

UDC 549.892.1:615

DOI: 10.58407/bht.2.26.10



Copyright (c) 2026 Yuliia Voronina-Tuzovskykh, Viktor Yanchenko, Olena Bondar, Veronika Voronina, Iryna Kurmakova, Ihor Savosta
Ця робота ліцензується відповідно до [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) / This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Юлія Вороніна-Тузівських, Віктор Янченко, Олена Бондар,
Вероніка Вороніна, Ірина Курмакова, Ігор Савоста
ДОСЛІДЖЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ КОМПЛЕКСУ ОЛІЙНОГО
НА ОСНОВІ БУРШТИНУ



Yuliia Voronina-Tuzovskykh, Viktor Yanchenko, Olena Bondar,
Veronika Voronina, Iryna Kurmakova, Ihor Savosta

RESEARCH OF CHRONIC TOXICITY OF THE OIL COMPLEX
BASED ON AMBER

АНОТАЦІЯ

Досліджено комплекс олійний на основі бурштину як перспективна сировина для безпечних косметичних та фармацевтичних препаратів.

Мета роботи. Вивчення токсикологічних характеристик комплексу олійного на основі бурштину ТМ ІЛ SAV AMBER при повторних введеннях, визначення ступеня його ушкоджуючої дії при тривалому введенні, виявлення найбільш чутливих органів і систем організму, дослідження ступеню оборотності ушкоджень.

Методологія. Досліджували основні інтегративні показники функціонального стану, показники стану серцево-судинної та центральної нервової системи, периферичні та біохімічні показники крові та стан сечі. В експерименті задіяно 40 білих здорових щурів, яким вводився олійний комплекс (середня доза - 2,5 мл/кг); контроль - 0,9 % розчин NaCl. Поведінкові реакції вивчали з використанням тесту «відкрите поле». Систолічний тиск вимірювали безкровним методом за допомогою манометра й реєстратора пульсу. Сечу досліджували з використанням діагностичних тест-смужок Dekaphan Leuco на аналізаторі сечі CL-50 (High Technology Inc).

Кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів крові підраховували в камері Горяєва. Визначення гемоглобіну крові проводили геміхромним методом. Активність АлАТ, АсАТ, ЛФ, вміст загального білка, альбумінів, глобулінів, креатиніну, сечовини, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, натрію, калію, кальцію, хлоридів, фосфору в сироватці крові визначали за допомогою наборів реагентів для клінічної біохімії; протромбіновий час - за допомогою турбідиметричного гемокоагулометра SOLAR CGL2110.

Наукова новизна: вперше досліджено хронічну токсичність олійного комплексу на основі бурштину ТМ ІЛ SAV AMBER.

Висновки. Повторні наскірні нанесення олійного комплексу на основі бурштину ТМ ІЛ SAV AMBER не спричиняють статистично значущих відмінностей у цитологічних та біохімічних показниках системи крові, сечі, функціональних показниках серцево-судинної системи, а також не викликають відмінностей в інтегративних показниках центральної нервової системи та шлунково-кишкового тракту між дослідними та контрольними групами тварин. Препарат може бути рекомендований для подальших лабораторних досліджень.

Ключові слова: хронічна токсичність, комплекс олійний, бурштин, косметична субстанція

ABSTRACT

The paper examines an amber-based oil complex and identifies it as a raw material for developing safe cosmetic and pharmaceutical products.

Purpose of the work. To study the toxicology of the TM IL SAV AMBER amber-based oil complex during repeated use. The study assessed its damaging effects during prolonged use, identified the most sensitive organs and systems of the body, and studied the degree of reversibility of any damage.

Methodology. We studied the main integrative indicators of functional status, indicators of the cardiovascular and central nervous systems, peripheral and biochemical blood indicators, and urine status. The experiment involved 40 healthy white rats, which were administered an oil complex (average dose: 2.5 ml/kg); the control group received a 0.9 % NaCl. Behavioral reactions were studied using the "open field" test. Systolic pressure was measured using a bloodless method with a manometer and pulse recorder. Urine was examined using Dekaphan Leuco diagnostic test strips on a CL-

50 urine analyzer (High Technology Inc). The number of red blood cells, white blood cells, and platelets in the blood was counted in a Goryaev chamber. Blood hemoglobin was determined using the hemichromatic method. The activity of ALT, AST, LF, the content of total protein, albumin, globulin, creatinine, urea, glucose, total cholesterol, triglycerides, sodium, potassium, calcium, chloride, and phosphorus in blood serum were determined using clinical biochemistry reagent kits; prothrombin time was determined using a SOLAR CGL2110 turbidimetric hemocoagulometer.

Scientific novelty. The chronic toxicity of the amber-based oil complex TM IL SAV AMBER has been investigated for the first time.

Conclusions. Repeated dermal applications of the amber-based oil complex TM IL SAV AMBER do not cause statistically significant differences in cytological and biochemical parameters of the blood system, urine, functional parameters of the cardiovascular system, and do not cause differences in integrative parameters of the central nervous system and gastrointestinal tract between the experimental and control groups of animals. The drug can be recommended for further laboratory studies.

Key words: chronic toxicity, oil complex, amber, cosmetic substance

Вступ

Пошук нової природної сировини дозволяє створювати більш безпечні та етичні продукти для фармацевтичного ринку. В цьому плані на увагу заслуговує бурштин та олійні комплекси на його основі, зокрема торгової марки TM IL SAV AMBER, як багатофункціональна сировина, що містить компоненти з різною терапевтичною дією, зокрема антибактеріальною. Перспективність дослідження бурштину зумовлена наявністю його значних родовищ на території України (Рівненська, Житомирська та Волинська області), відповідністю вимогам «зеленої хімії» та цілям Стратегії сталого розвитку.

Аналіз зразків Балтійського бурштину показав наявність у його складі речовин з антиоксидантними, антибактеріальними, протигрибковими властивостями (Tumiłowicz et al., 2016). Натомість етанольні екстракти одержані з українського бурштину (Chorny et al., 2024) відрізнялися більшою концентрацією біологічно-активних речовин та антиоксидантною активністю.

Встановлено, що вживання питної води з додаванням водного екстракту бурштину сприяє покращенню пам'яті та когнітивних функцій людей (Myronov et al., 2018), а також обумовлює нормалізацію функціонування піруватдегідрогеназної активності мітохондрій у дітей (Stepanova et al., 2011).

Наразі розроблено низку фармацевтичних препаратів на основі похідних бурштинової кислоти, зокрема етилметилгідроксипіридину сукцинату, запропонованих (Lisenko & Palchevska, 2020).

Сучасним напрямком розробки препаратів на основі бурштину є також

створення олійних комплексів. Вони, крім бурштинової кислоти, містять водночас вітаміни А, Е, К, F, PP, D та групи В, а також є джерелом макро-, мікро- та ультрамікроелементів. Особливо важливим є наявність цинку, феруму, кальцію, йоду, калію та інших складових неорганічної частини комплексу (Voronina-Tuzovskiykh et al., 2024). Елементний склад свідчить про багатогранну можливість використання комплексу та перспективність у виробництві на його основі косметичних та фармацевтичних продуктів, але водночас розробка інноваційних сертифікованих препаратів вимагає комплексного дослідження можливого токсичного впливу на організм.

Метою дослідження є вивчення токсикологічних характеристик комплексу олійного на основі бурштину TM IL SAV AMBER при повторних введеннях, визначення ступеня його ушкоджуючої дії при тривалому введенні, виявлення найбільш чутливих органів та систем організму, а також дослідження ступеню оборотності ушкоджень.

Матеріали та методи дослідження

Для характеристики хронічної токсичності комплексу олійного на основі бурштину TM IL SAV AMBER досліджувалися наступні параметри: основні інтегративні показники функціонального стану; показники стану серцево-судинної та центральної нервової системи; периферичні та біохімічні показники крові та стан сечі. Дослідження токсикологічних характеристик проведені згідно «Наказу МОЗ України №944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів

доклінічного вивчення лікарських засобів» (On approval of the Procedure..., 2009).

Вивчення субхронічної токсичності досліджуваного препарату при повторних нашкірних нанесеннях проводили на 40 білих щурах масою 170-230 г (до початку експерименту), що утримувалися на стандартному раціоні віварію та пройшли попередню акліматизацію протягом 10 діб (СОП № УТ-01). Догляд, утримання та годування тварин здійснювався згідно з ДСТУ 8060:2015 (Лабораторні тварини. Вимоги до утримання) вимогами нормативних документів у стандартних умовах віварію ДДМУ згідно СОП № ТС-01; УТ-11 (Kozhem'jakin, et al., 2022).

Тварини утримувалися в стандартних клітках (пластмасовий ящик з оцинкованою сіткою) розмірами 500×320×160 мм. Кожна експериментальна група містила 10 тварин (окремо самці і самки) (СОП № УТ-11). Рандомізація в групі проведена механічним способом (СОП № УТ-02). Маркування тварин здійснено за допомогою 1 % розчину діамантового зеленого (СОП № УТ-03). Протоколи дослідження та усі процедури, пов'язані з утриманням тварин, гуманним ставленням до них і їх використанням в експерименті проводились з дотриманням вимог GLP і Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших цілей від 18.03.1986 р. та Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 944 від 14.12.2009 р.

Досліджуваний препарат вводився щодня 1 раз на добу протягом 28 діб. Тривалість дослідження визначена, виходячи з передбачуваної тривалості застосування препарату у людини залежно від шляху введення згідно СОП № ЗТ-08. Способом введення був спосіб, рекомендований для клінічного вивчення, а саме нашкірне нанесення препарату, що забезпечує простоту введення й відповідає передбаченому в клінічній практиці місцевому нанесенню препарату на поверхню шкіри (Stefanov, ed., 2007).

Комплекс олійний на основі бурштину ТМ IL SAV AMBER наносили щурам у максимально припустимих об'ємах для даного шляху введення – по 0,5 мл на тварину (Stefanov, ed., 2007). При цьому середня доза досліджуваного препарату, яку отримували тварини, складала 2,5 мл/кг. Були сформовані 2 досліджувані групи

щурів по 10 тварин (окремо самців і самок). Крім досліджуваних груп були сформовані 2 контрольні групи щурів (10 самців і 10 самок), яким нашкірно наносився 0,9 % розчин натрію хлориду в порівнянному об'ємі (по 0,5 мл на тварину або 2,5 мл/кг):

Група №1 – Комплекс олійний на основі бурштину ТМ IL SAV AMBER, 2,5 мл/кг (n=10, ♂).

Група №2 – Комплекс олійний на основі бурштину ТМ IL SAV AMBER, 2,5 мл/кг (n=10, ♀).

Група №3 – Розчин натрій хлориду 0,9 %, 2,5 мл/кг (контроль) (n=10, ♂).

Група №4 – Розчин натрій хлориду 0,9 %, 2,5 мл/кг (контроль) (n=10, ♀).

Для проведення експерименту у тварин обох груп за добу до початку дослідження вистригали шерсть на бічній поверхні тіла так, щоб площа нанесення становила 10 % загальної поверхні. У ході дослідження препарат наносили нашкірно 7 разів на тиждень (1 раз на день, у проміжку з 9:00 до 10:00) протягом 28 днів відповідно до СОП № ТСЩ-05.

Протягом усього терміну дослідження тварини перебували під щоденним спостереженням: відзначалися виживаність, апетит, маса тіла тварин (перед введенням препарату, на 7, 14, 21 і 28 день експерименту), стан шерстяного покриву й слизових оболонок, поведінка, характеристика фекалій, забарвлення сечі. Після закінчення введення препарату проводили максимально повне обстеження експериментальних тварин за допомогою гематологічних, біохімічних і фізіологічних тестів. Наприкінці експерименту проводили патоморфологічні дослідження. Визначали масу органів і проводили їхнє гістологічне дослідження (СОП № ЗТ-02, ГІД-02).

Поведінкові реакції вивчали з використанням тесту «відкрите поле» (Stanford, 2007). При цьому рухову активність оцінювали за кількістю пересічених квадратів; пасивно-оборонні реакції – за кількістю вертикальних стійок; дослідницьку активність – за кількістю заглядань у нірки; емоційний стан – за кількістю дефекацій і вмивань (грумінг) протягом 3 хвилин спостереження (Stanford, 2007). Тестування показників поведінкової активності проводили на 28-у добу від початку введення досліджуваного засобу (СОП № ПР-10).

Вимірювання систолічного тиску проводилося безкровним методом за допомогою манометра й реєстратора пульсу.

Функціональний стан серця оцінювали по часових (тривалості інтервалів PQ, QRS, QT, RR) і амплітудним (величині зубців P, R) характеристикам електрокардіограми в II стандартному відведенні. Біоелектрична активність міокарда знімалася за допомогою голчастих електродів і оброблялася комп'ютерним кардіографічним комплексом (Cardiolab+) (Zharinov, Kuts, ed., 2020) (СОП № ПР-04) на 28 добу експерименту.

Дослідження сечі проводили на 28 добу експерименту з використанням стандартних діагностичних тест-смужок DekaPhan Leuco виробництва «Pliva-Lachema Diagnostika» (Чехія) на аналізаторі сечі CL-50 виробництва High Technology Inc. (США). Мікроскопію осаду проводили за допомогою світлової мікроскопії (СОП № ПР-07).

Кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів крові підраховували в камері Горяєва (СОП № КДКС-04, № КДКС-05, № КДКС-06). Приготування й фарбування мазків, а також визначення формули крові проводили відповідно загальноприйнятим методичним вказівкам (Varenyuk & Dzerzhynskyy, 2019). Визначення гемоглобіну крові проводили геміхромним методом за допомогою біохімічного аналізатора HTI Biochem SA (Chemistry Analyzer) виробництва High Technology Inc. (США) і стандартного тест-набору виробництва НПП «Філісіт-Діагностика» (СОП № КДКС-10).

Активність АЛАТ, АсАТ, ЛФ, а також вміст загального білка, альбумінів, глобулінів, креатиніну, сечовини, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, натрію, калію, кальцію, хлоридів, фосфору в сироватці крові визначали за допомогою наборів реагентів для клінічної біохімії виробництва High Technology Inc. (США) (СОП № КБХ-03, № КБХ-04, № КБХ-05, № КБХ-06, № КБХ-07, № КБХ-08, № КБХ-09). Реєстрацію показників проводили в сироватці крові (СОП № КБХ-01) на біохімічному аналізаторі HTI Biochem SA (Chemistry Analyzer) виробництва High Technology Inc. (США) (СОП № ПР-16, № ПР-17).

Активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) визначали в цитратній плазмі за допомогою турбідиметричного гемокоагулометра SOLAR CGL2110 (SOLAR) (СОП № КДКС-14, № КДКС-15).

Визначення протромбінового часу (ПЧ) проводили за допомогою турбідиметричного гемокоагулометра SOLAR CGL2110 (SOLAR) (СОП № КДКС-14, № КДКС-15).

При оцінці змін, які спостерігаються у тварин в хронічному токсикологічному експерименті, було виключена можливість впливу всіх побічних факторів, не пов'язаних із введенням препарату (захворювання тварин, їхнє харчування, утримання і т. ін.).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 Statsoft Inc. Визначали середні арифметичні значення (M) та довірчий інтервал ($\pm m$). Для кількісних показників проводилася перевірка гіпотези нормального розподілу даних у групах за допомогою критерію Шапіро-Вілکا. Залежно від нормальності розподілу порівнюваних рядів дослідні групи порівнювалися з контрольною або за допомогою критерію Ст'юдента для незалежних вибірок і з вихідним значенням за допомогою парного критерію Ст'юдента, або за допомогою U-критерію Манна-Вітні для порівняння з контролем і парного критерію Вілкоксона для порівняння з вихідним значенням (Fetisov, 2018).

Рівень значимості для критерію Шапіро-Вілکا взятий рівним 0,01, а для інших критеріїв – 0,05. У випадку множинних порівнянь використовувалась поправка Бонферроні або інші методи множинних порівнянь.

Для категоріальних показників проводилося порівняння груп за допомогою точного критерію Фішера.

Для змінної «маса тіла» у кожній групі проведена оцінка значимості відмінностей на 1, 7, 14, 21 і 28 добу за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу й критерію Дункана.

Результати дослідження та обговорення

Інтегративні показники функціонального стану. В умовах повторних нашкірних нанесень олійного комплексу на основі бурштину у дозі 2,5 мл/кг загибелі тварин у групах не спостерігалось. Також не відзначені зміни основних інтегральних показників за шкалою 0–3 (табл. 1).

Динаміка маси тіла досліджуваних тварин представлена в табл. 2. Аналіз даних дозволяє зробити висновки, що при повторних нашкірних нанесеннях досліджуваного препарату маса тіла залишалася в межах фізіологічної норми й статистично не відрізнялася за показниками від тварин контрольної групи.

Таблиця 1

Оцінка основних інтегративних показників функціонального стану тварин (n=40)

Групи тварин			
№1	№2	№3	№4
Активність ¹			
2	2	2	2
Апетит ²			
2	2	2	2
Поведінка ³			
2	2	2	2
Виділення з носа ⁴			
1	1	1	1
Стан очей ⁵			
1	1	1	1
Випорожнення ⁶			
1	1	1	1
Спрага ⁷			
2	2	2	2
Положення тіла ⁸			
2	2	2	2
Стан шерстяного покриву ⁹			
0	0	0	0
Тремор ¹⁰			
0	0	0	0

Примітка

¹Активність: 0 - повна відсутність; 1 - знижена, лише фізіологічні потреби; 2 - помірна, адекватна дії подразників; 3 - гіперактивність, занепокоєння.

²Апетит: 0 - повна відсутність; 1 - знижений; 2 - задовільний, адекватний потребам; 3 - підвищений.

³Поведінка: 0 - відсутність рухів, не реагує на подразники; 1 - знижена, відповідає на сильні подразники; 2 - адекватна подразникам; 3 - неадекватна подразникам.

⁴Виділення з носа: 0 - сухість слизової оболонки; 1 - слизова оболонка волога, виділень назовні немає; 2 - помірні виділення; 3 - рясні виділення.

⁵Стан очей: 0 - відсутність рухів, сухість кон'юнктиви; 1 - рухи активні, рефлекс адекватні, кон'юнктива блідо-рожева; 2 - гіперемія кон'юнктиви, слезотеча; 3 - виразки, некроз, гній.

⁶Випорожнення: 0 - відсутність випорожнень; 1 - 1-3 рази/год., кал оформлений; 2 - діарея, кал неоформлений, рідкий, частота до 3 раз/год.; 3 - діарея з кров'ю та слизом частіше 3 раз/год.

⁷Спрага: 0 - відмова від споживання води; 1 - споживання рідке, до 15 мл/добу; 2 - споживання помірне, 25-40 мл/добу, адекватне спожитому корму; 3 - полідипсія.

⁸Положення тіла: 0 - лежить нерухомо; 1 - змінює лише при споживанні їжі; 2 - адекватне виконуваний дії, активна зміна при рухах; 3 - вимушене, однотипне, нефізіологічне.

⁹Стан шерстяного покриву: 0 - хутро рівномірне, блискуче, охайне; 1 - «скуповджена» шерсть; 2 - злипла, жирна, ламка шерсть; 3 - алопеції.

¹⁰Тремор: 0 - відсутність; 1 - незначний; 2 - помірний; 3 - виражений.

Таким чином, повторні наскірні нанесення комплексу олійного на основі бурштину ТМ IL SAV AMBER у дозуванні 2,5 мл/кг протягом 28 діб не супроводжувалися статистично достовірно значимими змінами в динаміці маси тіла у дослідних і контрольних тварин.

Показники функціонального стану центральної нервової системи. Дослідження

впливу повторних наскірних нанесень комплексу олійного на основі бурштину ТМ IL SAV AMBER у дозі 2,5 мл/кг на стан ЦНС у щурів з використанням тесту «відкрите поле», який традиційно застосовують при аналізі ефектів препаратів на нервово-психічні функції.

Таблиця 2

Зміна маси тіла (г) щурів при повторних нашкірних нанесеннях комплексу олійного на основі бурштину (n=40, M ± m)

Групи	Вих. фон	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
№1	199,4 ± 4,29	211,6 ± 3,91	225,9 ± 4,09	235,3 ± 4,20	240,0 ± 4,03
№2	200,0 ± 4,98	212,0 ± 4,77	226,3 ± 4,98	236,6 ± 4,84	241,3 ± 4,72
№3	195,8 ± 4,17	208,1 ± 4,20	222,9 ± 4,26	232,5 ± 4,24	237,0 ± 4,03
№4	199,2 ± 5,26	211,8 ± 5,17	225,8 ± 5,00	235,3 ± 5,09	240,0 ± 4,92

Результати вивчення показників поведінкових реакцій у щурів у «відкритому полі» після нашкірних нанесень досліджуваного препарату протягом 28 днів наведені в табл. 3. Встановлено, що у щурів дослідних

груп на 28 добу експерименту не відзначалося значимих змін показників, що характеризують рухову, дослідницьку активність, а також емоційний статус.

Таблиця 3

Показники поведінкових реакцій у щурів у «відкритому полі» (n=40, M ± m)

Показники, за 3 хв	Групи тварин			
	№1	№2	№3	№4
Горизонтальна активність кількість пересічених квадратів	21,7 ± 1,12	18,8 ± 1,15	17,8 ± 1,40	19,5 ± 1,49
Дослідницька активність кількість заглядань у нірки	3,6 ± 0,37	3,4 ± 0,40	3,7 ± 0,26	3,5 ± 0,40
Вертикальна активність кількість стійок	2,8 ± 0,29	2,7 ± 0,30	3,3 ± 0,47	2,9 ± 0,48
Грумінг тривалість реакцій, 3 сек.	23,0 ± 1,37	18,7 ± 2,10	22,6 ± 1,85	20,5 ± 1,09
Дефекації кількість разів	0,7 ± 0,15	0,8 ± 0,13	0,9 ± 0,23	0,7 ± 0,21

Таким чином, повторні протягом 28 днів нашкірні нанесення досліджуваного засобу не впливають на рухову й дослідницьку активності тварин, а також не змінюють емоційний стан експериментальних тварин.

Стан серцево-судинної системи. Оцінка впливу комплексу олійного на основі бурштину на стан серцево-судинної системи в хронічному експерименті проводилася за аналізом впливу препарату на показники електрокардіограми й рівень артеріального тиску представлені в табл. 4 та табл. 5.

Встановлено, що повторні протягом 28 днів нашкірні нанесення досліджуваного препарату в

дозі 2,5 мл/кг не чинять істотного впливу на швидкість деполяризації передсердь, швидкість проведення збудження через атріовентрікулярне з'єднання, пучок Гіса та його гілки (табл. 5).

Досліджуваний препарат не здійснює вплив на рівень систолічного артеріального тиску у щурів в зазначені терміни спостереження.

Таким чином, комплекс олійний на основі бурштину ТМ IL SAV AMBER у дозі 2,5 мл/кг при повторних нашкірних нанесеннях протягом 28 днів не чинить впливу на параметри біоелектричної активності міокарда й рівень систолічного артеріального тиску.

Таблиця 4

Зміна біоелектричних параметрів серця щурів у II стандартному відведенні (n=40, M ± m)

Показники	Групи тварин			
	№1	№2	№3	№4
ЧСС, уд/хв	406,4 ± 10,8	386,1 ± 12,9	387,6 ± 9,34	402,2 ± 11,0
Інтервали, мс				
PQ	38,8 ± 0,74	39,6 ± 0,72	39,0 ± 0,68	39,4 ± 0,73
P	18,0 ± 0,42	17,8 ± 0,87	18,8 ± 0,74	18,4 ± 0,58
QT	58,0 ± 1,15	57,0 ± 0,61	57,8 ± 0,81	58,0 ± 0,89
QRS	15,0 ± 0,54	15,0 ± 0,45	15,8 ± 0,55	15,4 ± 0,73
RR	148,6 ± 3,94	156,8 ± 4,71	155,6 ± 3,38	150,2 ± 4,09
Амплітуда, мВ				
R	0,651 ± 0,041	0,613 ± 0,023	0,636 ± 0,035	0,647 ± 0,028
P	0,074 ± 0,005	0,090 ± 0,006	0,086 ± 0,007	0,078 ± 0,008

Таблиця 5

Рівень систолічного артеріального тиску у щурів (n=40, M ± m)

Показники	Групи тварин			
	№1	№2	№3	№4
сАТ, мм.рт.ст.	112,7 ± 3,23	115,7 ± 2,49	113,3 ± 3,10	116,2 ± 2,63

Результати досліджень впливу препарату на показники периферичної крові білих щурів представлені в табл. 6 – 8.

Встановлено, що курсове нашкірне нанесення протягом 28 діб комплексу олійного на основі бурштину у дозі 2,5 мл/кг не викликає достовірно значимих змін показників периферичної крові щурів (кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів і рівень гемоглобіну). Встановлені незначні відмінності вивчених параметрів тварин дослідних і контрольної груп пов'язані, ймовірно, з можливими сезонними коливаннями показників і не

виходять за межі фізіологічної норми (табл. 6).

При детальному розгляді морфологічного складу лейкоцитів периферичної крові щурів, яким вводився комплекс олійний на основі бурштину, було виявлено, що як відносний, так і абсолютний вміст основних форм лейкоцитів (паличкоядерні й сегментоядерні нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, еозинофіли) відповідав значенням контрольної групи тварин і перебував у межах нормальних показників для щурів (табл. 7-8).

Таблиця 6

Гематологічні показники щурів (n=40, M ± m)

Групи тварин	Показники				
	Еритроцити, $\times 10^{12}/\Lambda$	Гемоглобін, г/Λ	Лейкоцити, $\times 10^9/\Lambda$	Тромбоцити, тис./мкл	ШОЕ, мм/год
1	2	3	4	5	6
№1	5,03 ± 0,12	152,9 ± 3,14	8,70 ± 0,58	221,0 ± 6,27	3,2 ± 0,29
№3	5,13 ± 0,12	155,1 ± 3,53	8,94 ± 0,58	228,0 ± 8,60	3,4 ± 0,31

Продовження Таблиці 6

1	2	3	4	5	6
№2	5,20 ± 0,13	156,4 ± 3,45	9,30 ± 0,48	235,5 ± 7,90	3,5 ± 0,45
№4	4,85 ± 0,13	148,3 ± 2,35	7,94 ± 0,65	219,0 ± 7,14	2,7 ± 0,52

Таблиця 7

Морфологічний склад білих клітин (%) периферичної крові щурів (n=40, М ± m)

Групи тварин	Показники				
	Лімфоцити	Моноцити	Еозинофіли	Нейтрофіли	
				Паличкоядерні	Сегментоядерні
№1	70,1 ± 0,67	3,7 ± 0,45	3,2 ± 0,36	1,7 ± 0,30	21,3 ± 0,54
№3	68,5 ± 1,73	3,5 ± 0,40	3,1 ± 0,31	1,9 ± 0,31	23,0 ± 1,52
№2	69,1 ± 1,60	3,4 ± 0,37	2,7 ± 0,37	2,1 ± 0,23	22,7 ± 1,35
№4	69,4 ± 0,92	3,6 ± 0,31	2,9 ± 0,35	1,8 ± 0,29	22,3 ± 0,86

Таблиця 8

Абсолютний вміст лейкоцитів ($\times 10^9/\Delta$) периферичної крові щурів (n=40, М ± m)

Групи тварин	Показники				
	Лімфоцити	Моноцити	Еозинофіли	Нейтрофіли	
				Паличкоядерні	Сегментоядерні
№1	6,09 ± 0,404	0,32 ± 0,040	0,28 ± 0,034	0,14 ± 0,025	1,87 ± 0,154
№3	6,13 ± 0,436	0,32 ± 0,048	0,27 ± 0,029	0,17 ± 0,032	2,04 ± 0,183
№2	6,44 ± 0,398	0,31 ± 0,032	0,25 ± 0,034	0,20 ± 0,023	2,10 ± 0,149
№4	5,51 ± 0,46	0,28 ± 0,022	0,23 ± 0,033	0,14 ± 0,026	1,78 ± 0,167

Таким чином, препарат олійний комплекс на основі бурштину у дозі 2,5 мл/кг при повторних наскірних нанесеннях щурам протягом 28 діб не чинить гематотоксичного впливу.

Результати досліджень біохімічних показників сироватки крові щурів, що характеризують функціональний стан печінки й нирок після повторних наскірних нанесень комплексу олійного на основі бурштину у дозі 2,5 мл/кг протягом 28 діб, наведені в табл. 9. Всі коливання цифрових значень біохімічних показників, відзначені між дослідними та контрольними групами, не

виходили за рамки фізіологічних норм для даного виду тварин (Nasibullin et al., 2023).

Серед численних біохімічних методів, які застосовують при вивченні субхронічної токсичності, суттєве значення приділяється визначенню активності ферментів-маркерів гепатоцитолізу – АлАТ і АсАТ. Згідно результатів, наведених у таблиці 10, повторні наскірні нанесення щурам комплексу олійного на основі бурштину протягом 28 діб не приводили до зміни активності сироваткових амінотрансфераз. Активність ЛФ у сироватці крові щурів дослідних груп також достовірно не відрізнялася від показників контрольних груп.

Таблиця 9

Зміни показників біохімічного складу сироватки крові щурів (n=40, M ± m)

Показники	Групи тварин			
	№1	№2	№3	№4
АлАТ, МО/л	78,1 ± 6,12	82,0 ± 7,90	75,9 ± 5,98	73,6 ± 5,71
АсАТ, МО/л	119,2 ± 5,27	145,5 ± 9,05	128,9 ± 5,90	135,3 ± 8,21
ЛФ, МО/л	179,5 ± 13,2	214,3 ± 12,4	201,5 ± 7,80	194,7 ± 12,6
Креатинін, мг/л	6,94 ± 0,36	7,12 ± 0,37	6,85 ± 0,25	7,01 ± 0,42
Сечовина, ммоль/л	7,63 ± 0,31	8,54 ± 0,30	7,55 ± 0,27	8,18 ± 0,32
Загальний білок, г/л	66,3 ± 1,72	67,5 ± 2,05	64,4 ± 2,19	65,7 ± 1,52
Альбуміни, г/л	34,8 ± 0,95	36,1 ± 1,09	34,6 ± 1,12	34,8 ± 0,84
Глобуліни, г/л	31,5 ± 0,82	31,4 ± 1,03	29,8 ± 1,11	30,9 ± 0,71
Глюкоза, ммоль/л	6,69 ± 0,34	6,78 ± 0,35	7,47 ± 0,26	7,04 ± 0,29
Загальний холестерин, ммоль/л	1,38 ± 0,121	1,61 ± 0,118	1,45 ± 0,133	1,57 ± 0,124
Тригліцериди, ммоль/л	0,377 ± 0,022	0,400 ± 0,032	0,337 ± 0,023	0,411 ± 0,042
Na ⁺ , ммоль/л	152,3 ± 2,10	148,7 ± 1,60	149,3 ± 1,56	150,2 ± 1,88
K ⁺ , ммоль/л	4,38 ± 0,176	4,76 ± 0,106	4,80 ± 0,074	4,58 ± 0,179
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,82 ± 0,077	2,70 ± 0,089	2,74 ± 0,117	2,67 ± 0,082
Cl ⁻ , ммоль/л	98,2 ± 0,80	97,8 ± 0,71	99,0 ± 1,05	98,4 ± 0,77
P, ммоль/л	2,75 ± 0,098	2,84 ± 0,139	2,66 ± 0,124	2,75 ± 0,126

Таблиця 10

Активованний частковий тромбопластиновий час і протромбіновий час у щурів (n=40, M ± m)

Групи тварин	АЧТЧ, сек	ПЧ, сек
№1	18,9 ± 1,12	29,9 ± 1,12
№2	21,3 ± 1,18	31,2 ± 1,27
№3	19,3 ± 0,83	28,8 ± 0,68
№4	20,2 ± 1,54	30,0 ± 1,37

У всіх дослідних групах вміст креатиніну (критеріальний показник функції нирок) у сироватці крові за своїми характеристиками не виходив за межі фізіологічних величин, що може свідчити про нормальну екскреторну функцію нирок. Концентрація сечовини (кінцевого продукту метаболізму білків, що виводиться нирками) у сироватці крові дослідних груп тварин також відповідала значенням фізіологічної норми для щурів.

Вміст загального білка, альбумінів, глобулінів, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів та електролітів (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻, P) у сироватці крові щурів залишалися в межах нормальних значень для даного виду тварин,

хоча й характеризувалися деяким розкидом показань між експериментальними групами.

Таким чином, повторні нашкірні нанесення щурам комплексу олійного на основі бурштину у дозі 2,5 мл/кг протягом 28 діб показали безпеку його застосування у відношенні органів і систем експериментальних тварин (за результатами біохімічних досліджень сироватки крові).

Вплив препарату на систему згортання крові. Оцінка впливу внутрішньовенного введення комплексу олійного на основі бурштину на систему згортання крові проводилася на підставі вивчення показників базових коагуляційних тестів – АЧТЧ і ПЧ

(табл.10). Активованний частковий тромбопластиновий час являє собою час, який необхідний для утворення згустку фібрину в плазмі крові після додавання до неї каолін-кефалінового реактиву й розчину кальцій хлориду. АЧТЧ відображає роботу «внутрішнього шляху» системи згортання крові. Показує дефіцит (відсутність) або ненормальну роботу одного або декількох факторів згортання – II, V, VIII, IX, X, XI, XII (крім факторів VII і XIII) і відображає вплив на систему згортання препаратів інгібіторів згортання. Подовження АЧТЧ вказує на схильність до кровотечі.

Протромбіновий час – є поширеним скринінговим тестом для оцінки зовнішнього каскаду згортання плазми. Він використо-

вується для визначення активності фактора VII, контролю над лікуванням антикоагулянтами (особливо непрямого типу дії), при скринінгу системи гемостазу, рідко для кількісного визначення фібриногену.

Отримані результати свідчать про те, що повторні нашкірні нанесення досліджуваного олійного комплексу на основі бурштину у дозі 2,5 мл/кг не призводять до змін АЧТЧ та ПЧ, отже не чинять впливу на систему згортання крові.

Результати дослідження показників сечі щурів в умовах 28-денного нашкірного нанесення олійного комплексу на основі бурштину представлені в табл. 11.

Таблиця 11

Показники сечі щурів (n=40, М ± m)

Показники	Групи тварин			
	№1	№2	№3	№4
Об'єм	4,91 ± 0,30	4,60 ± 0,35	4,75 ± 0,19	4,54 ± 0,31
Колір	жовтий	жовтий	жовтий	жовтий
Мутність	прозора	прозора	прозора	прозора
Питома вага	1,021 ± 0,002	1,023 ± 0,002	1,018 ± 0,003	1,020 ± 0,002
pH	6,95 ± 0,25	7,05 ± 0,19	6,85 ± 0,21	7,20 ± 0,21
Білок, г/л	0,62 ± 0,130	0,76 ± 0,125	0,55 ± 0,126	0,69 ± 0,129

Встановлено, що у тварин, яким протягом 28 діб нашкірно наносили досліджуваний препарат, не виявлено істотних змін показників сечі, які могли б свідчити про порушення функції нирок. Значення питомої ваги, pH, рівня білка в групах щурів, яким наносили досліджуваний препарат, статистично не відрізнялися від показників груп контролю. Кетони, уробіліноген, глюкоза, нітроти, еритроцити, лейкоцити в сечі щурів контрольної та дослідної груп не виявлялися.

Таким чином, повторні нашкірні нанесення олійного комплексу на основі бурштину ТМ IL SAV AMBER у дозі 2,5 мл/кг протягом 28 діб не приводять до порушення функціонального стану нирок піддослідних тварин.

Подальші лабораторні дослідження повинні бути спрямовані на морфологічні особливості органів для виключення в них

структурних змін за умов впливу досліджуваного препарату.

Висновки

Встановлено, що повторні нашкірні нанесення олійного комплексу на основі бурштину ТМ IL SAV AMBER не спричиняють статистично значущих відмінностей у цитологічних та біохімічних показниках системи крові, сечі, функціональних показниках серцево-судинної системи, а також не викликають відмінностей в інтегративних показниках центральної нервової системи та шлунково-кишкового тракту між дослідними та контрольними групами тварин.

З огляду на наведені результати, препарат олійного комплексу на основі бурштину ТМ IL SAV AMBER є перспективним об'єктом для подальших лабораторних досліджень.

Фінансування / Funding

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування / This research received no external funding.

Заява про доступність даних / Data Availability Statement

Набір даних доступний за запитом до авторів / Dataset available on request from the authors.

Заява інституційної ревізійної ради / Institutional Review Board Statement

Експериментальні процедури були схвалені Комісією з біоетики Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г.Шевченка (№ протоколу: 5, 3 жовтня 2024р., Чернігів, Україна) / The experimental procedures were approved by the Bioethics Committee of T.H. Shevchenko National University «Chernihiv Colehium» (Protocol Number: 5, 3 October 2024, Chernihiv, Ukraine).

Заява про інформовану згоду / Informed Consent Statement

Не застосовується / Not applicable.

Конфлікт інтересів / Conflict of interest

Автори Олена Бондар та Ірина Курмакова є членами редакційної колегії Biota. Human. Technology. Вони не брали участі в процесі прийняття редакційних рішень, рецензування чи прийняття цього рукопису. Автори не мають інших конфліктів інтересів, про які слід зазначити / Authors Olena Bondar and Iryna Kurmakova are the members of the editorial board of Biota. Human. Technology. They were not involved in the editorial decision-making, peer review, or acceptance process for this manuscript. The authors have no other conflicts of interest to disclose.

Декларація про генеративний штучний інтелект і технології на основі штучного інтелекту в процесі написання / Declaration on Generative Artificial Intelligence and AI-enabled Technologies in the Writing Process

У цьому дослідженні не використовувався генеративний штучний інтелект або технології штучного інтелекту для збору, аналізу чи інтерпретації даних/ This study did not use generative artificial intelligence or AI technologies to collect, analyze, or interpret data.

References

Chorny, V., Krûma, Z., Mysiura, T., Popova, N., & Zavialov, V. (2024) Comparative extraction of components from Ukrainian and Baltic ambers. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences Section B*, 77(5-6), 244-249 <https://doi.org/10.2478/prolas-2023-0035>

Fetisov, V.S. (2018). STATISTICA statistical data analysis package. NDU (In Ukrainian).

Фетісов В.С. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA. Ніжин: НДУ імені Гоголя, 2018. 114 с.

Kozhem'jakin, Yu.M., Khromov, O.S., Filonenko, M. A., & Saifetdinova, G. A. (2022). *Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them*. Avicenna. (In Ukrainian)

Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними: монографія / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М. А. Філоненко, та ін. Київ: Авіценна, 2022. 156 с.

Lysenko, Yu.S., & Palchevska, T.A. (2020). Drugs based on ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Scientific achievements of modern society. Abstracts of the 9th International scientific and practical conference*. April, 28-30, 2020. Cognum Publishing House. (in Ukrainian).

Лисенко Ю.С., Пальчевська Т.А. Лікарські засоби на основі етилметилгідроксипіридину сукцинат / Scientific achievements of modern society: Abstracts of the 9th International scientific and practical conference (2020) Cognum Publishing House, Liverpool, United Kingdom. 2020. С 683-688.

Mironov, O. L., Kachalova, N. M., Dzyuba, O. I., Levchik, N. Ya., & Bogza, S. L. (2018). Research on the biological activity of Ukrainian amber. *Physical and organic chemistry, pharmacology, and pharmaceutical technology of biologically active substances*, 1, 13-24. (in Ukrainian).

Дослідження біологічної активності українського бурштину / О. Л. Міронов, Н. М. Качалова, О. І. Дзюба, та ін. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць*. 2018. Т. 1. С. 13-24.

Nasibullin, B.A., Gushcha, S.G., & Oleshko, O.Ya. (Ed.). (2023). *Working with laboratory animals: care and reproduction of models of pathological conditions (manual)*. Poligraf. (in Ukrainian).

Робота з лабораторними тваринами: догляд та відтворення моделей патологічних станів (посібник) / За заг. ред. Б.А. Насібуллін, С.Г. Гушча, О.Я. Олешко. Одеса: «Поліграф», 2023. 96 с.

On Approval of the Procedure for Conducting Preclinical Studies of Medicinal Products and Expert Evaluation of Materials from Preclinical Studies of Medicinal Products, Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 944, Dec. 14, 2009 [cited Sept. 5, 2025] (Ukraine). Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text> (In Ukrainian).

Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 14.12.2009 № 944. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text>

Stanford, S. C. (2007). The Open Field Test: reinventing the wheel. *Journal of Psychopharmacology*, 21(2), 134–135. <https://doi.org/10.1177/0269881107073199>

Stefanov, O.V. (Ed.). (2001) *Preclinical studies of medicinal products*. Kyiv: Avicenna. (In Ukrainian)

Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В. Стефанова, Київ: Авіцена; 2001. 527 с.

Stepanova, E.I., Kolpakov, I.E., & Litvinenko O.M. (2011). Use of succinic acid to correct biochemical manifestations of mitochondrial dysfunction in children-residents of radioaction contaminated areas. *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*, 16, 255-260. (In Ukrainian)

Степанова Є.І., Колпаков І.Є., Литвиненко О.М. Застосування бурштинової кислоти для корекції біохімічних проявів мітохондріальних дисфункцій у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2011. Вип. 16, С. 255-260.

Tumiłowicz, P., Synoradzki, L., Sobiecka, A., Arct, J., Pytkowska, K. Safarzyński S. (2016). Bioactivity of Baltic amber – fossil resin. *Polimery*, 1(5), 347-356. <https://doi.org/10.14314/polimery.2016.347>

Varenyuk, I.M., & Dzerzhinsky, M.E. (2019) *Methods of cytological and histological diagnosis: textbook*. Interservice. (In Ukrainian)

Варенюк І.М., Держинський М.Е. Методи цито-гістологічної діагностики: навчальний посібник. Київ: Інтерсервіс, 2019. 256 с.

Voronina-Tuzovskaya, Yu. V., Tkachenko, S. V., Kurmakova, I. M., Yanchenko, V. O., Usov, A. M., Savosta, I. O., & Pleshakov O. A. (2023). Elemental composition of amber powder abrasive and prospects for its use as a raw material in the pharmaceutical industry *Scientific Collection «InterConf+»*, (39(179), 461–469. <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.11.2023.049> (in Ukrainian).

Елементний склад бурштинової пудри-абразиву та перспективність її використання як сировини фармацевтичної промисловості / Ю. В. Вороніна-Тузовських, С. В. Ткаченко, І. М. Курмакова, та ін. *Scientific Collection «InterConf+»*. 2023. №39(179). С. 461–469. <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.11.2023.049>

Voronina-Tuzovskiykh, Yu., Mikulenko, O., Bondar, O., Kurmakova, I., & Pleshakov, O. (2024). Chemical composition of amber-based macerate: methods of analysis and results. *Biota. Human. Technology*, (3), 171-179. <https://doi.org/10.58407/bht.3.24.10> (In Ukrainian)

Хімічний склад мацерату на основі бурштину: методи аналізу та результати / Ю. Вороніна-Тузовських, О. Микуленко, О. Бондар, та ін. *Biota. Human. Technology*. 2024. №3. С. 171–179. <https://doi.org/10.58407/bht.3.24.10>

Zharinov O.Y., V.O. Kuts (Ed.) (2020). Fundamentals of Electrocardiography. Chetverta Hvilya. (In Ukrainian)
Основи електрокардіографії / за ред. О.Й. Жарінова, В.О. Куць. Київ: Четверта хвиля, 2020. 248 с.

Received: 18.01.2026. Accepted: 09.05.2026. Published: 07.09.2026.

Ви можете цитувати цю статтю так:

Вороніна-Туззовських Ю., Янченко В., Бондар О.,
Вороніна В., Курмакова І., Савоста І. Дослідження
хронічної токсичності комплексу олійного на
основі бурштина. *Biota. Human. Technology.* 2026.
№ 2. С. 131-143. DOI:
<https://doi.org/10.58407/bht.2.26.10>

Cite this article in APA style as:

Voronina-Tuzovskyykh, Y., Yanchenko, V., Bondar, O.,
Voronina, V., Kurmakova, I., & Savosta, I. (2026).
Doslidzhennia khronichnoi toksychnosti kompleksu
oliinoho na osnovi burshtynu [Research of chronic
toxicity of the oil complex based on amber]. *Biota.
Human. Technology*, (2), 131-143.
<https://doi.org/10.58407/bht.2.26.10> (in
Ukrainian)

Information about the authors:

Voronina-Tuzovskyykh Yu. [in Ukrainian: **Вороніна-Туззовських Ю**] ¹, Cand. Sci. (Pharm.), email: yulianavt1984@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6673-2154 Scopus-Author ID: 56384500500
Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium"
53 Hetmana Polubotka Street, Chernihiv, 14013, Ukraine

Yanchenko V. [in Ukrainian: **Янченко В.**] ², Cand. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., email: v.o.yanchenko@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6727-4124 Scopus-Author ID: 6602531355 ResearcherID: AAC-9900-2020
Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium"
53 Hetmana Polubotka Street, Chernihiv, 14013, Ukraine

Bondar O. [in Ukrainian: **Бондар О.**] ³, Cand. Sc. (Tech.), Assoc. Prof., email: bondar4elena@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9612-0546 Scopus-Author ID: 54583088800 ResearcherID: AAH-6361-2019
Department of Physics and Astronomy, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium"
53 Hetmana Polubotka Street, Chernihiv, 14013, Ukraine.

Voronina V. [in Ukrainian: **Вороніна В.**] ⁴, Bachelor's Degree Candidate, email: veronikavoronina610@gmail.com
ORCID: 0009-0000-7917-2304
Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium"
53 Hetmana Polubotka Street, Chernihiv, 14013, Ukraine

Kurmakova I. [in Ukrainian: **Курмакова І.**] ⁵, Sc. D. (Tech.), Prof., email: i.kurmakova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8916-6546, Scopus-Author ID: 6603630402, ResearcherID: H-2041-2019
Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium"
53 Hetmana Polubotka Street, Chernihiv, 14013, Ukraine

Savosta I. [in Ukrainian: **Савоста І.**] ⁶, owner LLC IL SAV AMBER, yura@oligroup.ua
ORCID: 0009-0004-0144-3492
LIMITED LIABILITY COMPANY IL SAV AMBER (LLC IL SAV AMBER)
5 Borodtna Ingenera Street, Kyiv, 02092, Ukraine

¹ Study design, funds collection, data collection.

² Manuscript preparation.

³ Data collection, manuscript preparation.

⁴ Statistical analysis.

⁵ Manuscript preparation, statistical analysis.

⁶ Data collection.