

УДК 615.322.099:582.929.4-035.22

<https://doi.org/10.24959/ubphj.17.125>

М. І. ШАНАЙДА, О. М. ОЛЕЩУК

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Вивчення гострої токсичності рідкого екстракту трави чаберу садового

Актуальність. Вивчення класу токсичності є важливим етапом фармакологічних досліджень потенційних лікарських засобів на основі біологічно активних речовин лікарських рослин з метою встановлення безпечності їх застосування.

Метою даного дослідження було визначення гострої токсичності нової фітосубстанції – рідкого екстракту трави чаберу садового (РЕТЧ).

Матеріали та методи. Виготовлення РЕТЧ здійснювали послідовною екстракцією подрібненої трави рослини 70 %, 50 % та 30 % етанолом з наступним об'єднанням та концентруванням отриманих витяжок. Дослідження гострої токсичності РЕТЧ проведено на 48 білих беспородних щурах обох статей масою 190-220 г. Використані такі дози екстракту: 500 мг/кг, 1500 мг/кг і 5000 мг/кг (у перерахунку на його сухий залишок). Після введення РЕТЧ за тваринами спостерігали щодня впродовж 14 діб.

Результати та їх обговорення. Після внутрішньошлункового введення щурам обох статей РЕТЧ в максимальній дозі 5000 мг/кг ознак загибелі чи інтоксикації тварин не зареєстровано. Таким чином, значення LD₅₀ досліджуваного екстракту знаходиться за межами дози 5000 мг/кг, що вказує на високий ступінь його безпечності та перспективність для подальших фармакологічних досліджень.

Висновки. На основі вивчення гострої токсичності досліджуваного екстракту при введенні щурам обох статей у дозах 500-5000 мг/кг встановлено відсутність будь-якої токсичної дії, що дозволяє віднести його щонайменше до речовин V класу токсичності, тобто практично нешкідливих речовин.

Ключові слова: гостра токсичність; *Satureja hortensis*; рідкий екстракт

M. Shanaida, O. Oleshchuk

Acute toxicity determination of summer savory liquid extract

Topicality. The investigation of toxicity class is an important step in pharmacological studies of potential drugs that is based on using biologically active substances of medicinal plants for establishing of their safety.

Aim. To study the acute toxicity of a new herbal substance –the liquid extract of the herb of Summer Savory.

Materials and methods. The extract was obtained by sequential extraction of the plant's herb with 70 %, 50 % and 30 % ethanol, followed by pooling and concentrating the recovered extracts. The acute toxicity was studied with using 48 white rats of both sexes weighing 190-220 g. The extract at doses 500 mg/kg, 1500 mg/kg and 5000 mg/kg (in terms of its dry residue) was used in the experiment. After the administration of extract the animals were observed daily for 14 days.

Results and discussion. After intragastric administration of liquid extract to rats of both sexes at a maximum dose of 5000 mg/kg the death or features of intoxication have not been recorded. Thus, the LD₅₀ value of the investigated extract is outside the dose of 5000 mg/kg. It indicates a high degree of its safety and prospects for further pharmacological studies.

Conclusions. The obtained results shows the absence of any toxic effect of the investigated extract at doses of 500-5000 mg/kg and allow to attribute it to at least to V class of toxicity – practically harmless substances.

Key words: acute toxicity; *Satureja hortensis*; liquid extract

М. И. Шанайда, А. М. Олещук

Определение острой токсичности жидкого экстракта травы чабера садового

Актуальность. Изучение класса токсичности является важным этапом фармакологических исследований потенциальных лекарственных средств на основе биологически активных веществ лекарственных растений с целью установления безопасности их применения.

Целью данного исследования является определение острой токсичности новой фитосубстанции – жидкого экстракта травы чабера садового (ЖЭТЧ).

Материалы и методы. Получение экстракта осуществили последовательной экстракцией измельченной травы растения 70 %, 50 % и 30 % этанолом с последующим объединением и концентрированием полученных извлечений. Исследование острой токсичности ЖЭТЧ провели на 48 белых беспородных крысах обоих полов массой 190-220 г. В опытах на животных использованы такие дозы экстракта: 500 мг/кг, 1500 мг/кг и 5000 мг/кг (в пересчете на его сухой остаток). После введения ЖЭТЧ за животными наблюдали ежедневно в течение 14 дней.

Результаты и их обсуждение. После внутрижелудочного введения крысам обою пола ЖЭТЧ в максимальной дозе 5000 мг/кг признаки гибели или интоксикации животных не зарегистрированы. Таким образом, значение LD₅₀ исследуемого экстракта находится за пределами дозы 5000 мг/кг, что указывает на высокую степень его безопасности и перспективность для дальнейших фармакологических исследований.

Выводы. На основе изучения острой токсичности исследуемого экстракта при введении крысам обоих полов в дозах 500-5000 мг/кг установлено отсутствие какого-либо токсического действия, что позволяет отнести его как минимум к веществам V класса токсичности, то есть практически безвредных веществ.

Ключевые слова: острая токсичность; *Satureja hortensis*; жидкий экстракт

ВСТУП

Таблиця 1

Чабер садовий (*Satureja hortensis* L.) є неофіційною лікарською рослиною родини *Lamiaceae*, яка не входить до Державної фармакопеї України [1] та Європейської фармакопеї [2]. В аптечній мережі України є лише один комплексний фітопрепарат антисептичної дії «Мараславін» (виробник АТ «Софарма», Болгарія), який включає екстракт трави цієї рослини [3]. Разом з тим чабер садовий здавна використовується у народній медицині як засіб спазмолітичної, знеболювальної, гіпотензивної, відхаркувальної, антимікробної та ранозагоювальної дії [4, 5]. Його ефірну олію використовують в ароматерапії для інгаляцій при бронхітах, як загальнотонізуючий засіб, для полегшення болю і свербіжу при укусах комах тощо [6]. Загалом, надземна частина рослини завдяки накопиченню різних груп біологічно активних речовин [5, 7] є перспективною для комплексного фармакогносичного та фармакологічного вивчення з метою створення нових вітчизняних фітопрепаратів на її основі.

Оскільки пошук та створення ефективних та доступних ліків з нових видів рослинної сировини є актуальним завданням вітчизняної фармацевтичної науки і практики [8, 9], важливим етапом доклінічного вивчення нових лікарських засобів є дослідження їх безпечності, а саме встановлення класу токсичності в умовах короткотривалого застосування високих доз [10-13].

Метою наших досліджень було визначення гострої токсичності рідкого екстракту трави чаберу садового (РЕТЧ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Виготовлення РЕТЧ здійснювали у відповідності до [1] з використанням різних розведень етанолу (подрібнену траву рослини послідовно екстрагували 70 %, 50 % та 30 % етанолом, після чого витяжки об'єднували та концентрували). Для отримання екстракту була використана надземна частина рослини, заготовлена у 2015 р. під час цвітіння в умовах культури на території Тернопільської обл. Висушену при температурі 30-35 °С траву подрібнювали та використовували для виготовлення екстракту.

Експериментальні дослідження токсичності РЕТЧ проводили в центральній науково-дослідній лабораторії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» з дотриманням правил біоетики [11, 14] відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [15]. Дослідження проведено на 48 білих безпородних щурах обох статей масою 190-220 г. Щурів розділили на 8 груп, кожна з яких включала 6 тварин.

Враховуючи відсутність даних літератури щодо безпечності трави чаберу садового, вивчення токсичності проводили на двох статях одного виду експериментальних тварин, а саме – нелінійних білих щу-

РОЗПОДІЛ ЩУРІВ ПО ГРУПАХ В ЕКСПЕРИМЕНТІ З ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ РЕТЧ

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Кількість тварин	
		самці	самиці
Контроль	–	6	6
РЕТЧ	500 мг/кг	6	6
РЕТЧ	1500 мг/кг	6	6
РЕТЧ	5000 мг/кг	6	6

рах [11]. Лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності вважали згідно із класифікацією токсичності К. К. Сидорова [13] дозу для внутрішньошлункового введення даному виду експериментальних тварин 500-5000 мг/кг маси тіла тварини, що відповідає IV класу токсичності (малотоксичні речовини). Якщо при цьому не спостерігається загибель тварин, введення більшої дози вважається недоцільним. Базуючись на вищенаведеному та на методичних рекомендаціях щодо доклінічного вивчення лікарських засобів [11] були визначені такі дози РЕТЧ для внутрішньошлункового введення: 500 мг/кг, 1500 мг/кг і 5000 мг/кг (табл. 1). Дозування РЕТЧ здійснювали в перерахунок на його сухий залишок; тваринам контрольної групи вводили воду дистильовану.

Досліджуваний засіб вводили перорально через зонд одноразово (в дозі 500 мг/кг та 1500 мг/кг) чи у 2 прийоми з інтервалом у 30 хвилин (у дозі 5000 мг/кг). Перед початком експерименту піддослідних тварин не годували впродовж 12 год; доступ до води був вільним. До їжі їх допускали лише через 4 год після введення досліджуваних субстанцій.

Після введення РЕТЧ за тваринами спостерігали щодня впродовж 14 діб та оцінювали їх загальний стан. Аналізували глибину та ритмічність дихання, рухову активність, саливацію, особливості споживання кормів і води, характер екскрементів; стан шерсті, слизових оболонок, летальність, а також динаміку маси тіла (тварин зважували перед початком експерименту та на 3, 7, 14 добу експерименту). В останній день експерименту щурів знеживлювали методом декапітації під тиопенталовим наркозом. Проводили розтин та огляд внутрішніх органів тварин, розраховували їх масові коефіцієнти (МК) [14].

Обрахунок МК внутрішніх органів здійснювали за формулою:

$$MK = \frac{m_{\text{органу}}}{M_{\text{тварини}}} \cdot 100 \%$$

Отримані фактичні дані оброблені з використанням стандартного пакету статистичної програми «Statistica 10.0» [16]. Визначали середньоквадратичні відхилення, дисперсію та інші статистичні параметри, а розрахунки похибок вимірювання встановлювали при використанні t-критерію Стьюдента. Зміни вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

Таблиця 2

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ НА ЩУРАХ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ РЕТЧ

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Ефект від застосування, кількість тварин, що загинули/загальна кількість тварин у групі	
		самці	самиці
Контроль	–	0/6	0/6
РЕТЧ	500 мг/кг	0/6	0/6
РЕТЧ	1500 мг/кг	0/6	0/6
РЕТЧ	5000 мг/кг	0/6	0/6

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На основі проведених досліджень встановлено, що після внутрішньошлункового введення РЕТЧ у діапазоні доз 500-5000 мг/кг у піддослідних тварин не виявлено жодних ознак інтоксикації, летальні наслідки відсутні (табл. 2); таким чином, введення більших доз досліджуваної субстанції згідно з [11] не є доцільним.

Встановлено, що впродовж усіх 14 діб спостереження щури були активними та охайними; явища порушення дихання, споживання кормів, сечовиділення, дефекації та судом не спостерігались; шкірні покриви і слизові оболонки не мали жодних ознак патологічних процесів чи інтоксикації.

Аналіз приросту маси тіла піддослідних тварин (табл. 3) показав, що при застосуванні вказаних доз РЕТЧ не встановлено достовірних змін зазначеного показника в усіх групах піддослідних тварин, що також вказує на відсутність токсичної дії досліджуваної фітосубстанції. Як видно з результатів досліджень, представлених у табл. 3, у групі контролю спостерігалось рівномірне збільшення живої ваги щурів-самців на 3, 7 та 14 добу експерименту. У самців контрольної групи спостерігали достовірне зростання маси тіла вже на 7-му добу. На 14 добу експерименту відмітили вірогідне зростання маси тварин порівняно

з початковою у всіх досліджуваних групах. У тварин, яким вводили РЕТЧ у дозах 500-5000 мг/кг, приріст маси тіла відбувався рівномірно, різкі відхилення не спостерігались.

Після завершення експерименту та евтаназії тварин провели розтин тіла щурів та макроскопічний огляд їх внутрішніх органів, на основі чого встановили, що вони не відрізнялись від тварин контрольної групи за розміром, формою і забарвленням. Результати зважування внутрішніх органів тварин контрольної та піддослідних груп та їх масові коефіцієнти представлені у табл. 4. Зазначені показники знаходяться в межах фізіологічної норми [11] як у групі інтактних тварин, так і в тих, яким вводили РЕТЧ. 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.

Як відомо [11], розробка лікарського засобу є поетапним процесом, що включає отримання даних щодо його безпеки та оцінки ефективності препарату на тваринах і людях. В Україні доклінічні дослідження проводяться відповідно до статті 6 Закону України «Про лікарські засоби» [17], «Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [18] та «Настанови з належної лабораторної практики» [19].

Завдання доклінічної оцінки безпеки зазвичай включають характеристику токсичного впливу на органи-мішені, дозозалежність, взаємозв'язок з експозицією, і за необхідності потенціал зворотності дії. Ці дані використовуються для встановлення безпечної стартової (початкової) дози, діапазону доз для доклінічних випробувань, а також визначення параметрів моніторингу потенційних побічних ефектів [20].

Таблиця 3

ДИНАМІКА МАСИ ТІЛА ЩУРІВ ПРИ ВИВЧЕННІ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ РЕТЧ

Група тварин та дози речовин, які вводились	Початкова (вихідна) вага	Вага тварин у добу спостереження, г		
		3-тя доба	7-ма доба	14-та доба
Самці				
Контроль (вода дистильована)	216,3 ± 1,83	220,2 ± 2,91	225,2 ± 4,45*	236,1 ± 2,33*
РЕТЧ (500 мг/кг)	210,5 ± 2,74	213,0 ± 1,72	217,9 ± 2,12	228,7 ± 1,89*
РЕТЧ (1500 мг/кг)	212,1 ± 2,31	216,3 ± 1,41	219,5 ± 1,42	231,3 ± 2,45*
РЕТЧ (5000 мг/кг)	207,4 ± 1,37	210,8 ± 1,03	216,2 ± 1,29	227,0 ± 3,18*
Самиці				
Контроль (вода дистильована)	204,8 ± 2,74	208,9 ± 1,62	211,1 ± 1,73	222,3 ± 4,82*
РЕТЧ (500 мг/кг)	203,2 ± 1,90	207,1 ± 3,37	210,9 ± 2,55	217,2 ± 2,13*
РЕТЧ (1500 мг/кг)	196,7 ± 3,16	201,3 ± 2,11	204,0 ± 1,23	214,8 ± 1,18*
РЕТЧ (5000 мг/кг)	197,6 ± 2,05	201,9 ± 2,23	205,7 ± 1,15	215,8 ± 3,14*

Примітка: * – відхилення показника вірогідне щодо початкової ваги тварин ($p \leq 0,05$)

Таблиця 4

**МАСОВІ КОЕФІЦІЄНТИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ГОСТРОЇ
ТОКСИЧНОСТІ РЕТЧ (%)**

Орган Група тварин	Печінка	Серце	Легені	Нирки	Селезінка
Самці					
Контроль (вода дистильована)	3,12 ± 0,018	0,33 ± 0,006	0,64 ± 0,010	0,68 ± 0,039	0,43 ± 0,015
РЕТЧ (500 мг/кг)	3,18 ± 0,014	0,32 ± 0,010	0,65 ± 0,010	0,64 ± 0,021	0,39 ± 0,010
РЕТЧ (1500 мг/кг)	3,15 ± 0,019	0,34 ± 0,011	0,66 ± 0,012	0,68 ± 0,018	0,40 ± 0,014
РЕТЧ (5000 мг/кг)	3,17 ± 0,036	0,34 ± 0,012	0,62 ± 0,011	0,65 ± 0,021	0,42 ± 0,014
Самиці					
Контроль (вода дистильована)	3,22 ± 0,020	0,34 ± 0,010	0,63 ± 0,014	0,64 ± 0,021	0,43 ± 0,012
РЕТЧ (500 мг/кг)	3,25 ± 0,038	0,34 ± 0,014	0,66 ± 0,012	0,62 ± 0,018	0,42 ± 0,014
РЕТЧ (1500 мг/кг)	3,24 ± 0,024	0,33 ± 0,012	0,62 ± 0,010	0,65 ± 0,022	0,44 ± 0,013
РЕТЧ (5000 мг/кг)	3,24 ± 0,031	0,32 ± 0,012	0,64 ± 0,010	0,61 ± 0,021	0,42 ± 0,012

Вивчення класу токсичності є важливим етапом доклінічних фармакологічних досліджень потенційних лікарських засобів. Проведення таких досліджень стосовно рослинних субстанцій з метою встановлення безпечності їх застосування є обов'язковим елементом цих досліджень. Результати наших досліджень засвідчили, що внутрішньошлункове введення РЕТЧ щурам обох статей в дозі 5000 мг/кг не викликало їх загибелі чи ознак інтоксикації, що дозволяє віднести досліджуваний екстракт до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин [13]. Отримані дані щодо гострої токсичності РЕТЧ можуть бути використані для встановлення його мінімальної, максимальної та середньотерапевтичної доз, а також з метою подальшого вивчення субхронічної, хронічної та специфічної активності. Високий профіль безпечності обґрунтовує перспективність подальших спе-

цифічних фармакологічних досліджень рідкого екстракту трави чаберу садового.

ВИСНОВКИ

1. На основі вивчення гострої токсичності рідкого екстракту трави чаберу садового при внутрішньошлунковому введенні щурам обох статей у дозах 500-5000 мг/кг встановлено відсутність будь-якої токсичної дії. Це свідчить про те, що досліджуваний екстракт можна віднести щонайменше до речовин V класу токсичності, тобто практично нешкідливих речовин.
2. Отримані результати дають змогу планувати та здійснювати подальші фармакологічні дослідження отриманого рідкого екстракту трави чаберу садового.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна фармакопея України : в 3-х т. / Державне підприємство «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2014. – Т. 3. – 732 с.
2. European Pharmacopoeia 8.8 (2014). – Available at : https://www.edqm.eu/sites/default/files/latin_index_european_pharmacopoeia_supplement_8.8_en.pdf
3. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.drz.com.ua>
4. Лікарські рослини : енциклопедичний довідник / відп. ред. А. М. Гродзінський. – К. : Українська енциклопедія ім. М. П. Бажана, 1992. – С. 455.
5. Satureja : ethnomedicine, phytochemical diversity and pharmacological activities / S. Saeidnia, A. Reza Gohari, A. Manayi, M. Kourepaz-Mahmoodabadi. – Springer, 2015. – 122 p.
6. Momtaz, S. An update on pharmacology of Satureja species : from antioxidant, antimicrobial, antidiabetes and anti-hyperlipidemic to reproductive stimulation / S. Momtaz, M. Abdollahi // Int. J. Pharmacol. – 2010. – Vol. 6, Issue 4. – P. 346–353. doi: 10.3923/ijp.2010.346.353
7. Шанайда, М. І. Визначення якісного складу та кількісного вмісту вуглеводів у траві представників родини Lamiaceae Juss. / М. І. Шанайда // Фармац. часопис. – 2015. – № 4. – С. 13–18.
8. 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.
9. 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.
10. Довженко, І. А. К вопросу о безвредности фитопрепаратов / И. А. Довженко // Провізор. – 2008. – № 2. – С. 29–32.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К., 2001. – С. 73–209.
12. 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.
13. Сидоров, К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – 1973. – Вып. 13. – С. 47–51.
14. Резніков, О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резніков // Ендокринолог. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
16. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика. – СПб. : Фолиант, 2003. – 429 с.
17. Про лікарські засоби : закон України / Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 22. – С. 86.
18. Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів : наказ МОЗ № 944 від 14.12.2009.

19. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика : настанова. – К. : МОЗ, 2009. – 27 с.
20. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підгрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів : настанова. – К. : МОЗ, 2014. – 47 с.

REFERENCES

1. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. (2nd ed.)*. (2014). Kharkiv: Ukrainkyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv, 3, 723.
2. *European Pharmacopoeia 8.8* (2014). Available at: https://www.edqm.eu/sites/default/files/latin_index_european_pharmacopoeia_supplement_8.8_en.pdf
3. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. Available at: <http://www.drlz.com.ua>
4. Hrodzynskyi, A. M. (1992). *Likarski roslyny*. Kyiv: Ukrainka entsyklopediia im. M. P. Bazhana, 455.
5. Saeidnia, S., Reza Gohari, A., Manayi, A., Kourepaz–Mahmoodabad, M. (2015). *Satureja: ethnomedicine, phytochemical diversity and pharmacological activities*. Springer, 122.
6. Momtaz, S., Abdollahi, M. (2010). An Update on Pharmacology of *Satureja* Species; From Antioxidant, Antimicrobial, Antidiabetes and Anti-hyperlipidemic to Reproductive Stimulation. *International Journal of Pharmacology*, 6 (4), 346–353. doi:10.3923/ijp.2010.346.353
7. Shanayda, M. I. (2015). *Farmatsevtichnyi chasopys – Pharmaceutical review*, 4, 13–18.
8. Hontova, T. M. (2013). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky ta praktyky*, 2, 4–5.
9. Shostak, T. A., Kalyniuk, T. H., Hudz, N. I. (2014). *Fitoterapiia. Chasopys*, 4, 77–82.
10. Dovzhenok, I. A. (2008). *Provizor*, 2, 29–32.
11. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv, 73–209.
12. Kuznietsova, V. Yu., Kyslychenko, V. S., Kolisnyk, Yu. S. (2015). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka*, 24 (5), 138–143.
13. Sidorov, K. K. (1973). *Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veshchestv*, 13, 47–51.
14. Reznikov, O. H. (2003). *Endokrynolohiia*, 8 (1), 142–145.
15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (1986). *Council of Europe*. Strasbourg, 53.
16. Zaitcev, V. M. (2003). *Prikladnaia meditsinskaia statistika*. Sankt–Peterburg: FOLYANT, 429.
17. *Zakon Ukrainy. Pro likarski zasoby*. (1996). Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy, 22, 86.
18. *Nakaz MOZ № 944 vid 14.12.2009*. Poriadok provedennia doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv.
19. *Nastanova. Likarski zasoby. Nalezna laboratorna praktyka*. (2009). Kyiv: MOZ, 27.
20. *Nastanova. Likarski zasoby. Doklinichni doslidzhennia bezpeky yak pidhruntia klinichnykh vyprobuvan za uchastiu liudyny ta reiestratsii likarskykh zasobiv* (2014). Kyiv: MOZ, 47.

Відомості про авторів:

Шанайда М. І., канд. біол. наук, доцент кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». E-mail: shanayda@tdmu.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1070-6739>
Олещук О. М., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». E-mail: oleshchuk@tdmu.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-1491-1935>

Information about authors:

Shanayda M. I., PhD, Associate Professor of Pharmacognosy with Medical Botany Department, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University. E-mail: shanayda@tdmu.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1070-6739>
Oleshchuk O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University. E-mail: oleshchuk@tdmu.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-1491-1935>

Сведения об авторах:

Шанайда М. И., канд. биол. наук, доцент кафедры фармакогнозии с медицинской ботаникой, ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины». E-mail: shanayda@tdmu.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1070-6739>
Олещук А. М., д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии с клинической фармакологией, ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины». E-mail: oleshchuk@tdmu.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-1491-1935>

Рекомендовано д. мед. н., професором С. Ю. Штриголем
Надійшла до редакції 23.06.2017 р.