

Ye. V. Bondarev

National University of Pharmacy, Ukraine

## The study of the effect of preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid on the behavioral reactions and the physical endurance of rats on the model of acute local cold trauma

**Aim.** To study effect of preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid on behavioral actions and physical endurance on the model of acute local cold trauma (CT) in rats.

**Materials and methods.** Contact frostbite was modeled by V. V. Boyko method. The rectal temperature was determined in 40 min after the simulation of the local CT. The state of the central nervous system was assessed 1 hour after CT by behavioral reactions in the "open field" test. The motor activity, orienting research activity, emotional reactions and their vegetative support, number of fecal boluses and urinations were determined.

**Results and discussion.** It has been found that the drugs studied assist to normalization of the rectal temperature, as well as improve the dynamics of recovery of behavioral reactions and the physical activity in rats after acute local cold trauma.

**Conclusions.** On the model of forced swimming with a load after acute local trauma acetylsalicylic acid increased the time of the physical fatigue onset by 1.4 times, Glucosamine-C BCPP by 1.7 times and glucosamine hydrochloride by 1.66 times. Preparations of glucosamine showed the best protective effect.

**Key words:** local cold trauma; behavioral reactions; physical endurance; acetylsalicylic acid; glucosamine

Є. В. Бондарєв

Національний фармацевтичний університет, Україна

### Дослідження впливу препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на поведінкові реакції та фізичну витривалість щурів на моделі гострої локальної холодової травми

**Мета.** На моделі гострої локальної холодової травми (відмороження) у щурів дослідити вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на поведінкові реакції та фізичну витривалість.

**Матеріали та методи.** Контактне відмороження моделювали за методом Бойко В. В. Ректальну температуру визначали цифровим термометром WSD-10 через 40 хв після моделювання локальної ХТ. Стан центральної нервової системи оцінювали через 1 годину після ХТ за поведінковими реакціями в тесті «відкрите поле». Визначали рухову активність, орієнтовно-дослідницьку діяльність, емоційні реакції та їх вегетативний супровід, визначали кількість фекальних болюсів та уринацій.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що досліджувані препарати сприяють нормалізації ректальної температури, позитивно впливають на динаміку відновлення поведінкових реакцій та фізичної витривалості у щурів після гострої локальної холодової травми.

**Висновки.** На моделі примусового плавання з навантаженням після гострої локальної холодової травми АСК збільшувала час настання фізичного виснаження в 1,4 рази, «Глюкозамін-С БХФЗ» – в 1,7 рази та Г г/х – в 1,66 рази. Препарати глюкозаміну виявили найкращий захисний ефект.

**Ключові слова:** локальна холодова травма; поведінкові реакції; фізична витривалість; ацетилсаліцилова кислота; глюкозамін

Е. В. Бондарев

Национальный фармацевтический университет, Украина

### Исследование влияния препаратов глюкозамина и ацетилсалициловой кислоты на поведенческие реакции и физическую выносливость крыс на модели острой локальной холодовой травмы

**Цель.** На модели острой локальной холодовой травмы (отморожения) у крыс изучить влияние препаратов глюкозамина и ацетилсалициловой кислоты на поведенческие реакции и физическую выносливость.

**Материалы и методы.** Контактное обморожение моделировали по методу Бойко В. В. Ректальную температуру определяли цифровым термометром WSD-10 через 40 мин после моделирования локальной ХТ. Состояние центральной нервной системы оценивали через 1 час после ХТ по поведенческим реакциям в тесте «открытое поле». Определяли двигательную активность, ориентировочно-исследовательскую деятельность, эмоциональные реакции и их вегетативное сопровождение, определяли количество фекальных болюсов и уринаций.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что исследуемые препараты способствуют нормализации ректальной температуры, позитивно влияют на динамику восстановления поведенческих реакций и физическую трудоспособность у крыс после острой локальной холодовой травмы.

**Выводы.** На модели принудительного плавания с нагрузкой после острой локальной холодовой травмы ацетилсалициловая кислота увеличивала время наступления физического утомления в 1,4 раза, «Глюкозамин-С БХФЗ» – в 1,7 раза, а Г г/х – в 1,66 раза. Препараты глюкозамина проявили наилучший защитный эффект.

**Ключевые слова:** локальная холодовая травма; поведенческие реакции; физическая выносливость; ацетилсалициловая кислота; глюкозамин

**Introduction.** In the modern world people are affected by a large number of negative environmental factors. Emergency work, adverse climatic conditions, psychotechnogenic impacts, and combat actions are major stress-related factors [1-4]. The damage of the body with low environmental temperatures is very important. Cold traumas (CT) in the structure of injuries in peacetime are 3-10 % and accompanied by high disability of victims and mortality [5, 6].

The pathogenesis of the low body temperature affects changes in the central nervous, cardiovascular, endocrine, immune, respiratory, excretory systems, gastrointestinal tract and skin [7].

The arsenal of medicines with the frigoprotective action is rather narrow. In addition, most of these agents affect only one or more components of the pathogenesis of CT. Therefore, the search for new safe and effective frigoprotectors is important. Convincing evidence of the effectiveness of glucosamine hydrochloride (G h/ch) in CT was obtained. G h/ch and the dietary supplement Glucosamine-C BCPP containing G h/ch and ascorbic acid in acute CT has a distinct protective effect: reduces hypothermia, improves animal survival, the motor and physical activity, normalizes rheological properties of the blood, exceeding acetylsalicylic acid (ASA) – the known frigoprotector [8-10]. Under the conditions of CT ASA, Glucosamine-C BCPP and especially G h/ch exhibit distinct anti-inflammatory properties as evidenced by a significant decrease in interleukin IL-1b and an increase in the content of IL-10 [11]. On the acute CT model the highest frigoprotective effect was shown by G h/ch and Glucosamine-C BCPP when no inflammatory reactions and microcirculation disorders in the skin were observed; under the effect of G h/ch the histological structure of the skin was close to that in the intact control group [12].

After 14 days of taking the dietary supplement Glucosamine-C BCPP under the effect of cold during field exercises the cadets of the National Academy of the National Guard of Ukraine had a reduced risk of acute respiratory diseases, an increased adaptation of the organism to a long-lasting effect of low temperatures, an increased concentration of attention and mental working capacity [13].

G h/ch is an effective antihypothermic and antioxidant agent in the local CT [14]. The nootropic action of G h/ch [15] was revealed. This suggests the ability of G h/ch to improve behavioral reactions and physical endurance in CT. The clarification of this ability was the purpose of this study.

**The aim** of the work was to determine the effect of preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid on the body temperature, behavioral responses and physical endurance of rats in conditions of acute local CT.

**Materials and methods.** Experiments were done on 30 white outbred male rats weighing 200-250 g. Animals were kept on a standard diet of the vivarium with free access to water, with constant temperature and humidity. The protocol of the study is consistent with bioethical standards and corresponds to the “General ethical principles of animal experimentation” (Ukraine, 2001) and

is not in contradiction with the provisions of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 1986) [16].

Contact frostbite was modeled by V. V. Boyko method [17] under thiopental anesthesia (40 mg/kg) on the depilated area of the back skin 1.5 cm away from the spine. A copper plate of 3.5 × 3.0 cm pre-cooled in liquid nitrogen (-196 °C) was applied to the depilated skin for 3 min. This method allows obtaining cold skin lesions that are standard by area and depth and correspond to the III degree of frostbite by clinical classification. The rectal temperature was determined by a WSD-10 digital thermometer in 40 min after the simulation of the local CT.

The state of the central nervous system (CNS) was assessed 1 hour after CT by behavioral reactions in the “open field” test [18]. The motor activity, orienting research activity, emotional reactions and their vegetative support, number of fecal boluses and urinations were determined [16]. Physical endurance of animals was studied 20-30 min after the “open field” test on the model of forced swimming with a load (7.5 % of the body weight at the root of the tail). The criterion for the total exhaustion was the 10-second stay of animals under water and the inability to come to the surface to breath [5].

The following drugs and substances were used in the study: 0.9 % NaCl solution, Glucosamine-C BCPP (PJSC SPC “Borschagovsky CPP”, Ukraine), glucosamine hydrochloride (G h/ch) substance (Sigma-Aldrich, Germany) and soluble ASA tablets (Bayer, Germany). They were administered as a water solution intragastrically (i/g) in the prophylactic mode 30 min before CT. Animals were divided into 5 groups: group 1 – intact control (IC) (n = 6), rats were injected NaCl (1 ml/100 g); group 2 – control pathology (CT) (n = 6), rats were injected NaCl (1 ml/100 g); group 3 – ASA (25 mg/kg) + CT (n = 6); group 4 – Glucosamine-C BCPP in the dose of 82.5 mg/kg corresponding to 50 mg/kg of G h/ch, + CT (n = 6); group 5 – G h/ch (50 mg/kg) + CT (n = 6). Doses of G h/ch of 50 mg/kg and ASA of 25 mg/kg are conventionally effective in CT [19].

The statistical processing of the results was carried out by the methods of variation statistics using “Statistica, V. 6.0” statistical program standard package with the calculation of the average value and its standard error, the significance of differences by Student’s criterion (t) for the normal distribution. In its absence the non-parametric White’s test was used. Differences were considered statistically significant if  $p < 0.05$  [20].

**Results and discussion.** One hour after the end of the simulation of acute local CT a distinct hypothermia and a severe general condition of animals were observed (Tab. 1).

In all experimental groups a significant reduction in the rectal temperature ( $p < 0.05$ ) was observed compared to the intact control group. Thus, in the group of CT it decreased on average by 1.8 °C, in the ASA group – by 1.58 °C, in the group of Glucosamine-C BCPP – by 1.4 °C and in the G h/ch group – by 1.22 °C. Under the effect of Glucosamine-C BCPP and G h/ch a tendency to re-

Table 1

Indicators of the rectal temperature in rats before and after CT under the effect of preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid, t °C (M ± m, n = 6)

Period of observation	Animal groups				
	Intact control	Control pathology (CT)	ASA, 25 mg/kg	Glucosamine-C BCPP, 82.5 mg/kg	G h/ch, 50 mg/kg
Before cold trauma	39.20 ± 0.07	39.07 ± 0.06	39.20 ± 0.09	39.23 ± 0.08	39.08 ± 0.06
30 min after cold trauma	–	37.4 ± 0.27*	37.62 ± 0.12*/**	37.78 ± 0.15*	37.98 ± 0.09*

Notes: \* – significant in relation to the intact control, p < 0.05; \*\* – significant in relation to G h/ch, p < 0.05.

store the parameters of the rectal temperature compared to the group of intact animals. G h/ch had the best effect on temperature: the temperature was significantly higher (p < 0.05) compared to the ASA group.

The effect of acute local CT on the state of the CNS of rats after 3 days was characterized by a change in the parameters of behavioral reactions in the “open field” test (Tab. 2).

In the CT group there was a significant decrease in the locomotor, orienting research activity, vegetative support and emotional reactions (number of boluses and grooming acts) of rats, as well as the total activities compared to the intact control. This kind of change may indicate a significant inhibition of the CNS on the background of hypothermia and endotoxemia as a result of severe local CT.

After the administration of ASA, Glucosamine-C BCPP, and G h/ch these indicators were significantly lower than those in the intact control group, but there was a significant increase in the locomotor activity on the back-

ground of all drugs and the total activities under the effect of all drugs compared to the indicators of the CT group. It indicates an increase in the tone of the CNS. By a positive effect on the orienting research activity G h/ch significantly exceeded than ASA.

On the background of acute local CT the physical endurance of rats decreased by 1.7 times by the time of forced swimming with a load (Tab. 3). ASA, Glucosamine-C BCPP and G h/ch caused a positive effect on this indicator in relation to the CT group. ASA increased the time of fatigue by 1.4 times, Glucosamine-C BCPP – by 1.7 times, G h/ch – by 1.66 times. Taking into account the positive effect on this indicator Glucosamine-C BCPP and G h/ch reveal marked actoprotective properties.

Thus, the results of the study of the effect of glucosamine preparations on the rectal temperature, behavioral responses in the “open field” test and physical endurance in acute local CT indicate the positive effect of

Table 2

Indicators of behavioral and emotional reactions in the “open field” test in rats exposed to acute local cold trauma and effects of preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid (M ± m, n = 6)

Markers (for 3 min)	Intact control	Acute local cold trauma (stress)			
		Control pathology CT	ASA, 25 mg/kg	Glucosamine-C BCPP, 82.5 mg/kg	G h/ch, 50 mg/kg
Locomotor activity					
Passed squares	52.83 ± 7.85	5.0 ± 1.24*	23.67 ± 4.45*/**	18.83 ± 5.01*/**	24.0 ± 3.45*/**
Orienting research activity					
Holes	16.67 ± 2.95	2.67 ± 0.96*/***	1.67 ± 0.72*/***	4.33 ± 1.17*	7.83 ± 1.17*/**
Postures	10.83 ± 1.94	1.33 ± 0.62*/***	2.50 ± 0.62*/***	4.33 ± 1.33*	7.33 ± 1.05**
Emotional reactions and vegetative support					
Fecal boluses	1.83 ± 0.48	0.33 ± 0.21*	0.50 ± 0.34*	0.83 ± 0.40	0.50 ± 0.22*
Urinations	0.33 ± 0.21	0 ± 0	0 ± 0	0.17 ± 0.17	0 ± 0
Grooming	0.83 ± 0.65	0 ± 0*	0.67 ± 0.67	2.17 ± 1.25	0.17 ± 0.17
The total activities					
In total	83.33 ± 11.54	9.33 ± 1.61*/***	29.0 ± 4.52*/**	30.67 ± 7.14*/**	39.83 ± 3.55*/**

Notes: \* – significant in relation to the intact control, p < 0.05; \*\* – significant in relation to the control pathology; \*\*\* – significant in relation to the parameters of the G h/ch group, p < 0.05.

Table 3

Physical endurance of rats on the model of forced swimming with a load and exposure to preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid after acute local cold trauma ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ )

Animal groups	Time of full fatigue, seconds
Intact control	121.0 $\pm$ 8.91
Control pathology (CT)	71.0 $\pm$ 3.23*/***
ASA, 25 mg/kg	100.0 $\pm$ 2.85**/**
Glucosamine-C BCPP, 82.5 mg/kg	121.67 $\pm$ 3.37**
G h/ch, 50 mg/kg	118.0 $\pm$ 2.70**

Notes: \* – significant in relation to the intact control,  $p < 0.05$ ; \*\* – significant in relation to the control pathology; \*\*\* – significant in relation to G h/ch,  $p < 0.05$ .

these agents on the CNS, the functional state of the skeletal muscles, and prove their frigoroprotective properties.

Restoration of the rectal temperature prevents severe disorders of the CNS. In acute local CT preparations of glucosamine have marked actoprotective properties. The results of the previous studies [21] on the positive effect of G h/ch on the parameters of the motor and research activity, the muscle tone, coordination of movements, and physical endurance of mice in acute general CT confirmed this study. Thus, the conclusion can be made that G h/ch has a marked frigoprotective effect for different types of CT (general and local).

#### Conclusions and prospects for further research

1. Preparations of glucosamine – Glucosamine-C BCPP and glucosamine hydrochloride – in acute local cold trauma (frostbite) prevent the decrease of the body temperature

in rats, while glucosamine hydrochloride significantly exceeds the effect of acetylsalicylic acid.

2. Acetylsalicylic acid, Glucosamine-C BCPP, and especially glucosamine hydrochloride, assist to normalization of behavioral reactions in rats after acute local cold trauma according to the results of the “open field” test.

3. On the model of forced swimming with a load glucosamine preparations significantly increase the physical endurance of rats compared to the group of cold trauma, while glucosamine hydrochloride by its actoprotective activity is significantly more effective than acetylsalicylic acid.

4. The results of experiments indicate that the use of glucosamine preparations as frigoprotectors in acute local cold trauma is promising.

**Conflict of interests:** authors have no conflict of interests to declare.

#### REFERENCES

1. Закревский, Ю. Н. Особенности холодовой и комбинированной механо-холодовой травмы при морских катастрофах (обзор литературы) / Ю. Н. Закревский, Р. П. Матвеев // Медицина катастроф. – 2014. – № 4 (88). – С. 46–49.
2. Балодис, С. Чрезвычайные ситуации в нашей жизни / С. Балодис // Гражданская защита. – 2002. – № 4. – С. 32.
3. Будков, А. А. Особенности оказания медицинской помощи при отморожениях в советско-финской войне / А. А. Будков, С. Х. Кичемасов, М. П. Скворцов. // Воен.-мед. журн. – 2000. – С. 73–78.
4. Eglin, C. M. Repeated cold showers as a method of habituating humans to the initial responses to cold water immersion / C. M. Eglin, M. J. Tipton // *Enr. J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 93 (5–6). – P. 624–629. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1239-6>
5. Локальная холодовая травма : вопросы патогенеза, оценки тяжести и лечения (обзор литературы) / Ю. С. Винник, А. Б. Салмина, М. Ю. Юрьева, О. В. Теплякова // Московский хирург. журн. – 2011. – Т. 17. – № 4. – С. 42–48.
6. Рошчін, А. Г. Медико-соціальні проблеми холодової травми серед населення України / Г. Г. Рошчін, Я. С. Кукурудз, І. Й. Сличко // Політравма. Сучасна концепція надання медичної допомоги. – 2006. – С. 20–21.
7. Бондарев, С. В. Вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на артеріальний тиск і показники ЕКГ за умов експериментальної холодової травми / С. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2017. – № 6 (56). – С. 31–36.
8. Бондарев, С. В. Вплив глюкозаміну гідрохлориду на стан центральної нервової системи та фізичну витривалість мишей після гострого загального охолодження / С. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Укр. біофарм. журн. – 2010. – № 5 (10). – С. 60–65.
9. Бондарев, Е. В. Антигипотермические и антиоксидантные свойства глюкозамина гидрохлорида и ацетилсалициловой кислоты в условиях острой холодовой травмы / Е. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Вестник фармации. Белоруссия. – 2016. – № 3 (73). – С. 92–97.
10. Бондарев, Е. В. Состояние свертывающей системы крови под действием препаратов глюкозамина и ацетилсалициловой кислоты в условиях локальной холодовой травмы / Е. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Республиканский науч. журн. «Vestnik». Казахстан. – 2017. – № 2 (79). – С. 30–36.
11. Бондарев, С. В. Вміст інтерлейкінів IL-1b та IL-10 у крові за гострої холодової травми в щурів / С. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, Т. В. Горбач // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2018. – № 1 (57). – С. 21–25.
12. Вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на гістоструктуру шкіри щурів після гострої холодової травми / С. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, С. М. Дроговоз та ін. // Запорозький мед. журн. – 2018. – Т. 20, № 4 (109). – С. 568–573. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135381>
13. Защитные свойства диетической добавки «Глюкозамин–С БХФЗ» у курсантов в условиях полевых учений в зимний период / Е. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, С. М. Дроговоз и др. // Вестник фармации. – 2018. – № 2 (80). – С. 64–69.

14. Бондарев, С. В. Фригопротекторні та антиоксидантні властивості препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти в умовах гострої локальної холодової травми / С. В. Бондарев // Укр. біофарм. журн. – 2018. – № 1 (54). – С. 18–24. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.153>
15. Бондарев, С. В. Експериментальне обґрунтування застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу ноотропної дії / С. В. Бондарев // Фармакол. та лікарська токсикол. – № 1 (37). – 2014. – С. 22–25.
16. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I / Под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.
17. Холодова травма : доклінічне вивчення лікарських препаратів з фригопротекторними властивостями: метод. рек. / С. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, С. М. Дроговоз та ін. – Х., 2018. – 35 с.
18. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К. : ВД «Авіценна», 2001. – 527 с.
19. Бондарев, С. В. Скринінгове дослідження глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу фригопротекторної дії / С. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Клін. фармація. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 47–49.
20. Мاستицкий, С. Э. Методическое пособие по использованию программы STATISTICA при обработке данных биологических исследований. – Мн : РУП «Институт рыбного хозяйства», 2009. – 76 с.

## REFERENCES

1. Zakrevskii, Iu. N., Matveev, R. P. (2014). *Medicina katastrof*, 4 (88), 46–49.
2. Balodis, S. (2002). *Grazhdanskaia zashchita*, 4, 32.
3. Budkov, A. A., Kichemasov, S. Ch., Skvortcov, M. P. (2000). *Voенno–medetsinskii zhurnal*, 73–78.
4. Eglin, C. M., & Tipton, M. J. (2004). Repeated cold showers as a method of habituating humans to the initial responses to cold water immersion. *European Journal of Applied Physiology*, 93 (5–6), 624–629. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1239-6>
5. Vinnik, Iu. S., Salmina, A. B., Iureva, M. Iu., Tepliakova, O. V. (2011). *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal*, 17 (4), 42–48.
6. Roshchin, H. H., Kukurudz, Ya. S., Slychko, I. Y. (2006). *Politравma. Suchasna kontseptsіia nadannia medychnoi dopomohy*, 20–21.
7. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu. (2017). *Farmakolohіia ta likarska toksykolohіia*, 6 (56), 31–36.
8. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu. (2010). *Ukraїns'kij biofarmaceutičnij žurnal*, 5 (10), 60–65.
9. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu. (2016). *Vestnik farmacii. Belorussiya*, 3 (73), 92–97.
10. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu. (2017). *Respublikanskii nauchnyi zhurnal "Vestnik". Kazakhstan*, 2 (79), 30–36.
11. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu., Gorbach, T. V. (2018). *Farmakolohіia ta likarska toksykolohіia*, 57, 21–25.
12. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu., Drohovor, S. M., & Larianovska, Y. B. (2018). Effect of glucosamine and acetylsalicylic acid preparations on the skin histostructure after acute cold trauma. *Zaporozhye Medical Journal*, 4. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135381>.
13. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu., Drogovor, S. M. (2018). *Vestnik farmacii*, 2 (80), 64–69.
14. Bondarev, E. V. (2018). Antioxidant and frigoprotective properties of glucosamine preparations and acetylsalicylic acid under conditions of acute local cold trauma. *Ukraїns'kij biofarmaceutičnij žurnal*, 1 (54), 18–24. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.153>
15. Bondarev, E. V. (2014). *Farmakolohіia ta likarska toksykolohіia*, 1 (37), 22–25.
16. Mironov, A. N. (2012). *Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniі lekarstvennykh sredstv*. Moscow : Grif i K, 944.
17. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu., Drogovor, S. M. (2018). Kholodova travma : doklinichne vyvchennia likarskykh preparativ z fryhoprotektornymy vlastyvostiamy. *Metodychni rekomendatsii*. Kharkiv, 35.
18. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennya likars'kih zasobiv : metodychni rekomendatsii*. Kyiv: "Avicena", 527.
19. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu. (2010). *Klinichna farmaciya*, 14 (4), 47–49.
20. Mastitskii, S. E. (2009). *Metodicheskoe posobie po ispolzovaniiu programmy STATISTICA pri obrabotke dannykh biologicheskikh issledovaniі*. Minsk : RUP "Institut rybnogo khoziaistva", 76.

### Information about authors:

Bondarev Ye. V., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy.  
E-mail: [jck.bond@gmail.com](mailto:jck.bond@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9958-0986>

### Відомості про авторів:

Бондарев С. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: [jck.bond@gmail.com](mailto:jck.bond@gmail.com).  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9958-0986>

### Сведения об авторах:

Бондарев Е. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: [jck.bond@gmail.com](mailto:jck.bond@gmail.com).  
ORCID: 0000-0002-9958-0986

Надійшла до редакції 26.10.2018 р.