

УДК 615.454.099:615.011/.015.13:616.314.16-008.1-092.8

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.64837

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ МАЗИ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОМ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ НУЖД ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

© В. В. Шматенко

Цель. С целью определения раздражающего, присутствия/отсутствия сенсibilизирующего действия мази «Офлиним» нами была изучена острая токсичность для получения токсикологической характеристики разрабатываемого лекарственного средства (ЛС).

Методы. Токсикологическая характеристика разработанной мази «Офлиним» изучена в «остром» опыте на теплокровных животных – белых крысах линии „Вистер”, белых мышах, морских свинках, кроликах породы „Шиншилла” согласно токсикологическим, биохимическим и статистическим методикам. Учитывая то, что мазь является ЛС для наружного применения, было изучено его возможное токсикологическое влияние при разных путях введения в организм в соответствии с требованиями. В связи с тем, что в состав мази «Офлиним» входят активные фармацевтические ингредиенты, которые используются в фармацевтической практике и медицине, дозы каждого из компонентов не высокие, а срок применения ограничивается несколькими днями, – исследование канцерогенной активности ЛС не проводилось.

Для установления токсикологической характеристики разработанной мази «Офлиним» проводили определение степени безопасности при его поступлении в организм как через желудочно-кишечный тракт (однократное и многократное применение), так и через кожные покровы. Определяли раздражающее действие мази «Офлиним» при нанесении на кожу (однократно и многократно), а также при контакте со слизистой оболочкой глаз.

Результаты. Фармакологическими исследованиями установлено, что средне-смертельная доза (ЛД₅₀) при однократном нанесении на кожу определена на уровне > 2500,0 мг/кг. При однократном поступлении в желудочно-кишечный тракт теплокровных животных – белых крыс и мышей ЛД₅₀ разработанной мази составила >5000 мг/кг.

Выводы. Токсикологическая характеристика мази «Офлиним» проведена по общепринятым методикам и изучена в «остром» исследовании на теплокровных животных – белых крысах и белых мышах.

Проведенными исследованиями доклинических испытаний установлено, что разработанное лекарственное средство можно отнести к группе токсически безопасных (LD₅₀>70 г/кг), а также оно не проявляет алергизирующего и мезнораздражающего действия на слизистые оболочки глаз и кожные покровы

Ключевые слова: фармакологические исследования, раневой процесс, мазь, среднесмертельная доза, сенсibilизация, безопасность, токсичность

Aim. To examine an irritating effect, and the presence/absence of sensitizing effect of the «Oflinim» ointment, the acute toxicity has been studied to obtain toxicological specification of the remedy being developed.

Methods. Toxicological specification of the «Oflinim» developed ointment has been studied by the “acute” experiment on warm-blooded animals – albino “Wistar” rats, albino mice, guinea pigs, “Chinchilla” rabbits according to the toxicological, biochemical and statistical methods. Considering the ointment is a drug for external use, its potential toxicological effect for different routes of administration in human’s organism according to the requirements has been studied. Due to the fact that the «Oflinim» ointment contains active pharmaceutical ingredients, which are used both in pharmacy and in medicine, every component is used in low doses, and terms of use is limited to several days, the carcinogenic activity of remedy has not been studied.

To identify toxicological specification of the «Oflinim» developed ointment, determination of safety degree at its both gastrointestinal administration (single and multiple use), and administration through integuments has been examined. Irritating effect of the «Oflinim» ointment when applied to skin (single and multiple use), as well as upon contact with the eyes mucous membranes, has been determined.

Results. It has been determined by pharmacological studies that median lethal dose (LD₅₀) at single application to the skin is more than 2500.0 mg/kg. At single gastrointestinal administration, median lethal dose (LD₅₀) for warm-blooded animals – albino rats and albino mice was more than 5000 mg/kg.

Conclusion. Toxicological specification of the «Oflinim» ointment has been studied by conventional methods and in “acute” experiment on warm-blooded animals – albino rats and albino mice.

It has been determined by pre-clinical trials that the developed dosage form can be estimated as toxicologically safe ((LD₅₀>70 g/kg), and it does not show any allergenic and irritating effect on the eyes mucous membranes and skin

Keywords: pharmacological studies, wound process, ointment, median lethal dose, sensibilization, safety, toxicity

1. Введение

Разработка современных мягких лекарственных средств (МЛС) комплексного действия отечественного производства для местного лечения ран, в том числе мазей, которые владеют антибактериальными, противовоспалительными свойствами и не требуют частой замены в процессе лечения, является чрезвычайно актуальной задачей для современной фармации. Важность создания таких препаратов обусловлено увеличением количества инфицированных послеоперационных осложнений, резистентностью микроорганизмов к антибиотикам, изменением иммунобиологической реактивности макроорганизма и т. д. [1, 2].

2. Постановка проблемы в общем виде, актуальность темы и ее связь с важными научными или практическими вопросами

В аспекте лечения первой фазы раневого процесса на первый план выходит разработка и технология лекарственных средств на гидрофильных носителях, что является очень перспективным направлением современной фармации.

Интересным в этом отношении является введение в состав мягкой лекарственной формы (МЛФ) одновременно офлоксацина, нимесулида и лидокаина. Спектр фармакологического действия указанных активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) определяет их использование в изготовлении МЛФ для лечения I фазы раневого процесса на гидрофильной эмульсионной основе, которая обладает контролируемым дегидратирующим действием и способна влиять на высвобождение, биодоступность и терапевтическое действие лекарственных веществ [1]. В роли носителя для мази нами выбран сплав полиэтиленоксидов (ПЭО) – ПЭО-400 и ПЭО-1500, который имеет умеренную осмотическую активность и способствует дегидратации в зоне воспаления, что приводит к уменьшению отека и ускорению обменных процессов в тканях [3]. В состав мази вошли также следующие вспомогательные вещества: эмульгаторы спирт цетостеариловый и моноглицерина стеарат, глицерин, для улучшения течения раневого процесса введен коллаген [1, 3]. Предложенному лекарственному средству было присвоено условное название «Офлиним».

3. Анализ последних исследований и публикаций, в которых начато решение данной проблемы и на которые опирается автор

При ведении боевых действий на территории Украины профилактика раневой инфекции и эффективное местное лечение ран имеет важное значение. Вместе с тем, ранозаживляющие средства, находящиеся на оснащении частей и лечебных учреждений военно-медицинской службы, имеют ряд недостатков и нуждаются в совершенствовании. Такие лекарственные препараты имеют однонаправленность лечебного действия, а также отличаются сравнительной непродолжительностью фармакологического эффекта, при этом их лечебная активность проявляется, главным образом, на поверхности раны и не способ-

ствует ликвидации гнойной микрофлоры в глубине пораженных тканей [2, 3].

В этом аспекте чрезвычайно важным и необходимым возникает вопрос качественного медицинского обеспечения воинских формирований Вооруженных Сил Украины и других министерств и ведомств.

4. Выделение не решенных ранее частей общей проблемы, которой посвящена статья

Для организации промышленного производства лекарственного средства необходимым этапом является проведение доклинических исследований по установлению степени его опасности при различных путях поступления в организм.

Изучение фармакологических свойств разработанной авторами антимицробной мази «Офлиним» с противовоспалительным и ранозаживляющим действием проведено впервые.

5. Формулирование целей (задачи) статьи

Провести доклинические исследования методом *in vivo* (определения раздражающего, присутствия/отсутствия сенсibilизирующего действия мази «Офлиним») с целью установления ее возможного токсического влияния при различных путях попадания в организм.

6. Изложение основного материала исследования (методов и объектов) с обоснованием полученных результатов

Экспериментальные исследования по проведению токсикологических исследований – определения степени опасности мази при разных путях влияния на организм (перорально, эпикутально, влияние на кожные покровы и слизистые оболочки глаз) проведены согласно общепринятым методикам (токсикологическим, биохимическим, статистическим) [4–7] и в соответствии требований нормативных документов и рекомендаций [8–10].

Биологические исследования проводились на базе Института проблем патологии НМУ им. А. А. Богомольца под руководством к. м. н., доц. А. И. Притулы.

При наблюдении за проявлением токсического действия мази «Офлиним» при изучении токсикологических характеристик обращали внимание на внешний вид животных, состоянием животных их поведение, период развития проявлений интоксикации, динамику массы тела, массовые коэффициенты внутренних органов, употребление ими корма и воды. Наблюдение за животными проводили каждый день в течении 14 суток. Критерием эффективности были время проявления и степень выразительности симптомов интоксикации, присутствие/отсутствие летальных исходов [6–8].

Определение степени опасности мази «Офлиним» при введении в организм пероральным путем проводили на лабораторных животных – белых крысах и мишах (самцах и самках). Для исследований были отобраны здоровые животные: крысы с массой 150–180 г и миши по 20–25 г. Количество животных в исследуемых группах составило: крыс – 8, мишей – 10. Мазь в нативном виде вводили животным в желудочно-кишечный тракт при помощи железного зонда [5, 8, 11].

Определение степени опасности мази «Офлиним» при однократном нанесении на кожные покровы проводили на двух видах животных – крысах (массой 200–220 г) и кроликах (массой 2,0–2,5 кг). Крем в нативном виде в количестве 2500 мг/кг наносили на специально обработанные, выстриженные от шерсти участки кожи животных размером 2x2 см (крысы), 4x6 см (кроликам). Количество животных в исследуемых группах составила: крыс – 8, кроликов – 3.

В ходе исследований белые крысы и мыши внутрижелудочно получали мазь в нативном виде в дозах 1000 мг/кг (мазь – 100 % раствор). При введении мази в желудок придерживались техники

введения и учитывали данные про количество препарата, которое допустимо вводить животным в зависимости от их вида и массы тела [9]. При наблюдении за появлением токсического действия ЛС обращали внимание на внешний вид животных, их поведение, употребление ими еды и воды. Наблюдения за состоянием животных проводили каждый день на протяжении 14 дней. Критерием эффекта были: время появления и степень выразительности симптомов интоксикации, присутствие/отсутствие летальных случаев.

Данные по отношению выживания животных приведены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели токсического действия мази «Офлиним» при однократном поступлении в желудок

Вид животных	Доза, мг/кг	мазь «Офлокаин»		
		Количество животных в группе		Летальность, %
		До введения	После введения	
Крысы-самцы	3000,0	6	6	0
	5000,0	6	6	0
Крысы-самки	3000,0	6	6	0
	5000,0	6	6	0
Миши-самцы	3000,0	10	10	0
	5000,0	10	10	0
Миши-самки	3000,0	10	10	0
	5000,0	10	10	0

Установлено, что среднесмертельная доза (ЛД₅₀) мази при однократном введении в желудочно-кишечный тракт теплокровных животных (крысы, миши) составила >5000 мг/кг. Следовательно препарат относится к малоопасным соединениям.

Исследование по определению токсичности ЛС при однократном нанесении на кожные покровы животных показало, что нанесение мази в дозе 2500,0 мг/кг (экспозиция 4 часа) в нативном виде не приводило к визуальным изменениям в поведении животных. Таким образом, ЛД₅₀ мази при нанесении на кожу установлено на уровне >2500,0 мг/кг.

Для определения степени опасности мази при многократном эпидермальном поступлении в организм животных ЛС наносили в дозе 1/10 от ЛД₅₀ на специально обработанные, выстриженные от шерсти участки кожи крыс на протяжении 14 суток.

Для оценки морфологического состава периферической крови учитывали общее количество лейкоцитов, эритроцитов, уровень гемоглобина, особенности лейкограммы.

Функциональное состояние центральной нервной системы лабораторных животных оценивали по их общей двигательной активности и реакции ориентации в пространстве.

Влияние мази при многократном нанесении на кожу белых крыс оценивали по поведению животных, изменению массы тела, картине периферической крови. В конце эксперимента определяли абсолютную и относительную массу внутренних органов.

Длительное, на протяжении 14 суток, нанесение мази на кожные покровы белых крыс в дозе 1/10 ЛД₅₀ (250 мг/кг) не вызвало каких-либо проявлений интоксикации. Исследуемые животные по внешнему виду, поведению и реакцией ориентации в пространстве не отличались от контрольных (табл. 2).

При изучении морфологического состояния периферической крови установлены следующие показатели: увеличение количества лейкоцитов на 9,5 %, эозинофилов – на 16,6 %, уменьшение количества моноцитов на 17 %. Выявлена тенденция к снижению уровня гемоглобина – на 6,4 %.

Таблица 2

Состояние нервной системы белых крыс после 14-ти суточного нанесения мази «Офлиним»

Доза, мг/кг	мазь «Офлиним»	
	Реакцией ориентации (количество квадратов)	Почечный рефлекс (количество морганий в мин.)
Контроль	7,22±1,40	1,30±0,25
Исследование	6,80±2,10	1,23±0,24

Примечание: количество измерений n=5; P=95 %

Виявленні зміни незначительні, що свідчить про несуттєвий вплив на систему крові. Результати досліджень представлені в табл. 3.

По закінченню експерименту (при багаторазовому нанесенні мазі на шкіру на 14 днів) було уста-

новлено незначительне – на 9,5 % зниження прироста маси тіла досліджуваних тварин у порівнянні з контрольною групою (табл. 4).

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що мазь не викликає ймовірних змін маси внутрішніх органів (табл. 5, 6).

Таблиця 3

Показатели морфологического состояния крови после 14-ти суточного нанесения мази «Офлиним» на кожу белых крыс

Название показателей	мазь «Офлиним»	
	Контроль	Исследование
Гемоглобин, ммоль/л	12,4±0,35	11,6±0,34
Эритроциты, 10 ¹² /л	9,9±0,56	9,8±0,11
Лейкоциты 10 ⁹ /л	28,5±2,10	31,2±2,82
Сегментоядерные нейтрофилы	18,2±1,41	18,3±0,88
Лимфоциты	71,2±2,82	71,8±3,30
Моноциты	7,66±1,40	6,3±1,05
Эозинофилы	3,0±0,70	3,5±0,50

Примечание: количество измерений n=5; P=95 %

Таблиця 4

Динамика массы тела при 14-ти суточном нанесении мази «Офлиним» на кожу белых крыс

Доза, мг/кг	Изначальная масса тела животных (средние показатели), гр	Период исследований		% по отношению к начальной
		7 сутки	14 сутки	
Контроль	240,2±2,58	265,3±2,70	281,3±5,91	117,1
Исследование	240,9±3,88	250,7±5,90	261,3±6,80	108,0

Примечание: количество измерений n=5; P=95 %.

Таблиця 5

Абсолютная масса внутренних органов (г/кг) белых крыс после 14-ти суточного нанесения мази «Офлиним» на кожу

Название органа	Абсолютная масса (средние показатели), г/мг	
	мазь «Офлиним»	
	Контроль	Исследование
Печень	11,56±0,40	10,32±0,48
Легкие	1,51±0,07	1,39±0,10
Селезенка	1,39±0,11	1,19±0,07
Сердце	0,98±0,04	0,83±0,02
Мозг	1,72±0,16	1,56±0,17
Гонады	3,14±0,10	2,98±0,21
Надрочечники	0,039±0,004	0,046±0,003
Почки	1,96±0,09	1,86±0,05
Тимус	0,42±0,04	0,37±0,03

Примечание: количество измерений n=5; P=95 %

Таблиця 6

Относительные коэффициенты массы внутренних органов (в г/кг) белых крыс после 14-ти суточного нанесения мази «Офлиним» на кожу

Название органа	Относительные коэффициенты массы внутренних органов	
	мазь «Офлиним»	
	Контроль	Исследование
Печень	40,59±1,36	41,13±1,01
Легкие	5,58±0,13	5,48±0,38
Селезенка	4,83±0,42	4,45±0,28
Сердце	3,42±0,20	3,06±0,11
Мозг	6,01±0,54	5,85±0,44
Гонады	11,00±0,35	11,21±0,59
Надрочечники	0,14±0,01	0,14±0,01
Почки	6,87±0,35	7,21±0,21
Тимус	1,44±0,18	1,34±0,13

Примечание: количество измерений n=5; P=95 %

Исследование раздражающих свойств мази при однократном нанесении на кожу проводилось на двух видах животных: белых крысах с массой тела 200–220 г и кроликах с массой 2,0–2,5 кг. Количество животных в исследуемых группах составило: крыс – 8, кроликов – 3.

Эксперимент по определению раздражающего действия мази на слизистую оболочку глаз проводили на кроликах, которым однократно в конъюнктивальный мешок левого глаза вносили 50,0 мг мази. За состоянием слизистой оболочки глаза наблюдали через 0,25, 1, 3, 6 и 24 часов и ежедневно на протяжении 14 суток. Правый глаз служил контролем.

При введении в конъюнктивальный мешок глаз кроликов 50,0 мг мази в нативном виде не отмечалось каких-либо симптомов раздражения слизистых оболочек глаз животных в течении всего периода наблюдения. Данные результаты подтверждают отсут-

ствие раздражающих свойств мази при контакте со слизистыми оболочками глаз.

Определение сенсibiliзирующего действия проводили согласно рекомендаций [4]. В исследованиях было использовано 16 морских свинок (8-контрольные животные, 8-исследуемые) с массой 300–350 г, которым внутрикожно во внешнюю поверхность уха туберкулиновым шприцом одноразово вводили 200 мкг ЛС в физиологическом растворе. Контролем служил физиологический раствор в количестве 200 мкл.

Проведенные классическим методом исследования по установлению сенсibiliзирующего действия мази с тестированием на 10 и 20 сутки показали, что у всех животных реакция кожи была отрицательной. Чтобы подтвердить полученные результаты были проведены аллергодиагностические исследования (табл. 7).

Таблица 7

Результаты аллергодиагностики у морских свинок при сенсibiliзации мазью «Офлиним»

№ п/п	Реакция кожи на действие, баллы		РСЛЛ, %		РДТК, %	
	контроль	исследование	контроль	исследование	контроль	исследование
1	0	0	3,0	0,8	7,0	7,0
2	0	0	0	0	7,0	7,0
3	0	0	0	0	3,0	7,0
4	0	0	2,5	1,8	0	4,0
5	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	7,0	7,0
7	0	0	2,0	2,6	7,0	7,0
8	0	0	0	0	7,0	3,0
M±m	0	0	0,94±0,39	0,65±0,34	4,75±0,92	5,25±0,92

Примечание: количество измерений n=5; P=95 %

Установлено, что мазь относится к малоопасным препаратам, а также не проявляет резорбтивно-токсического и раздражающего действия на слизистые оболочки глаз, кожные покровы; сенсibiliзирующие свойства отсутствуют [4–6].

Таким образом, с позиции токсикологии данная мягкая лекарственная форма (мазь) есть безопасной и может быть использована для лечения гнойно-воспалительной фазы раневого процесса в условиях нужд военной медицины.

7. Выводы из проведенного исследования и перспективы дальнейшего развития данного направления

1. Изучена токсикологическая характеристика антимикробной мази с противовоспалительным и ранозаживляющим действием в “остром” исследовании на теплокровных животных.

2. Фармакологическими исследованиями установлена специфическая активность и безопасность разработанной мази «Офлиним», что подтверждено результатами изучения местнораздражающего, аллергизирующего действия и острой токсичности на лабораторных животных.

3. Установлено, что мазь «Офлиним» при однократном нанесении на кожу и при поступлении в желудок лабораторных животных по показателю “среднесмертельная доза при поступлении в желудок”

относится к малоопасным соединениям. Среднесмертельная доза (ЛД₅₀) при однократном нанесении на кожу установлены на уровне >2500,0 мг/кг. При однократном поступлении в желудочно-кишечный тракт теплокровных животных – белых крыс и мышей ЛД₅₀ мази «Офлиним» составила >5000 мг/кг.

4. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об отсутствии резорбтивно-токсического влияния, сенсibiliзирующих свойств и раздражающего действия на слизистые оболочки глаз, кожные покровы. Патоморфологические исследования органов животных при изучении острой токсичности ЛС показали, что мазь «Офлиним» не вызывает патологических изменений во внутренних органах. С позиции токсикологии данное ЛС есть безопасным.

Результаты фармакологических свойств мази «Офлиним» могут быть использованы как доклинические исследования при регистрации лекарственного средства.

Литература

1. Бутко, Я. А. Фармакокоррекция раневого процесса [Текст] / Я. А. Бутко // Провизор. – 2010. – № 4. – С. 25–29.
2. Галимов, О. В. Биохимические механизмы заживления ран [Текст] / О. В. Галимов, С. Р. Туйсин, Т. З. Закиев и др. // Башкирский хим. журн. – 2008. – № 3. – С. 82–84.
3. Жогло, Ф. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм [Текст]: дов. пос. /

Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович та ін. – Львів: Центр Європи, 2002. – 95 с.

4. Алексеева, О. Г. Аллергия к промышленным химическим соединениям [Текст] / О. Г. Алексеева, Л. А. Дуева. – М.: Медицина, 1978. – 272 с.

5. Иванов, Ю. И. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам [Текст] / Ю. И. Иванов, О. Н. Погорелюк. – М.: Медицина, 1990. – 217 с.

6. Минцер, О. П. Методы обработки медицинской информации [Текст]: уч. пос. / О. П. Минцер, Б. Н. Угаров, В. В. Власов. – К.: Вища школа, 2001. – 271 с.

7. Общая токсикология [Текст]: пособие / под ред. А. О. Лойта. – СПб.: ЭЛБИ – СПб., 2006. – 224 с.

8. Доклинические исследования лекарственных средств [Текст]: метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – К.: Авицена, 2002. – 568 с.

9. Сидоров, К. К. Введение веществ в желудок, в трахею, под кожу, в вену и другие пути введения ядов лабораторным животным [Текст] / К. К. Сидоров // Методы определения токсичности и опасности химических веществ. – М.: Медицина, 1976. – 87 с.

10. Токсикометрия химических веществ загрязняющих окружающую среду [Текст]: пособие / под ред. А. А. Каспарова, И. В. Санюцкого. – М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1986. – 426 с.

11. Davies, B. Physiological parameters of laboratory animals and humans [Text] / B. Davies, T. Morris // Pharmacol. Res. – 1993. – Vol. 10, Issue 7. – P. 1093–1095.

References

1. Butko, Ya. A. (2010). Farmakokorreksiya ranevoho protsessa [Farmakokorreksiya wound healing process]. Pharmacist, 4, 25–29.

2. Galimov, O. V., Cuisin, S. R., Zakiev, T. Z. et. al (2008). Byokhymycheskye mekhanizmy zazhyvlenyya ran

[Biochemical mechanisms of wound healing]. Bashkir chemical. Phys, 3, 82–84.

3. Joglo, F., Wozniak, V., Popovich, V. et. al (2002). Dopomizhni rechovyny ta yikh zastosuvannya v tekhnolohiyi likarskykh form [Additives and their applications in technologies dosage forms]. Lviv: Center Of Europe, 95.

4. Alekseeva, O. G., Duev, L. A. (1978). Allerhiya k promyshlennym khymycheskym soedynenyam [Allergy to industrial chemical compounds]. Moscow: Medicina, 272.

5. Ivanov, Y. I., Pogorelyc, O. N. (1990). Statysty-cheskaya obrabotka rezultatov medyko-byolohycheskykh yssledovany na mykrokalkulyatorakh po prohrammam [Statistical analysis of the results of biomedical research on the calculator in program]. Moscow: Medicina, 217.

6. Mintser, O. P., Ugarov, B. N., Vlasov, V. V. (2001). Metody obrabotky medytsynskoy ynformatsyy [Methods of processing health information]. Kyiv: Vishcha shkola, 271.

7. Laita, A. O. (Ed.) (2006). Obshchaya toksykolohyya [General toxicology]. Sankt-Peterburg: ELBI – SPb., 224.

8. Stefanov, A. V. (Ed.) (2002). Doklynycheskye yssledovanyia lekarstvennykh sredstv [Preclinical studies of drugs]. Kyiv: Avicena, 568.

9. Sidorov, K. K. (1976). Vvedenye veshchestv v zheludok, v trakheyu, pod kozhu, v venu y druhye puty vvedeniya yadov laboratornym zhyvotnym [Introduction of substances into the stomach, into the trachea, under the skin, into a vein and other routes of administration of poisons to laboratory animals]. Methods for determining the toxicity and hazard of chemical substances. Moscow: Medicine, 87.

10. Kasparov, A. A., Sanok, V. I. (Eds.) (1986). Toksykometrya khymycheskykh veshchestv zahryaznyayushchykh okruzhayushchuyu sredyu [Toxicometry chemical substances polluting the environment]. Moscow: Centre for international projects, 426.

11. Davies, B., Morris, T. (1993). Physiological parameters of laboratory animals and humans. Pharmacol. Res., 10 (7), 1093–1095.

Рекомендовано до публікації д-р фарм. наук, професор Трохимчук В. В.

Дата надходження рукопису 18.02.2016

Шматенко Вікторія Валентинівна, доцент, кафедра військової фармації, Українська військово-медична академія, ул. Мельникова, 24, г. Київ, Україна, 04655
E-mail: vika_tarasenko83@mail.ru