

UDC 618.176 : 615.015.35 : 615.32 : 615.451.1

<https://doi.org/10.24959/cphj.18.1457>*I. S. Konovalenko, N. P. Polovko, D. V. Lytkin, A. L. Zagayko*

National University of Pharmacy

THE STUDY OF ACUTE TOXICITY OF DRUGS ON THE BASIS OF THE PLANT RAW MATERIAL FOR NON-HORMONAL THERAPY OF THE CLIMACTERIC SYNDROME

Nowadays in Ukraine prevention and treatment of the climacteric syndrome is an urgent task of modern medicine since according to the WHO data approximately 45 % of women aged 50 years and older apply to hospitals with systemic manifestations of climacteric syndrome, namely hot flushes, the psychoemotional state disorders, depression, etc. Mostly, to reduce the effects of climax in women doctors use the substitution hormonal pharmacotherapy, which has a large number of side-effects, such as obesity, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. Therefore, it is necessary to expand the range of the pharmaceutical market of non-hormonal drugs based on the medicinal plant raw material, which exhibit the significantly less spectrum of side effects.

Aim. To study the acute toxicity of alcoholic drops and the herbal tea with the combined composition based on the medicinal plant raw material for non-hormonal therapy of the climacteric syndrome, assess the hazard of substances for health in the short-term effects and determine the class of toxicity.

Materials and methods. The study was conducted on 60 white outbred rats, males and females, with the body weight of 200-220 g. Before the study the animals were divided into groups of 6 animals in each. Twenty four hours prior the introduction of drugs all animals were deprived of food. The drugs were introduced in the morning under fasting condition. After oral administration of the test samples of the drugs animals were kept for additional 4 hours without food with free access to water. The test samples studied intragastrically were administered using a special enteral probe, while intraperitoneal injection was performed using disposable three-piece syringes.

Results. Following the introduction of test samples in rats in the maximum dose of 5000 mg/kg enterally and 1000 mg/kg, parenterally the signs of intoxication in animals were not observed: all integral indices did not differ from those of intact animals. The animals were clean, active, had a satisfactory appetite, responded to sound and light stimuli, urination and defecation processes were normal, breathing disorders and convulsions were not observed. The reflex excitability in all animals was preserved. When monitoring animals for two weeks no deaths were observed in any of the experimental groups.

Conclusions. The complex of the research conducted in studying acute toxicity of alcoholic drops and the herbal tea with the combined composition based on the medicinal plant raw material in rats allowed to determine the absence of toxic effects of drugs in parenteral ($LD_{50} > 1000$ mg/kg) and enteral ($LD_{50} > 5000$ mg/kg) route of administration. According to the classification of substances by toxicity drops and the herbal tea refers to the IV toxicity class in intragastric and intraperitoneal administration.

Key words: climacteric syndrome; acute toxicity; plant raw material; drops; herbal tea

*I. С. Коноваленко, Н. П. Половко, Д. В. Литкін, А. Л. Загайко**Національний фармацевтичний університет*

Вивчення гострої токсичності лікарських засобів на основі рослинної сировини для негормональної терапії клімактеричного синдрому

На теперішній час в Україні профілактика та лікування клімактеричного синдрому є актуальним завданням сучасної медицини, оскільки за даними ВООЗ близько 45 % жінок віком від 50 років звертається до лікувально-профілактичних закладів із системними проявами клімактеричного синдрому, а саме приливами, порушеннями психоемоційного стану, депресіями тощо. Переважно для зменшення проявів клімаксу у жінок лікарі застосовують замісну гормональну фармакотерапію, яка чинить цілу низку побічних реакцій, таких як ожиріння, цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи. Саме тому необхідно розширювати асортимент фармацевтичного ринку негормональних препаратів на основі лікарської рослинної сировини, які проявляють значно менший спектр побічних ефектів.

Мета роботи: провести вивчення гострої токсичності крапель спиртових та збору комбінованого складу на основі лікарської рослинної сировини для негормональної терапії клімактеричного синдрому, оцінити небезпечність речовин для здоров'я в умовах короткотривалої дії та визначити клас токсичності.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено на 60 білих аутбредних щурах самцях та самках з масою тіла 200-220 г. Перед дослідженням тварини були розподілені по групах по 6 тварин у кожній. За 24 години до введення препаратів тварин позбавляли їжі. Введення лікарських засобів здійснювали вранці натще. Після перорального введення тест-зразків препаратів тварин утримували ще 4 години без їжі з вільним доступом до води. Внутрішньошлунково досліджувані тест-зразки вводили за допомогою спеціального ентерального зонду, а внутрішньоочеревинне введення здійснювали із використанням одноразових трикомпонентних шприців.

Результати. Після введення щурам тест-зразків у максимальній дозі 5000 мг/кг ентерально та 1000 мг/кг парентерально ознак інтоксикації у тварин не спостерігали: всі інтегральні показники не відрізнялися від показників тварин інтактної групи. Тварини були охайними, активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові та світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в межах норми, порушення дихання та судом не спостерігали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. При спостереженні за тваринами протягом двох тижнів не було встановлено загибелі в жодній з експериментальних груп.

Висновок. Комплекс проведених досліджень з вивчення гострої токсичності крапель спиртових та збору комбінованого складу на основі лікарської рослинної сировини на щурах дозволив встановити відсутність токсичної дії препаратів при парентеральному ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) та ентеральному ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) шляхах введення. Згідно з класифікацією речовин за токсичністю досліджувані краплі та збір відносяться до IV класу токсичності – при внутрішньошлунковому та внутрішньоочеревинному введенні.

Ключові слова: клімактеричний синдром; гостра токсичність; лікарська рослинна сировина; краплі; збір

И. С. Коноваленко, Н. П. Половко, Д. В. Лыткин, А. Л. Загайко

Национальный фармацевтический университет

Изучение острой токсичности лекарственных средств на основе растительного сырья для негормональной терапии климактерического синдрома

На сегодняшний день в Украине профилактика и лечение климактерического синдрома является актуальной задачей современной медицины, поскольку по данным ВОЗ около 45 % женщин в возрасте от 50 лет обращается в лечебно-профилактические заведения с системными проявлениями климактерического синдрома, а именно приливы, нарушения психоэмоционального состояния, депрессии и тому подобное. Преимущественно для уменьшения проявлений климакса у женщин врачи применяют заместительную гормональную терапию, которая имеет большой ряд побочных реакций, таких как ожирение, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы. Именно поэтому необходимо расширять ассортимент фармацевтического рынка негормональных препаратов на основе лекарственного растительного сырья, которые проявляют значительно меньший спектр побочных эффектов.

Цель работы: провести изучение острой токсичности капель спиртовых и сбора комбинированного состава на основе лекарственного растительного сырья для негормональной терапии климактерического синдрома, оценить опасность веществ для здоровья в условиях кратковременного действия и определить класс токсичности.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 60 белых аутбредных крысах, самцах и самках с массой тела 200-220 г. Перед исследованием животные были распределены по группам по 6 животных в каждой. За 24 часа до введения препаратов животных лишали пищи. Введение лекарственных средств осуществляли утром натощак. После перорального введения тест-образцов препаратов животных удерживали еще 4 часа без еды со свободным доступом к воде. Внутривентрикулярно исследуемые тест-образцы вводили с помощью специального энтерального зонда, а внутрибрюшинно введение осуществляли с использованием одноразовых трехкомпонентных шприцев.

Результаты. После введения крысам тест-образцов в максимальной дозе 5000 мг/кг энтерально и 1000 мг/кг парентерально признаков интоксикации у животных не наблюдали: все интегральные показатели не отличались от показателей животных интактной группы. Животные были опрятными, активными, имели удовлетворительный аппетит, реагировали на звуковые и световые раздражители, процессы мочеиспускания и дефекации были в пределах нормы, нарушения дыхания и судорог не наблюдали. Рефлекторная возбудимость у всех животных была сохранена. При наблюдении за животными в течение двух недель не было установлено гибели ни в одной из экспериментальных групп.

Вывод. Комплекс проведенных исследований по изучению острой токсичности капель спиртовых и сбора комбинированного состава на основе лекарственного растительного сырья на крысах позволили установить отсутствие токсического действия препаратов при парентеральном ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) и энтеральном ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) путях введения. Согласно классификации веществ по токсичности исследуемые капли и сбор относятся к IV классу токсичности – при внутривентрикулярном и внутрибрюшинном введении.

Ключевые слова: климактерический синдром; острая токсичность; лекарственное растительное сырье; капли; сбор

Women of the pre- and postmenopausal age often seek medical assistance in health-care institutions with complaints of conditions, which in most cases are climacteric symptoms. Since the climacteric syndrome is a pathological condition that occurs in the ontogenesis of almost every patient over the age of 50 years, the search of potential pharmacologically active agents for correction of manifestations of this symptomatic complex is a promising task of modern domestic and world pharmaceutical science.

To treat manifestations of the climacteric syndrome the substitution therapy with estrogens, which

is currently the most effective measure for the treatment of this pathology, is the most commonly used in modern clinical practice. But, unfortunately, in some cases, some conditions, such as dyslipidemia or obesity, cannot be completely leveled in the substitution therapy.

The long-term application of herbal medicinal products indicates their effectiveness in the treatment of many diseases, especially gynecological ones, when a patient requires prolonged administration of medicines [1]. The advantage of widespread use of drugs using the plant raw material is based on identity of biochemical structures of medicinal plants

with human body tissues, the smoothness of the pharmacological effect intensification, the absence or very rare manifestation of negative side effects, allergic reactions, the lack of drug dependence, low toxicity. From this point of view, development of drugs containing a complex of biologically active substances of the plant origin for the treatment of the climacteric syndrome is well-grounded and relevant [2].

The study of acute toxicity is a mandatory stage in the research of new drugs and active substances, which allows assessing the health hazards of substances in the short-term and determining the class of toxicity.

The study of acute toxicity of alcoholic drops with the combined composition (ADCC) and the herbal tea with the combined composition (HTCC) based on the medicinal plant raw material was conducted in accordance with the standard requirements in rats of both sexes in two routes of administration. The indicators of acute toxicity of the test samples were studied in intragastric (enteral administration) introduction intended for use in clinical practice and intraperitoneal (parenteral administration) introduction, which study is appropriate taking into account the possibility of casual situations that lead to accidents, suicidal and criminal poisoning [3, 4].

The **aim of the work** was to study the acute toxicity of alcoholic drops and the herbal tea with the combined composition based on the medicinal plant raw material for non-hormonal therapy of the climacteric syndrome, assess the hazard of substances for health in the short-term effects and determine the class of toxicity and the therapeutic window.

Materials and methods

The study was conducted on 60 white outbred rats, males and females, with the body weight of 200-220 g. Before the study the animals were divided into groups of 6 animals in each. Twenty four hours prior the introduction of drugs all animals were deprived of food. The previous day the herbal tea under research based on the medicinal plant raw material was prepared for use: 200 ml (1 cup) of hot water was poured to 10.0 g or 2 tablespoons of the herbal tea, heated on a water bath for 15 min, and infused for 30 min at room temperature [5].

The drugs were introduced in the morning under fasting condition. After oral administration of the test samples of the drugs animals were kept for additional 4 hours without food with free access to water [6].

The test samples were administered intragastrically using a special enteral probe, while intraperitoneal injection was performed using disposable three-piece syringes ("Hemoplast", Ukraine).

When choosing doses for the study of acute toxicity the final step was introduction of the maximum

Table 1

Design of the acute toxicity study for alcoholic drops with the combined composition and the herbal tea with the combined composition

Group	Dose according to the drug form, mg/kg	The number of animals in the group	
		male	female
Intact control	–	6	6
Enteral administration			
ADCC	5000	6	6
HTCC	5000	6	6
Parenteral administration			
ADCC	1000	6	6
HTCC	1000	6	6

dose of the IV class of toxicity according to the requirements of the methodological recommendations [5], this dose was 5000 mg/kg for enteral administration and 1000 mg/kg for parenteral administration, respectively (Tab. 1).

The period of observation of animals when studying acute toxicity according to the methodological recommendations was 14 days. During the study the signs of disorders in the physiological state of animals, their survival, and the dynamics of the body weight were recorded. The assessment of the physiological state of each animal was performed once a day by integral indicators (general condition, body position changes, skin condition, color of the mucous membranes, body temperature) and individual symptoms (myositis, tearing, salivation, diarrhea, changes in the urine color and feces, drowsiness, tremor, convulsions, etc.). The individual body weight of animals was determined on an empty stomach before the drug introduction and on the 3rd, 7th and 14th (before euthanasia) days of the experiment [6]. At the end of the observation period, the animals were sacrificed by dislocation of the cervical vertebra under chloroform anesthesia, the autopsy and the macroscopic examination of the internal organs were performed, and their mass coefficients (MC) were calculated. All studies were conducted in accordance with the EU Council Directive 2010/63/EU dated September 22, 2010 [1] on compliance with the laws, regulations and administrative provisions of the EU Member States for protection of animals used for experimental and other scientific purposes.

The experimental data obtained were statistically processed by the method of variation statistics at the level of significance $p < 0.05$ (the arithmetic mean and its standard error were calculated). The statistical conclusions when comparing the series of the experimental data were obtained on the basis of one-way ANOVA test [7].

Table 2

The results of the acute toxicity study for alcoholic drops with the combined composition and the herbal tea with the combined composition

Way of administration	Animals	Gender	Dose, mg/kg	The death of animals / animals survived	
				ADCC	HTCC
Enteral	rats	male	5000	0/6	
		female	5000	0/6	
Parenteral	rats	male	1000	0/6	
		female	1000	0/6	

Results and discussion

After administration of the test samples to the rats in the maximum dose of 5000 mg/kg enterally and 1000 mg/kg, parenterally the signs of intoxication in animals were not observed: all integral indices did not differ from those of intact animals. The animals were clean, active, had a satisfactory appetite, responded to sound and light stimuli, urination and defecation processes were normal, breathing disorders and convulsions were not observed. The reflex excitability in all animals was preserved. When monitoring animals for two weeks no deaths were observed in any of the experimental groups. Comparison of behavior, consumption of water and food of the experimental and intact animals revealed no differences (Tab. 2). The indicators of the body weight dynamics of animals given the test samples of drugs by enteral and parenteral administration did not exceed the limits of the physiological norm and probably did not differ from similar indices in the group of intact animals throughout the whole experiment (Tab. 3).

The autopsy and macroscopic examination of the internal organs of animals were conducted in 14 days after the start of the experiment. Since the drugs developed were proposed for the treatment of pathologies in women, a larger set of organs, including ovaries, was studied for a macroscopic analysis in female rats. By their size, color, consistency, and location the internal organs of rats of both sexes in the control and experimental groups did not go beyond the limits of the physiological norm and did not differ from each other. After calculating the mass coefficients of the internal organs it was found that this indicator did not differ from the animals of both sexes of the intact control and the experimental groups [8] (Tab. 4, 5).

CONCLUSIONS

Therefore, the complex of the research conducted in studying acute toxicity of alcoholic drops and the herbal tea with the combined composition based on the medicinal plant raw material in rats allowed to determine the absence of toxic effects of drugs in parenteral ($LD_{50} > 1000$ mg/kg) and enteral ($LD_{50} > 5000$ mg/kg) route of administration. According to the classification

Table 3

The dynamics of the body weight of animals injected with the test samples of the drugs, $M \pm m$

Group of animals	Gender	The initial body weight, g	The body weight on day 4, g	The body weight on day 7, g	The body weight on day 14, g
Intact animals (n=6)	male	212.5 ± 3.8	212.9 ± 3.6	213.1 ± 3.7	214.0 ± 3.9
	female	207.8 ± 3.1	208.0 ± 2.9	208.2 ± 2.8	208.5 ± 3.0
ADCC (enteral administration) (n=6)	male	210.8 ± 2.9	211.2 ± 3.2	211.5 ± 3.0	212.1 ± 2.8
	female	209.1 ± 2.5	209.6 ± 2.4	209.9 ± 2.7	210.2 ± 2.6
ADCC (parenteral administration) (n=6)	male	211.3 ± 2.8	211.6 ± 2.8	212.0 ± 2.9	212.1 ± 2.7
	female	209.5 ± 2.4	209.7 ± 2.5	209.8 ± 2.5	210.3 ± 2.4
HTCC (enteral administration) (n=6)	male	213.0 ± 2.9	213.0 ± 2.9	213.3 ± 2.9	213.8 ± 2.8
	female	210.4 ± 2.2	210.5 ± 2.2	211.1 ± 2.3	211.3 ± 2.4
HTCC (parenteral administration) (n=6)	male	211.6 ± 2.5	211.7 ± 2.5	211.7 ± 2.5	212.2 ± 2.6
	female	208.4 ± 2.1	208.9 ± 2.2	209.0 ± 2.3	209.2 ± 2.3

Notes:

- 1) the statistical comparison of samples in relation to the intact control group, $p < 0.05$ using ANOVA criterion;
- 2) n – the number of animals in the group.

Table 4

Mass coefficients of the organs of male white rats in two routes of administration of the test samples of the drugs studied, $M \pm m$

Mass coefficients of the organs g / 100g	Experimental groups				
	Intact control (n=6)	ADCC (n=6)	HTCC (n=6)	ADCC (n=6)	HTCC (n=6)
		Enterally		Parenterally	
Liver	4.836 ± 0.123	4.793 ± 0.109	4.803 ± 0.099	4.882 ± 0.117	4.814 ± 0.095
Brain	1.358 ± 0.048	1.397 ± 0.039	1.356 ± 0.045	1.322 ± 0.049	1.375 ± 0.041
Kidney	0.802 ± 0.052	0.837 ± 0.067	0.798 ± 0.055	0.842 ± 0.064	0.820 ± 0.055
Heart	0.457 ± 0.024	0.468 ± 0.032	0.443 ± 0.026	0.460 ± 0.030	0.454 ± 0.023
Adrenal glands	0.036 ± 0.002	0.035 ± 0.002	0.038 ± 0.003	0.034 ± 0.002	0.036 ± 0.001

Notes:

- 1) the statistical comparison of samples in relation to the intact control group, $p < 0.05$ using ANOVA criterion;
 2) n – the number of animals in the group.

Table 5

Mass coefficients of the organs of female white rats in two routes of administration of the test samples of the drugs studied, $M \pm m$

Mass coefficients of the organs g / 100g	Experimental groups				
	Intact control (n = 6)	ADCC (n = 6)	HTCC (n = 6)	ADCC (n = 6)	HTCC (n = 6)
		Enterally		Parenterally	
Liver	4.322 ± 0.079	4.289 ± 0.084	4.306 ± 0.075	4.330 ± 0.080	4.325 ± 0.076
Brain	1.322 ± 0.052	1.331 ± 0.056	1.318 ± 0.049	1.335 ± 0.055	1.328 ± 0.047
Kidney	0.828 ± 0.043	0.826 ± 0.039	0.842 ± 0.045	0.814 ± 0.035	0.838 ± 0.042
Heart	0.514 ± 0.032	0.502 ± 0.028	0.520 ± 0.035	0.506 ± 0.031	0.498 ± 0.031
Adrenal glands	0.033 ± 0.002	0.034 ± 0.002	0.033 ± 0.001	0.032 ± 0.002	0.033 ± 0.002
Ovaries	0.072 ± 0.005	0.069 ± 0.004	0.073 ± 0.004	0.072 ± 0.004	0.071 ± 0.005

Notes:

- 1) the statistical comparison of samples in relation to the intact control group, $p < 0.05$ using ANOVA criterion;
 2) n – the number of animals in the group.

of substances by toxicity [6, 4] alcoholic drops refers to the IV toxicity class in intragastric and intraperitoneal administration. The herbal tea with the combined composition based on the medicinal plant raw material also belongs to the IV toxicity class in two routes of administration. Since no animals died

during the experimental study, further studies with higher doses appeared to be inexpedient [6]. When studying the state of internal organs there were also no toxic effects of the drugs under research.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

References

1. Красильщикова, М. С. Директива Совета 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях / М. С. Красильщикова, И. В. Белозерцева, И. В. Клубин // Laboratory Animals Ltd. (LAL). – С-Пб., 2012. – С. 45–48.
2. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals : a handbook for practice on a scientific basis / ed. by M. Witchl. – London : Stuttgart, 2012. – 688 p.
3. Березовская, И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения / И. В. Березовская // Хим.-фармац. журн. – 2003. – № 3 (37). – С. 32–34.
4. Сидоров, К. К. Токсикология новых промышленных химических веществ / К. К. Сидоров. – М. : Медицина, 1973. – Вып. 3. – 47 с.
5. Коноваленко, И. С. Изучение влияния фармацевтических факторов на оптимизацию высвобождения биологически активных веществ при получении водных вытяжек из сбора для негормональной терапии климактерического синдрома / И. С. Коноваленко, Н. П. Половко // Вестник Хабаровской Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. – 2017. – № 3 (80). – С. 57–60.

6. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В. М. Коваленко та ін. ; за ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова // Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. – К., 2001. – С. 74–97.
7. Салимов, Р. М. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / Р. М. Салимов // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М. : Ремедиум, 2000. – С. 349–354.
8. Мурашко, Н. К. Перспективы использования лекарственных растений при оказании помощи пациентам с болевым синдромом / Н. К. Мурашко // Медична газета «Здоров'я України». – 2013. – № 15–16 (316–317). – С. 42–43.

References

1. Krasilshchikova, M. S., Belozertceva, I. V., Kliubin, I. V. (2012). *Laboratory Animals Ltd. (LAL)*. Sankt-Petersburg, 45–48.
2. Witchl, M. (2012). *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis*. London: Stuttgart, 688.
3. Berezovskaia, I. V. (2003). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 3 (37), 32–34.
4. Sidorov, K. K. (1973). *Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veshchestv*. Moscow: Meditsina, 3, 47.
5. Konovalenko, I. S., Polovko, N. P. (2017). *Vestnik Habarshysy Yuzhno-Kazakhstanskoi gosudarstvennoi akademii*, 3 (80), 57–60.
6. Kovalenko, V. M., Stefanov, O. V. et al. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv, 74–97.
7. Salimov, R. M. (2000). *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. Moscow: Remedium, 349–354.
8. Murashko, N. K. (2013). *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy»*, 15–16 (316–317), 42–43.

Information about authors / Відомості про авторів / Информация об авторах

Konovalenko I. S., teaching assistant of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy

(<https://orcid.org/0000-0002-9783-8007>)

Коноваленко І. С., асистент кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет

(<https://orcid.org/0000-0002-9783-8007>)

Коноваленко И. С., ассистент кафедры аптечной технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет

(<https://orcid.org/0000-0002-9783-8007>)

Polovko N. P., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy

(<http://orcid.org/0000-0002-1224-1739>)

Половко Н. П., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-1224-1739>)

Половко Н. П., доктор фармацевтичних наук, профессор, заведующая кафедрой аптечной технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-1224-1739>)

Lytkin D. V., PhD student of the Biological Chemistry Department, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-4173-3046>)

Литкін Д. В., аспірант кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-4173-3046>)

Лыткин Д. В., аспирант кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет

(<http://orcid.org/0000-0002-4173-3046>)

Zagayko A. L., Doctor of Biology (Dr. habil.), professor of the Biological Chemistry Department, vice-rector for Academic Affairs and Research, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-2226-976X>)

Загайко А. Л., доктор біологічних наук, професор кафедри біологічної хімії, проректор з науково-педагогічної роботи, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-2226-976X>)

Загайко А. Л., доктор биологических наук, профессор кафедры биологической химии, проректор по научно-педагогической работе, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-2226-976X>)

Mailing address: 4, Valentynivska str, Kharkiv, 61168, Ukraine, Drug Technology Department, National University of Pharmacy.

Tel. +38(093)161-97-87. E-mail: ilonakonovalenko1601@gmail.com

Адреса для листування: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра аптечної технології ліків НФаУ. Тел. +38(093)161-97-87.

E-mail: ilonakonovalenko1601@gmail.com

Адрес для переписки: 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, кафедра аптечной технологии лекарств НФаУ. Тел. +38(093)161-97-87.

E-mail: ilonakonovalenko1601@gmail.com