

О. І. Набока, С. З. Хуарі, О. Ю. Кошова

## Гепатопротекторна дія екстракту ласкавцю золотистого за експериментального ураження печінки щурів тетрацикліном

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** лікарські рослини, ласкавець золотистий, гепатопротектори, гепатотоксичність

Сьогодні для успішного лікування багатьох захворювань нерідко застосовують численні лікарські засоби, які разом з високою ефективністю мають низку побічних ефектів, зокрема гепатотоксичність. Ураження печінки ліками складають від 12,8 до 14,0 % від усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лікарських препаратів. На відміну від легенів і нирок, які також страждають від токсичної дії препаратів, що вводяться внутрішньовенно та перорально, ураження печінки частіше виникають при ентеральному застосуванні, що пов'язано з особливостями кровопостачання печінки та метаболізму в ній лікарських засобів [1].

Незважаючи на достатньо широкий арсенал гепатопротекторних засобів, проблема ефективної терапії захворювань печінки залишається невирішеною, що зумовлює актуальність пошуку або створення нових ефективних засобів. З цієї точки зору привертає увагу лікарська рослина ласкавець золотистий (*Vupleurum aureum*), що здавна застосовується в народній медицині як ефективний засіб при захворюваннях печінки, жовчного міхура та підшлункової залози [2–5]. Зважаючи на вищенаведене, ласкавець золотистий є перспективним об'єктом для створення нових засобів гепатопротекторної дії.

**Мета дослідження** – вивчення гепатопротекторної дії спиртового екстракту ласкавцю золотистого при експериментальному гепатиті в щурів, викликаному тетрацикліном.

**Матеріали та методи.** Досліди проведено на 30 білих щурах-самцях масою

300–340 г. Під час експерименту тварини знаходилися в стандартних умовах за температури 18–24 °С, вологості 50–60 %, природному світловому режимі «день-ніч», на збалансованому харчовому раціоні при вільному доступі до води. Усі маніпуляції з тваринами здійснювали згідно з принципами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Strasburg, 1986 р.) та відповідно до норм GLP [6]. Комісією з біоетики Національного фармацевтичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол від 17 вересня 2014 р. № 9).

Тварин розподілили на 5 груп по 6 тварин у кожній: група інтактного контролю (ІК), контрольної патології (КП) та групи тварин, яким внутрішньощлунково, 1 раз на 1 добу вводили досліджувані засоби: спиртовий екстракт ласкавцю золотистого (СЕЛ) у дозі 5 мг/кг або препарати порівняння (ПП) – гранули «Кверцетин» (ГК) та капсули «Силібор» (КС) у дозах 50 мг/кг. Дози ПП перераховували з добової дози для людини з урахуванням коефіцієнта перерахунку доз за площею тіла [7, 8].

Експериментальний гепатит викликали внутрішньощлунковим введенням щурам тетрацикліну в дозі 500 мг/кг маси тіла у вигляді зависі на 1 % крохмальному клейстері щодня протягом 5 діб [9]. Досліджувані засоби вводили тваринам за 1 год до введення антибіотика протягом 7 діб. На 8 добу (через 3 доби після останнього введення тетрацикліну) тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під хлороформним наркозом. Функціональний стан печінки оцінювали за низкою біо-

хімічних показників у сироватці крові: активністю аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), вмістом холестерину, тригліцеридів (ТГ), глюкози за допомогою тест-наборів фірми «Філісіт» (Україна). Для визначення ступеня ендогенної інтоксикації організму тварин при тетрацикліновому гепатиті в сироватці крові визначали вміст молекул середньої маси (СМ) та сечовини [10]. У печінці за реакцією з тіобарбітуровою кислотою визначали вміст вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-Р) [11], відновленого глутатіону [12] та активність каталази [13]. З метою оцінки балансу окисно-відновлювальних процесів використовували коефіцієнт редокс-балансу ( $K_{red/ox}$ ), який розраховували як відношення сумарної кількості прооксидантів до сумарної кількості антиоксидантів [14] та виражали у відносних одиницях. За одиницю брали значення величин, що визначали в інтактних тварин.

Отримані експериментальні дані обробляли параметричними (Н'юмена-Кейлса) та непараметричним (Мана-Уїтні) методами варіаційної статистики за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0», відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Тетрациклін належить до засобів прямої гепатотоксичної дії. При передозуванні антибіотика спостерігали зниження інтенсивності аеробного дихання й сполученого з ним окиснювального фосфорилування, порушення обміну речовин, пригнічення активності сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази та аргінази [15–17]. Однією з ключових ланок у механізмі ураження печінки тетрацикліном є активація процесів ВРО [15, 18].

Відповідно до отриманих даних, введення тетрацикліну призводило до розвитку цитолітичних процесів у печінці та пов'язаному з ними порушенню синтетичної функції органа. У сироватці крові щурів з групи КП спостерігали достовірне підвищення активності АЛТ, АСТ та вмісту холестерину в 1,5 разу порівняно з показниками тварин

групи інтактного контролю. Проте вміст тригліцеридів та глюкози, основних джерел енергії, залишався незмінним (табл. 1), що свідчить про достатній фізіологічний резерв органа за даної патології.

Натепер молекули середньої маси вважають провідним маркером ендогенної інтоксикації організму. Встановлено, що 65–75 % від загального пулу СМ складають середньо-молекулярні пептиди (СМП), які є уламками пептидних ланцюгів та виявляють високу токсичність. При нормальному фізіологічному стані СМП у кровотоку відсутні або утворюються в невеликій кількості, що не чинить негативного впливу на загальний метаболічний стан організму. Збільшення СМ спостерігається за різних патологій у результаті порушень детоксикаційних та елімінаційних реакцій організму [19]. У крові тварин з групи контрольної патології спостерігали невиразне, але статистично достовірне підвищення пулу СМ відносно інтактного контролю. У поєднанні з підвищеними в 1,6 разу вмістом сечовини та активністю ЛФ у 1,5 разу (табл. 1) накопичення СМ у сироватці крові тварин свідчить про початкові порушення детоксикаційної функції печінки та наявність ендогенної інтоксикації, викликаной введенням антибіотика.

Поряд з цим у печінці тварин з групи КП відбувалося порушення окисно-відновлювальних процесів, на що вказує підвищення вмісту вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-реактантів (ТБК-Р) у 2,0 разу та зниження активності антиоксидантних ферментів у 1,2 разу (табл. 2). Підвищення редокс-коефіцієнта до 3,6 підтверджує розвиток дисбалансу окисно-відновлювальних процесів у печінці щурів внаслідок введення тетрацикліну.

Уведення спиртового екстракту ласкавця (СЕЛ) у профілактично-лікувальному режимі суттєво знижувало гепатотоксичні властивості антибіотика. Під впливом СЕЛ знижувалася виразність цитолітичних процесів та ознак ендогенної інтоксикації, відновлювалися синтетична та детоксикаційна функції печінки (табл. 1). Зниження  $K_{red/ox}$  до 1,33 (табл. 2) свідчить про збереження

**Біохімічні показники в сироватці крові щурів за умов токсичного гепатиту, викликаного тетрацикліном, та впливу спиртового екстракту ласкавицю золотистого,  $M \pm m$  ( $n = 6$ )**

Група тварин	АЛТ ммоль/л-год	АСТ, ммоль/л-год	Холестерин, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	ЛФ, мкмоль/л-с	Глюкоза, ммоль/л	Середні молекули, ум.од
Інтактний контроль	0,57 ± 0,03	0,61 ± 0,01	1,29 ± 0,09	0,96 ± 0,18	3,44 ± 0,44	3,70 ± 0,49	5,32 ± 0,59	0,218 ± 0,003
Гепатит (контрольна патологія)	0,85 ± 0,01*	0,91 ± 0,04*	1,98 ± 0,14*	0,86 ± 0,06	5,54 ± 0,42*	5,60 ± 0,28*	4,94 ± 0,49	0,249 ± 0,004*
Гепатит + СЕЛ, 5 мг/кг	0,51 ± 0,05**	0,59 ± 0,01 **/α	1,39 ± 0,09 **/#	1,00 ± 0,07	2,19 ± 0,70**	3,07 ± 0,17 **/#	5,00 ± 0,27	0,216 ± 0,010**
Гепатит + гранули «Кверцетин», 50 мг/кг	0,61 ± 0,02**	0,70 ± 0,03 */**	0,98 ± 0,06**	0,97 ± 0,12	2,46 ± 0,23**	3,22 ± 0,31**	5,19 ± 0,31	0,213 ± 0,010**
Гепатит + капсули «Силібор», 50 мг/кг	0,63 ± 0,03**	0,65 ± 0,02**	1,19 ± 0,09**	1,03 ± 0,04	3,77 ± 0,13**	5,20 ± 0,45*/α	5,22 ± 0,35	0,226 ± 0,002**

Примітка. Тут і в табл. 2: \*відмінності статистично значущі щодо групи інтактного контролю,  $p < 0,05$  (за критерієм Ньюмена-Кейлса), \*\*відмінності статистично значущі щодо групи контрольної патології,  $p < 0,05$  (за критерієм Ньюмена-Кейлса), # – відмінності статистично значущі щодо групи тварин, які отримували капсули «Силібор»,  $p < 0,05$  (за критерієм Ньюмена-Кейлса), \*\*відмінності статистично значущі щодо групи тварин, які отримували гранули «Кверцетин»,  $p < 0,05$  (за критерієм Ньюмена-Кейлса).

**Біохімічні показники в гомогенаті печінки щурів за умов токсичного гепатиту, викликаного тетрацикліном, та впливу спиртового екстракту ласкавицю золотистого**

Група тварин	ТБК-Р, мкмоль/г	ВГ, мкмоль/г	Кат, мккат/г	Глікоген, мг/г	Кред/ох
Інтактний контроль	26,71 ± 1,73	5,61 ± 0,11	5,90 ± 0,10	2907,13 ± 302,13	1
Гепатит (контрольна патологія)	58,33 ± 3,20*	4,58 ± 0,06*	4,68 ± 0,15*	2341,15 ± 52,22	3,60 ± 0,37
Гепатит + СЕЛ, 5 мг/кг	35,04 ± 2,88*/**/#/α	5,95 ± 0,16**/#/α	5,94 ± 0,10**/#/α	3147,35 ± 111,34**	1,33 ± 0,16**/α
Гепатит + гранули «Кверцетин», 50 мг/кг	48,08 ± 2,74*/**	5,40 ± 0,05**	5,33 ± 0,20*/**	2890,71 ± 200,13**	2,21 ± 0,27**
Гепатит + капсули «Силібор», 50 мг/кг	45,72 ± 3,08*/**	5,62 ± 0,16**	5,50 ± 0,09*/**	2948,18 ± 115,25	1,96 ± 0,21**

балансу окисно-відновлювальних процесів на тлі застосування СЕЛ.

Зміни біохімічних показників на тлі застосування ПП гранул «Кверцетин» та капсул «Силібор» загалом були аналогічними тим, що спостерігали в групі тварин, яким вводили СЕЛ. Проте за виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та окисно-відновлювальні процеси обидва ПП поступалися спиртовому екстракту ласкавця золотистого.

Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що в механізмі гепатопротекторної дії екстракту ласкавця золотистого важлива роль належить здатності засобу нормалізувати окисно-відновлювальні процеси в печінці. У дослідженнях, проведених нами раніше, встановлена здатність СЕЛ блокувати спонтанне та аскорбатзалежне перекисне окиснення ліпідів *in vitro* [2]. Крім того, визначена виразна гепатопротекторна дія досліджуваного екстракту за умови експериментального тетрахлорметанового гепатиту [2]. Китайськими дослідниками з різних видів ласкавця (*Bupleurum Chinense* та *Bupleurum scorzoneraefolium*) виділені біологічно активні речовини сайкосапоніни-а і сайкосапоніни-д (тритерпенові глюкозиди) та досліджена їхня фармакологічна активність. Встановлено, що сайкосапоніни стимулюють у клітині процеси позбавлення від старих і пошкоджен-

них частин (залишків власних органел та ділянок цитоплазми за допомогою лізосом) – автофагію, що відіграє ключову роль у захисті від інфекції та накопичення токсичних білків, стріють підтримці нормального гомеостазу на клітинному рівні [20]. Отримані дані свідчать, що СЕЛ підвищує елімінацію токсичних продуктів (СМ, ТБК-Р) з організму тварин, ймовірно, саме через активацію автофагії.

## Висновки

За результатами проведеного дослідження встановлено, що спиртовий екстракт ласкавця золотистого виявляє виразну захисну дію від ураження печінки тетрацикліном. Профілактичне застосування СЕЛ призводило до відновлення синтетичної та детоксикаційної функції печінки та сприяло збереженню про/антиоксидантного балансу. За впливом на метаболічні та цитолітичні процеси спиртовий екстракт ласкавця золотистого перевищував обидва препарати порівняння, а за виразністю антиоксидантної дії переважав гранули «Кверцетин» та не поступався капсулам «Силібор».

Отримані дані є підґрунтям для поглибленого фармакологічного вивчення СЕЛ з метою створення на його основі ефективного засобу для профілактики та лікування гепатитів, спричинених ксенобіотиками.

1. Robles M. Hepatotoxicity by antibiotics: update in 2008 / Robles M., Andrade R. J. // Rev. Esp. Quimioter. – 2008. – V. 21 (4). – P. 224–33.
2. Antioxidant properties of extracts of aerial part of *Bupleurum aureum*, hillgrowing saltwort herb, *Fumaria schleicheri* and *Cynara scolymus* *in vitro* and *in vivo* / O. I. Naboka, Khouari Samer, A. V. Glushchenko, V. A. Georgiyants // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2014. – V. 6 (7). – P. 172–177.
3. Cytotoxicity and anti-hepatitis B virus activities of saikosaponins from *Bupleurum* species / L. C. Chiang, L. T. Ng, L. T. Liu [et al.] // Planta Medica. – 2003. – V. 69 (8). – P. 705–709.
4. Transcriptome analysis of *Bupleurum chinense* focusing on genes involved in the biosynthesis of saikosaponins / C. Sui, J. Zhang, J. Wei [et al.] // BMC Genomics. – 2011. – V. 12 (1). – P. 539–555.
5. Hepatoprotective and antioxidant effects of *Bupleurum kaoi* Liu (Chao et Chuang) extract and its fractions fractionated using supercritical CO<sub>2</sub> on CCl<sub>4</sub>-induced liver damage / B. J. Wang, C. T. Liu, C. Y. Tseng [et al.] // Food Chem Toxicol. – 2004. – V. 42 (4). – P. 609–617.
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
7. Quantitative comparison of toxicity anticancer agents in mouse, rat, Hamster, dog, monkey and men / Freireich E. J., Gehan E. A., Ral D. P. [et al.] // Cancer Chemother. Rep. – 1966. – V. 50, № 4. – P. 219–244.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
9. Баган Н. Ю. Функционально-биохимическая характеристика и экспериментальная фармакотерапия тетрациклиновых поражений печени: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / Баган Н. Ю. – К., 1991. – 28 с.

10. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. проф. В. С. Камышникова. – [6-е изд., перераб.]. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 736 с.
11. Арутюнян А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина // Методические рекомендации. – СПб. : ИКФ «Фолиант», 2000. – 104 с.
12. Bentler E. D. Colorimetric method for the determination of serum transaminases oxalatic glutaminic pyruvic transaminases / Bentler E. D., Duron Q., Kelly B. M. // J. Laboratories Clinical Medicine. – 1963. – V. 61, № 5. – P. 882.
13. Метод определения активности каталазы / Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
14. Коган В. Я. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / В. Я. Коган, Д. М. Орлов. – Т. 18. – М. : Итоги науки и техники, 1986. – 134 с.
15. Gel entrapment culture of rat hepatocytes for investigation of tetracycline-induced toxicity / C. Shen, Q. Meng, E. Schmelzer, A. Bader // Toxicol Appl Pharmacol. – 2009. – V. 15, № 238 (2). – P. 178–187.
16. Robles M. Hepatotoxicidad por antibióticos: actualización en 2008 / M. Robles, R. J. Andrade // Rev. Esp. Quimioter. – 2008. – V. 21 (4). – P. 224–233.
17. Huang W. Research development on hepatoprotective effect and hepatotoxicity based on bupleurum saikosaponin components / W. Huang, Y. Zhao, R. Sun // Chin J Pharmacovigilance. – 2011. – V. 8. – P. 38–40.
18. Cellular imaging predictions of clinical drug-induced liver injury / J. J. Xu, P. V. Henstock, M. C. Dunn [et al.] // Toxicol Sci. – 2008. – V. 105 (1). – P. 97–105.
19. Громашевская Л. Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Громашевская Л. Л. // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 1 (35). – С. 3–13.
20. Law B. Y. Autophagic effects of Chaihu (dried roots of Bupleurum Chinense DC or Bupleurum scorzonerae folium WILD) / B. Y. Law, J. F. Mo, V. K. Wong // Chin. Med. – 2014. Published online 2014 Sep 11. doi: 10.1186/1749-8546-9-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165614/>

**О. І. Набока, С. З. Хуарі, О. Ю. Кошова**

### **Гепатопротекторна дія екстракту ласкавцю золотистого за експериментального ураження печінки щурів тетрацикліном**

Лікарські uszkodження печінки є важливою медичною проблемою й складають від 12,8 до 14,0 % від усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лікарських препаратів. Незважаючи на досить широкий арсенал гепатопротекторних препаратів, проблема ефективної терапії захворювань печінки залишається невирішеною, що зумовлює актуальність пошуку або створення нових ефективних засобів.

*Мета дослідження* – вивчення гепатопротекторної дії спиртового екстракту ласкавцю золотистого за експериментального гепатиту, викликаного тетрацикліном.

На моделі ураження печінки щурів антибіотиком тетрацикліном (500 мг/кг, 5 дб) досліджено гепатопротекторні властивості спиртового екстракту ласкавцю золотистого (*Bupleurum aureum*). Екстракт ласкавцю вводили щурам у дозі 5 мг/кг протягом 7 дб. Як препарати порівняння використовували капсули «Силібор» і гранули «Кверцетин» у дозах 50 мг/кг. Гепатопротекторні властивості екстракту вивчали на 8 дубо експерименту. Встановлено, що одночасне застосування екстракту ласкавцю золотистого з антибіотиком зменшує гепатотоксичні властивості тетрацикліну за рахунок пригнічення інтенсивності запальних і цитолітичних процесів, стимуляції детоксикаційної функції печінки, відновлення метаболічних і окиснювально-відновних реакцій організму щурів. За впливом на метаболічні і цитолітичні процеси спиртовий екстракт ласкавцю золотистого перевищував обидва препарати порівняння, а за виразністю антиоксидантної дії перевищував гранули «Кверцетин» та не поступався капсулам «Силібор». Отримані дані обґрунтовують доцільність подальших фармакологічних досліджень екстракту ласкавцю золотистого для створення на його основі ефективного засобу для профілактики та лікування лікарських уражень печінки.

*Ключові слова:* лікарські рослини, ласкавець золотистий, гепатопротектори, гепатотоксичність

**О. И. Набока, С. З. Хуари, Е. Ю. Кошова**

### **Гепатопротекторное действие экстракта володушки золотистой при экспериментальном поражении печени крыс тетрациклином**

Лекарственные повреждения печени являются важной медицинской проблемой и составляют от 12,8 до 14,0 % от всех побочных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов. Несмотря на достаточно широкий арсенал гепатопротекторных препаратов, проблема эффективной терапии заболеваний печени остается нерешенной, что обуславливает актуальность поиска или создания новых эффективных средств.

*Цель исследования* – изучить гепатопротекторное действие спиртового экстракта володушки золотистой при экспериментальном гепатите, вызванном тетрациклином.

---

На модели поражения печени крыс антибиотиком тетрациклином (500 мг/кг, 5 суток) исследованы гепатопротекторные свойства спиртового экстракта володушки золотистой (*Bupleurum aureum*). Исследуемый экстракт вводили крысам в дозе 5 мг/кг в течение 7 суток. Как препараты сравнения использовали капсулы «Силибор» и гранулы «Кверцетин» в дозах 50 мг/кг. Гепатопротекторные свойства экстракта изучали на 8 сутки эксперимента. Установлено, что одновременное применение экстракта володушки золотистой с антибиотиком существенно уменьшает гепатотоксические свойства тетрациклина за счет угнетения интенсивности воспалительных и цитолитических процессов, стимуляции детоксикационной функции печени, восстановления метаболических и окислительно-восстановительных реакций организма крыс. По влиянию на метаболические и цитолитические процессы спиртовой экстракт володушки золотистой превышал оба препарата сравнения, а по выраженности антиоксидантного действия превышал гранулы «Кверцетин» и не уступал капсулам «Силибор». Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейших фармакологических исследований экстракта володушки золотистой для создания на его основе эффективного средства для профилактики и лечения лекарственных поражений печени.

*Ключевые слова:* лекарственные растения, володушка золотистая, гепатопротекторы, гепатотоксичность

**O. I. Naboka, S. Z. Khouari, O. Iu. Koshova**  
**Hepatoprotective effect of extract of *Bupleurum aureum* under experimental liver injury of rats with tetracycline**

Today, drug-induced liver injury is an important medical problem, ranging from 12,8 to 14,0 % of all adverse reactions associated with the use of medicines. Despite a rather wide range of hepatoprotective drugs, problem of effective therapy of liver diseases remains unsolved, which makes important the search or creation of new effective medicines.

*The aim of the study* was to investigate hepatoprotective action of *Bupleurum aureum* extract on the model of liver injury, induced by tetracycline.

Hepatoprotective properties of ethanolic extract of *Bupleurum aureum* were studied on the rats under the model of liver injury induced by tetracycline (500 mg/kg, 5 days). Extract of *Bupleurum aureum* was administered to rats at a dose of 5 mg/kg for 7 days. As reference drugs were used capsules «Silibor» and pellets «Quercetin» in a doses of 50 mg/kg. Hepatoprotective properties of the extract were studied on 8<sup>th</sup> day of the experiment. Determined that as a result of the simultaneous application of the extract of *Bupleurum aureum* significantly reduced hepatotoxic properties of Tetracycline by suppressing the intensity of general inflammatory and cytolytic processes, stimulation of detoxicative function of the liver, recovery of metabolic and oxidation-reduction reactions of the organism of rats. As for the effect on metabolic and cytolytic processes ethanolic extract of *Bupleurum aureum* exceeded both the reference drugs and in the expression of antioxidant activity exceeded granules «Quercetin» and was equal to capsules «Silibor». Received data determine the feasibility of further pharmacological studies of ethanolic extract of *Bupleurum aureum* to produce on its basis highly effective medication for the treatment of toxic liver injury caused by drugs.

*Key words:* medicinal plants, *Bupleurum aureum*, hepatoprotectors, hepatotoxicity

Надійшла: 25.02.2015 р.

**Контактна особа:** Набока Ольга Іванівна, доктор біологічних наук, професор, кафедра біології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків. Тел. +38 057 7063097.