

УДК 615.322:615.451.16:615.213

В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, Ю. С. Прокопенко, Е. Л. Торянік

Національний фармацевтичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СПЕКТРА ПРОТИСУДОМНОЇ ДІЇ ПЕРСПЕКТИВНИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

На експериментальних моделях судом із різним патогенезом досліджено спектр антиконвульсивної дії чотирьох рослинних екстрактів. З врахуванням фармакологічного аналізу обрані фітопрепарати здебільшого впливають на окремі ланки епілептогенезу: покращують ГАМК- та гліцинергічні гальмівні процеси, пригнічують глутамат-індуковане збудження, регулюють обмін катехоламінів у головному мозку. Однак для сухих екстрактів рутки Шлейхера та базилика камфорного характерний комплексний вплив на різні патохімічні механізми розвитку судомного стану, що робить їх перспективними об'єктами для подальших поглиблених фармакологічних досліджень.

Ключові слова: лікарські рослини; екстракти; протисудомні засоби

ВСТУП

Епілепсія – складне за етіологією та патогенезом нервово-психічне захворювання, що характеризується повторними судомними проявами, соматичними порушеннями, розладами особистості тощо [1]. Протягом останнього десятиріччя ряд фундаментальних та інноваційних клінічних досліджень відкрив нові підходи до розуміння механізмів епілептогенезу [8], проте сучасні можливості терапії епілепсії із застосуванням існуючих протисудомних засобів не зменшують актуальності проблеми. Важливо, аби лікарський засіб чинив комплексний вплив на окремі ланки розвитку судомного синдрому. Саме тому актуальною є розробка нових антиконвульсантів, зокрема рослинного походження, полікомпонентний склад яких дозволяє вирішити проблему одновекторних механізмів дії існуючих протисудомних засобів [3, 4].

Мета даної роботи – дослідити спектр антиконвульсивної дії чотирьох перспективних протиепілептичних фітопрепаратів на експериментальних моделях судом із різними нейрохімічними механізмами. Ці препарати у скринінгу, якому піддавали 14 рослинних екстрактів, на моделі коразолових судом виявили найвищу активність [6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В якості об'єктів були обрані лідери попереднього скринінгу: сухі екстракти рутки Шлейхера (*Fumaria schleicheri* Soy.-Willem., *Fumariaceae*) водні (СЕРШ), базилику камфорного (*Ocimum basilicum* L., *Lamiaceae*)

водний (СЕБК) та сухі екстракти собачої кропиви (*Leopunus cardiaca* L., *Lamiaceae*) водні (СЕКСВ) та 50 % спиртовий (СЕКСС), отримані з надземної частини рослин відповідно до вимог ДФУ. Дослідження проводили на 174 білих рандомбредних мишах самця масою 22-30 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ згідно з санітарно-гігієнічними нормами та принципами Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986 р.). Усі дослідження проводилися відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах». Сухі екстракти розчиняли у воді та вводили в шлунок в умовно ефективній дозі 100 мг/кг у профілактичному режимі протягом 2-3 діб (0,1 мл на 10 г маси тіла), востаннє за 30 хв до дослідження. Контрольні тварини отримували внутрішньошлунково воду очищену в аналогічному об'ємі.

Експериментальні моделі судом були обрані з метою визначення нейромедіаторного профілю дії екстрактів [2, 5]. За умов пікротоксинових судом вивчали ГАМК-ергічні властивості фітопрепаратів. Механізм судомної дії пікротоксину зумовлений блокадою хлор-іонофору ГАМК-барбітурат-бензодіазепінового комплексу [9] та, як наслідок, зниженням ГАМК-ергічних гальмівних процесів. Враховуючи те, що провідною ланкою патогенезу епілепсії та інших судомних станів є переважання збуджувальних амінокислот глутамату і аспартату та (або) дефіцит гальмівних амінокислот ГАМК і гліцину в ЦНС, для дослідження профілю дії екстрактів було обрано дві додаткові моделі хемоіндукованих судом: тіосемікарбазидні та стрихнінові [2, 5]. Роль тіосемікарбазиду як конвульсивного агента полягає в інгібуванні глу-

Таблиця 1

**ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ТА ДЕПАКІНУ НА ПЕРЕБІГ СУДОМ,
ВИКЛИКАНИХ ПІКРОТОКСИНОМ, У МИШЕЙ (M±m)**

Група тварин	n	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час виживання тварин, що загинули, хв	Летальність, %
					клонічними	тонічними				
Контроль	8	-	13,62±1,18	5,50±1,30	100	87,5	5,38±0,42	16,71±3,28	32,60±3,68	87,5
СЕРШ	8	100	31,40±0,69*	2,25±0,37*	100	50*	4,50±0,57	7,79±2,00*	39,96±3,52	50*
СЕБК	8	100	10,62±0,48*	4,50±1,10	100	62,5	4,88±0,55	17,50±4,08	33,34±5,63	62,5
СЕКСВ	8	100	11,43±1,13	6,63±1,03	100	87,5	4,88±0,44	10,23±1,51	22,56±2,61*	87,5
СЕКСС	8	100	10,92±1,40	3,88±0,95	100	100	5,75±0,25	7,80±1,15*	18,72±1,25*	100
Депакін	8	300	23,34±5,78	4,63±1,81	87,5	75	4,00±0,68	12,76±4,41	32,40±7,18	25*

Примітки:

1. * – Статистично значущі відмінності відносно контролю ($p < 0,05$).

2. Умовні скорочення: СЕРШ – сухий екстракт рутки Шлейхера, СЕБК – сухий екстракт базилику камфорного, СЕКСВ – сухий екстракт кропиви собачої водний, СЕКСС – сухий екстракт кропиви собачої спиртовий.

таматдекарбоксілази, що призводить до накопичення глутамату та зменшення рівня ГАМК в синапсах [5, 7]. Судомна дія стрихніну пов'язана зі зниженням гліцинергічного гальмування внаслідок блокади постсинаптичних гліцинових рецепторів [7]. Модель пароксизмів, індукованих камфорою, було обрано з метою вивчення впливу досліджуваних екстрактів на обмін катехоламінів у головному мозку [10].

Судомні отрути вводили в залежності від моделі: пікротоксин – у вигляді водного розчину в дозі 2,5 мг/кг підшкірно, тіосемікарбазид – у вигляді водного розчину в дозі 25 мг/кг підшкірно, стрихнін – у вигляді водного розчину в дозі 1,2 мг/кг підшкірно, камфору – у вигляді олійного розчину в дозі 1000 мг/кг внутрішньоочеревинно [2, 5].

Тварини групи порівняння на моделях пікротоксिनних, тіосемікарбазидних та камфорних судом отримували внутрішньошлунково класичний антиконвульсант – натрію вальпроат (сироп «Депакін», Санофі-Авентіс, Франція) в умовно ефективній дозі 300 мг/кг, а на моделі стрихнінових пароксизмів – внутрішньоочеревинно водний розчин гліцину в дозі 50 мг/кг в такому ж режимі, що й досліджувані фітопрепарати. Оскільки механізм дії стрихніну пов'язаний із антагоністичним впливом на постсинаптичні гліцинові рецептори, вибір гліцину в якості референс-препарату, незважаючи на те, що він не є класичним антиконвульсантом, цілком обґрунтований.

Оцінку протисудомної дії проводили за такими показниками: латентний період клонічних або тонічних судом, кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу, кількість тварин із клонічними та тонічними нападами, тяжкість пароксизмів у балах, час судомного періоду, час загибелі та летальність. Якщо судоми не наставали протягом 1 год, вважали, що латентний період складає 60 хв. Тяжкість судом визначали в балах: 1 – здригання, 2 – манежний біг, 3 – клонічні напади, 4 – клоніко-тонічні судоми з

бічним положенням, 5 – тонічна екстензія, 6 – тонічна екстензія, що призводить до загибелі тварин.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з розрахунком таких показників: середнього значення, стандартної похибки середнього, достовірності відмінностей між групами порівняння за параметричним критерієм Стюдента (t) – у випадках нормального розподілу, непараметричним критерієм Манна-Уїтні (U), кутового перетворення Фішера – при обліку в альтернативній формі, довірчого інтервалу (p); відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження впливу обраних сухих екстрактів на судомний синдром, викликаний пікротоксином, наведені в табл. 1.

Отримані дані свідчать про виразні антиконвульсивні властивості СЕРШ: на фоні його прийому достовірно відносно контролю зростав латентний період появи перших нападів в 2,3 рази, зменшувалась кількість клоніко-тонічних пароксизмів у 2 рази (переважно за рахунок пригнічення тонічної фази), а також тривалість судомного періоду в 2,2 рази. Летальність у групі склала 50 %, що в 1,75 рази менше, ніж у контролі. Усі інші показники внаслідок прийому СЕРШ суттєвих змін не зазнали.

Суперечливий вплив на перебіг пікротоксин-індукованих конвульсій виявив СЕБК, який статистично достовірно знижував латентний період перших пароксизмів в 1,3 рази, однак при цьому тенденційно зменшував відсоток мишей із тонічними судомами та летальність у групі на 25 % відносно контролю без впливу на інші досліджувані показники.

На фоні прийому СЕКСВ та СЕКСС спостерігали достовірне зменшення часу виживання тварин, що загинули, у 1,4 та 1,7 рази відповідно. Крім того, СЕКСС в 2,1 рази зменшував тривалість судомного періоду в групі відносно контролю. Проте з урахуванням не-

Таблиця 2

**ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ТА ДЕПАКІНУ НА ПЕРЕБІГ СУДОМ,
ВИКЛИКАНИХ ТІОСЕМІКАРБАЗИДОМ, У МИШЕЙ (M±m)**

Група тварин	n	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час виживання тварин, що загинули, хв	Летальність, %
					клонічними	тонічними				
Контроль	6	-	45,85±2,71	5,50±1,61	100	100	6,00±0,00	58,00±24,72	103,85±24,19	100
СЕРШ	6	100	64,86±10,31	3,50±0,76	100	83,33	5,67±0,33	20,56±6,42	85,43±6,15	100
СЕБК	6	100	61,09±6,23*	2,67±0,88	100	100	6,00±0,00	27,00±10,34	88,09±8,76	100
СЕКСВ	7	100	85,49±12,75*	2,86±1,08	100	100	6,00±0,00	11,24±6,33	96,74±12,51	100
СЕКСС	6	100	73,54±6,21*	1,67±0,33*	100	100	6,00±0,00	13,86±6,73	87,39±5,83	100
Депакін	6	300	139,53±33,02*	3,00±1,90	66,67*	50*	3,67±1,20	33,49±21,02	118,06±15,84	50*

Примітки:

1. * – Статистично значущі відмінності відносно контролю (p < 0,05).

2. Умовні скорочення: СЕРШ – сухий екстракт рутки Шлейхера, СЕБК – сухий екстракт базилику камфорного, СЕКСВ – сухий екстракт кропиви собачої водний, СЕКСС – сухий екстракт кропиви собачої спиртовий.

змінного латентного періоду появи перших нападів та зниження часу виживання тварин це може служити додатковим критерієм проконвульсивної дії досліджуваного екстракту.

Препарат порівняння депакін на цій експериментальній моделі значно поступався СЕРШ – збільшення латентного періоду перших пароксизмів, зменшення кількості мишей із клоніко-тонічними судомами та тяжкості нападів носили лише тенденційний характер. Однак летальність у групі відносно контролю під впливом депакіну достовірно знизилась на 52,5 %.

Результати дослідження впливу фітопрепаратів на перебіг конвульсій, індукованих тіосемікарбазидом, наведені в табл. 2. Як уже згадувалось, механізм судомної дії тіосемікарбазиду полягає в інгібуванні глутаматдекарбоксилази та, як наслідок, блокування ГАМК-ергічних гальмівних процесів та посилення глутамат-редукованого збудження. Оцінку протисудомних властивостей проводили за вищенаведеним

комплексом показників, проте подовження латентного періоду перших пароксизмів є найбільш інформативним маркером антиконвульсивного ефекту досліджуваних засобів на даній моделі (табл. 2).

СЕКСВ та СЕКСС, а також СЕБК в дозі 100 мг/кг статистично достовірно збільшували латентний період появи перших конвульсій у 1,9; 1,6 та 1,3 рази відповідно по відношенню до групи контролю. Крім того, СЕКСС достовірно, а СЕКСВ та СЕБК тенденційно зменшували кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу відповідно у 3,2, 1,9 та 2 рази. Також всі вищенаведені фітопрепарати недостовірно знижували тривалість судомного періоду в 2-5 разів відносно аналогічного показника групи контрольної патології.

СЕРШ у дозі 100 мг/кг подовжував латентний період нападів в 1,4 рази, зменшував кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу в 1,6 рази та тривалість судомного періоду в 2,8 рази відносно контролю. Проте в об'ємі даної вибірки ці відхилення не є статистично значущими.

Таблиця 3

**ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ТА ГЛІЦИНУ НА ПЕРЕБІГ СУДОМ,
ВИКЛИКАНИХ СТРИХНІНОМ, У МИШЕЙ (M±m)**

Група тварин	n	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час виживання тварин, що загинули, хв	Летальність, %
					клонічними	тонічними				
Контроль	7	-	5,58±0,34	1,29±0,18	100	100	6,00	0,92±0,23	6,49±0,29	100
СЕРШ	9	100	6,47±0,66	1,22±0,15	100	55,56*	4,88±0,35*	0,48±0,12	6,95±0,64	100
СЕБК	8	100	6,52±0,72	1,13±0,13	100	62,50*	5,13±0,44	0,46±0,13	6,71±0,80	87,5
СЕКСВ	7	100	5,26±0,55	1,14±0,14	100	85,71	5,71±0,29	0,52±0,05	5,72±0,56	100
СЕКСС	8	100	6,92±0,80	1,38±0,26	100	87,50	5,75±0,25	0,58±0,14	7,63±0,76	100
Гліцин	8	50	5,06±0,59	1,00	100	62,50*	5,38±0,42	0,59±0,12	5,65±0,60	100

Примітки:

1. * – Статистично значущі відмінності відносно контролю (p < 0,05).

2. Умовні скорочення: СЕРШ – сухий екстракт рутки Шлейхера, СЕБК – сухий екстракт базилику камфорного, СЕКСВ – сухий екстракт кропиви собачої водний, СЕКСС – сухий екстракт кропиви собачої спиртовий.

**ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ТА ДЕПАКІНУ НА ПЕРЕБІГ СУДОМ,
ВИКЛИКАНИХ КАМФОРОЮ, У МИШЕЙ (M±m)**

Група тварин	n	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час виживання тварин, що загинули, хв	Летальність, %
					клонічними	тонічними				
Контроль	7	-	3,82±0,80	9,29±2,38	100	100	4,57±0,37	22,95±4,65	20,77±5,32	57,14
СЕРШ	7	100	4,59±0,87	5,00±1,21	100	42,86*	3,71±0,42	21,12±5,27	18,46±3,75	42,86
СЕБК	7	100	12,16±7,51	11,14±3,43	100	57,14*	3,86±0,40	36,52±6,52	49,62±3,51*	28,57
СЕКСВ	7	100	11,84±8,05	5,57±2,98	85,71	28,57*	3,43±0,78	25,12±7,07	22,68±22,17	28,57
СЕКСС	7	100	11,79±8,05	3,57±0,84*	85,71	42,86*	3,29±0,68	24,53±7,49	26,17	14,29*
Депакін	7	300	7,27±1,81	6,43±2,40	100	71,43*	4,00±0,38	22,18±8,32	29,37±15,69	28,57

Примітки:

1. * – Статистично значущі відмінності відносно контролю (p < 0,05).

2. Умовні скорочення: СЕРШ – сухий екстракт рутки Шлейхера, СЕБК – сухий екстракт базилику камфорного, СЕКСВ – сухий екстракт кропиви собачої водний, СЕКСС – сухий екстракт кропиви собачої спиртовий.

Препарат порівняння депакін у дозі 300 мг/кг виявив значні антиконвульсивні властивості, що проявилось, у першу чергу, достовірним збільшенням латентного періоду нападів у 3 рази, а також зменшенням кількості клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу в 1,8 рази (за рахунок пригнічення як клонічної, так і тонічної фази) та летальності на 50 % порівняно з контрольною групою.

На моделі блокади гліцинергічного гальмування оцінювали, перш за все, здатність обраних сухих екстрактів зменшувати тонічну фазу стрихнін-індукованих судом. Як видно з даних табл. 3, СЕБК на рівні препарату порівняння гліцину достовірно пригнічував тонічну фазу судом на 38,5 % проти показника контрольної групи. В той же час СЕРШ майже на 45 % вірогідно зменшував тонічну компоненту стрихнінових судом, а також статистично достовірно знижував тяжкість нападів у 1,2 рази, що свідчить про значний антиконвульсивний ефект фітопрепарату за умов цієї експериментальної моделі. СЕКСВ та СЕКСС виявили лише невірогідну тенденцію до зменшення тонічної фази судом на 12,5-14,3 % по відношенню до групи контрольної патології. На всі інші показники ні досліджувані сухі екстракти, ні референс-препарат гліцин жодного впливу не чинили.

На моделі камфорних судом (табл. 4) усі досліджувані екстракти, як і препарат порівняння, достовірно пригнічували тонічну фазу судом: СЕРШ знижував відсоток мишей із тонічними конвульсіями в 2,3 рази, СЕБК – у 1,8 рази, СЕКСВ та СЕКСС – у 3,5 та 2,3 рази відповідно. Крім того, усі фітопрепарати подовжували латентний період появи перших нападів, проте за рахунок високої дисперсії ці показники не досягали рівня статистичної значущості. Також майже всі досліджувані сухі екстракти (окрім СЕБК) тенденційно зменшували кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу та відсоток летальності в групі,

однак лише СЕКСС – статистично достовірно. СЕБК додатково в 2,4 рази подовжував час виживання тварин, які пізніше загинули (p < 0,05).

ВИСНОВКИ

Отже, за результатами проведеного дослідження спектра протисудомної дії чотирьох перспективних антиконвульсантів встановлено, що всі обрані фітопрепарати чинять комплексний вплив на механізми розвитку судомного стану. Однак найбільш ефективними засобами, що виявили здатність пригнічувати розвиток пароксизмів за умов усіх експериментальних моделей судом, є сухі екстракти рутки Шлейхера та базилику камфорного. Це свідчить про їх здатність впливати на різні патогенетичні ланки судомного синдрому.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии / М. Броди // Междунар. неврол. журн. – 2005. – № 4. – С. 72-83.
2. Головенко М. Я. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: [метод. рекомендації] / М. Я. Головенко, Л. О. Громов. – К.: Авіценна, 2003. – 26 с.
3. Данилов С. А. Лікарські рослини, що мають седативну, анксиолітичну та спржені види фармакологічної активності, їх біологічно активні речовини та механізми їхньої дії // Фармаком. – 2011. – № 4. – С. 68-87.
4. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. IV / Під ред. В. Є. Бліхара. – К.: ДП «Державний експертний центр МОЗ України», 2012. – 1170 с.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
6. Цивунін В. В. Скринінгове дослідження протисудомної активності сухих екстрактів із 8 видів рос-

- лин родин Solanaceae, Papaveraceae, Lamiaceae та Polemoniaceae / В. В. Цывунін // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 47-50.
7. De Deyn Peter P. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants / Peter P. De Deyn // *Epilepsy Res.* – 1992. – № 12. – P. 87-110.
 8. Goldberg E. M. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction / E. M. Goldberg, D. A. Coulter // *Nature Reviews Neurosci.* – 2013. – № 14. – P. 337-349.
 9. Newland C. F. On the mechanism of action of picrotoxin on GABA receptor channels in dissociated sympathetic neurons of the rat / C. F. Newland, S. G. Cull-Candy // *J. of Physiol.* – 1992. – Vol. 447. – P. 191-213.
 10. Park T.-J. Noncompetitive inhibition by camphor of nicotinic acetylcholine receptors / T.-J. Park // *Biochem. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 61. – P. 787-793.

УДК 615.322:615.451.16:615.213

В. В. Цывунін, С. Ю. Штрыголь, Ю. С. Прокопенко, Э. Л. Торяник

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕКТРА ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

На экспериментальных моделях судорог с разным патогенезом исследован спектр антиконвульсивного действия четырех растительных экстрактов. По результатам фармакологического анализа установлено, что выбранные фитопрепараты преимущественно влияют на отдельные звенья эпилептогенеза: улучшают ГАМК- и глицинергические тормозные процессы, угнетают глутамат-индуцированное возбуждение, регулируют обмен катехоламинов в головном мозге. Однако для сухих экстрактов дымянки Шлейхера и базилика камфорного характерно комплексное влияние на разные патохимические механизмы развития судорожного состояния, что делает их перспективными объектами для дальнейших углубленных фармакологических исследований.

Ключевые слова: лекарственные растения; экстракты; противосудорожные средства

UDC 615.322:615.451.16:615.213

V. V. Tsyvunin, S. Yu. Shtrygol', Yu. S. Prokopenko, E. L. Toryanik

EXPERIMENTAL DEFINING OF ANTICONVULSANT ACTION OF PERSPECTIVE PHYTOGENIC ANTICONVULSANTS

The range of anticonvulsant action of four plant extracts is studied on the experimental models of seizures with different pathogenesis. Pharmacological analysis suggests that the selected herbal medicines influence mainly on separate elements of epileptogenesis: improve the GABA- and glycinergic inhibitory processes, decrease the glutamate-induced activation, regulate the exchange of catecholamines in the brain. It has been discovered that for the dry extracts of fumitory and basil the complex influence on different pathochemical mechanisms of convulsions development is characteristic, which makes them perspective subjects for further pharmacological studies.

Key words: medicinal plants; extracts; anticonvulsive drugs

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.
Тел. (096) 8565831. E-mail: tsyvunin-vad@ukr.net.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 14.03.2014 р.