, нирок і наднирникових залоз гладка, колір, форма, розмір органів звичайні. Слизова оболонка шлунка має виражений рельєф і типову анатомічну структуру. В грудній порожнині всі органи розташовані анатомічно правильно, типові за формою, розмірами і забарвленням.

Аналіз наведених у табл. 3 даних масових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів самців і самиць після одноразового внутрішньошлункового введення екстракту зі шпинату городнього та у групах контрольних тварин свідчить про відсутність патологічних змін у функціональному стані дослідних тварин у порівнянні з контрольними.

Вищенаведені результати проведених досліджень свідчать про те, що встановлення середньолетальної дози LD_{50} ГЕЛШ є неможливим, оскільки внутрішньошлункове введення максимально введеної щурам дози 5000 мг/кг не викликало загибелі тварин та патологічних змін з боку функціонального стану організму щурів.

Проведеними дослідженнями з вивчення гострої токсичності густого екстракту з листя шпинату городнього встановлено відсутність його токсичної дії при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам-самцям та щурам-самицям у дозі 5000 мг/кг, що вказує на те, що середня летальна доза LD_{50} знаходиться за межами введеної тваринам дози – 5000 мг/кг. Це дає змогу віднести ГЕЛШ до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин (табл. 4), що відповідає токсикологічній класифікації речовин за К. К. Сидоровим [17].

Отримані дані щодо гострої токсичності ГЕЛШ можуть бути використані для встановлення його мінімальної та середньотерапевтичної дози, а також з метою подальшого вивчення субхронічної, хронічної та специфічних видів активності.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що після одноразового внутрішньошлункового введення тваринам густого екстракту з листя шпинату городнього в дозі 5000 мг/кг ознак інтоксикації та загибелі тварин впродовж періоду спостереження не зареєстровано, а також виявлена відсутність впливу досліджуваного засобу на динаміку маси тіла та масові коефіцієнти органів.
2. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидорова густий екстракт з листя шпинату ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) при внутрішньошлунковому введенні належить до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин.
3. Отримані результати зумовлюють доцільність подальшого дослідження фармакологічної активності отриманого екстракту з листя шпинату та доводять перспективність його вивчення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Ray, D. P. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling / D. R. Paul, H. Bo-Wen, T. Yoshiaki // *Cellular Signalling*. – 2012. – № 5 (24). – P. 981–990. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008>
2. Prochazkova, D. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids / D. Prochazkova, I. Bousova, N. Wilhelmova // *Fitoterapia*. – 2011. – Vol. 82. – P. 513–523. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.01.018>
3. Волошин, О. І. 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.
4. Braun, L. Herbs and natural supplements : An Evidence-based Guide / L. Braun , M. Cohen // 2-nd Ed. Marrickville NSW : Elsevier, 2007. – 567 p.
5. Hanson, B. A. Understanding medicinal plants their chemistry and herapeutic action. – New York, London, Oxford : The Haworth Press, 2005. – 307 p.
6. Гонтова, Т. М. Амінокислотний склад густих екстрактів з трави та коренів живокосту шорсткого / Т. М. Гонтова // *Акт. питання фарм. та мед. науки та практики*. – 2013. – № 2. – С. 4–5.
7. Шостак, Т. А. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів / Т. А. Шостак, Т. Г. Калинюк, Н. І. Гудзь // *Фітотерапія. Ча-сопис*. – 2014. – № 4. – С. 77–82.
8. Довженко, І. А. К вопросу о безвредности фитопрепаратов / И. А. Довженко // *Провизор*. – 2008. – № 2. – С. 29–32.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К., 2001. – С. 73–209.
10. Кузнецова, В. Ю. Вивчення гострої токсичності густого екстракту з трави грициків звичайних / В. Ю. Кузнецова, В. С. Кисличенко, Ю. С. Колісник // *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. – 2015. – № 24 (5). – С. 138–143.
11. Про лікарські засоби : закон України від 4 квітня 1996 року // *Відомості Верховної Ради України*. – 1996. – № 22. – С. 86. – Режим доступу : <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/page>
12. Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів : наказ МОЗ № 944 від 14.12.2009. – Режим доступу : http://old.moz.gov.ua/ua/print/dn_20091214_944.html
13. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика : настанова. – К. : МОЗ України, 2009. – 27 с.
14. Gross, D. Ethics in Animal-Based Research / D. Gross, R. Tolba // *Eur. Surg. Res.* – 2015. – Vol. 55 (1–2). – С. 43–57. <https://doi.org/10.1159/000377721>
15. Резніков, О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резніков // *Ендокринол.* – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
16. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006 – 312 с.
17. Сидоров, К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // *Токсикол. новых промышленных хим. веществ*. – 1973. – Вып. 13. – С. 47–51.

REFERENCES

1. Ray, P. D., Huang, B.-W., & Tsuji, Y. (2012). Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cellular Signalling*, 24(5), 981–990. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008>
2. Procházková, D., Boušová, I., & Wilhelmová, N. (2011). Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*, 82(4), 513–523. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.01.018>
3. Voloshyn, O. I., Pishok, O. V., Voloshyna, L. O. (2003). *Fitoterapiia*, 3, 3–7.
4. Braun, L., Cohen, M. (2007). *Herbs and natural supplements: An Evidence-based Guide*. 2nd Edition. Marrickville NSW: Elsevier, 567 p.
5. Hanson, B. A. (2005). *Understanding medicinal plants their chemistry and herapeutic action*. New York, London, Oxford: The Haworth Press, 307 p.
6. Hontova, T. M. (2013). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky ta praktyky*, 2, 4–5.
7. Shostak, T. A., Kalyniuk, T. H., Hudz, N. I. (2014). *Fitoterapiia. Chasopys*, 4, 77–82.
8. Dovzhenok, Y. A. (2008). *Provizor*, 2, 29–32.
9. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv, 73–209.
10. Kuznietsova, V. Yu., Kyslychenko, V. S., Kolisnyk, Yu. S. (2015). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka*, 24 (5), 138–143.
11. Pro likarski zasoby | vid 04.04.1996 № 123/96-BP Retrieved from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/page>
12. Poriadok provedennia doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv : nakaz MOZ № 944 vid 14.12.2009. Retrieved from: http://old.moz.gov.ua/ua/print/dn_20091214_944.html
13. *Likarski zasoby. Nalezhna laboratorna praktyka : nastanova*. (2009). K.: MOZ, 27.
14. Gross, D., & Tolba, R. H. (2015). Ethics in Animal-Based Research. *European Surgical Research. Europäische Chirurgische Forschung. Recherches Chirurgicales Europeennes*, 55(1–2), 43–57. <https://doi.org/10.1159/000377721>
15. Reznikov, O. H. (2003). *Endokrynolohiia*, 8 (1), 142–145.
16. Rebrova, O. Iu. (2006). *Statisticheskii analiz meditsynskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA*. M.: Media Sfera, 312.
17. Sidorov, K. K. (1973). *Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veshchestv*, 13, 47–51.

Відомості про авторів:

Никифорук А. Я., асистент кафедри біохімії, фармакології, фізичних методів лікування з курсом аналітичної медицини,

ДВНЗ «Ужгородський національний університет». E-mail: djsunray@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7590-4539>

Фіра Л. С., д-р біол. наук, професор, завідувач кафедри фармації, ННІ ПО ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». E-mail: ludafira@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5325-0973>

Лихацький П. Г., канд. біол. наук, доцент кафедри медичної біохімії, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». E-mail: luhatsky@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0021-782X>

Information about the authors:

Nykyforuk A. Ya., the assistant of the department of biochemistry, pharmacology, physical methods of treatment with the course of analytical medicine of the Higher Educational Institution "Uzhgorod National University". E-mail: djsunray@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7590-4539>

Fira L. S., d.biol.c., professor, head of the department pharmacy NNI PO I. Horbachevsky Ternopil State Medical University. E-mail: ludafira@ukr.net.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5325-0973>

Lukhatskyi P. G., c.biol.s., assistant professor the department medicine biochemistry I. Horbachevsky Ternopil State Medical University.

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

Сведения об авторах:

Никифорук А. Я., ассистент кафедры биохимии, фармакологии, физических методов лечения с курсом аналитической медицины,

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет». E-mail: djsunray@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7590-4539>

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

Лихацкий П. Г., канд. биол. наук, доцент кафедры медицинской биохимии, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины». E-mail: luhatsky@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0021-782X>

Надійшла до редакції 18.07.2018 р.