

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Погосян С.Б., Тадевосян Н.С., Мурадян С.А., Тер-Закарян С.О., Джанджапанян А.Н., Киракосян Г.В.

Токсикологическая оценка масла семян *Capparis spinosa* L.

Лаборатория гигиены окружающей среды и токсикологии Научно-исследовательского центра
Ереванского государственного медицинского университета имени Мхитара Гераци
Министерства образования, науки, культуры и спорта Республики Армения, 0025, г. Ереван, Республика Армения

Введение. Растительные лекарственные средства являются уникальными лечебными агентами, представляющими многокомпонентные комплексы биологически активных веществ. Растительные препараты обладают низкой токсичностью, широким спектром терапевтического действия, минимумом побочных эффектов и при этом они имеют относительно низкую себестоимость. *Capparis spinosa* L. (каперс колючий) широко использовался в традиционной медицине для лечения различных болезней и нарушений здоровья. Обнаружен высокий потенциал масла семян в ослаблении когнитивного дефицита у мышей, установлена высокая антиоксидантная способность в экспериментах *in vitro*.

Материал и методы. Проведено определение токсикометрических показателей масла семян *Capparis spinosa* L. (каперсы колючие) при однократном пероральном и однократном кожном воздействии. Были рассчитаны среднесмертельные дозы при обоих путях воздействия, изучена половая чувствительность масла. Изучены местно-раздражающее, кожно-резорбтивное действие, влияние на слизистые оболочки глаз подопытных животных. Первичная оценка аллергенной активности проведена по схеме комплексной поэтапной сенсibilизации. Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики. Стандартные ошибки и другие показатели рассчитывались с использованием метода вероятностного анализа Литчфилда–Уилкоксона в модификации Прозоровского. Разница средних значений оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты. Клиническая картина острой токсичности масла *Capparis spinosa* L. не выражена, смерти животных не наблюдалось. Среднесмертельная доза при однократном пероральном воздействии была более 7000 мг/кг, при однократном дермальном воздействии – более 3000 мг/кг массы тела крыс. Половая чувствительность вещества в остром эксперименте не установлена. Вещество обладает слабовыраженным раздражающим действием при внесении в конъюнктивальный мешок глаз экспериментальных кроликов. Кожно-раздражающее, резорбтивно-токсическое и сенсibilизирующее действие масла семян *Capparis spinosa* L. не выявлено.

Заключение. Масло *Capparis spinosa* L. относится к 4-му классу опасности (малоопасное), согласно гигиенической классификации, требованиям безопасности к лекарственным веществам.

Ключевые слова: *Capparis spinosa* L.; масло семян; токсикометрические показатели; аллергенная активность; класс опасности

Для цитирования: Погосян С.Б., Тадевосян Н.С., Мурадян С.А., Тер-Закарян С.О., Джанджапанян А.Н., Киракосян Г.В. Токсикологическая оценка масла семян *Capparis spinosa* L. Токсикологический вестник. 2021; 29(5): 58-63. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-5-58-63>

Для корреспонденции: Погосян Сусанна Бабкеновна, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии НИЦ Ереванского государственного медицинского университета, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: spoghosyan9@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: Погосян С.Б. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Тадевосян Н.С. – статистический анализ, написание текста, редактирование; Мурадян С.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ; Тер-Закарян С.О., Джанджапанян А.Н., Киракосян Г.В. – сбор и обработка материала. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила в редакцию 2021 / Принята в печать 20 сентября 2021 / Опубликовано 30 октября 2021

Poghosyan S.B., Tadevosyan N.S., Muradyan S.A., Ter-Zakaryan S.O., Jzhandzhapanyan A.N., Kirakosyan G.V.

Toxicological assessment of *Capparis spinosa* L. seed's oil

Laboratory of Environmental Hygiene and Toxicology of the Scientific Research Center at Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi, 0025, Yerevan, Republic of Armenia

Introduction. Herbal medicines are unique therapeutic agents that represent multicomponent complexes of biologically active substances. They have low toxicity, a wide spectrum of therapeutic action with a minimum of side effects and a relatively low cost. *Capparis spinosa* L. has been widely used in traditional medicine for the treatment of various diseases and health conditions.

Material and methods. An assessment of the toxicometric parameters of *Capparis spinosa* L. seed's oil was done by a single oral and dermal exposure, the average lethal doses have been calculated for both routes, sensitivity by sex has been studied. The local irritant, skin resorptive, effect on the mucous membranes of the eyes of experimental animals was investigated. Sensitizing activity was studied according to the complex sensitization scheme. Processing of the results was carried out by the method of variation statistics. Standard errors and other indicators were calculated using the Litchfield-Wilcoxon probabilistic analysis method modified by Prozorovsky. The difference in mean values was estimated using Student's *t*-test.

Results. The acute toxicity of the oil was not expressed, death of animals was not observed. Average lethal dose for a single oral exposure was above 7000 mg/kg and dermal more than 3000 mg/kg. Sensitivity by sex in an acute experiment has not been established. The oil had a mild irritating effect on the mucous membranes of the eyes. It did not show skin-irritating, resorptive-toxic and sensitizing effects.

Conclusion. *Capparis spinosa* L seed's oil belongs to the 4th hazard class (low hazard) according to the hygienic classification and safety requirements of substances.

Keywords: *Capparis spinosa* L.; seed oil; toxicity; allergic effect; hazard class

For citation: Poghosyan S.B., Tadevosyan N.S., Muradyan S.A., Ter-Zakaryan S.O., Jzhandzhapanyan A.N., Kirakosyan G.V. Toxicological assessment of *Capparis spinosa* L. seed's oil. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(5): 58-63. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-5-58-63> (In Russian)

For correspondence: Susanna B. Poghosyan, PhD in Biology, researcher of Laboratory of Environmental Hygiene and Toxicology of the Scientific Research Center at Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi, 0025, Yerevan, Republic of Armenia. E-mail: spoghosyan9@gmail.com

Information about the authors:

Poghosyan S.B., <https://orcid.org/0000-0002-5834-1102>Muradyan S.A., <https://orcid.org/0000-0001-5075-9152>Jzhandzhapanyan A.N., <https://orcid.org/0000-0002-1897-751X>Tadevosyan N.S., <https://orcid.org/0000-0002-4753-489X>Ter-Zakaryan S.O., <https://orcid.org/0000-0003-2748-8010>Kirakosyan G.V., <https://orcid.org/0000-0002-2612-4605>

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study had no sponsorship.

Author contribution: Poghosyan S.B. – the concept and design of the study, the collection and processing of the material, writing a text; Tadevosyan N.S. – writing a text, editing, statistical analysis; Muradyan S.A. – the concept and design of the study, the collection and processing of the material, statistical analysis; Ter-Zakaryan S.O., Jzhandzhapanyan A.N., Kirakosyan G.V. – the collection and processing of the material. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: 2021 / Accepted: September 20, 2021 / Published: October 30, 2021

Введение

В последнее десятилетие фармакологи все чаще стали обращаться к истокам народной медицины, усилилась тенденция использования растительных препаратов. Неоспоримо, что растительные лекарственные средства являются уникальными лечебными агентами, представляющими многокомпонентные комплексы биологически активных веществ, которые проявляют низкую токсичность,

имеют широкий спектр терапевтического действия, комплексные органопротекторные эффекты, минимум побочных эффектов, относительно низкую себестоимость [1].

Capparis spinosa L (каперс колючий) широко использовался в традиционной медицине для лечения различных болезней (анемия, артрит, подагра, гнойные и длительно заживающие язвы и т.д.). Эффективно использовались различные его части, такие как корень, плоды, почки, семена,

которые наделены широким спектром лечебных свойств, проявляющихся благодаря биологически активным веществам [2–4]. *Capparis spinosa* L имеет также агрономические, кулинарные и экономические ценности. Так, в масле семян обнаружены жирные кислоты — токоферолы, каротиноиды, β -каротин [5]. Экспериментально была оценена общая антиоксидантная активность метанольных экстрактов семян. Обнаружен высокий потенциал масла семян в ослаблении когнитивного дефицита у мышей и защитная способность от повреждения ДНК при болезни Альцгеймера на моделях [6], установлена высокая антиоксидантная способность в экспериментах *in vitro* [7].

Сотрудниками кафедры химии фармакологического факультета Ереванского государственного медицинского университета (ЕГМУ) масло семян *Capparis Spinosa* L. предложено в качестве антиоксидантного, противогипергликемического средства, а также средства для лечения раневых инфекций. Экспериментально было доказано антиоксидантное действие масла семян *Capparis Spinosa* L. [8].

В доступной научной литературе, касающейся *Capparis Spinosa* L., главные вопросы в основном сосредоточены на изучении фармакологических эффектов, фитохимическом анализе, использовании в питании различных частей этого растения, включая семена и масло [9–12]. Сведений о возможных токсических эффектах *Capparis Spinosa* L. на организм нами найдено не было. Исходя из этого, *цель данной работы* — оценка безопасности масла, полученного из семян *Capparis Spinosa* L., в эксперименте путем определения острой пероральной и острой кожной токсичности, а также изучение возможных аллергенных и раздражающих свойств, поскольку не одно даже очень высокоэффективное средство не может быть внедрено в практику медицины без доклинической оценки безопасности его применения.

Материал и методы

Исследованию было подвергнуто масло семян *Capparis spinosa* L. (далее масло), предоставленное кафедрой химии фармакологического факультета ЕГМУ. Масло было получено методом прессования семян, выделенных из свежих плодов *Capparis spinosa* L. С целью освобождения от нерастворимых

примесей масляные экстракты фильтровались через вату. Экстракт представлял собой жидкость темно-коричневого цвета, плотность которого составляла 0,9278 г/мл. В качестве экспериментально-биологической модели были выбраны белые нелинейные половозрелые крысы обоего пола, кролики, которые содержались в условиях вивария ЕГМУ [13]. Протокол эксперимента на животных был одобрен Комитетом по этике ЕГМУ (№ 5-2/20). Манипуляции проводились в соответствии с Директивой Совета Европейских сообществ [14]. Выбор методов оценки токсикометрических показателей осуществлён согласно требованиям правил доклинической оценки безопасности фармакологических средств [15]. Использованные методы верифицированы.

Для определения острой оральной токсичности масла крысы (самцы, самки) были разделены на группы ($n = 10$), средняя масса тела составляла 0,130–0,150 кг. Масло вводили металлическим нетравматическим оральным зондом (*per os*), однократно, натошак в виде суспензии с дистиллированной водой, в дозах 3000–7000 мг/кг массы тела. Контролем служила группа животных с аналогичной средней массой тела ($n = 10$). Период наблюдения составил 14 дней, во время которого учитывались внешний вид, поведение, состояние шерстных покровов, реакции на тактильные и болевые раздражители, летальные исходы, динамика прироста массы тела. Через 24 ч после перорального введения масла и в конце наблюдаемого периода определялись некоторые морфологические показатели состава периферической крови тестированных животных: количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина [16]. Было проведено также макроскопическое исследование внутренних органов.

Острая дермальная токсичность оценивалась на группе крыс ($n = 6$) со средней массой тела 0,240–0,260 кг, у которых 2/3 части хвоста (5% поверхности тела) однократно погружалась в масло в дозе 3000 мг/кг, с экспозицией 4 ч. Хвосты контрольной группы опускались в дистиллированную воду на тот же период времени. Воздействие масла оценивалось по состоянию кожного покрова хвостов, внешнему виду, поведению, реакции на пищу, тактильные и болевые раздражители, по признакам интоксикации, динамике прироста массы тела крыс. Изучались некоторые показатели состава периферической крови.

Местно-раздражающее действие масла на кожу оценивалось на крысах ($n = 6$) со средней массой тела 0,190–0,210 кг, путем однократной и многократной (20-кратные) аппликаций. На одну из сторон туловища крыс, выстриженную размером 20×20 мм, однократно и 20-кратно наносилось 0,5 мл нативного масла с экспозицией 4 ч. Противоположная сторона служила контролем. После экспозиции и в течение наблюдаемого срока оценивалось функционально-морфологическое состояние кожи: гиперемия, эритема, отёк, трещины, сухость, шелушение и т.д. [17].

Оценка воздействия масла на слизистые оболочки глаз проводилась на кроликах ($n = 6$) массой тела 3,0–3,5 кг. В нативном виде в количестве 0,1 мл масло вносилось в конъюнктивальный мешок правого глаза каждого кролика, при мягком оттягивании нижнего века от глазного яблока. Левый глаз служил контролем. Воздействие оценивалось по появлению и степени выраженности гиперемии, усилению сосудистого рисунка глазного яблока, наличию слезотечения, отёку, частичному выворачиванию век, блефароспазму, помутнению роговицы [18].

Первичная оценка сенсибилизирующей активности масла была проведена по схеме комплексной сенсибилизации [19]. Были поставлены реакции специфической агломерации (РСАЛ) и специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ). В начале эксперимента туберкулиновым шприцем в кожу наружной поверхности уха подопытных крыс ($n = 10$) однократно вводили по 0,02 мл рабочего физиологического раствора, содержащего 700 мкг масла (антиген), контрольной группе ($n = 10$) вводили 0,02 мл физиологического раствора. Реакция кожи оценивалась в динамике: через 30 мин; 2; 24; 48; 72 ч и до 10 сут, на наличие эритемы, инфильтратов, отёков, некрозов. Через 10 сут та же группа крыс подвергалась 7-кратным ежедневным эпикутанным (4 ч) аппликациям маслом на латеральных участках туловища размером 20×20 мм, в дозе 7000 мг/кг. Реакция кожи оценивалась в динамике через 4; 24 ч и далее до 30 сут. Затем на испытанных кожных поверхностях опытной группы ставилась провокационная скарификационная проба с 0,1% раствором гидрохлорида гистамина. Для проведения РСАЛ в Видалевские пробирки вносился 0,04 мл антикоагулянта (1,5% водный раствор цитрата натрия), в котором была растворена рабочая доза масла

(700 мкг, аллерген) и 0,2 мл крови тес-тированных крыс. В контрольных пробирках содержался антикоагулянт без аллергена и крови. Пробирки инкубировались при температуре $+37^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. Готовились толстые мазки крови на предметном стекле, которые высушивались при комнатной температуре и окрашивались в течение 10 мин 0,01% водным раствором метиленового синего, промывались водопроводной водой. Количество агломерированных клеток подсчитывалось на световом микроскопе (EX20) в 500–1000 лейкоцитах (%). Реакция считалась положительной, если в опытной пробе процент агломерированных лейкоцитов превышал контрольную не менее чем на $1/5$. Для проведения РСЛЛ в опытные пробирки вносили 0,05 мл физиологического раствора с рабочей дозой масла, 0,1 мл исследуемой крови, а в контрольные – физиологический раствор. Пробирки инкубировались в тех же условиях. Для разрушения эритроцитов из пробирок с инкубируемой кровью отбирали 0,02 мл и переносили в две другие, содержащие по 0,4 мл 3% водного раствора уксусной кислоты. В обеих пробах подсчитывалось абсолютное количество лейкоцитов. Рассчитывалось процентное соотношение разницы количества лейкоцитов в контрольной и опытной группах к количеству лейкоцитов в контрольной. Реакция РСЛЛ считалась положительной при результате более 10% [19].

Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики. Стандартные ошибки и другие показатели рассчитывались с использованием метода вероятностного анализа Литчфилда–Уилкоксона в модификации Прозоровского. Разница средних значений оценивалась с помощью критерия Стьюдента (t -test) [20]. Класс опасности масла семян *Capparis spinosa* L. установлен по принятым критериям [21].

Результаты и обсуждение

При изучении острой пероральной токсичности масла в дозе 7000 мг/кг (максимально вводимая) оценивалось поведение, состояние шерстного покрова, реакции на пищу, болевые и тактильные раздражители в течение всего периода наблюдений. Динамика прироста массы тела тестируемых животных не отличалась от таковых в контроле – 9,0% и 9,7%, соответственно. Отсутствие гибели животных, а также клинических признаков

Динамика некоторых показателей функционального состояния подопытных крыс при определении острой дермальной токсичности масла *Capparis spinosa* L.**Dynamics of some indicators of the functional state of experimental rats when determining the acute dermal toxicity of *Capparis spinosa* L. oil**

Показатель	Опытная группа, 3000 мг/кг (n = 6)		Контрольная группа (n = 6)	
	через 24 ч	через 14 дней	через 24 ч	через 14 дней
Масса тела, кг	0,102 ± 0,004	0,122 ± 0,009	0,102 ± 0,008	0,124 ± 0,007
Прирост массы тела, %	–	19,6	–	21,5
Количество эритроцитов, 10 ¹² /л	3,3 ± 0,04	4,2 ± 0,05	4,4 ± 0,2	4,5 ± 0,2
Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	11,6 ± 0,2	11,5 ± 0,3	11,2 ± 0,2	11,5 ± 0,3
Уровень гемоглобина, г/л	134,7 ± 0,7	135,2 ± 0,9	135,4 ± 2,1	135,8 ± 1,6

интоксикации не позволило установить среднесмертельную дозу масла, величина которой, вероятнее всего, превышала максимально вводимую и находилась выше 7000 мг/кг массы тела. Половая чувствительность исследуемого вещества в остром эксперименте не была установлена.

Оценка острой дермальной токсичности масла не выявила видимых симптомов интоксикации и гибели тестируемых крыс. После экспозиции животные равномерно прибавляли в массу тела, разница в приросте по сравнению с контролем не достигала значимых значений. Была установлена $DL_{50cutaneous} > 3000$ мг/кг. По полученным данным, кожно-резорбтивное воздействие масла не выражено. Различия значений изученных показателей в опытной и контрольной группах не достигали статистической значимости (см. таблицу). Макроскопическое исследование внутренних органов экспериментальных крыс после изучения острой пероральной и острой дермальной токсичности не выявило каких-либо изменений по сравнению с контролем.

Раздражающее действие масла на кожу крыс после однократных и многократных аппликаций выражено не было. Изменения морфофункционального состояния кожи в течение наблюдаемого периода не выражены. Масло обладало слабораздражающим эффектом на слизистую оболочку – отмечалось незначительное слезотечение и гиперемия, исчезающая к 24 ч наблюдения.

В эксперименте по изучению сенсибилизирующей активности масла на местах инъекций наблюдалась незначительная гиперемия, исчезающая к 48 ч тестирования. После 10-кратных эпикутаных аппликаций и провокационной скарификационной пробы

изменения кожных покровов по сравнению с контролем отсутствовали. Оценка иммунологической толерантности и аллергии к маслу показало, что лизис лейкоцитов у испытуемой группы составил 2,2%, в контрольной группе – 2,0%. Процент агломерированных лейкоцитов как в опытных, так и контрольных образцах составил 2,0%. Таким образом, РСЛЛ и РСАЛ оказались отрицательными (см. таблицу).

Заключение

Масло семян *Capparis spinosa* L., предложенное в качестве противогликемического, антиоксидантного средства, а также средства для лечения раневых инфекций, не обладает кожно-раздражающим, резорбтивно-токсическим действием. По результатам схемы комплексной сенсибилизации аллергенная активность масла не выражена. Оно обладает слабым раздражающим эффектом на слизистые оболочки глаз кроликов. DL_{50} для крыс при однократном пероральном воздействии составляла более 7000 мг/кг, при однократном дермальном – более 3000 мг/кг массы тела. Половая чувствительность исследуемого вещества в остром эксперименте не установлена.

По гигиенической классификации требований безопасности веществ масло относится к 4-му классу опасности (малоопасное). Таким образом, очевидно, что масло семян *Capparis spinosa* L. относится к веществам, обладающим низкой токсичностью.

Учитывая данные многочисленных научных исследований о высокой лечебной эффективности, широком спектре оказываемого терапевтического действия и незначительных побочных эффектах *Capparis spinosa* L., дальнейшие испытания масла семян не вызывают возражений.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2–7, 9–12 см. в References)

- Николаева И.Г. Разработка и стандартизация растительных продуктов с адаптогенной активностью: Автореф. дис. ... док. фармацевт. наук. Улан-Удэ; 2012. Доступно: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005042524/ (дата обращения 17 апреля 2020 г.).
- Будагян К.У., Вardanян Л.Р., Атабекян Л.В., Вardanян Р.Л. Отрицательное каталитическое действие экстрактов семян *Capparis spinosa* на окисление кумола. *Химический журнал Армении*. 2013; 66 (1): 32-40. Доступно: <https://chemistry.asj-oa.am/7569/1/ukaz.PDF> (дата обращения 19 февраля 2020).
- ГОСТ 33215-2014: Правила размещения и ухода за животными. Окружающая среда, жилье и управление. Стандартинформ. 2014. Доступно: <https://docs.cntd.ru/document/1200127789> (дата обращения 17 апреля 2020).
- Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP). Москва; 1992. Доступно: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411927/cncd_21112016_81 (дата обращения 25 февраля 2020).
- Кост Е.Ю. *Справочник по клинико-лабораторным методам*. М.: Медицина; 1975.
- Руководство по оценке воздействия вредных химических соединений на кожу и определение допустимых уровней загрязнения кожи*. Москва; 1979. Доступно: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293782/4293782372.htm> (дата обращения 25 февраля 2020).
- Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. Киев; 1988.
- Алексеева О.Г. Дудева Л.А. *Аллергия к промышленным химическим соединениям*. М.: Медицина, 1978. 242 с.
- Гланц С.А. *Медико-биологическая статистика. 4-е издание*. М.: Практика; 1999.
- ГОСТ 32419-2013. Межгосударственный. Классификация опасности химической продукции. Общие требования. М.: Стандартинформ; 2014.

REFERENCES

- Nikolaeva I.G. Development and standardization of plant products with adaptogenic activity: Author's abstract [Razrabotka i standartizatsiya rastitel'nykh produktov s adaptogennoy aktivnost'yu]. Dis. Doctor Pharmacist. Science Ulan-Ude; 2012. Available at: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005042524/ (in Russian) (Accessed 17 April 2020).
- Maresca M., Micheli L., Di Cesare Mannelli L., Tenci B., Innocenti M., Khatib M., Mulinacci N., Ghelardini, C. Acute effect of *Capparis spinosa* root extracts on rat articular pain. *J.Ethnopharmacol.* 2016; 193: 456–65. doi: 10.1016/j.jep.2016.09.032
- Ginovyann M., Petrosyan M., Trchounian A. Antimicrobial activity of some plant materials used in Armenian traditional medicine. *BMC Complement Altern Med.* 2017. 2017; 17: 50. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1573-y>
- El-Shahaby O.A., El-Zayat M., El-Fattah G.A., El-Hefny M.M. Evaluation of the biological activity of *Capparis spinosa* var. aegyptiaca essential oils and fatty constituents as Anticipated Antioxidant and Antimicrobial Agents. *Prog. chem. biochem. res.* 2019; 2(4): 211-21. <https://doi.org/10.33945/SAMI/PCBR.2019.4.6>
- El-Waseif M.A., Badr S.A. Using Egyptian Caper Seeds Oil (*Capparis spinosa* L.) as a Natural Antioxidant to Improving Oxidative Stability of Frying Oils During Deep Fat Frying. *World J. Dairy & Food Sci.* 2018; 13 (1): 18-30. <https://doi.org/10.5829/idosi.wjdfs.2018.18.30>
- Nergiz Hacer Turgut, Emre Arslanbas. Effect of *Capparis spinosa* L. on cognitive impairment induced by D-galactose in mice via inhibition on oxidative stress. *Turk.J.Med.Sci.* 2015; 45(5): 1127-36. <https://doi.org/10.3906/sag-1405-1495>.
- Nizar Tilili, Houada Mejri, Feriani Anouer, Ezzeddine Saadaoui, Abdelhamid Khald, Nizar Nasri. Phenolic profile and antioxidant activity of *Capparis spinosa* seeds harvested from different wild habitats. *Ind Crops Prod.* 2015; 76: 930-35. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.07.040>
- Budagyan K.U., Vardanян L.R., Atabekyan L.V., Vardanян R.L. Negative catalytic effect of *Capparis spinosa* seed extracts on cumene oxidation. *Chemical Journal of Armenia*. 2013; 66 (1): 32-40. Available at: <https://chemistry.asj-oa.am/7569/1/ukaz.pdf> (Accessed 19 February 2020).
- Zhang H., Ma Z. Phytochemical and Pharmacological Properties of *Capparis spinosa* as a Medicinal Plant. *Nutrients*. 2018; 10(2): 116. <https://doi.org/10.3390/nu10020116>
- Al-Snafi A.E. The chemical constituents and pharmacological effects of *Capparis spinosa* – An overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Science & Research*. 2015; 5(2): 93-100. Available at: <https://www.academia.edu/11571700/> (Accessed 20 April 2020).
- Nabavi S., Maggi F., Daglia M., Habtemariam S., Rastrelli L., Nabavi S.M. Pharmacological Effects of *Capparis spinosa* L. *Phytother. Res.* 2016; 30(11): 1733-44. <https://doi.org/10.1002/ptr.5684>
- Anwar F., Muhammad G., Ajaz Hussain M., Zengin G., Alkharfy K.M., Ashraf M., Gilani A.H. *Capparis spinosa* L.: A plant with high potential for development of functional foods and nutraceuticals/pharmaceuticals. *Int. J. Pharmacol.* 2016; 12: 201-19. <https://doi.org/10.3923/ijp.2016.201.219>
- State Standard 33215-2014: Rules for the placement and care of animals. Environment, Housing and Management [ГОСТ 33215-2014: Pravila razmeshcheniya i uroda za zhivotnymi. Okruzhayushchaya sreda, zhil'e i upravlenie. Standartinform]. 2014. Moscow: Standartinform Publ., 2014. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200127789> (Accessed 13 April 2020). (in Russian)
- European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. No 123, Council of Europe (1991). Available at: <https://rm.coe.int/168007a67b> (Accessed 20 April 2020).
- Rules for preclinical safety assessment of pharmacological agents (GLP)[Pravila doklinicheskoy ocenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv (GLP)]. Moscow; 1992. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411927/cncd_21112016_81 (Accessed 25 February 2020). (in Russian)
- Kost E.Yu. *Handbook of clinical and laboratory methods [Spravochnik po kliniko-laboratornym metodam]*. Moscow: Medicina Publ.; 1975. (in Russian)
- Guidance for assessing skin exposure to harmful chemicals and determining acceptable levels of skin contamination [Rukovodstvo po ocenke vozdeystviya vrednykh himicheskikh soedineniy na kozhu i opredelenie dopustimyykh urovnej zagryazneniya kozhi]. Moscow; 1979. (in Russian). Available at: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293782/4293782372.htm> (Accessed 25 February 2020).
- Guidelines for the hygienic assessment of new pesticides [Metodicheskie ukazaniya po gigienicheskoy ocenke novykh pesticidov]. Kiev; 1988. (in Russian)
- Alekseyeva O.G. Dudevaya L.A. *Allergy to industrial chemical compounds [Allergiya k promyshlennym himicheskim soedineniyam]*. Moscow: Medicina Publ.; 1978. (in Russian)
- Glantz S.A. *Biomedical statistics. Fourth edition [Mediko-biologicheskaya statistika. 4-e izdanie]*. Moscow: Print House "Praktika"; 1999. (in Russian)
- State Standard 32419-2013. Interstate. Hazard classification of chemical products. General requirements [ГОСТ 32419-2013. Mezhhgosudarstvennyy. Klassifikatsiya opasnosti himicheskoy produktsii. Obshchie trebovaniya]. Moscow: Standartinform Publ., 2014. (in Russian)

ОБ АВТОРАХ:

Погосян Сусанна Бабкеновна (Poghosyan Susanna Babken), кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии НИЦ Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: spoghosyan9@gmail.com

Тадевосян Наталья Степановна (Tadevosyan Natalya Stepan), кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии НИЦ Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: tadevosnat@yahoo.com

Мурадян Сусанна Аршавировна (Muradyan Susanna Arshavir), научный сотрудник лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии НИЦ Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: susannaturadyan5555@gmail.com

Тер-Закарян Сирануш Оганесовна (Ter-Zaqaryan Siranush Novhannes), младший научный сотрудник лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии НИЦ Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: siran.terzaqaryan@mail.ru

Джанджапанян Ашот Норайрович (Tshantshapanyan Ashot Norayr), кандидат химических наук, заведующий лабораторией гигиены окружающей среды и токсикологии НИЦ Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: chanchashot@gmail.com

Киракосян Гаяне Владимировна (Kirakosyan Gayane Vladimirovna), кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии НИЦ Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци, 0025, г. Ереван, Республика Армения. E-mail: gayane.kirakosyanvladimir@gmail.com