

УДК [615.015.35: 615.276: 615.322]:57.084.1

<https://doi.org/10.24959/cphj.18.1477>**Ю. М. Набока, Н. П. Зубицька*, С. К. Шебеко, І. А. Отришко**Національний фармацевтичний університет
ТОВ «Зелена планета Земної»*

ОЦІНКА ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «АРТРИТАН» НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВИВЧЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ

На теперішній час все інтенсивніше зростає попит на продукти для здорового способу життя і зокрема на природні препарати: понад 80 % населення планети з лікувальною та/або профілактичною метою використовують препарати рослинного походження.

Мета дослідження. Експериментальне вивчення впливу препарату «Артритан» на морфологічну структуру внутрішніх органів щурів за умов вивчення хронічної токсичності.

Матеріали та методи. Вивчення хронічної токсичності препарату «Артритан» проводили на 80 білих нелінійних щурах обох статей при щоденному внутрішньошлунковому введенні впродовж 6 місяців. Гістоморфологічне вивчення внутрішніх органів здійснювали за допомогою стандартних методів світлової мікроскопії.

Результати. Під впливом тестового препарату «Артритан» при хронічному внутрішньошлунковому введенні у всіх досліджуваних дозах не відбувається будь-яких значимих змін у морфофункціональному стані внутрішніх органів щурів, що свідчить про відсутність кардіо-, гепато- та нефротоксичної дії, а також негативного впливу на стан центральної нервової, ендокринної та імунної систем, що характеризує даний засіб як високобезпечний при тривалому застосуванні навіть у надвисоких дозах.

Висновки. При хронічному внутрішньошлунковому введенні у щурів впродовж 180 діб препарат «Артритан» у дозах 0,1, 0,2 та 0,5 мл/кг не викликає загибелі тварин, не чинить токсичного впливу на загальний стан, поведінку та динаміку маси тіла, не викликає достовірних відмінностей у показниках лабораторних аналізів сечі та крові, практично не впливає на функціональний стан сечовидільної та гепатобіліарної систем тварин.

Ключові слова: «Артритан»; хронічна токсичність; щури; гістоморфологічне дослідження

Yu. M. Naboka, N. P. Zubitska*, S. K. Shebeko, I. A. OtrishkoNational University of Pharmacy
LLC "Green Planet of Zemnoi"*

The evaluation of the effect of the drug "Arthritan" on the morphofunctional state of the internal organs of rats under the conditions of the chronic toxicity study

Today, there is a growing demand for products for a healthy lifestyle and among them for natural products: more than 80 % of the world's population use drugs of the plant origin for therapeutic and/or prophylactic purposes.

Aim. To study the effect of the drug "Arthritan" on the morphological structure of the internal organs of rats under the conditions of the chronic toxicity study.

Materials and methods. The study of the chronic toxicity of the drug "Arthritan" was performed on 80 nonlinear white rats of both sexes with daily intragastric administration for 6 months. The histomorphological study of the internal organs was carried out using the standard methods of light microscopy.

Results. Under the effect of the test drug "Arthritan" with chronic intragastric administration in all doses studied there are no significant changes in the morphofunctional state of the internal organs of rats, and it indicates the absence of the cardio-, hepato- and nephrotoxic action, as well as the negative effect on the central nervous, endocrine and immune systems, and characterizes this remedy as highly safe in prolonged use even in ultra-high doses.

Conclusions. With chronic intragastric administration in rats for 180 days the drug "Arthritan" in the doses of 0.1, 0.2 and 0.5 ml/kg does not cause the death of animals, does not have a toxic effect on the general condition, behavior and dynamics of the body weight, does not cause significant differences in the indices of laboratory analyses of urine and blood, practically does not affect the functional state of the urinary and hepatobiliary systems of animals.

Key words: "Arthritan"; chronic toxicity; rats; histomorphological research

Ю. М. Набока, Н. П. Зубицька*, С. К. Шебеко, І. А. ОтришкоНаціональний фармацевтичний університет
ООО «Зеленая планета Земной»*

Оценка влияния препарата «Артритан» на морфофункциональное состояние внутренних органов крыс в условиях изучения хронической токсичности

На сегодня все интенсивнее растет спрос на продукты для здорового образа жизни и среди них на природные препараты: более 80 % населения планеты с лечебной и/или профилактической целью используют препараты растительного происхождения.

Цель исследования. Экспериментальное изучение влияния препарата «Артритан» на морфологическую структуру внутренних органов крыс в условиях изучения хронической токсичности.

Материалы и методы. Изучение хронической токсичности препарата «Артритан» проводили на 80 белых нелинейных крысах обоего пола при ежедневном внутрижелудочном введении в течение 6 месяцев. Гистоморфологическое изучение внутренних органов осуществляли с помощью стандартных методов световой микроскопии.

Результаты. Под влиянием тестового препарата «Артритан» при хроническом внутрижелудочном введении во всех исследуемых дозах не происходит каких-либо значимых изменений в морфофункциональном состоянии внутренних органов крыс, что свидетельствует об отсутствии кардио-, гепато- и нефротоксического действия, а также негативного влияния на состояние центральной нервной, эндокринной и иммунной систем, что характеризует данное средство как высокобезопасное при длительном применении даже в сверхвысоких дозах.

Выводы. При хроническом внутрижелудочном введении у крыс в течение 180 суток препарат «Артритан» в дозах 0,1, 0,2 и 0,5 мл/кг не вызывает гибели животных, не оказывает токсического влияния на общее состояние, поведение и динамику массы тела, не вызывает достоверных различий в показателях лабораторных анализов мочи и крови, практически не влияет на функциональное состояние мочевыделительной и гепатобилиарной систем животных.

Ключевые слова: «Артритан»; хроническая токсичность; крысы; гистоморфологическое исследование

Впродовж останніх десятиліть науковці і практики відмічають зростання попиту споживачів на лікувально-профілактичні засоби природного походження: понад 80 % населення планети з лікувальною та/або профілактичною метою використовують препарати рослинного походження [1-3].

Фітозасоби поряд з високим рівнем безпеки також володіють політропними властивостями, які обумовлюють широкий фармакодинамічний спектр. Впровадження даних засобів у вітчизняну клінічну практику дозволило б значно розширити арсенал протиаартрозних засобів, підвищити ефективність терапії хворих ревматологічного профілю та підвищити для них доступність препаратів даної групи. Тривалість перебігу ревматологічних захворювань обумовлює необхідність вибору оптимальної схеми терапії, яка забезпечує ефективне лікування та сприяє попередженню можливих побічних ефектів, пов'язаних з тривалим прийомом лікарських засобів [4, 5].

Тому для розширення арсеналу хондротропних засобів фіхівцями ТОВ «Зелена планета Земної» розроблено препарат «Артритан» – розчин для внутрішнього застосування, що містить екстракти лікарської рослинної сировини: кори верби, квітів ехінацеї, листя берези, квітів бузини та потенційно володіє протизапальною, анагетичною, хондропротекторною дією і є засобом, перспективним при ревматичних захворюваннях.

Метою представленої роботи стало проведення доклінічного дослідження токсикологічних властивостей препарату «Артритан» (хронічної токсичності) для обґрунтування безпеки застосування у клінічній практиці.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження токсикологічних властивостей препарату «Артритан» проведені на 80 білих безпородних щурах обох статей вагою 150-180 г та віком 3-4 місяці. Піддослідні тварини утримувались у віварії Центральної

науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету, яка сертифікована ДП «ДЕЦ МОЗ України» як база досліджень з експериментальної фармакології, згідно зі стандартними санітарними нормами на необхідному харчовому раціоні. Усі дослідження проводились відповідно до директиви Ради ЄС 86/609 ЄС від 24 листопада 1986 р. про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, яких використовують для експериментальної та іншої наукової мети [6, 7].

Вивчення хронічної токсичності препарату «Артритан» проводили на 80 білих нелінійних щурах обох статей із вихідною вагою 150-180 г при щоденному внутрішньошлунковому введенні впродовж 6 місяців [8].

Усіх тварин було розподілено на 4 дослідні групи по 20 тварин наступним чином: 1 група – інтактний контроль; 2 група – тварини, які отримували «Артритан» в/ш в дозі 0,1 мл/кг (відповідає 1/50 ЛД₅₀); 3 група – тварини, які отримували «Артритан» в/ш в дозі 0,2 мл/кг (відповідає 1/25 ЛД₅₀); 4 група – тварини, які отримували «Артритан» в/ш в дозі 0,5 мл/кг (відповідає 1/10 ЛД₅₀).

Перед початком дослідження щурів зважували, рандомізували та наносили індивідуальні мітки. Далі всім тваринам проводили щоденне внутрішньошлункове введення препаратів у відповідних дозах впродовж 180 діб. Тестові зразки вводили у вигляді розчинів, які попередньо виготовляли, розчиняючи дозу засобу у 50, 25 та 10 разів (для доз 0,1, 0,2 та 0,5 мл/кг відповідно) у необхідній кількості фізіологічного розчину, при цьому доза отриманого розчину складала 5 мл/кг. Інтактні тварини отримували фізіологічний розчин у еквівалентній кількості.

Станом на 180 добу дослідження всіх щурів після загибелі піддавали розтину та проводили макроскопічний аналіз органів черевної порожнини. Для мікроскопічного аналізу відбирали

зразки серця, печінки, нирок, наднирників, шлунка, селезінки. Далі внутрішні органи піддавали фіксації у 10 % розчині нейтрального формаліну та проводили їх морфологічне дослідження загальноприйнятими методами світлової мікроскопії [9].

Результати та їх обговорення

На 180 добу перебігу дослідження після введення тварин із експерименту було проведено макроскопічне дослідження стану внутрішніх органів щурів під впливом повторних в/ш введень препарату «Артритан».

У ході зовнішнього огляду трупів усіх щурів будь-яких змін у стані їх шкірних і волосяних покривів та слизових оболонок виявлено не було. Усі дослідні тварини мали приблизно однакову масу та зовнішній вигляд. При аутопсії їх стан було визначено як задовільний. Щури нормальної вгодованості, стан їх шкіряних і волосяних покривів та слизових оболонок без змін, наслідків розчосів, облісінь та інших уражень шкіри та її придатків виявлено не було. З очей, носа та інших природних отворів відділяемого не виявлено, шерсть і шкіра в перианальній області чиста, без ознак подразнення.

У результаті макроскопічного дослідження грудної порожнини було визначено, що у всіх тварин легені на дотик рівномірні, еластичні, повітряні, без спайок між листками плеври, займають всю плевральну порожнину, стінки бронхів не потовщені. Розташування органів середостіння відповідає нормі: трахея і стравохід проходні, слизова оболонка стравоходу рожева. Тимус помірний за розміром, конусоподібної форми з чітко вираженими двома долями, блискучий, м'який на дотик, сіро-рожевого кольору. Серце звичайної конфігурації – подовжено-конусоподібне, м'язові стінки щільні, пружні.

Розташування органів черевної порожнини у всіх дослідних щурів анатомічно правильне. У підшкірній клітковині – помірне відкладення жиру, очеревина прозора, рівна, без крововиливів. У порожнині стороннього вмісту не виявлено. У печінці добре визначаються всі частки, капсула її не напружена, краї часток не закруглені, поверхня органу гладенька, без вузликів утворень, паренхіма на розрізі рівного червоно-коричневого кольору. Підшлункова залоза представлена рихлим тяжем, що слабо розгалужується, паренхіма залози всіх тварин бліда, рожево-жовтуватого кольору, без ознак крововиливів і жирових некрозів. Селезінка пружна, червонувато-коричневого кольору, на розрізі видно дрібнозернистість тканини. Нирки з капсулою, що легко знімається, на розрізі темно-червоні, щільні, із збереженим рисунком шарів. Наднирники – невеликі, округлі жовто-білі

утворення, розташовані в зачеревному просторі в тісному сусідстві з нирками.

Посмертне макроскопічне дослідження ніяких візуальних відхилень від норми на всьому протязі шлунково-кишкового каналу не виявило.

Порожнина черепної коробки звичайна на вигляд, наявності крові або ексудату не спостерігається. Головний мозок у стані фізіологічної норми, нормальної щільності та консистенції, без видимих ознак пошкодження, а також без ознак крововиливів та набряку.

У ході мікроскопічного дослідження структури внутрішніх органів інтактних щурів було виявлено морфологічну картину, що відповідає сучасним уявленням про гістологічну будову тих чи інших органів і тканин і не має ознак патологічних проявів.

На мікропрепаратах міокарда щурів спостерігається однотипна морфологічна структура. Анастомозуючі між собою серцеві м'язові волокна нормальної товщини з елементами ендомізію, співвідношення між якими знаходиться у межах норми (рис. 1А). Рисунок тканини печінки інтактних щурів звичайний, міжчасточкові сполучнотканинні прошарки не виражені, тому межі часточок змащені, радіальна спрямованість печінкових пластинок збережена. Зони порталних трактів не розширені. Гепатоцити з незмінними тинкторіальними властивостями містять чітко ідентифіковані 1-2 ядра, частина яких з невеликою гіперхромією (рис. 1Б). У нирках інтактних тварин спостерігається чітке розділення на кору і мозкову речовину. Кіркові ниркові тільця помірно варіабельні за розмірами, гломерулярна мережа в них має виразний ажурний рисунок. Стан внутрішньоорганних судин не порушений (рис. 1В). При дослідженні мікропрепаратів селезінки інтактних щурів також порушень гістологічної структури не виявлено (рис. 1Г). Наднирники інтактних тварин мають властиву їм гістоструктуру: добре розвинена сполучнотканинна капсула, кіркова і мозкова речовина (рис. 1Д). У тварин інтактною групи епітелій слизової оболонки фундальної частини шлунка і ямковий епітелій представлений циліндровими клітинами, що трохи варіюють по величині. Шлункові ямки помірні по глибині, ямковий епітелій не змінений (рис. 1Ж).

Результати морфологічного вивчення внутрішніх органів піддослідних тварин свідчать, що після хронічної дії впродовж 180 діб препарату «Артритан» у всіх застосованих дозах такі внутрішні органи щурів, як серце, нирки, наднирники, шлунок, печінка, селезінка і головний мозок зберігають свою нормальну морфоструктуру.

При вивченні тканин міокарда було виявлено, що синцитіальна структура серцевих м'язів на жодному з мікропрепаратів не змінена.

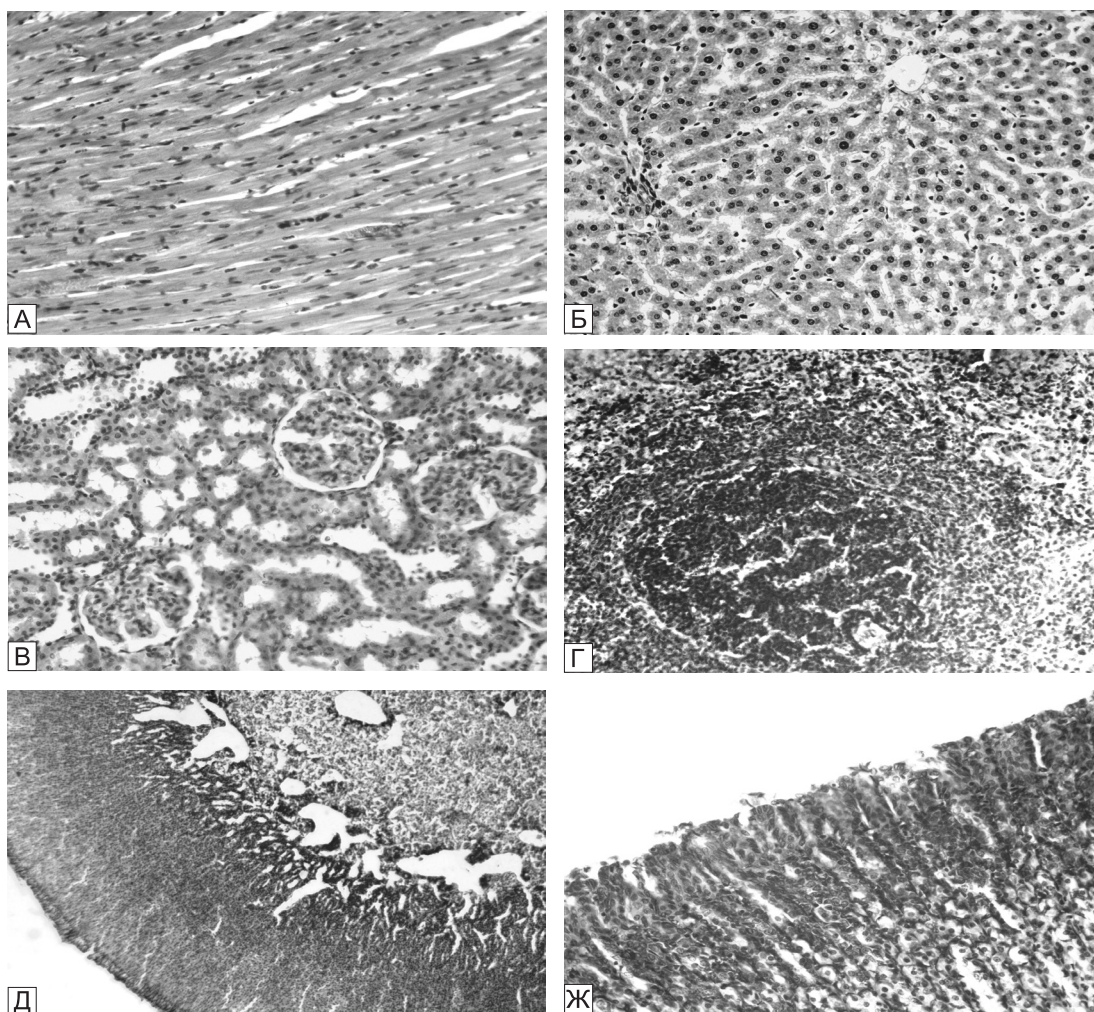


Рис. 1. Морфоструктура інтактних щурів: міокард (А), печінка (Б), нирки (В), селезінка (Г), наднирники (Д), шлунок (Ж). Гематоксилін-еозин. Зб. 250

М'язові волокна не гіпертрофовані, не атрофічні, забарвлення тканини рівне. Самі волокна характеризуються незмінними тинкторіальними властивостями, чіткою структурою ядер. Міжволокнова строма представлена невеликою кількістю пухкої сполучної тканини з помірно клітинною насиченістю, що відповідає інтактним тваринам (рис. 2А). Печінка дослідних щурів за цитоархітектонікою клітин і радіальною спрямованістю пластинок відповідає інтактним тваринам. Балочний рисунок гепатоцитів усередині часточок збережений, ступінь вираженості анізонуклеозу на рівні інтактних тварин. Гепатоцити зберігають свою полігональну форму, однорідне забарвлення цитоплазми, чітку структуру ядер. Мікроциркуляторні порушення не виявлені. Синусоїдальні капіляри не містять крові, помірно розширені, зірчасті макрофагоцити в них не активовані (рис. 2Б). Ниркові тільця не змінені, рівень розпушування апікальних відділів нефроцитів проксимальних і дистальних частин канальців нефронів у дослідних групах не перевищує інтактний рівень. Капілярні петлі в них виразні, ступінь кровонаповнення їх по-

мірний. Подекуди спостерігається помірне розширення сечового простору, що не має системного характеру. Базальні мембрани капсули достатньо чітко контуруються. Щільність розташування ниркових клубочків у кірковій речовині відповідає інтактному контролю. Канальцевий епітелій не змінений (рис. 2В). У наднирниках також не відмічається суттєвих змін порівняно з інтактними тваринами, цитоархітектоніка у межах норми. Рівень ліпідизації клітин кори наднирників у досліджених тварин в цілому був на рівні інтактного контролю. Мозковий шар без особливостей, хромафінні клітини звичайні (рис. 2Г). У селезінці цитоархітектоніка тканини збережена, візуальне співвідношення між зонами лімфоїдних вузликів, а також співвідношення між червоною і білою пульпою у лабораторних щурів знаходиться у межах фізіологічної норми. Будова лімфоїдних вузликів однорідна. Центри розмноження відповідають інтактному контролю. У червоній пульпі густина розташування клітинних елементів рівномірна (рис. 2Д).

У мікропрепаратах шлунка тварин, які отримували «Артритан» у дозах 0,1 та 0,2 мл/кг, па-

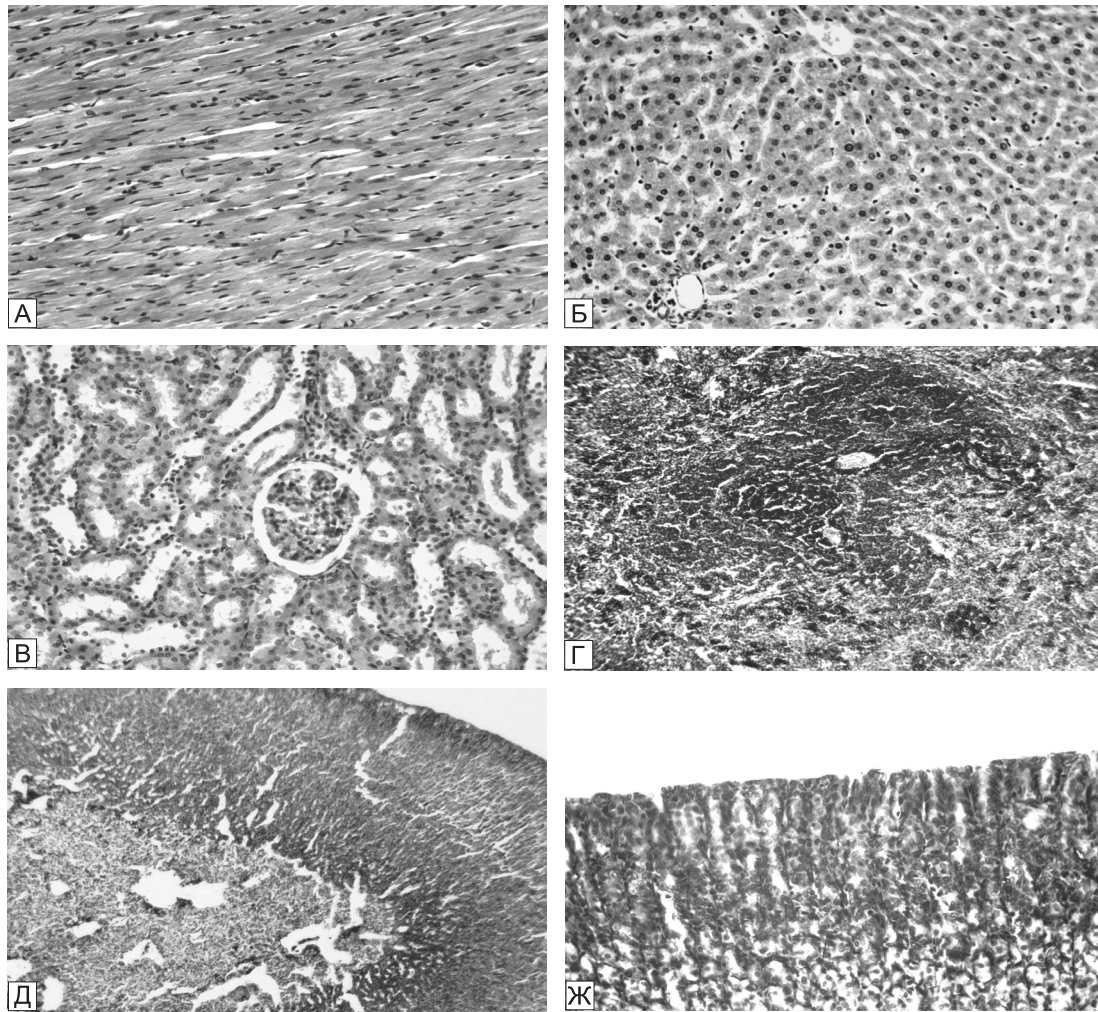


Рис. 2. Морфоструктура щурів під впливом застосування препарату «Артритан»: міокард (А), печінка (Б), нирки (В), селезінка (Г), наднирники (Д), шлунок (Ж). Гематоксилін-еозин. Зб. 250

тологічних змін не спостерігалось. Епітелій, який вкриває слизову фундальну частину шлунка, представлений циліндричними клітинами, що трохи варіюють за величиною, апікальна частина їх заповнена слизовим секретом. Шлункові ямки помірні по глибині, ямковий епітелій не змінений (рис. 2Ж). В той же час у деяких мікропрепаратах шлунка тварин, які отримували «Артритан» у дозі 0,5 мл/кг, спостерігаються незначні порушення цитоархітекtonіки, що можуть бути пов'язані з впливом препарату. Специфічний вертикальний рисунок епітелію слизової оболонки порушується, власні залози шлунка по довжині нормальні, але просвіт залізистої трубки звужений.

Таким чином, результати морфологічного дослідження внутрішніх органів щурів після щоденного введення дослідного препарату «Артритан» у дозах 0,1, 0,2, та 0,5 мл/кг впродовж 180 діб свідчать про відсутність токсичного впливу з боку даного засобу на морфофункціональний стан серцево-судинної, сечовидільної, центральної нервової, гепатобіліарної, ендокринної систем, а також периферичних органів імунної

системи (селезінки). Отримані результати говорять про відсутність гепато-, гастро-, кардіо- та нефротоксичної дії з боку дослідженого препарату, а також негативного впливу на стан центральної нервової, імунної та ендокринної систем і характеризують дані засоби як високобезпечні при тривалому застосуванні навіть у високих дозах.

ВИСНОВКИ

1. При хронічному внутрішньошлунковому введенні у щурів впродовж 180 діб препарат «Артритан» у дозах 0,1, 0,2 та 0,5 мл/кг не викликає загибелі тварин, не чинить токсичного впливу на загальний стан, поведінку та динаміку маси тіла, не викликає достовірних відмінностей у показниках лабораторних аналізів сечі та крові, практично не впливає на функціональний стан сечовидільної та гепатобіліарної систем тварин.

2. Під впливом тестового препарату «Артритан» при хронічному внутрішньошлунковому введенні у всіх досліджуваних дозах не відбувається будь-яких значимих змін у морфофункціональному стані внутрішніх органів щурів, що свідчить про

відсутність кардіо-, гепато- та нефротоксичної дії, а також негативного впливу на стан центральної нервової, ендокринної та імунної систем і харак-

теризує даний засіб як високобезпечний при тривалому застосуванні навіть у надвисоких дозах.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Сергиенко, О. М. Роль и место фитотерапии в лечении состояний, сопровождающихся продуктивным кашлем / О. М. Сергиенко, А. К. Жигунова // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 1. – С. 77–80.
2. Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку (огляд літератури та результати власних досліджень) / Т. П. Гарник, В. А. Туманов, В. В. Поканевич та ін. // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 1. – С. 4–11.
3. Kunle, O. F. Standardization of herbal medicines: A review / O. F. Kunle, H. O. Egharevba, P. O. Ahmadu // Int. J. Biodivers. Conserv. – 2012. – Vol. 4 (3). – P. 101–112.
4. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
5. Олюнин, Ю. А. Хроническая ревматическая боль. Особенности развития и принципы лечения / Ю. А. Олюнин // Рус. мед. журн. «Ревматол.». – 2013. – № 6. – С. 304–310.
6. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8-th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
8. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
9. Микроскопическая техника: руководство / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.

References

1. Serhyenko, O. M., Zhyhunova, A. K. (2013). *Ukrayinskij medichnij chasopis*, 1, 77–80.
2. Harnyk, T. P., Tumanov, V. A., Pokanevych, V. V., Frolov, V. M., Peresadin, M. O. (2012). *Fitoterapiya. Chasopis*, 1, 4–11.
3. Kunle, O. F., Egharevba, H. O., Ahmadu, P. O. (2012). Standardization of herbal medicines – A review. *International Journal of Biodiversity and Conservation*, 4(3), 101–112. <https://doi.org/10.5897/ijbc11.163>
4. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. (n.d.). Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>
5. Oliunin, Iu. A. (2013). *Russkii meditsinskii zhurnal «Rvmatologija»*, 6, 304–310.
6. *Guide for the care and use of laboratory animals, 8th edition*. (2011). Washington : The National Academies Press, 246.
7. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe* (1986). Strasbourg, 52.
8. Stefanov, O. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: «Avitsenna», 528.
9. Sarkisov, D. S., Perov, Yu. L. (1996). *Mikroskopicheskaia tekhnika*. Moscow: Meditsina, 544.

Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах

Набока Ю. М., аспірант кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет.
E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Naboka Yu. M., postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy.
E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Набока Ю. М., аспирант кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Зубицька Н. П., генеральний директор, ТОВ «Зелена планета Земної»

Zubitska N. P., General Director, LLC "Green Planet of Zemnoi"

Зубицкая Н. П., генеральный директор, ООО «Зеленая планета Земной»

Шебеко С. К., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0001-9350-7588>). E-mail: shebeko.sk@gmail.com

Shebeko S. K., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0001-9350-7588>). E-mail: shebeko.sk@gmail.com

Шебеко С. К., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0001-9350-7588>). E-mail: shebeko.sk@gmail.com

Отришко І. А., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-9089-8576>). E-mail: innaotrishko@gmail.com

Otrishko I. A., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-9089-8576>). E-mail: innaotrishko@gmail.com

Отришко И. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-9089-8576>) E-mail: innaotrishko@gmail.com

Адреса для листування: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27, Національний фармацевтичний університет, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації, Тел. +38057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Mailing address: 27, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Ukraine, National University of Pharmacy, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Tel.+38057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61057, г. Харьков, ул. Пушкинская, 27, Национальный фармацевтический университет, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации. Тел. +38057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua