

УДК 616.092.9

В. В. Бабієнко, І. В. Сахарова, В. Ю. Левковська

ОЦІНКА БІОТРАНСФОРМАЦІЇ АМІНОМЕТИЛІЗОНОНІЛФЕНОЛУ ТА ЙОГО ОКСІЕТИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ ПРИ ПІДГОСТРОМУ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ ЩУРАМ

Мета дослідження — оцінити у підгострому експерименті вплив амінометилізононілфенолу та його оксіетильованих похідних з числом оксіетильованих груп 4, 12 дозою 1/100 LD₅₀ на показники мікросомального окиснення у печінці щурів.

Доведено, що досліджувані хімічні речовини дозою 1/10 LD₅₀ піддаються в організмі щурів біотрансформації, дозою 1/100 LD₅₀ на 30-ту добу введення щурам викликають підвищення активності мікросомального окиснення у гепатоцитах. Такі зміни є захисно-приспосувальною реакцією організму на надходження чужорідних хімічних речовин, пов'язаною як з посиленням процесів їх біотрансформації, так і процесів генерації вільних радикалів і продуктів ПОЛ. Виявлено, що АМІНФ та його оксіетильовані похідні дозою 1/100 LD₅₀ наприкінці підгострого експерименту сприяють підвищенню неферментативного залізо-аскорбат-залежного (у середньому в 3,5 рази) та ферментативного НАДФН-залежного (у 2,4 рази) ПОЛ у мікросомах печінки щурів, що сприяє розвитку окиснювального стресу.

Ключові слова: амінометилізононілфенол, оксіетильовані похідні, підгостре пероральне введення, біотрансформація.

UDC 616.092.9

V. V. Babiyenko, I. V. Sakharova, V. Yu. Levkovska

ESTIMATION OF BIOTRANSFORMATION OF AMINOMETHYLIZONONILFENOL AND ITS HYDROXYETHYL DERIVATIVES AT SUBACUTE PERORAL INTRODUCTION TO RATS

A research aim was to estimate in a subacute experiment influence of aminomethylisononilfenol and its hydroxyethyl derivatives with the number of oxygen groups 4, 12 in a dose 1/100 LD₅₀ on the indexes of microsome oxidization in the liver of rats.

It is well-proven that the investigated chemicals in a dose 1/10 LD₅₀ yield biotransformation in the organism of rats in a dose of 1/100 LD₅₀ on the 30th day of introduction to the rats cause the increase of activity of microsome oxidization in hepatocytes. Such changes are the protective reaction of organism to foreign chemicals. It is educed that AMINF and its hydroxyethyl derivatives in a dose 1/100 LD₅₀ at the end of subacute experiment assist the increase of no-enzyme iron-ascorbic-dependent (on the average 3.5 times) and fermentation NADPH-dependent (2.4 times) LPO in microsoma of liver of rats, that assists to development of oxidizing stress.

Key words: aminomethylisononilfenol, hydroxyethyl derivatives, subacute peroral introduction, biotransformation.

УДК 615.332:582.951.4

Ю. О. Бойко, канд. біол. наук, доц.,

О. А. Шандра, д-р мед. наук, проф.,

І. А. Бойко, канд. хім. наук,

Н. С. Фізор, канд. фарм. наук, доц.,

Н. А. Сушук, канд. фарм. наук, доц.,

В. С. Беглая,

М. С. Образенко

ФІТОХІМІЧНИЙ СКЛАД І ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ РІДКОГО ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ *CAPSICUM ANNUUM L.*

Одеський національний медичний університет

Вступ

З можливих напрямів пошуку нових речовин із протизапальною активністю перспективним є дослідження сполук рослинного походження, яким притаманні численні біологічні та фармакологічні ефекти, у тому числі й протизапальні [1; 2]. Як джерело протизапальних речовин увагу дослідників привертають плоди *Capsicum annuum L.* (перець одолітній) [3]. Найбільш цікавими біологічно активними компонентами плодів перцю однолітнього є капсаїциноїди [4] та каротиноїди [5]. Капсаїциноїди за своєю хімічною будовою належать до алкалоїдів і мають зне-

болювальну [6], антиканцерогенну дію [7], позитивно впливають на обмін ліпідів [8], захищають кардіоваскулярну та гастроінтестинальну системи [9]. Каротиноїди, у свою чергу, є потужними антиоксидантами, які сприяють нормалізації обмінних процесів під час запалення [5]. Коливання вмісту капсаїциноїдів і каротиноїдів залежно від сорту, рівня стиглості, умов вирощування й зберігання роблять необхідним процес стандартизації плодів різних сортів перцю однолітнього перед можливим застосуванням як лікарської сировини.

Метою цієї роботи було дослідження вмісту капсаїциноїдів і каротиноїдів у плодах *Capsicum*

annuum L. найбільш поширених на території України сортів і вивчення протизапальних властивостей екстрактів на їх основі.

Матеріали та методи дослідження

Як рослинна сировина були використані стиглі плоди *Capsicum annuum* L. урожаю 2016 р. чотирьох сортів: Український гіркий, Харківський гіркий, Астраханський, Харуз. Весь рослинний матеріал був отриманий з приватного фермерського господарства, де він вирощувався з сортового насінного матеріалу.

Перед початком аналізу плоди висушувалися при температурі 55 °С до постійної маси, після чого поділялися на три складові частини — плододу м'якоть, насіння та плаценту. Плодоніжки та чашечки видаляли. Отримані рослинні тканини подрібнювали.

Екстрагування капсаїциноїдів з тканинних гомогенатів проводили в апараті Сокслета. Для визначення кількості капсаїциноїдів заздалегідь відомо кількість етанольних екстрактів випарювали на роторному випарнику досуха, після чого сухий залишок розчиняли у 5 мл хлороформ-метанольної суміші (1 : 1). Аліквоту отриманого розчину наносили на хроматографічні пластинки Сорбфіл «аналітичні» типу ПТСХ-АФ-А. Розділення здійснювали у системі абсолютний метанол : оцтова кислота (49 : 1). З ділянки пластинки, що містила «пляму» капсаїцину та дигідрокапсаїцину ($R_f=0,8$ і $R_f=0,6$ відповідно, визначалися заздалегідь), видаляли адсорбуючий шар і переносили у пробірки, що містили 3 мл 0,05 М боратного буферу, рН=9,4 і 0,5 мл насиченого водного розчину 2,6-дихлор-4-хлориміду. Отриману суміш інтенсивно збовтували та залишали на 30 хв у темному місці для розвинення забарвлення. Наступне кількісне визначення капсаїцину та дигідрокапсаїцину проводили на фотоколориметрі КФК-3 при довжині хвилі 600 нм. Концентрацію капсаїциноїдів вираховували за допомогою калібрувальних кривих [10].

Екстрагування та кількісне визначення каротиноїдів проводили тільки у плодовій м'якоті. Для цього 25 г гомогенату плодової м'якоті заливали 500 мл охолодженого ацетону (5 °С) на кілька хвилин. Отриманий екстракт фільтрували під вакуумним насосом крізь паперові фільтри № 4. Фільтрат переносили у ділильну лійку, що містила петролейний ефір (суміш гептану з гексаном — 1 : 1) та воду. Змішування проводили без струшування, після чого водну фазу видаляли. Суміш, що залишилася, кілька разів промивали дистильованою водою, після чого залишки води видаляли за допомогою безводного сульфату натрію. У подальшому розчин зберігали в герметично зачиненому посуді, у темному місці, при температурі ≤ 5 °С.

Визначення концентрації каротиноїдів різних фракцій проводили таким чином. Точно відому

кількість розчину каротиноїдів у петролейному ефірі концентрували на роторному випарнику до моменту отримання маслянистого залишку, який розчиняли в ацетоні. Після чого проводили вимірювання оптичної щільності при довжині світлової хвилі 472 та 508 нм на фотоколориметрі КФК-3. Концентрація каротиноїдів жовтої та червоної фракцій розраховувалася за такими формулами:

$$C_{\text{червона фракція}}, \text{ МКГ/МЛ} = \frac{21\,444 \times A_{508} - 403,3 \times A_{472}}{270,9},$$

$$C_{\text{жовта фракція}}, \text{ МКГ/МЛ} = \frac{1724,3 \times A_{472} - 2450 \times A_{508}}{270,9},$$

де A_{508} і A_{472} — оптична щільність розчинів для відповідних довжин хвиль [5].

Визначення протизапальних властивостей спиртового екстракту плодів *Capsicum annuum* L. проводили на білих молодих щурах-самцях лінії Wistar, які утримувалися у стандартних умовах віварію з вільним доступом до їжі та води. Усі дослідження відповідали правилам «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) і принципам Національного конгресу України з біоетики (Київ, 2001).

Запальну реакцію викликали введенням 0,2 мл 0,2% розчину карагінану під плантарний апоневроз правої кінцівки. Для лікування запальну ділянку кінцівки занурювали у спиртовий екстракт плодів *Capsicum annuum* L. сорту Український гіркий на 20 хв, один раз на добу. Лікування починали на наступну добу після індукування запалення та проводили до моменту зникнення зовнішніх проявів запального процесу. Терапевтичний протокол для тварин контрольної групи був аналогічним дослідній, але як лікарський препарат був використаний етиловий спирт. Терапевтичну ефективність застосованого лікування оцінювали за динамікою змін морфологічних ознак запалення — об'єму та товщини запального набряку. Об'єм набряку вимірювали за допомогою цифрового плетизмометра 37140, Ugo Basile (Китай), товщину набряку — електронним штангенциркулем УТ-7201, УАТО (Польща) [11].

Статистична обробка виконувалася з визначенням середніх вірогідних інтервалів.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані щодо кількісного вмісту капсаїциноїдів і каротиноїдів у різних частинах плодів *Capsicum annuum* L. українських сортів подані у табл. 1 та 2.

Загальний вміст капсаїцину та дигідрокапсаїцину становив 389 мг/100 г для сорту Український гіркий, 282 мг/100 г для сорту Харківсь-

кий гіркий, 403 мг/100 г для сорту Астраханський та 243 мг/100 г для сорту Харуз. Відсотковий вміст капсаїцину коливався від 60 до 80 %, дигідрокапсаїцину — від 15 до 30 %. Найбільша кількість капсаїциноїдів була у плаценті, найменша — у насінні. Найвищий вміст каротиноїдів визначений у плодах сорту Харуз, найнижчий — у плодах сорту Астраханський. Переважна каротиноїдна фракція — червона, у середньому вміст каротиноїдів червоної фракції удвічі перевищує вміст каротиноїдів жовтої фракції.

Динаміка змін товщини й об'єму карагінан-індукованого набряку при лікуванні спиртовими екстрактами плодів *Capsicum annuum* L. сорту Український гіркий наведена на рис. 1.

Найбільш виражені набрякові явища спостерігаються на першу добу після індукування запалення для дослідної та на першу-другу добу для контрольної групи тварин. Об'єм і товщина

кінцівки у ділянці введення флогогену за умов експерименту збільшується приблизно вдвічі. При застосуванні як терапевтичного агента спиртового екстракту *Capsicum annuum* L. спостерігалось суттєве зменшення запального набряку (23–25 %) вже після першої доби лікування. На сьому добу після індукування запалення, лікування перцевим екстрактом приводило до зникнення набрякових явищ; при пальпації не виявлялася больова реакція, а також спостерігалось відновлення функціональної активності (тварини вільно спиралися на ушкоджену кінцівку). На відміну від цього, у контрольній групі тварин об'єм і ширина запальної ділянки перевищували показники у інтактних тварин на 28–32 %.

Зважаючи на те, що капсаїцин і дигідрокапсаїцин — капсаїциноїди, масова частка яких, зазвичай, перевищує 90 % у капсаїциноїдному складі плодів перцю [12], визначення їх сумарної кількості дозволяє зробити досить точне припу-

Таблиця 1

Вміст капсаїцину та дигідрокапсаїцину в плодах перцю однолітнього різних сортів, мг/100 г свіжих плодів (у перерахунку зі значень для висушеної тканини)

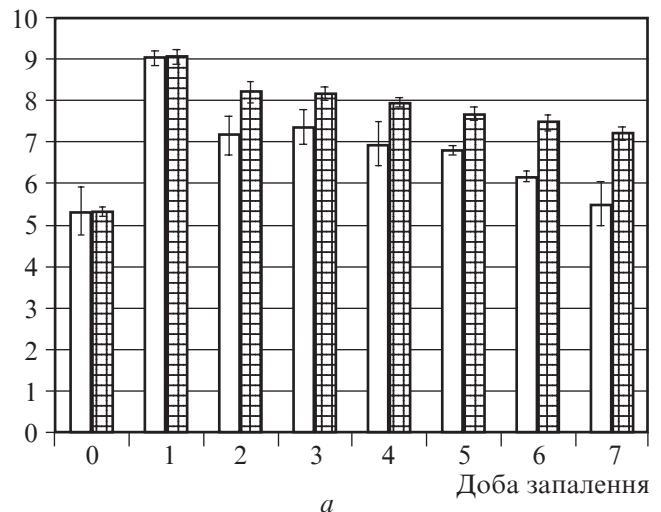
Частина плода	Сорт			
	Український гіркий	Харківський гіркий	Астраханський	Харуз
Вміст капсаїцину				
Плодова м'якоть	51	41	110	56
Насіння	50	28	24	47
Плацента	220	150	160	79
Вміст дигідрокапсаїцину				
Плодова м'якоть	10	12	37	26
Насіння	10	9	10	23
Плацента	48	42	62	12

Таблиця 2

Вміст червоної та жовтої фракцій каротиноїдів у плодах перцю однолітнього різних сортів (у перерахунку зі значень для висушеної тканини)

Показник	Сорт			
	Український гіркий	Харківський гіркий	Астраханський	Харуз
Загальний вміст каротиноїдів, мг/1 г плодової м'якоти	2150	2012	1769	2234
Червона фракція, %	70,5	67,8	72,6	62,5
Жовта фракція, %	29,5	32,2	27,4	27,5

Товщина набряку, мм



Об'єм набряку, мл

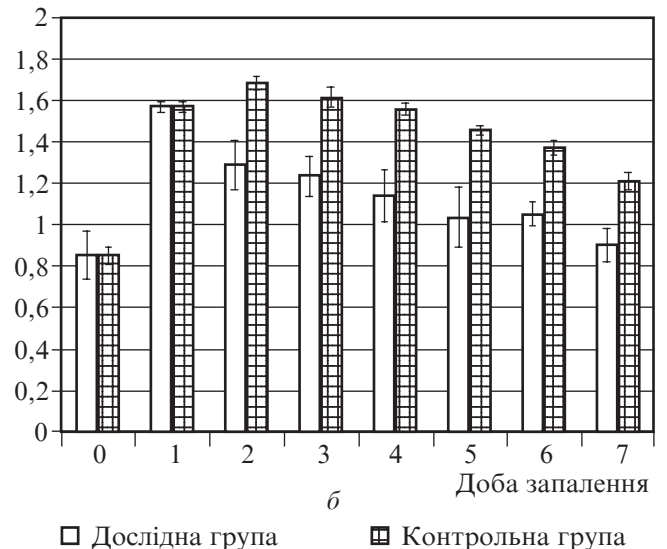


Рис. 1. Динаміка змін товщини (а) та об'єму (б) ділянки карагінан-індукованого запалення у щурів при лікуванні спиртовим екстрактом *Capsicum annuum* L.

щення щодо загального вмісту капсаїциноїдів. Усі досліджені сорти мають масову частку капсаїциноїдів, яка перевищує 0,15 %, що відповідає вимогам ДСТУ 14260-89. Європейська фармакопея пред'являє більш жорсткі вимоги до вмісту капсаїциноїдів. Масова частка капсаїциноїдів у плодах гіркої перцю повинна бути не нижче 0,4 %. Відповідно до критеріїв Європейської фармакопеї, як сировина для виробництва лікарських засобів можуть бути використаними сорт Астраханський та, з можливим урахуванням вмісту капсаїциноїдів, відмінних від капсаїцину та дигідрокапсаїцину, сорт Український гіркий. Для досліджених сортів перцю спостерігається найбільше накопичення капсаїцину та дигідрокапсаїцину у плаценті. Це можна пояснити підвищеною кількістю ключового ферменту синтезу капсаїциноїдів 3-кето-ацил-АСР синтази, що пов'язано з посиленою індукцією гена *Kas* саме у цій тканині [13]. Також слід відмітити, що на накопичення капсаїциноїдів значно впливають температурний режим, рівень вологості та характер опромінювання у разі вирощування культур на закритому ґрунті. Підвищенню вмісту капсаїциноїдів сприяють температури культивування вище 25 °С, рясне зрошування та значне ультрафіолетове опромінювання [14]. Такі умови можуть бути досягнуті при парниковому вирощуванні зі штучним ультрафіолетовим освітленням або при використанні сортів, дозрівання плодів яких припадає на середину літа за умов активного зрошування.

Розглядаючи відсоткове співвідношення каротиноїдних фракцій, можна дійти висновку щодо переважного вмісту капсантину (червона фракція) та більш низького вмісту лютеїну (жовта фракція) у плодів м'якоті перцю. Також у плодах перцю міститься значна кількість β-каротину, який представлений в обох фракціях [5].

Значні протизапальні властивості екстракту *Capsicum annuum* L., що були виявлені на моделі карагінанового запалення, пояснюються, на нашу думку, високим вмістом у плодах перцю як капсаїциноїдів, так і каротиноїдів. Найбільш вивчений протизапальний механізм дії капсаїциноїдів полягає у десенсibiliзації TRPV-1 рецепторів, що приводить до зниження больової чутливості тонких нервових волокон типу C, а також зменшення виділення прозапальних нейропептидів (субстанція P, кальцитонін ген-споріднений пептид) [13]. Потужний антиоксидантний ефект каротиноїдів зменшує ступінь ушкодження клітинних і субклітинних структур активними формами кисню та вільними радикалами, які у великих кількостях утворюються в першій, альтеруючій, фазі запалення [14]. Для дослідження протизапальної активності був обраний сорт Український гіркий, цей вибір зумовлений широким розповсюдженням даного сорту на території України. У зв'язку з цим саме сорт Україн-

ський гіркий є найбільш імовірним кандидатом для можливого подальшого використання як рослинної сировини для промислового приготування лікарських препаратів перцю однолітнього.

Висновок

Проведене дослідження показало, що сорти *Capsicum annuum* L. Астраханський та Український гіркий, які широко культивуються на території України, відповідають за загальним вмістом капсаїциноїдів вітчизняним і зарубіжним стандартам і можуть бути використані при виготовленні лікарських засобів. Для отримання оптимальної за фітохімічним складом рослинної сировини потрібно приділяти особливу увагу умовам вирощування та культивування перцю однолітнього. Зафіксований протизапальний ефект, на нашу думку, пов'язаний зі синергічною дією капсаїциноїдів і каротиноїдів, що відбувається на різних стадіях запального процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Jain P. Inflammation: Natural resources and its applications / P. Jain, R. Pandey, S. S. Shukla. – Springer, 2015. – 175 p.
2. Mueller M. Anti-inflammatory activity of extracts from fruits, herbs and spices / M. Mueller, S. Hobiger, A. Jungbauer // Food Chemistry. – 2010. – Vol. 122, N 4. – P. 987–996.
3. Anti-inflammatory effects of red pepper (*Capsicum baccatum*) on carrageenan- and antigen-induced inflammation / F. Spiller, M. K. Alves, S. M. Vieira [et al.] // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2008. – Vol. 60, N 4. – P. 473–478.
4. Topuz A. Assessment of carotenoids, capsaicinoids and ascorbic acid composition of some selected pepper cultivars (*Capsicum annuum* L.) grown in Turkey / A. Topuz, F. Ozdemir // J. Food Composit. Anal. – 2007. – Vol. 20, N 7. – P. 596–602.
5. Antioxidant, Antinociceptive, and Anti-Inflammatory Effects of Carotenoids Extracted from Dried Pepper (*Capsicum annuum* L.) / M. Hernández-Ortega, A. Ortiz-Moreno, M. D. Hernández-Navarro [et al.] // J. Biomed. Biotech. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–10.
6. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain / L. Mason, R. A. Moore, S. Derry [et al.] // BMJ. – 2004. – Vol. 328, N 7446. – P. 991.
7. Capsaicin causes cell-cycle arrest and apoptosis in ER-positive and-negative breast cancer cells by modulating the EGFR/HER-2 pathway / N. H. Thoennissen, J. O'Kelly, D. Lu [et al.] // Oncogene. – 2010. – Vol. 29, N 2. – P. 285–296.
8. Proteomic analysis for antiobesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet / J. I. Joo, D. H. Kim, J. W. Choi [et al.] // J. Proteome Res. – 2010. – Vol. 9. – P. 2977–2987.
9. Peng J. The vanilloid receptor TRPV1: role in cardiovascular and gastrointestinal protection / J. Peng, Y. J. Li // Europ. J. Pharmacol. – 2010. – Vol. 627, N 1. – P. 1–7.
10. Pankar D. S. New method for the determination of the capsaicin by using multi-band thin-layer chromatography / D. S. Pankar, N. G. Magar // J. Chromatogr. – 1977. – Vol. 144. – P. 149–152.

11. *Stefanov O. V.* Preclinical studies of drugs / O. V. Stefanov. – К. : “Avicenna”, 2001. – P. 528.

12. *Variation of antioxidant activity and the levels of bioactive compounds in lipophilic and hydrophilic extracts from hot pepper (Capsicum spp.) cultivars* / H. Bae, G. K. Jayaprakasha, J. Jifon [et al.] // *Food Chem.* – 2012. – Vol. 134, N 4. – P. 1912–1918.

13. *Reyes-Escogido M. D.* Chemical and pharmacological aspects of capsaicin / M. D. Reyes-Escogido, E. G. Gonzalez-

Mondragon, E. Vazquez-Tzompantzi // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16, N 2. – P. 1253–1270.

14. *Kaulmann A.* Carotenoids, inflammation, and oxidative stress-implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention / A. Kaulmann, T. Bohn // *Nutrition Res.* – 2014. – Vol. 34, N 11. – P. 907–929.

Надійшла 18.04.2017

УДК 615.332:582.951.4

Ю. О. Бойко, О. А. Шандра, І. А. Бойко, Н. С. Фізор, Н. А. Сушук, В. С. Беглая, М. С. Образенко
ФІТОХІМІЧНИЙ СКЛАД І ПРОТИЗАПАЛЬНІ
ВЛАСТИВОСТІ РІДКОГО ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ *CAP-
SICUM ANNUUM L.*

Пошук нових природних сполук, що мають протизапальну активність, — актуальне завдання сучасної фармакології. Одним з багатьох джерел подібних речовин є рослина сировина. Плодам *Capsicum annuum L.* притаманна протизапальна активність, у зв'язку з чим метою нашої роботи було дослідження в умовах експериментального запалення фітохімічного складу та лікарських властивостей даної рослинної сировини.

За допомогою спектрофотометричних методів було проведено визначення вмісту капсаїциноїдів і каротиноїдів у плодах *Capsicum annuum L.* різних сортів. Протизапальні властивості спиртового екстракту плодів *Capsicum annuum L.* вивчалися на моделі карагінан-індукованого запалення.

Було показано, що всі досліджені сорти перцю за загальним вмістом капсаїциноїдів відповідають ДСТУ 14260-89; стандартам Європейської фармакопеї відповідають сорти Астраханський та Український гіркий. Використання спиртового екстракту плодів перцю як протизапальної терапії на моделі карагінан-індукованого запалення дозволило досягти повного одужування тварин на 7-й день з моменту введення флогогену.

Ключові слова: капсаїциноїди, каротиноїди, *Capsicum annuum L.*, протизапальний.

UDC 615.332:582.951.4

Yu. O. Boiko, O. A. Shandra, I. A. Boiko, N. S. Fizor, N. A. Sushchuk, V. S. Beglaya, M. S. Obrazenko
PHYTOCHEMICAL AND ANTI-INFLAMMATORY
PROPERTIES OF *CAPSICUM ANNUUM L.* FRUITS

The search for new natural anti-inflammatory drugs is of current importance pharmacological problem. The plant raw material is an inexhaustible source of substances with different biological activity. The fruits of *Capsicum annuum L.* have anti-inflammatory activity, therefore the aim of our work was to study their phytochemical composition and medicinal properties in the conditions of experimental inflammation.

Using spectrophotometric methods of analysis, the quantitative constituent of capsaicinoids and carotenoids in different varieties of *Capsicum annuum L.* was determined. The study of anti-inflammatory properties of alcohol extracts *Capsicum annuum L.* fruits was carried out on the model of carrageenan-induced inflammation.

All the investigated varieties of pepper according to the content of capsaicinoids corresponded to the requirements of the Ukrainian state standard 14260-89, the requirements of the European Pharmacopoeia corresponded to the variety Astrakanski and Ukrainian bitter. Using the treatment with alcohol extracts of pepper fruits carrageenan-induced inflammation, it was possible to achieve complete cure on the 7th day after the injection of phlogogen.

Key words: capsaicinoids, carotenoids, *Capsicum annuum L.*, anti-inflammatory.

УДК 615.214.014.015.4.076.9

С. І. Мироненко,
О. Р. Піняжко, д-р мед. наук, проф.,
О. Л. Іванків, канд. мед. наук, доц.

ОСОБЛИВОСТІ СПЕКТРАЛЬНОЇ ПОТУЖНОСТІ ЕЛЕКТРОКОРТИКОГРАМИ КІНДЛІНГОВИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ДІАЗЕПАМУ І ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Похідні 4-тіазолідинону є перспективними гетероциклами для скринінгу потенційних нейротропних агентів. Раніше нами вперше було ідентифіковано похідні Les-1205 та Les-2658, які викликають протисудомну дію на моделі хронічної епілептичної активності — пентилентет-

разоловому (ПТЗ) кіндлінгу [1], а також є ефективними при гострих коразолових судомомах, судомомах, викликаних максимальним електрошоком, та характеризуються низьким рівнем нейротоксичності [2–10]. Отже, поглиблене вивчення механізмів нейротропної та протисудом-

ної дії вищезгаданих похідних 4-тіазолідинону Les-1205 і Les-2658 є актуальним питанням сучасної біології та медицини.

До останнього часу не досліджувались електрографічні прояви судомної активності за умов застосування похідних 4-тіазолідинону. Разом із тим електро-