

Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей

# РЕЦЕПТ

recipe.recipe.by

2019, том 22, № 5

Основан в 1998 г.

## Беларусь

**Журнал зарегистрирован**  
в Министерстве информации  
Республики Беларусь  
Регистрационное свидетельство № 1220

**Учредители:**  
УП «Профессиональные издания»,  
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

**Адрес редакции:**  
220049, Минск, ул. Кнорина, 17.  
Тел.: +375 (17) 322 16 78,  
e-mail: recipe@recipe.by

**Директор** Евтушенко Л.А.  
**Заместитель главного редактора** Алексеева О.А.  
**Руководитель службы рекламы  
и маркетинга** Коваль М.А.  
**Технический редактор** Нужин Д.В.

## Украина

**Журнал зарегистрирован**  
в Государственной регистрационной  
службе Украины  
Регистрационное свидетельство КВ № 18183-6983Р

**Учредитель:**  
УП «Профессиональные издания»

**Офис в Украине:**  
ООО «Профессиональные издания. Украина»  
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,  
офис 201  
тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04  
e-mail: pi\_info@ukr.net

## Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)  
индивидуальный индекс 74929,  
ведомственный индекс 749292

В электронных каталогах «Газеты и журналы»  
на сайтах агентств:  
**74929 – единый индекс в электронных каталогах**  
Российской Федерации: ООО «Информнаука»,  
ЗАО «МК-Периодика», ООО «Прессинформ»;  
Украина: ГП «Пресса»;  
Молдова: ГП «Пошта Молдовей»;  
Литва: АО «Летувос паштас»;  
Германия: Kuschnerov EASTUROBOOKS;  
Латвия: ООО «Подписное агентство PKS»;  
Болгария: INDEX

В Украине подписка оформляется через офис  
ООО «Профессиональные издания. Украина»

Электронная версия журнала доступна  
на сайте [recipe.recipe.by](http://recipe.recipe.by), в Научной электронной  
библиотеке [elibrary.ru](http://elibrary.ru), в базе данных East View,  
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь  
в редакцию в Минске  
и офис издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца.  
Цена свободная

Подписано в печать: 29.11.2019.  
Тираж 1500 экз.  
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

**Отпечатано** в типографии  
Производственное дочернее унитарное предприятие  
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».  
Свидетельство о государственной регистрации  
издателя, изготовителя, распространителя  
печатных изданий  
№2/18 от 26.11.2013.  
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.  
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного  
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2019

© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2019

## Беларусь

## Украина

**Главный редактор**  
**Годовальников Геннадий Васильевич,**  
к.ф.н.

**Редакционная коллегия:**

Алексеев Н.А., к.ф.н.,  
Воронов Г.Г., к.м.н., доц.,  
Вариленко Л.Н., к.м.н., доц.,  
Гурина Н.С., д.б.н., проф.,  
Доста Н.И., к.м.н., доц.,  
Мушкина О.В., к.ф.н., доц.,  
Покачайло Л.И., к.ф.н.,  
Сосонкина В.Ф.,  
Сушинский В.Э., к.м.н., доц.,  
Повелица Э.А., к. м. н.,  
Шеряков А.А., к.ф.н.

**Редакционный совет:**

Барановская Т.В., к.м.н., доц.,  
Богуш Л.С., к.м.н.,  
Бузук Г.Н., д.м.н., проф.,  
Валуевич В.В., к.м.н., доц.,  
Гореньков В.Ф., д.ф.н., проф.,  
Давидовская Е.И., к.м.н., доц.,  
Захаренко А.Г., к.м.н., доц.,  
Карпов И.А., д.м.н., проф.,  
Козловский В.И., д.б. н., доц.,  
Лукьянов А.М., д.м.н., проф.,  
Макарина-Кибак Л.Э., д.м.н., доц.,  
Мрочек А.Г., академик НАН Беларуси, д.м.н., проф.,  
Руммо О.О., член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф.,  
Хапалюк А.В., д.м.н., проф.,  
Хишова О.М., д.ф.н., проф.,  
Шепелькевич А.П., д.м.н., проф.

**Главный редактор**  
**Давтян Лена Леоновна,**  
д.ф.н., проф.

**Председатель редакционной коллегии**

Гудзенко А.П., д.ф.н., проф.

**Редакционная коллегия:**

Альрахави Х., д.ф.н., проф. (Йемен),  
Белоклицкая Г.Ф., д.м.н., проф.,  
Бокхуа З., д.ф.н., д.м.н., проф. (Грузия),  
Борис Е.Н., д.м.н., проф.,  
Войтенко Г.Н., д.м.н., проф.,  
Гладух Е.В., д.ф.н., проф.,  
Гладышев В.В., д.ф.н., проф.,  
Громовик Б.П., д.ф.н., проф.,  
Грошовый Т.А., д.ф.н., проф.,  
Дашевский А.Н., д.ф.н., доц. (Германия),  
Искра Н.И., д.м.н., проф.,  
Кечин И.Л., д.м.н., проф.,  
Корытнюк Р.С., д.ф.н., проф.,  
Мусоев С.М., д.ф.н., проф. (Таджикистан),  
Нартов П.В., д.м.н., проф.,  
Немченко А.С., д.ф.н., проф.,  
Новиков В.П., д.х.н., проф.,  
Петюнин А.Г., к.м.н., доц.,  
Пономаренко Н.С., д.ф.н., проф.,  
Попович В.П., д.ф.н., доц.,  
Романенко И.В., д.м.н., проф.,  
Трохимчук В.В., д.ф.н., проф.,  
Черных В.П., д.ф.н., д.х.н., академик НАН Украины,  
Шаламай А.С., к.х.н.,  
Шматенко А.П., д.ф.н., проф.,  
Ярных Т.Г., д.ф.н., проф.

### Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базу данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO.

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Входит в Перечень изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов, Комитета по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (приказ председателя Комитета от 10 июля 2012 года №1082).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International Scientific Journal for Pharmacists and Doctors

# RECIPE

RECEPT

recipe.recipe.by

2019 Volume 22 Number 5

Founded in 1998

## Belarus

**The journal is registered**  
in the Ministry of information  
of the Republic of Belarus  
Registration certificate № 1220

**Founder:**  
UE "Professional Editions",  
LLC "Iskamed", JSC "Unipharm"

**Address of the editorial office:**  
220049, Minsk, Knorin str., 17.  
Phone: +375 (17) 322 16 78,  
e-mail: recipe@recipe.by

**Director** Evtushenko L.  
**Deputy editor-in-chief** Alekseyeva O.  
**Head of advertising and marketing** Koval M.  
**Technical editor** Nuzhyn D.

## Ukraine

**The journal is registered**  
at the State registry of Ukraine  
Registration certificate № 18183-6983P

**Founder:**  
UE "Professional Editions"

**Representative Office in Ukraine:**  
LLC "Professional Editions. Ukraine"  
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",  
office 201  
phone: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04  
e-mail: reklama\_id@ukr.net

### Subscription:

**Belarus:**  
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"  
individual index – 74929,  
departmental index – 749292.  
Index **74929** in the electronic catalogs  
Russian Federation: Informnauka LLC,  
MK-Periodica CJSC, Pressinform LLC;  
Ukraine: Pressa SE;  
Moldova: Posta Moldovei SE;  
Lithuania: Lietuvos pastas JSC;  
Germany: Kuschnerov EASTEUROBOOKS;  
Latvia: PKS Subscription Agency LLC;  
Bulgaria: INDEX

In Ukraine the subscription is made out through office  
LLC "Professional Edition. Ukraine"

The electronic version of the journal  
is available on recipe.recipe.by,  
on the Scientific electronic library elibrary.ru,  
in the East View database, in the electronic  
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address  
to the editorial office in Minsk  
and office in Kyiv

The frequency of journal is 1 time in 2 months.  
The price is not fixed

Sent for the press 29.11.2019.  
Circulation is 1500 copies  
Order №

Format 70x100 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, Litho

**Printed** in printing house

© "Recipe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written  
permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2019

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2019

## Belarus

### Editor-in-Chief

**Gennady V. Godovalnikov**

PhD (pharm.)

### Editorial Council:

Alekseev N., PhD (pharm.),  
Gavrilenko L., PhD (med.), M.D.,  
Gurina N., Dr.Sci. (biol.), Prof.,  
Dosta N., PhD (med.), M.D.,  
Mushkina O., PhD (pharm.), M.D.,  
Pokachaylo L., PhD (pharm.),  
Povelitsa E., PhD (med.),  
Sosonkina V.,  
Sheryakov A., PhD (pharm.),  
Sushinsky V., PhD (med.), M.D.,  
Voronov G., PhD (med.), M.D.

### Editorial Board:

Baranovskaya T., PhD (med.), M.D.,  
Bohush L., PhD (med.),  
Buzuk G., Dr.Sci. (med.), Prof.,  
Gorenkov V., Dr.Sci. (pharm.), Prof.,  
Davidovskaya E., PhD (med.), M.D.,  
Karpov I., Dr.Sci. (med.), Prof.,  
Kozlovski V., Dr.Sci. (biol.), M.D.,  
Khapaliuk A., Dr.Sci. (med.), Prof.,  
Khishova O., Dr.Sci. (pharm.), Prof.,  
Lukiyarov A., Dr.Sci. (med.), Prof.,  
Makaryna-Kibak L., Dr.Sci., M.D.,  
Mrochek A., akkad. of NAS of Belarus,  
Dr.Sci. (med.), Prof.,  
Shepelkevich A., Dr.Sci. (med.), Prof.,  
Rummo O., fellow of NAS of Belarus,  
Dr.Sci. (med.), Prof.,  
Valuyevich V. PhD (med.), M.D.,  
Zakharenko A., PhD (med.), M.D.

## Ukraine

### Editor-in-Chief

**Lena L. Davtyan**

Prof., Dr.Sci. (pharm.)

### Chairman of the Editorial Council

Gudzenko A., Prof., Dr.Sci. (pharm.)

### Editorial Council:

Alrahawi K., Prof., PhD (Yemen),  
Biloklytska H., Prof., Full Doctor,  
Bokhua Z., Prof., M.D., PhD (Georgia),  
Borys O., Prof., Full Doctor,  
Chernykh V., Dr.Sci. (pharm., chem.), Akkad. NAS  
of Ukraine,  
Dashevskiy A., Assoc. Prof., Dr.Sci. (pharm.) (Germany),  
Gladishev V., Prof., Dr.Sci. (pharm.),  
Gladukh I., Prof., Dr.Sci. (pharm.),  
Gromovik B., Prof., Dr.Sci. (pharm.),  
Groshoviy T., Prof., Dr.Sci. (pharm.),  
Iskra N., Prof., Full Doctor,  
Kechin I., Prof., Full Doctor,  
Korytniuk R., Prof., Dr.Sci. (pharm.),  
Musoev S., Prof., Dr.Sci. (pharm.) (Tajikistan),  
Nartov P., Prof., Full Doctor,  
Nemchenko A., Prof., Dr.Sci. (pharm.),  
Novikov V., Prof., Dr.Sci. (chem.),  
Petyunin O., Assoc. Prof., M.D.,  
Ponomarenko M., Prof., Dr.Sci. (pharm.),  
Popovich V., Assoc. Prof., Dr.Sci. (pharm.),  
Romanenko I., Prof., Full Doctor,  
Shalamay A., PhD (chem.),  
Shmatenko O., Prof., Dr.Sci. (pharm.),  
Trokhymchuk V., Prof., Dr.Sci. (pharm.),  
Voitenko G., Prof., Full Doctor,  
Yarnikh T., Prof., Dr.Sci. (pharm.)

### Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the database of Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO.

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

Included in the list of publications recommended for publication of the main scientific results of the Committee on the Control of Education and Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (order of the Chairman of the Committee dated July 10, 2012 №1082).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Дорогие читатели!

Фармация – это область быстрых изменений с постоянным внедрением новых методик, новых препаратов и появлением новых сведений о традиционных лекарственных средствах. Все работники здравоохранения, включая фармацевтов, постоянно сталкиваются с новой информацией, которую им нужно анализировать, ассимилировать и использовать в улучшении их практической деятельности.

Журнал «Рецепт» вышел на новый, более высокий уровень, что является значительным шагом в развитии фармацевтической и медицинской науки, способствует обмену мнениями между молодыми и опытными учеными различных стран, поддерживает связь между наукой и практикой.

Уверен, что научные статьи на страницах журнала послужат для всех специалистов отправной точкой устремленности в мир богатой и интереснейшей науки.

Хочу пожелать всем научным работникам, фармацевтам, фармакологам, специалистам-практикам успехов в достижении новых высот в фармацевтической, медицинской и научной деятельности, профессионального роста и неугасаемого творческого потенциала, который необходим для решения сложных актуальных проблем современной науки и практики.

Профессор кафедры технологий  
фармацевтических препаратов  
Национального фармацевтического университета,  
доктор фармацевтических наук  
Е.В. Глух



**Оригинальные исследования**

Дериватографические исследования L-триптофана, тиотриазолина и смеси L-триптофана с тиотриазолином  
*Кучеренко Л.И., Мазур И.А., Борсук С.А., Хромылева О.В., Нищенко Г.Р.* ..... 682

Доклиническое исследование острой токсичности новогаленового фитокомплекса побегов *Ledum palustre*  
*Толмачева К.С., Киреев И.В., Цеменко К.В., Кошевой О.Н.* ..... 688

Дорипенем в практике антибактериальной терапии пациентов с жизнеугрожающими инфекциями  
*Самсон А.А., Кузьмин Ю.В.* ..... 695

Военно-фармацевтическая логистика: инновационная научная парадигма в системе медицинского обеспечения Вооруженных Сил Украины  
*Белоус М.В., Шматенко А.П., Галан А.В., Прокопец С.В.* ..... 703

Анализ затрат на здравоохранение в странах мира  
*Шаповалов В.В., Шаповалова В.А., Андреева В.В., Шаповалов В.В.* ..... 712

Изучение влияния концентрации поверхностно-активных веществ на антиоксидантную активность суппозиторий с маслом клюквы  
*Олийник И.М., Федоровская М.И., Лисянская А.П., Гладышева С.А.* ..... 720

**Обзоры и лекции**

Противовирусные лекарственные средства как основной аспект фармацевтической помощи при заболеваниях, вызванных острыми респираторными вирусными инфекциями и вирусом гриппа  
*Кириллюк А.А., Петрище Т.Л.* ..... 727

Влияние альфа-липоевой кислоты на метаболизм глюкозы, маркеры воспаления и липидный спектр крови  
*Якубова Л.В.* ..... 744

Применение антиоксидантов при острой ишемии. Обзор литературы  
*Зыблев С.Л.* ..... 752

Современные аспекты диагностики и лечения обострений хронической обструктивной болезни легких  
*Лаптева И.М., Сушинский В.Э.* ..... 761

Острые респираторные инфекции: профилактика и лечение  
*Яцкевич Е.С., Буцель А.Ч., Максименя Г.Г.* ..... 767

**Современная аптека**

Исследование педагогических форм и методов обучения на циклах повышения квалификации специалистов фармации как способа повышения их профессиональной адаптации  
*Толочко В.М., Артюх Т.А., Заричковская М.В.* ..... 783

**Практическая фармация**

Мягкие лекарственные формы (продолжение) ..... 793

### Original Researches

Derivatographic Studies of L-tryptophan, Thiotriazoline and L-tryptophan and Thiotriazoline Mixture  
*Kucherenko L., Mazur I., Borsuk S., Khromylova O., Nimenko G.* ..... 682

Preclinical Study of Acute Toxicity of the Neogalenical Phytocomplex from *Ledum Palustre* Shoots  
*Tolmachova K., Kireyev I., Tsemenko K., Koshovyi O.* ..... 688

Doripenem in Antibacterial Therapy of Patients with Life-Threatening Infections  
*Samson A., Kuzmin Y.* ..... 695

Military Pharmaceutical Logistics: Innovative Scientific Paradigm in the System of Medical Support of the Armed Forces of Ukraine  
*Bilous M., Shmatenko O., Galan O., Prokopets S.* ..... 703

Analysis of Healthcare Expenditures in Countries of the World  
*Shapovalov V., Shapovalova V., Andrieieva V., Shapovalov V.* ..... 712

Study of Influence of Surfactant Content on Antioxidant Activity of the Suppositories with Cranberry Oil  
*Oliyynyk I., Fedorovska M., Lisianskaia A., Gladysheva S.* ..... 720

### Reviews and Lectures

Antiviral Medicines as a Major Aspect of Pharmaceutical Care for Diseases Caused by Acute Respiratory Viral Infections and Influenza Virus  
*Kirilyuk A., Petrishche T.* ..... 727

The Effect of Alpha Lipoic Acid on Glucose Metabolism, Markers of Inflammation and Blood Lipids  
*Yakubova L.* ..... 744

Use of Antioxidants in Acute Ischemia. Literature Review  
*Zyblev S.* ..... 752

Modern Aspects of Diagnostics and Treatment of Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease  
*Lapteva I., Sushynski V.* ..... 761

Acute Respiratory Viral Infections: Prevention and Treatment  
*Yatskevich E., Butsel H., Maksimenya G.* ..... 767

### Modern Drugstore

Research of Pedagogical Teaching Forms and Methods on Cycles of Improving the Pharmacy Specialists Qualification as a Way of Improving their Professional Adaptation  
*Tolochko V., Artiukh T., Zarichkova M.* ..... 783

### Practical Pharmacy

Soft Dosage Forms (Extension) ..... 793

Tolmachova K., Kireyev I., Tsemenko K., Koshovyi O.  
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Толмачева К.С., Киреев И.В., Цеменко К.В., Кошевой О.Н.  
Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

## Preclinical Study of Acute Toxicity of the Neogalenical Phytocomplex from *Ledum palustre* Shoots

Доклиническое исследование острой токсичности  
новогаленового фитокомплекса побегов *Ledum palustre*

---

### Abstract

---

The article presents the results of studying the acute toxicity of the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots. The experiment was performed on mice of both sexes receiving the drug studied intragastrically in the dose of 5000 mg/kg of the animal's body weight using a metal probe.

The introduction of the substance did not lead to the death of animals. No pronounced intoxication was also registered: the general condition and other vital indicators were satisfactory in laboratory animals; they did not differ from those in animals of the control group.

During the experiment the dynamics of the body weight of mice (on day 1, 3, 7 and 14 of the experiment) was studied. It was found that the dynamics of the body weight in all groups of animals was within the physiological norm. On day 14, the animals were euthanized by cervical dislocation under ether anesthesia, and an autopsy was performed to weigh the internal organs in order to calculate the mass coefficients. The macroscopic study of internal organs of mice showed no toxic action of the phytocomplex from *Ledum palustre* shoots. The internal organs were without signs of lesion and inflammation. No visible changes were found between the experimental and control groups by size, color, consistency and location of internal organs. There was no significant difference between the groups, both empirically and by the mass coefficient.

According to the results of our study, a single intragastric introduction of the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots in the dose of 5000 mg/kg does not affect the weight gain, the indicators of the functional state of laboratory animals, as well as the relative weight of internal organs, and it indicates the absence of toxicity of the phytocomplex studied; therefore, it can be referred to the VI class of toxicity – a low-toxic substance.

The results obtained indicate that the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots is a safe and promising product for further preclinical studies.

**Keywords:** acute toxicity, *Ledum palustre* shoots.

---

### Резюме

---

В статье приведены результаты исследования острой токсичности новогаленового фитокомплекса побегов *Ledum palustre*. Эксперимент проводили на мышах обоих полов, которым вводили исследуемое средство в дозе 5000 мг/кг массы тела животного внутрижелудочно металлическим зондом.



Введение вещества не приводило к гибели животных. Также не зарегистрировано выраженной интоксикации: общее состояние и другие жизненные показатели лабораторных животных были удовлетворительными и не отличались от показателей у животных контрольной группы. В период эксперимента проводили исследования динамики массы тела мышей (на 1, 3, 7 и 14-й дни эксперимента). Установили, что динамика массы тела мышей во всех группах животных находилась в пределах физиологической нормы. На 14-й день провели забой животных путем дислокации шейных позвонков под эфирным наркозом и провели вскрытие с целью взвешивания внутренних органов для расчета массовых коэффициентов. Макроскопическое исследование внутренних органов мышей подтвердило отсутствие токсического действия новогаленового фитоконплекса побегов *Ledum palustre*. Внутренние органы были без признаков поражения и воспаления. Не обнаружено видимых изменений между группами-опыт и группами-контроль по размеру, цвету, консистенции и расположению внутренних органов. Не выявлено и существенной разницы между группами как эмпирически, так и по массовому коэффициенту. По результатам исследования однократное внутрижелудочное введение новогаленового фитоконплекса побегов *Ledum palustre* в дозе 5000 мг/кг не влияет на прирост массы тела, показатели функционального состояния лабораторных животных, а также относительную массу внутренних органов, что свидетельствует об отсутствии токсичности исследуемого фитоконплекса, что позволяет отнести заявленное средство к VI классу токсичности – малотоксичное вещество. Полученные результаты исследований указывают на то, что новогаленовый фитоконплекс побегов *Ledum palustre* является безопасным и перспективным средством для дальнейшего доклинического изучения.

**Ключевые слова:** острая токсичность, побеги Багульника болотного.

## ■ INTRODUCTION

Today, pharmacologists around the world are interested in finding new drugs with minimal side effects on the body. In this respect, herbal medicines are promising. Therefore, the current problem of medicine and pharmacy is the search and creation of drugs of plant origin. Modern trends in the development of herbal medicine are aimed at creation of neogalenical drugs purified from ballast substances. Due to this feature there is an increase in efficiency and stability of neogalenical drugs, while side effects disappear [1].

We have chosen a medicinal plant – *Ledum palustre* – from the Ericacea family [2]. According to the literature data, this plant has long been used in folk medicine as an antitussive agent, and *Ledum palustre* shoots have the antispasmodic, diuretic, diaphoretic, disinfecting, hypotonic, soothing, and anti-inflammatory effect [3–5].

Since *Ledum palustre* refers to medicines of natural origin and has a complex chemical composition, the toxic effect of the plant on the body is possible. In addition, there is evidence in the literature that an overdose can cause excitement, and in severe cases – there is suppression of the central nervous system [6].

## ■ MATERIALS AND METHODS

The neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots has been developed by the researchers of Pharmacognosy Department of the National University of Pharmacy (NUPh) under the supervision of professor Koshovyi O.M.

It is known that the study of acute toxicity is the first stage of any preclinical study of new drugs of both synthetic and plant origin. Experimental determination of acute toxicity gives the opportunity to assess the level of drug safety, determine the class of toxicity, estimate the condition of the internal organs after administration of the drug studied [7, 8].

The aim of our research was to study acute toxicity of the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots.

The object of the study is the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots obtained by extraction of shoots of this plant with 50% alcohol.

The neogalenical drug is a substance of a light brown color, which contains the following components in its composition: amino acids – 0.31%; hydroxycinnamic acids – 1.78%, with the highest content of chlorogenic acid – 8790.32 mg/kg; flavonoids – 12.34%, with the highest content of (+)-D-catechin – 30203.17 mg/kg, (-)-epicatechin – 34852.49 mg/kg and rutin – 9613.77 mg/kg; polyphenolic compounds – 13.47%; carboxylic acids – 2.96%, with such predominant acids as levulinic – 9624.89 mg/kg, malic – 4478.13 mg/kg and citric – 8461.96 mg/kg; terpene compounds – 1.33%, with the dominant ledol – 972.14 mg/kg, korimbolon – 617.92 mg/kg and p-cymene – 404.42 mg/kg.

The experimental study of acute toxicity of the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots was performed on 24 outbred mice of both sexes weighing  $20 \pm 2$  g in a single intragastric (i/g) introduction using a metal probe. The route of administration of the drug was chosen according to the guidelines, which limited drugs of natural origin to one method of administration – per os [9]. At first, laboratory animals were divided into 4 groups, each consisted of 6 animals: group 1: i/g introduction of distilled water to males; group 2: i/g introduction of the phytocomplex to males; control group 3: i/g introduction of distilled water to females; control group 4: i/g introduction of the phytocomplex to females.

During the work with laboratory animals we adhered to the generally accepted ethical standards corresponding to the rules accepted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes [10].

In accordance with the guidelines when choosing doses for intragastric administration the limiting indicator while determining  $LD_{50}$  is the maximum dose of the VI class of toxicity (low-toxic substances) – 5000 mg/kg. If under these conditions when introducing the specified dose to animals their death does not occur, the administration of a higher dose is not advisable [8, 11].

Therefore, to study acute toxicity of the neogalenical phytocomplex the dose of 5000 mg/kg was selected, it was administered once intragastrically in the volume of 1 ml to male and female mice. Distilled water was given to control animals. During the experiment the animals were kept on the corresponding diet in the vivarium of the Central Research Laboratory of the National University of Pharmacy certified by the State Enterprise "The State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine" as a center for research on experimental pharmacology according to standard sanitary norms [12]. After administration of the drug the animals were observed for 14 days, and their general condition, mortality, the body weight dynamics (on days 3, 7 and 14) were assessed. After the completion of the experiment mice were sacrificed by dislocation of the cervical vertebrae under ether anesthesia,

and the macroscopic examination of internal organs was performed, their mass was determined. It allowed to calculate the integral index – the mass coefficient of internal organs [13, 14].

Processing of the experimental data was performed by the methods of mathematical statistics using applied software Statistica 6.0 and MS Excel 7.0 [15].

## ■ RESULTS AND DISCUSSION

During the experimental study, it was found that the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots was a low-toxic substance since there were no signs of intoxication and cases of mortality in animals when introducing an intragastric dose of 5000 mg/kg (table 1).

In the first hours after the introduction of the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots studied the expressed phenomena of intoxication of laboratory animals were not registered. The general condition and behavior of mice corresponded to the physiological norm and did not differ from animals of the control group: animals freely moved around the cage; normally reacted to light and sound stimuli; coordination and activity of movements remained in norm; in addition, disorders of breath or convulsions were not observed; acts of defecation and urination remained

**Table 1**  
**Mortality rates of mice when studying acute toxicity of the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots after a single intragastric introduction**

Group of animals	Dose of substances, mg/kg	Number of dead animals / number of animals in the group
Control group 1: i/g introduction of distilled water to males		0/6
Group 2: i/g introduction of the phytocomplex to males	5000	0/6
Control group 3: i/g introduction of distilled water to females		0/6
Group 4: i/g introduction of the phytocomplex to females	5000	0/6

**Table 2**  
**Dynamics of the body weight of mice of both sexes in a single intragastric introduction of the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots (M±m; n=20)**

Group	Initial data, g	3 days, g	7 days, g	14 days, g
<b>Males</b>				
Control group 1: i/g introduction of distilled water to males	20.00±0.02	20.10±0.03	20.44±0.18	20.71±0.39
Group 2: i/g introduction of the phytocomplex to males	19.10±0.68*	19.21±0.69*	19.59±0.65*	19.79±0.57*
<b>Females</b>				
Control group 3: i/g introduction of distilled water to females	19.95±0.06	20.11±0.09	20.25±0.09	20.53±0.10
Group 4: i/g introduction of the phytocomplex to females	20.64±0.52*	20.77±0.54*	20.96±0.53*	21.21±0.58

Note: \* deviation of the indicator is reliable in relation to the initial data,  $p \leq 0.05$ .

unchanged. On the following day, and for 14 days, the animals, as on the day of the experiment, had a neat appearance, were active, the amount of water and food consumption in the experimental groups did not differ from the control group, urination and defecation processes were normal.

To assess the toxic effect of the neogalenical drug on the animal's body the changes of the body weight were studied. It was determined that the dynamics of the body weight of mice of both sexes receiving the drug studied was within the physiological norm and did not differ by indicators from control groups of experimental animals (table 2).

Therefore, no negative impact on the weight gain of animals was found.

When studying toxicological characteristics of the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots after euthanasia of mice by cervical dislocation under ether anesthesia on day 14 of the study the patomorphological examination of the abdominal and thoracic cavity, and the urinary system (kidney) was conducted. In the macroscopic study of the organs of laboratory animals it was found that the phytocomplex did not cause visible deviations from the physiological norm. The autopsy revealed no pathological changes in the internal organs of the thoracic and abdominal cavities and kidneys. All organs had the right anatomical location, the usual color and consistence. In the organs there were no signs of inflammation, circulatory disorders and trophism, mucous membranes at the time of examination were of the usual color with inherent relief without signs of swelling, erosion and inflammation. The relative weight of internal organs of mice administered the drug studied was not statistically different by the indicators between the control groups (table 3). Mass coefficients (MC) were calculated using the formula:

$$MC = m_{organ} / M_{animal} \times 100\%.$$

**Table 3**  
**Mass coefficients of internal organs of mice (M±m) after a single intragastric introduction of the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots**

Group	Organ					
	Heart	Kidney (right)	Kidney (left)	Spleen	Liver	Lungs
Control group 1: i/g introduction of distilled water to males	0.38±0.0007	0.67±0.0009	0.65±0.0019	1.23±0.0019	6.96±0.010	1.17±0.0074
Group 2: i/g introduction of the phytocomplex to males	0.42±0.0004	0.68±0.0007	0.67±0.0009	0.93±0.0019	9.72±0.0104	0.85±0.0074
Control group 3: i/g introduction of distilled water to females	0.37±0.0009	0.47±0.0007	0.48±0.0006	0.71±0.0007	6.82±0.0057	0.62±0.0002
Group 4: i/g introduction of the phytocomplex to females	0.44±0.0004	0.61±0.0003	0.61±0.0003	0.54±0.0010	6.03±0.0035	0.73±0.0014

Thus, a single intragastric introduction of the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots in the dose of 5000 mg/kg does not lead to the death of mice, does not affect the body weight gain, integrative indicators of the functional state of laboratory animals, as well as the relative weight of internal organs, and it indicates the absence of significant toxic effects of the drug studied.

## ■ CONCLUSIONS

1. The acute toxicity of the neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots in intragastric introduction in the dose of 5000 mg/kg has been studied.
2. The toxicity class of the neogalenical phytocomplex has been determined. According to the toxicological classification by Sydorov, the drug belongs to the VI class of toxicity and is a low-toxic substance [11].
3. The analysis of internal organs has shown that all indicators are within the physiological norm. It allows us to consider that the neogalenical drug from *Ledum palustre* shoots has no negative effect on internal organs.

**Authors have no conflict of interests to declare.**

## ■ REFERENCES

1. *Farmaceutichna enciklopediya*. Available at: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1263/novogalenovi-preparati>.
2. Ivanova T.N., Putinceva L.F. (1993) *Lesnaya kladovaya* [Forest pantry]. Priokskoe kn. izd-vo, Tula, 351 p. (in Russian)
3. Jordanov D. (1970) *Fitoterapiya* [Phytotherapy]. Sofiya, 344 p. (in Russian)
4. Pastushenkov L.V., Pastushenkov A.L., Pastushenkov V.A. (1990) *Lekarstvennye rastenij: Ispol'zovanie v narodnoj medicene i bytu* [Medicinal plants: The use in traditional medicine and everyday life]. Lenizdat, 384 p. (in Russian)
5. Belousov M.V. (2006) *Farmakologicheskie svojstva Ledum Palustre (Ericaceae) iz Tomskoj oblasti* [Pharmacological properties of *Ledum Palustre* (Ericaceae) in the Tomsk region]. *Rastitel'nye resursy*, vol. 42, pp. 130–140.
6. Belousov M.V. (1998) *Novye farmakologicheskie svojstva syr'ya Ledum palustre flory Sibiri i vozmozhnosti ego kompleksnogo ispol'zovaniya* [New pharmacological properties of raw materials from *Ledum palustre* of Siberian flora and the opportunities of its complex use]. *Rastitel'nye resursy*, vol. 34, pp. 74–82.
7. Kukes V.G., Buloev V.M., Kolhir V.K. (2005) *Metodicheskie ukazaniya po doklinicheskomu izucheniyu novyh preparatov, razrabatyvaemyh iz prirodnogo syr'ya. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyh farmakologicheskikh veshchestv* [Guidelines for the preclinical study of new drugs developed from natural raw materials], 348 p. (in Russian)
8. Stefanov A.V. (2002) *Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennyh sredstv* [Preclinical studies of drugs]. *Avicenna*, pp. 73–209. (in Russian)
9. Mironov A.N. (2012) *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv* [Preclinical drug study guideline]. *Grif i K*, vol. 1, pp. 13–39.
10. (1986) *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe*. Strasbourg, 52 p.

11. Sidorov K.K. (1973) *O klassifikacii toksichnosti yadov pri parenteral'nyh sposobah. Toksikologiya novyh promyshlennyh himicheskikh veshchestv* [On the classification of toxicity of poisons with parenteral methods]. *Medicina*, no 13, pp. 47–51. (in Russian)
12. (2011) *Guide for the care and use of laboratory animals*. Washington: The National Academies Press, 246 p.
13. Reznikov O.G. (2003) Zagal'ni etichni principi eksperimentiv na tvarinah [General ethical principles of experiments on animals]. *Endokrinoliya*, vol. 8, no 1, pp. 142–145.
14. Nikiforuk A.Ya., Fira L.S., Lihac'kij P.G. (2018) Eksperimental'ne obgruntuvannya bezpechnosti gustogo ekstraktu zi shpinatu gorodn'ogo [Experimental justification for the safety of thick extract from garden spinach]. *Ukrain'skij biofarmaceutichnij zhurnal*, no 3 (56), pp. 16–21. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.180>
15. Rebrova O.Yu. (2006) *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm Statistica* [Statistical analysis of medical data. Application of software package Statistics]. *Media Sfera*, 312 p. (in Russian)

---

Received/Поступила: 31.07.2019

Contacts/Контакты: [tolmacheva.karina.91@gmail.com](mailto:tolmacheva.karina.91@gmail.com)