

УДК [615.276: 615.322]:57.084.1

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1510>**Ю. М. Набока**

Національний фармацевтичний університет

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТУ «АРТРИТАН» ТА ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ЙОГО ОСНОВІ

Згідно з експертною оцінкою ВООЗ 75 % хворих можна вилікувати за допомогою фітозасобів. Тому майбутнє сучасної медицини та фармації пов'язане з інтеграцією доказової та натуральної медицини. Препарат «Артритан» виробництва ТОВ «Зелена планета Земної» на основі екстрактів лікарської рослинної сировини: кори верби, квітів ехінацеї, листя берези, квітів бузини є перспективним засобом при ревматичних захворюваннях та потенційно володіє протизапальною, анальгетичною, хондропротекторною дією.

Мета дослідження. Порівняльне вивчення протизапальних властивостей препарату «Артритан» та фітокомпозиції на його основі для обґрунтування його застосування у клінічній практиці в якості протизапального, анальгетичного та хондропротекторного засобу.

Матеріали та методи. Вивчення протизапальної дії препарату «Артритан» та фітокомпозиції на його основі проводили на 50 білих нелінійних щурах обох статей на моделі карагенінового запалення.

Результати. На моделі ексудативного запалення кінцівки у щурів препарати «Артритан», «Нефролік» та фітокомпозиція проявляють помірний рівень протизапальної дії, який є найбільш вираженим при застосуванні саме дослідної комбінації і досягає 29,2 %. Під впливом препарату «Неврин» протизапальна дія носить статистично не значимий або слабо виражений характер і максимально складає 14,7 %, що не має фармакологічного значення, оскільки для експериментального вивчення протизапальних та/або анальгетичних засобів значущим є рівень фармакологічної активності не менше 20 %. Це дозволяє зробити висновок, що в основі відносно високої протизапальної активності фітокомпозиції лежить сумація фармакологічних ефектів препаратів «Артритан» та «Нефролік», а вклад у підсумковий рівень активності дослідної комбінації з боку препарату «Неврин» є незначним.

Висновки. У ході вивчення протизапальних властивостей дослідних засобів на моделі карагенінового запалення стопи у щурів було виявлено антиексудативну дію різного ступеня виразності, яка склала для препарату «Артритан» 19,8 %, для препарату «Неврин» – 14,7 %, препарату «Нефролік» – 21,0 % та їх комбінації – 29,2 %. За рівнем протизапальної активності дослідна фітокомпозиція вірогідно перевершує активність своїх компонентів, в основі чого лежить сумація фармакологічних ефектів препаратів «Артритан» та «Нефролік», а вклад у підсумковий рівень активності з боку препарату «Неврин» є незначним.

Ключові слова: «Артритан»; фітокомпозиція; протизапальна дія; карагенінове запалення; щури

Yu. M. Naboka*National University of Pharmacy*

The comparative study of the anti-inflammatory action of "Arthritan" and the phytocomposition on its basis

According to the WHO expert estimates, 75 % of patients can be cured with the help of herbal remedies. Therefore, the future of modern medicine and pharmacy is associated with the integration of the evidence-based and natural medicine. The drug "Arthritan" manufactured by LLC "Zemna Green Planet" based on extracts of the medicinal plant raw material – willow bark, Echinacea flowers, birch leaves, elderberry flowers – is a promising drug for rheumatic diseases and potentially has the anti-inflammatory, analgesic, chondroprotective effects.

Aim. To study the anti-inflammatory properties of "Arthritan" and the phytocomposition based on it in order to substantiate its use in clinical practice as an anti-inflammatory, analgesic and chondroprotective agent.

Materials and methods. The anti-inflammatory effect of "Arthritan" and the phytocomposition based on it was studied on 50 white non-linear rats of both sexes using the carrageenan inflammation model.

Results. On the model of exudative inflammation of the extremities in rats the drugs "Arthritan", "Nephrolik" and the phytocomposition exhibit a moderate level of the anti-inflammatory effect, which is the most pronounced when using the phytocomposition and reaches 29.2 %. Under the effect of "Nevrin" the anti-inflammatory action is statistically insignificant or weakly expressed and reaches the maximum of 14.7 %, which does not have pharmacological significance since the level of the pharmacological activity of at least 20 % is significant for the experimental study of anti-inflammatory and / or analgesic agents. This allows us to conclude that the basis of the relatively high anti-inflammatory activity of the phytocomposition is the summation of the pharmacological effects of "Arthritan" and "Nephrolik", and the contribution to the final level of activity of the research combination of "Nevrin" is insignificant.

Conclusions. In the course of studying the anti-inflammatory properties of the drugs under research on the model carrageenin inflammation of the rat's foot the anti-exudative effect of various severity was found, which amounted to 19.8 % for "Arthritan", for "Nevrin" – 14.7 %, "Nephrolik" – 21.0 % and their combinations – 29.2 %. By the level of its anti-inflammatory activity the phytocomposition studied significantly exceeds the activity of its components. It is based on the summation of the pharmacological effects of "Arthritan" and "Nephrolik", while the contribution to the final level of activity of "Nevrin" is insignificant.

Key words: "Arthritan"; phytocomposition; anti-inflammatory effect; carrageenin inflammation; rats

Ю. М. Набока

Национальный фармацевтический университет

Сравнительное изучение противовоспалительного действия препарата «Артритан» и фитокомпозиции на его основе

Согласно экспертной оценки ВОЗ 75 % больных можно вылечить с помощью фитопрепаратов. Поэтому будущее современной медицины и фармации связано с интеграцией доказательной и натуральной медицины. Препарат «Артритан» производства ООО «Зеленая планета Земной» на основе экстрактов лекарственного растительного сырья коры ивы, цветов эхинацеи, листьев березы, цветов бузины является перспективным средством при ревматических заболеваниях и потенциально обладает противовоспалительным, анальгезирующим, хондропротекторным действием.

Цель исследования. Сравнительное изучение противовоспалительных свойств препарата «Артритан» и фитокомпозиции на его основе для обоснования его применения в клинической практике в качестве противовоспалительного, анальгезирующего и хондропротекторного средства.

Материалы и методы. Изучение противовоспалительного действия препарата «Артритан» и фитокомпозиции на его основе проводили на 50 белых нелинейных крысах обоего пола на модели каррагенинового воспаления.

Результаты. На модели экссудативного воспаления конечности у крыс препараты «Артритан», «Нефролик» и фитокомпозиция проявляют умеренный уровень противовоспалительного действия, который является наиболее выраженным при применении именно фитокомпозиции и достигает 29,2 %. Под влиянием препарата «Неврин» противовоспалительное действие носит статистически незначимый или слабо выраженный характер и максимально составляет 14,7 %, что не имеет фармакологического значения, поскольку для экспериментального изучения противовоспалительных и/или анальгетических средств значимым является уровень фармакологической активности не менее 20 %. Это позволяет сделать вывод о том, что в основе относительно высокой противовоспалительной активности фитокомпозиции лежит суммирование фармакологических эффектов препаратов «Артритан» и «Нефролик», а вклад в итоговый уровень активности исследовательской комбинации со стороны препарата «Неврин» является незначительным.

Выводы. В ходе изучения противовоспалительных свойств исследуемых средств на модели каррагенинового воспаления стопы у крыс было обнаружено антиэкссудативное действие разной степени выраженности, которая составила для препарата «Артритан» – 19,8 %, для препарата «Неврин» – 14,7 %, препарата «Нефролик» – 21,0 % и их комбинации – 29,2 %. По уровню противовоспалительной активности исследуемая фитокомпозиция достоверно превосходит активность своих компонентов, в основе чего лежит суммирование фармакологических эффектов препаратов «Артритан» и «Нефролик», а вклад в итоговый уровень активности со стороны препарата «Неврин» является незначительным.

Ключевые слова: «Артритан»; фитокомпозиция; противовоспалительное действие; каррагениновое воспаление; крысы

Пошук альтернативного лікування, здатного відповісти високим критеріям ефективності та безпеки терапії, наближає сучасних фахівців медицини та фармації і пацієнтів до використання рослинних лікарських засобів [1-3].

Перевагами фітотерапії перед іншими методами лікування є: екологічна безпека рослин; біологічна спорідненість між активними речовинами рослин та біологічно активними речовинами організму; полівалентність рослин; доступність природної сировини; простота приготування фітопрепаратів; загальний оздоровлюючий ефект на організм людини [1].

Особливої уваги заслуговують політропні властивості фітозасобів, які обумовлюють їх широкий фармакодинамічний спектр. Даний аспект є досить актуальним для протиаартрозних засобів, оскільки їх фармакодинамічний потенціал, зазвичай, включає вплив на різноманітні ланки розвитку патологічного процесу. Також 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 [4-6].

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, анальгетичною, хондропротекторною дією і є засобом, перспективним при лікуванні ревматичних захворювань.

Метою представленої роботи стало проведення доклінічного дослідження з порівняльного вивчення протизапальних властивостей препарату «Артритан» та фитокомпозиції на його основі для обґрунтування його застосування у клінічній практиці в якості протизапального, анальгетичного та хондропротекторного засобу.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження протизапальних властивостей препарату «Артритан» та інших фітооб'єктів проведені на 50 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 ЄЄС від 24 листопада 1986 р. про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [7, 8].

Дослідження протизапальних властивостей препаратів «Артритан», а також «Нефролік», «Неврин» та фітокомпозиції при в/ш введенні за умов розвитку експериментального карагенінового запалення, які були розподілені на 5 дослідних груп по 10 тварин наступним чином: 1 група – контрольна патологія; 2 група – тварини, які в/ш отримували «Артритан» в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг; 3 група – тварини, які в/ш отримували «Нефролік» в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг; 4 група – тварини, які в/ш отримували «Неврин» в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг; 5 група – тварини, які в/ш отримували фітокомпозицію в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг.

Після розподілення тварин по групах проводили однократне внутрішньошлункове введення препаратів у відповідних дозах у вигляді водних розчинів, тварини контрольної групи отримували фізіологічний розчин в еквівалентній кількості. За годину після цього в усіх тварин відтворювали асептичне ексудативне запалення задньої лапи шляхом субплантарного введення 0,1 мл 1 % р-ну карагеніну [9]. З цією метою було використано λ -карагенін виробництва «Sigma» (США). Об'єм набряку лапи вимірювали в динаміці через 1, 2 і 3 години після відтворення патології за допомогою цифрового плетизмометра виробництва «ИТС Life Science» (США) та відображували у см^3 .

Протизапальну активність (ПЗА) виражали у відсотках за ступенем зменшення набряку у тварин, які отримували дослідні препарати, в порівнянні з тваринами групи контрольної патології.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента і непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007 [10] і представляли у вигляді порівняльних таблиць із результатами різних груп.

Результати та їх обговорення

Основним елементом протизапальної активності лікарських речовин є їх вплив на ексудативну стадію запальної реакції. У зв'язку з цим

для об'єктивної оцінки їх протизапальних властивостей в експерименті загальноприйнятим є вивчення антиексудативної дії на моделі асептичного ексудативного запалення.

У представленому дослідженні для вивчення протизапальних властивостей препарату «Артритан», а також препаратів «Нефролік», «Неврин» та комбінації на їх основі проведено порівняльне визначення їх антиексудативної активності за умов розвитку експериментального запального процесу з використанням моделі карагенінового запалення стопи у щурів. Перевагами даного методу є те, що він дозволяє оцінити вплив об'єктів на циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти, а також є одним з найточніших методів вивчення протизапальних властивостей.

Результати дослідження наведені в таблиці.

Отримані результати свідчать про те, що впродовж трьох годин після відтворення запальної реакції в контрольній групі відбувалось посилення ексудативних процесів у кінцівках тварин. Так, у порівнянні з початковими значеннями об'єм набряку стопи збільшився на 47,0 % і склав 0,73 см^3 станом на першу годину дослідження, потім впродовж другої години збільшився в 1,4 рази до 63,9 % від вихідного стану, що склало 1,0 см^3 , а далі через три години ще збільшився до 78,5 %, що склало 1,22 см^3 (табл.).

Згідно з наведеними даними препарат «Артритан» чинив помірну протизапальну дію. Так, під його впливом на першу годину спостережень об'єм набряку знижувався статистично не значимо у порівнянні з контрольною групою і склав 43,6 % від вихідних значень, що дорівнювало у середньому 0,68 см^3 . Далі цей показник був вірогідно нижчим, ніж у контрольній групі, і на другу годину спостережень склав 54,1 % (0,85 см^3), а на третю годину – 63,0 % (0,98 см^3). Ці дані обумовили наступні показники препарату «Артритан» за протизапальною активністю: станом на першу годину спостережень – 7,2 %, на другу годину – 15,2 % та на третю годину – 19,8 %. Результати статистичного аналізу свідчать, що отриманий показник протизапальної активності «Артритану» станом на третю годину спостережень вірогідно перевищує активність препарату «Неврин», знаходиться на рівні препарату «Нефролік» та статистично поступаєть-ся активності фітокомпозиції (табл.).

На відміну від попередніх результатів препарат «Неврин» практично не проявив наявності протизапальних властивостей. Впродовж дослідження під його впливом фіксувався слабкий статистично не значимий вплив на перебіг ексудативного запалення у порівнянні з групою контрольної патології станом на першу та другу годину спостережень, коли об'єм набряку

Таблиця

Вплив препаратів «Артритан», «Неврин», «Нефролік» та фітокомпозиції на їх основі на перебіг карагенінового набряку стопи у щурів (n=50)

Дослідні показники	Контрольна патологія	Артритан	Неврин	Нефролік	Фітокомпозиція	
Вихідні дані						
Об'єм стопи, см ³	1,57±0,04	1,56±0,03	1,60±0,04	1,58±0,03	1,59±0,04	
Через 1 годину						
Об'єм стопи, см ³	2,30±0,05	2,24±0,05	2,30±0,06	2,27±0,04	2,27±0,06	
Об'єм набряку	см ³	0,73±0,05	0,68±0,02	0,70±0,02	0,68±0,01	0,68±0,02
	%	47,0±3,6	43,6±0,6	43,8±0,5	43,1±0,4	43,0±0,6
ПЗА, %	—	7,2±1,4	6,9±1,1	8,3±0,9	8,7±1,3	
Через 2 години						
Об'єм стопи, см ³	2,56±0,06	2,41±0,05	2,49±0,06	2,43±0,04	2,45±0,06	
Об'єм набряку	см ³	1,00±0,02	0,85±0,02	0,89±0,02	0,84±0,02	0,86±0,03
	%	63,9±2,0	54,1±0,9 ¹	55,8±0,7 ¹	53,2±1,1 ¹	54,4±1,2 ¹
ПЗА, %	—	15,2±1,3	12,6±1,2	16,6±1,7 ²	14,9±1,9	
Через 3 години						
Об'єм стопи, см ³	2,79±0,05	2,54±0,04	2,67±0,07	2,57±0,04	2,47±0,06	
Об'єм набряку	см ³	1,22±0,03	0,98±0,02	1,07±0,03	0,98±0,02	0,88±0,03
	%	78,5±2,8	63,0±1,1 ^{1,2,3}	67,0±0,9 ^{1,3}	62,0±1,2 ^{1,2,3}	55,6±1,9 ^{1,2}
ПЗА, %	—	19,8±1,4 ^{2,3}	14,7±1,2 ³	21,0±1,5 ^{2,3}	29,2±2,5 ²	

Примітки:

- 1) ¹ – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології (p<0,05);
 2) ² – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували препарат «Неврин» (p<0,05);
 3) ³ – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували фітокомпозицію (p<0,05).

склав 43,8 % (0,70 см³) та 55,8 % (0,89 см³) відповідно. Але далі на третю годину спостережень під впливом даного засобу спостерігалось незначне зниження об'єму набряку, яке носило статистично значимий характер у порівнянні з контрольною групою, при цьому даний показник склав 67,0 % від вихідних значень або 1,07 см³. Підсумковий рівень протизапальної активності препарату «Неврин» впродовж експерименту склав на першу, другу та третю годину спостережень 6,9 %, 12,6 % та 14,7 % відповідно. Отриманий показник станом на 3 години спостережень був вірогідно меншим, ніж у групах тварин, де застосовували препарати «Артритан», «Нефролік» та дослідну фітокомпозицію. Даний результат не можна розглядати як експериментально значущий, оскільки для фармакологічного вивчення протизапальних та/або анальгетичних засобів значущим є рівень фармакологічної активності не менше 20 %. Отриманий результат свідчить про те, що діючі речовини рослинного походження, що входять до складу «Неврину», не роблять значимого внеску у загальну протизапальну активність препарату.

У ході проведеного дослідження препарат «Нефролік» також, як і «Артритан» проявив протизапальні властивості помірного ступеня виразності. Так, у порівнянні з групою контроль-

ної патології він вірогідно знижував ступінь набрякості кінцівок у тварин лише через 2 та 3 години спостережень, при цьому об'єм набряку складав 53,2 % (0,84 см³) та 62,0 % (0,98 см³) від вихідних значень відповідно (табл.). У зв'язку з цим протизапальна активність даного засобу склала на першу годину спостережень 8,3 %, на другу годину – 16,6 %, та на третю годину – 21,0 %. Слід відмітити, що отримані результати, які було зафіксовано через 3 години після відтворення запалення, вірогідно перевершують рівень протизапальної активності препарату «Неврин» та поступаються рівню активності дослідної комбінації.

Особливий інтерес на даному етапі досліджень представила дослідна фітокомпозиція, під впливом якої спостерігався найвищий рівень протизапальної дії у даному експерименті. Так, згідно з наведеними даними під впливом комбінації на першу годину спостережень об'єм набряку знижувався статистично не значимо у порівнянні з контрольною групою і склав 43,0 % від вихідних значень, що дорівнювало у середньому 0,68 см³. Але далі цей показник був вірогідно нижчим, ніж у контрольній групі, і на другу годину спостережень склав 54,4 % (0,86 см³), а на третю годину – 55,6 % (0,88 см³), і за абсолютним значенням взагалі був найменшим у даному

дослідженні. Ці дані обумовили наступні показники протизапальної активності фітокомпозиції: станом на першу годину спостережень – 8,7 %, на другу годину – 14,9 % та на третю годину – 29,2 %. Отриманий показник протизапальної активності дослідної фітокомпозиції станом на третю годину спостережень, що склав $29,2 \pm 2,5$ %, є найвищим у представленому дослідженні і за ним фітокомпозиція статистично перевищує активність своїх монокомпонентів – препаратів «Артритан», «Неврин» та «Нефролік». Такий рівень протизапальної активності дослідної фітокомпозиції можна пояснити синергічною дією її компонентів, а саме сумациєю протизапальної дії препаратів «Артритан» та «Нефролік» і відсутністю вкладу у загальну протизапальну активність з боку препарату «Неврин», який фармакологічно значимої протизапальної дії не проявив.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що на моделі ексудативного запалення кінцівки у щурів препарати «Артритан», «Нефролік» та фітокомпозиція проявляють помірний рівень протизапальної дії, який є найбільш вираженим при застосуванні саме дослідної комбінації і досягає 29,2 %. Під впливом препарату «Неврин» протизапальна дія носить статистично не значимий або слабо виражений характер і максимально складає 14,7 %, що не має фармакологічного значення, оскільки для експериментального вивчення протизапальних та/або аналге-

тичних засобів значущим є рівень фармакологічної активності не менше 20 %. Це дозволяє зробити висновок, що в основі відносно високої протизапальної активності фітокомпозиції лежить сумація фармакологічних ефектів препаратів «Артритан» та «Нефролік», а вклад у підсумковий рівень активності дослідної комбінації з боку препарату «Неврин» є незначним.

ВИСНОВКИ

1. У ході вивчення протизапальних властивостей дослідних засобів на моделі карагенінового запалення стопи у щурів було виявлено антиексудативну дію різного ступеня виразності, яка склала для препарату «Артритан» – 19,8 %, препарату «Неврин» – 14,7 %, препарату «Нефролік» – 21,0 % та їх комбінації – 29,2 %. За рівнем протизапальної активності дослідна фітокомпозиція вірогідно перевершує активність своїх компонентів, в основі чого лежить сумація фармакологічних ефектів препаратів «Артритан» та «Нефролік», а вклад у підсумковий рівень активності з боку препарату «Неврин» є незначним.

2. Результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати подальше вивчення комбінованого препарату, що містить «Артритан», «Неврин» та «Нефролік» у співвідношенні 1:1:0,5 у якості засобу хондропротекторної, протизапальної та аналгетичної дії у хворих ревматологічного профілю.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. – Х. : «Друкарня Мадрид», 2016. – 580 с.
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. Bone, K. Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine / K. Bone, S. Mills. – Hardbound, 2012. – 1056 p.
4. Heinrich, M. Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy / M. Heinrich. – UK : Elsevier Health Sciences, 2012. – 336 p.
5. 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. <https://doi.org/10.5897/ijbc11.163>
6. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.drlz.kiev.ua/>
7. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8-th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
9. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
10. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

References

1. Harna, S. V., Vladymyrova, I. M., Burd, N. B., Neorhiants, V. A., Kotov, A. H., Prokopenko, T. S., ... Vasylieva, O. A. (2016). *Suchasna fitoterapiia: navchalnyi posibnyk*. Kharkiv: «Drukarnia Madryd», 580.
2. Harnyk, T. P., Tumanov, V. A., Pokanevych, V. V., Frolov, V. M., Peresadin, M. O. (2012). *Fitoterapiia. Chasopys*, 1, 4–11.
3. Bone K., Mills, S. (2012). *Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine*. Hardbound, 1056.
4. Heinrich, M. (2012). *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. UK: Elsevier Health Sciences, 336.
5. Kunle, O. F., Egharevba, H. O., Ahmadu, P. O. (2012). Standardization of herbal medicines: A review. *Int. J. Biodivers. Conserv.*, 4(3), 101–112. <https://doi.org/10.5897/ijbc11.163>
6. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. (n.d.). Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>

7. *Guide for the care and use of laboratory animals, 8th edition.* (2011). Washington: The National Academies Press, 246.
8. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe.* (1986). Strasbourg, 52.
9. Stephanov, A. V. (2002). *Doklinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv.* Kyiv: Avitcena, 528.
10. Trukhacheva, N. V. (2012). *Matematicheskaia statistika v mediko–biologicheskikh issledovaniiax s primeneniem paketa Statistica.* Moscow: GEOTAR–Media, 379.

Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах

Набока Ю. М., аспірант кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет
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., аспірант кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет.

Адреса для листування: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ.

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, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ.

Тел. +38057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Надійшла до редакції 25.09.2019 р.