

12. Моисеев В. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений / В. Моисеев, Е. Павликова, И. Мерай // *Врач.* – 2003. – №3. – С. 3-6.
13. Мойбенко А. А. Сучасні уявлення про біологічну роль флавоноїдів / А. А. Мойбенко, В. Б. Павлюченко, В. В. Даценко // *Досягн. біол. та мед.* – 2003. – № 1. – С. 72-79.
14. Природні антиоксидантні засоби в експерименті і клініці / В. А. Туманов, Н. О. Горчакова, Є. М. Горбань [та ін.] // *Фітотер. Час.* – 2002. – № 3-4. – С. 3-11.
15. Протизапальні властивості настурції на моделі ультрафіолетової еритеми у мурчаків / С. М. Дроговоз, С. М. Марчишин, К. Г. Фокіна [та ін.] // *Фармац. час.* – 2012. – № 1 (21). – С. 102-105.
16. Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // *Рос. кардиол. журн.* – 1999. – № 5. – С. 24-29.
17. Товстуха Є. С. Золоті рецепти української народної медицини. – К.: К М Publishing, 2010. – С. 476, 552.
18. Современная фитотерапия / под ред. чл.-корр. проф. В. Петкова. – София: Медицина и физкультура, 1988. – С. 287-288.
19. Шальнев В. И. Роль воспалительных факторов в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов // *Росс. семейн. врач.* – 2005. – № 3, том 9. – С. 4-11.
20. Berliner J. A., Navab M., Fogelman A. M. [et al.] Atherosclerosis: basic mechanisms – oxidation, inflammation, and genetics // *Circ.* – 1995. – Vol. 91. – P. 2488-2496.
21. Nilsson J., Ares M. P. S., Lindholm M. et al. Inflammation and cholesterol // *Europ. Heart J.* – 2001. – Vol. 4 (Suppl. A). – P. 18-25.
22. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115-126.
23. Waehre T., Yndestad A., Smith C., Haug T. et al. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors // *Circ.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1966-1972.

Надійшла до редакції 09.02.2016

УДК 615.451.16:582.683.2-03:616.153.915]-092.9

С. М. Марчишин, К. Г. Щокіна, Г. Р. Козир,
М. І. Куліцька, О. В. Сопель

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЕКСТРАКТУ НАСТУРЦІЇ ВЕЛИКОЇ НА ПЕРЕБІГ АЛІМЕНТАРНОЇ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ У ЩУРІВ

Ключові слова: екстракт настурції, гіполіпідемічна, антиоксидантна дія, модельна гіперліпідемія.

На моделі гіперліпідемії у щурів встановлено помірну гіполіпідемічну дію екстракту настурції, за якою він не поступався препарату порівняння корвітину. Екстракт настурції в дозі 50 мг/кг гальмував збільшення маси експериментальних тварин, сприяв нормалізації таких показників ліпідного обміну, як рівень загальних ліпідів та вміст ліпопротеїдів низької щільності в сироватці крові тварин. Екстракт настурції виявив також помірні антиоксидантні властивості.

С. М. Марчишин, К. Г. Щекина, Г. Р. Козырь,
М. И. Кулицкая, О. В. Сопель

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА НАСТУРЦИИ БОЛЬШОЙ НА ТЕЧЕНИЕ АЛИМЕНТАРНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ У КРЫС

Ключевые слова: экстракт настурции, гиполлипидемическое, антиоксидантное действие, модельная гиперлипидемия.

На модели гиперлипидемии у крыс установлено умеренное гиполлипидемическое действие экстракта настурции, по которому он не уступал препарату сравнения корвитину. Экстракт настурции в дозе 50 мг / кг тормозил увеличение массы экспериментальных животных, способствовал нормализации таких показателей липидного обмена, как уровень общих липидов и содержание липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови животных. Экстракт настурции проявляет также умеренные антиоксидантные свойства.

S. M. Marchyshyn, K. G. Shchokina, G. R. Kozyr,
M. I. Kulitska, O. V. Sopol

EXPERIMENTAL STUDY OF THE IMPACT OF THE GREAT NASTURTIUM EXTRACT ON ALIMENTARY HYPERLIPIDEMIAS IN RATS

Keywords: extract of nasturtium, hypolipidemic, antioxidant action, hyperlipidemia model.

Moderate hypolipidemic effect of the nasturtium's extract found in rat model of hyperlipidemia could be compared with the effect of Corvitin. Nasturtium's extract at a dose of 50 mg/kg impeded the increase of weight of experimental animals, helped to normalize the lipid metabolism indices such as level of total lipid and low density lipoprotein content in the blood serum of animals. Nasturtium's extract also revealed moderate antioxidant properties.

УДК: 615.322:582.998.14:577.19]:615.014.2

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН КУЛЬБАБИ ЛІКАРСЬКОЇ У СТВОРЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

- ¹ М. А. Ежнед, здоб. каф. управл. та економ. фармац. з технол. ліків
- ² Т. А. Грошовий, д. фарм. н., проф. каф. управ. та економ. фарм. з технол. лік.
- ¹ О. М. Горошко, к. фарм. н., доц.

- ¹ Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,
- ² Державний вищий навчальний заклад України «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського»

Вступ

Для сучасного стану економіки України та її регіонів

є характерним кардинальні зміни в усіх галузях, у тому числі у фармацевтичній, від ефективності функціону-

вання якої залежить здоров'я нації – найвищої цінності держави. Протягом останніх років фармацевтичний ринок України у цілому характеризувався стабільними темпами зростання (у середньому на 15-20 % щорічно). У загальному обсязі продажів фармацевтичної продукції в Україні на лікарські засоби традиційно припадало 65 %, на виробни медичного призначення – близько 30 %, на біологічно активні речовини – 3,3 %, на товари медичного призначення – 7,3 %, косметику – 3,4 %.

Основним асортиментом продажу фармацевтичної продукції є синтетичні лікарські засоби. Дані препарати містять допоміжні речовини, які можуть мати деякі побічні ефекти, тим самим зменшуючи біологічну дію препарату.

Останнім часом спостерігається розширення діапазону наукових пошуків лікарських засобів рослинного походження, їх вивчення та впровадження в офіційну медицину. Основною перевагою фітопрепаратів є їх менша токсичність та кількість побічних ефектів, а також нижча вартість у порівнянні із синтетичними засобами [8, 19].

Однією з перспективних лікарських рослин, яка може служити сировиною для одержання нових препаратів, є кульбаба лікарська (*Taraxacum officinale* Wigg.)

Метою роботи було узагальнення літературних і електронних джерел інформації щодо поширення, хімічного складу, фармакологічних властивостей даної рослини та її використання в медицині.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були літературні та електронні джерела інформації щодо ареалу, хімічного складу, фармакологічних властивостей кульбаби лікарської та її застосування в народній та офіційній медицині. Використовувались методи узагальнення, логістики та статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Кульбаба лікарська (*Taraxacum officinale* Wigg.) належить до родини айстрових (*Asteraceae*). Латинська назва, найімовірніше, походить від грецького слова «*taraxis*» – хвороба очей і «*akeoma*» – зцілюю, а «*officinale*» з латинської перекладається як аптечний, лікарський. Рослина була відома з глибокої давнини. Теофраст називав кульбабу «еліксиром життя». Згадується кульбаба і в книзі з травоведення, складеній в 659 році, «Синь сю бень цао». У Британії кульбаба вперше згадується в книгах кельтських лікарів XIII століття. Докладно рослина описується в травниках середньовіччя. У Німеччині в XVI столітті її застосовували як заспокійливий і снодійний засіб [3, 18].

Народні назви кульбаби лікарської: кульбаба, молочай, масляна квітка, коров'яча квітка, березневий куш, молочний колір, пустодуй, повітряна квітка, пухівка, молочник, зубний корінь.

Кульбаба лікарська – це багаторічна трав'яниста рослина, з м'ясистим вертикальним коренем і вкороченим стеблом з прикореневою розеткою листків. Корені веретеноподібні, завдовжки 15-20, завтовшки 0,3-3 см, прості

або малогіллясті, поздовжньоозморшкуваті, іноді спіральні-перекручені, щільні. На зламі в центрі кореня видно невеличку жовту або жовтувато-буру серцевину, оточену широкою сірувато-білою корою, в якій помітні під лупою буруваті концентричні тонкі пояси молочних судин. Колір коренів зовні світло- або темно-бурий. Листки перисто-розсічені, пластинка із зубчастими краями і великою верхівковою часткою. Квіткові корзинки одиночні, розташовані на довгих квітконосах. Квітки язичкові, жовті. Плід – сім'янка з розширеною нижньою частиною, завдовжки 3-4 мм, з пухнастою летючкою [10, 18].

Кульбаба лікарська росте в зріджених мішаних і листяних лісах, як бур'ян на лісокультурних площах, у розсадниках, парках і лісопарках, трапляється на пустирях, поблизу жител, доріг, по узліссях. Росте зазвичай в місцях з порушеною природною рослинністю, на слабозадернених ґрунтах, особливо поблизу житла. У цих умовах вона нерідко утворює значні за площею зарості. На порушених розорюванням і випасом луках кульбаба не дуже рясна. Тіньовитривала рослина, поширена по всій території України, особливо у лісостепових районах. Запаси сировини значні [3, 18].

Комерційний сорт кульбаби, як правило, збирають восени, коли вміст інуліну є найвищим. Викопують заступами або підкопують плугом на глибину 15-25 см. Викопані корені струшують від ґрунту, відрізають надземні частини, кореневище («шийку») і тонкі бокові корені, миють у холодній воді. Промиті корені підв'ялюють на відкритому повітрі декілька днів (до припинення виділення молочного соку при надрізанні), сушать на горищах, під наметами або в сушарках при температурі 40-50 °C [3, 10, 18].

Листя кульбаби є джерелом різних вітамінів і мінералів, у тому числі β-каротину, ксантофілів, хлорофілу, вітамінів В, С і D, також воно містить лютеїн, тритерпенові спирти, мікроелементи: бор, залізо, кремній, магній, натрій, калій, цинк, марганець, мідь, і фосфор [2, 14, 18].

Корінь кульбаби містить сесквітерпенові лактони (гіркоти): тараксацин, тетрагідрорідентин В; тритерпеноїди і стероли: тараксастерол, тараксерол, циклоартенол, β-ци-тостерол; вітаміни А та С; таніни, алкалоїди; пектин; β-каротини, флавоноїди (апігенін), фенолокислоти, багато солей калію (4,5 %). У значній кількості містить також інулін (понад 40 %) [4, 15, 18, 21].

У народній медицині цю рослину застосовують як апетитний, кровоочисний, сечогінний, жовчогінний, проносний засіб, при хворобах жовчного міхура, печінки, при водянці, діабеті, базедовій хворобі, геморої, хворобах нирок і сечового міхура, для поліпшення обміну речовин. Корені застосовують при венеричних хворобах, болях у животі, квітки – при ревматизмі, підвищеному тиску крові, безсонні. Молочним соком закачують очі при трахомі, запаленні очей, застосовують його при сухій екземі. При укусі бджоли молочний сік кульбаби позбавляє болю і опухлості. З косметичною метою використовують напар з квіток та сік кореня кульбаби для виведення ластовиння і пігментних плям на обличчі. Відвари з них застосовують

як вітамінний засіб при недокрив'ї, знесиленні, порушенні обміну речовин [3, 6, 8-9]. У промисловості кульбаба використовується як замітник кави у безкофеїнових напоях.

У науковій медицині сировиною рослини є корінь кульбаби (*Radix Taraxaci*) і листя (*Folium Taraxaci*). З сировини готують порошки, екстракти, відвари. Використовується переважно у вигляді зборів та чаїв (шлункових і апетитних) у суміші з хвощем, деревієм та іншими травами.

Галенові препарати з коріння кульбаби або свіжі її корені використовують для збудження апетиту і покращання травлення, в тому числі для покращання секреторної і моторної діяльності шлунка і кишечника, для підвищення жовчовиділення і секреції травних залоз. Як самостійно, так і в суміші з іншими жовчогінними засобами застосовують при холециститах, гепатохолециститах, анацидних гастритах, ускладненнях патологій гепатобіліарної системи [11-13]. У медичній практиці використовуються збори «Гастрофіт», «Салват». Відомі також біологічно активні добавки, у склад яких входить кульбаба лікарська, які використовуються при застудних захворюваннях. «Імунофіт», який справляє стимулюючу дію на центральну нервову систему, підвищує працездатність, має адаптогенні властивості і підвищує резистентність організму до впливу фізичних і психічних факторів. Поліпшує апетит і травлення, нормалізує обмін речовин, а також має спазмолітичну дію.

Фітоконцентрат «Щизарен» має виражений нормалізуючий вплив на функції та структуру щитоподібної залози. Він поліпшує процеси метаболізму в її клітинах та сприяє зменшенню навіть грубих структурно-функціональних змін щитоподібної залози.

В Україні зареєстрована БАД «Одуванчик», лікарська форма – таблетки, яка є додатковим джерелом вітаміну С, також чинить загальнозміцнювальну, протизапальну, седативну, імуномодельючу дію; підвищує секрецію шлунка, нормалізує обмін речовин і знижує рівень холестерину у крові.

Однак кульбаба лікарська залишається цікавою для

науковців як за складом, так і за спектром біологічно активних компонентів і фармакологічним ефектом. Доведено, що кульбаба лікарська інгібує активність печінкової фази I детоксикації ензимів CYP1A2 (15 %) і CYP2E (48 %) та збільшує активність фази II ензиму UDP – глюкоронозил трансферази [13]. В експериментальних дослідженнях на мишах доведено, що водний екстракт листя кульбаби проявляє легку діуретичну активність. Оскільки кульбаба є джерелом калію, то згідно літературних даних, вона може поповнювати запаси калію, втраченого через діурез [16].

Передбачено що кульбаба посилює обмін оксиду азоту, що є важливим для регуляції імунної системи та антиоксидантного захисту [11].

Дослідження на тваринах показали, що кульбаба може проявляти гіпоглікемічну активність. Це, ймовірно, пов'язано з високим вмістом інуліну в рослині. Експерименти на мишах з модельованим діабетом показали, що екстракт кульбаби може регулювати рівень глюкози в крові та підтримувати рівень холестеролу [3, 6, 14, 16, 20].

Біологічно активна добавка, зареєстрована в Україні – фітоконцентрат «Діабетін» – має цукронормалізуючу дію, при легкій формі діабету може бути основним цукронормалізуючим засобом, а при важкому перебігу хвороби дає можливість зменшити дози синтетичних гіпоглікемічних засобів, а отже і їхні побічні ефекти, гальмує прояви діабетичних ангіопатій та нейропатій. Однак, цукрознижувальна дія лікарської рослини недостатньо вивчена як монозасобу, так і в комбінації з іншими рослинами. Тому залишається перспективним вивчення кульбаби лікарської як сировини для одержання лікарських засобів при цукровому діабеті.

Висновок

Отже, незважаючи на те, що кульбаба лікарська широко використовується як у народній, так і в традиційній медицині, вона все ж залишається перспективною сировиною для створення моно- та багатокомпонентних лікарських препаратів.

Література

1. Вронська Л. В. Огляд лікарських рослин, які виявляють гіпоглікемічну активність / Л. В. Вронська, Н. З. Тимофтевич, М. А. Ежнед, О. З. Барчук // Фармац. час. – 2013. – № 2. – С. 142-148.
2. Гудзенко А. В. Фармакогностичне дослідження надземної частини кульбаби лікарської (*Taraxacum officinale* Wigg.) та розробка способів аналізу біологічно активних речовин: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / А. В. Гудзенко. – К., 2008. – 21 с.
3. Енциклопедія народної медицини / уклад. і відп. ред. О. Михайлевський. – Львів: «Сполом». – 2005. – Т. 1. – 1284 с.
4. Цуркан О. О. Вміст біологічно активних речовин у надземній частині кульбаби лікарської залежно від фази вегетації / О. О. Цуркан, Т. В. Ковальчук, А. В. Гудзенко // Фармац. журн. – 2007. – № 4. – С. 25.
5. Цуркан О. О. Дослідження екстрактів кульбаби лікарської / О. О. Цуркан, Т. В. Ковальчук, А. В. Гудзенко // Фармац. журн. – 2007. – № 5. – С. 92-99.
6. Насанова О. Н. Влияние водных экстрактов крапивы двудомной, лопуха большого, одуванчика лекарственного и галеги лекарственной на гипергликемию и гиперлипидемию при экспериментальном сахарном диабете типа 2 / О. Н. Насанова // Бюл. сибир. мед. – 2011. – № 3. – С. 88-90.
7. Тронько М. Д. Достижение и перспективы мировой диабетологии / М. Д. Тронько, В. В. Полторак // Здоров'я України. – 2008. – № 20/1. – С. 14-16.
8. Edwin E. Fight Diabetes the herbal way / Edwin E, Sheeja E, Gupta VB, Jain DC // Express Pharma review. – 2006. – № 1. – P. 41-42.
9. Edwin Jarald. Diabetes and Herbal Medicines / Edwin Jarald, Siddaheswar Balakrishnan Joshi and Dharam Chandra Jain // IJPT. – 2008. – № 7. – P. 97-106.
10. Joanne Barnes. Herbal Medicines / Joanne Barnes, Linda A. Anderson and J David Phillipson. // Third edition. – 2007. – P. 240-242.
11. Kim H. M. *Taraxacum officinale* restores inhibition of nitric oxide

production by cadmium in mouse peritoneal macrophages / H. M. Kim, E. H. Lee, TY Shin [et al.] // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* – 1998. – № 20. – P. 283-297.

12. Kotobuki K. K. *Taraxacum* extracts as antitumor agents / K. K. Kotobuki // *Chem Abst.* – 1979. – № 14. – 530 p.

13. Maliakal P. P. Effect of herbal teas on hepatic drug metabolizing enzymes in rats / P. P. Maliakal, S. Wanwimolruk // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2001. – № 53. – P. 1323-1329.

14. Pallab Das Gupta. *Diabetes Mellitus and its Herbal Treatment* / Pallab Das Gupta, Amartya De // *Int. J. of Res. in Pharmac. and Biomed. Sci.* – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 706-721.

15. Pritesh Patel. *Antidiabetic herbal drugs a review* / Pritesh Patel, Pinal Harde, Jagath Pillai [et al.] // *Pharmacophore.* – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 18-29.

16. Racz-Kotilla E., Racz G., Solomon A. *The action of Taraxacum officinale* extracts on the body weight and diuresis of laboratory animals / Racz-Kotilla E., Racz G., Solomon A. // *Planta Med.* – 1974. – № 26. – P. 212-217.

17. Salim Bastaki. *Diabetes mellitus and its treatment* / Salim Bastaki // *Int. J. Diabetes & Metabolism.* – 2005. – № 13. – P. 111-134.

18. Schütz K. *Taraxacum – a review on its phytochemical and pharmacological profile* / K. Schütz, R. Carle, A. Schieber // *J. Ethnopharmacol.* – 2006. – Vol 107, № 3. – P. 313-323.

19. Shukla A. *Herbal remedies for diabetes: an overview* / A. Shukla, V. Bukhariya [et al.] // *Internat. J. Biomed. and Advance Res.* – 2011. – № 02 (01). – P. 57-68.

20. Zhu M. *Effects of Taraxacum mongolicum on the bioavailability and disposition of ciprofloxacin in rats* / Zhu M., Wong P. Y., Li R. C. // *J. Pharm. Sci.* – 1999. – № 88. – P. 632-634.

21. Williams C. A. *Flavonoids, cinnamic acid and coumarins from the different tissue and medicinal preparations of Taraxacum officinale* / C. A. Williams, F. Goldstone, I. Greenham // *Phytochem.* – 1996. – 42 (1). – P. 121-127.

Надійшла до редакції 15.02.2016

УДК: 615.322:582.998.14:577.19]:615.014.2

М. А. Ежнед, Т. А. Грошовий, О. М. Горошко
ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНО
АКТИВНИХ РЕЧОВИН КУЛЬБАБИ ЛІКАРСЬКОЇ У
СТВОРЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Ключові слова: кульбаба лікарська, *Taraxacum officinale*, лікарські рослини, фітотерапія.

У статті наведено результати аналізу літературних та електронних джерел інформації щодо поширення, хімічного складу, фармакологічних властивостей кульбаби лікарської (*Taraxacum officinale* Wigg.), а також використання лікарської сировини та препаратів в ендокринології та народній медицині.

М. А. Эжнед, Т. А. Грошовый, А. М. Горошко
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ОДУВАНЧИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО
В СОЗДАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ключевые слова: одуванчик лекарственный, *Taraxacum officinale*, лекарственные растения, фитотерапия.

В статье приведены результаты анализа литературных и электронных источников информации по распространению, химическому составу, фармакологических свойствах одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.), а также использование лекарственного сырья и препаратов в эндокринологии и народной медицине.

М. А. Ezhned, Т. А. Hroshovy, О. М. Horoshko
PROSPECTS OF USING OF BIOLOGICALLY ACTIVE
SUBSTANCES OF BANDELION IN CREATION OF DRUGS

Keywords: dandelion, *Taraxacum officinale*, medicinal plants, herbal medicine.

In this article the results of analysis of literature and electronic sources of information on distribution, chemical composition, pharmacological properties of dandelion (*Taraxacum officinale* Wigg.) and the use of raw materials and drugs in endocrinology and folk medicine were represented.



УДК: 615.07:581.82

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТРАВИ СОНУ ЛУЧНОГО
(PULSATILLA PRATENSIS (L.) MILL.)

- ¹ О. В. Савельєва, здоб. каф. якості, стандарт. та сертифік. ліків
- ² Г. С. Шумова, к. фарм. н., асист. каф. фармац., біол. та токсикол. хімії
- ¹ Л. М. Сіра, к. фарм. н., доц. каф. бот.
- ¹ І. М. Владимірова, д. фарм. н., доц. каф. якості, стандарт. та сертифік. ліків

- ¹ Національний фармацевтичний університет, м. Харків
- ² Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

Сон лучний (с. чорніючий, с. богемський) *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. s.l. (incl. *P. bohemica* (Skalický) Tzvelev = *P. pratensis* (L.) Mill. subsp. *bohemica* Skalický; *P. nigricans* auct. non Stöerck, nom. illeg.; *P. usranica* (Ugr.) Wissjul.) – трав'яниста кореневищна отруйна рос-

лина родини жовтецевих (*Ranunculaceae*). Поширений на Балканах, у Середній та Східній Європі. В Україні – на більшій частині територій в лісовій, а також в лісостеповій та степовій (спорадично) зонах, крім крайніх західних районів і Криму [3, 5].