

УДК 547.814.5:547.455.623'233.1:616.61-008.64-036.12

<https://doi.org/10.24959/ubphj.17.149>

С. К. ШЕБЕКО

*Національний фармацевтичний університет*

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМБІНАЦІЇ КВЕРЦЕТИНУ З ПОХІДНИМИ ГЛЮКОЗАМІНУ НА ПЕРЕБІГ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

**Актуальність.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) – найбільш значима патологія серед захворювань сечовидільної системи. Її перебіг призводить до неминучого розвитку ниркової недостатності, інвалідації хворих та втрати соціальної активності. Тому пошук ефективних засобів корекції ХХН є актуальною задачею сучасної фармакології.

**Мета роботи.** Експериментальне вивчення впливу комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну на перебіг ниркової недостатності у щурів.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на моделі сулемової нефропатії на 60 щурах. У тварин визначали відносний діурез, рівень протеїнурії, швидкість клубочкової фільтрації, вміст сечовини у крові і сечі та кліренс сечовини.

**Результати та їх обговорення.** Під впливом дослідної комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну спостерігалось вірогідне збільшення стосовно нелікованих тварин відносного діурезу, показника ШКФ та зменшення рівня протеїнурії, що свідчить про нормалізацію функціонального стану нирок. Також спостерігався позитивний вплив на азотистий обмін, що проявлялось у вірогідному зменшенні вмісту сечовини у крові та підвищенні показника її кліренсу. При цьому за ступенем впливу дослідна комбінація вірогідно перевершувала активність препаратів порівняння кверцетину та леспепфрину.

**Висновки.** Дослідна комбінація кверцетину з похідними глюкозаміну за умов розвитку сулемової нефропатії у щурів чинить виражену гіпоазотемічну і нефропротекторну дію та є перспективним засобом корекції ниркової недостатності.

**Ключові слова:** кверцетин; глюкозаміну гідрохлорид; N-ацетилглюкозамін; сулемова нефропатія

S. K. Shebeko

### Experimental study of the effect of combination of quercetin and glucosamine derivatives on the course of renal failure

**Topicality.** Chronic kidney disease (CKD) is the most significant pathology among diseases of the urinary system. Its course leads to the inevitable development of renal failure, disability of patients and loss of social activity. In this way, the search for effective drugs of correcting CKD is an urgent task of modern pharmacology.

**Aim.** Experimental study of the effect of a combination of quercetin and glucosamine derivatives on the course of renal failure in rats.

**Materials and methods.** The study was performed on the model of mercuric chloride nephropathy in 60 rats. In animals relative diuresis, proteinuria level, glomerular filtration rate, urea content in blood and urine, and urea clearance were determined.

**Results and discussion.** Under the influence of the studied combination of quercetin with glucosamine derivatives there was a significant increase relatively to untreated animals of the relative diuresis, the GFR index and a decrease of the level of proteinuria, which indicates the normalization of the functional state of the kidneys. There was also a positive effect on nitrogen metabolism, which was manifested in a significant decrease of the blood urea level and an increase of the urea clearance rate. At the same time by the degree of influence the tested combination significantly exceeded the activity of the comparative drugs quercetin and lesphephrin.

**Conclusions.** The investigated combination of quercetin with glucosamine derivatives in conditions of development of sulfa nephropathy in rats exerts a pronounced hypoazotemic and nephroprotective effect and is a promising means of correction of renal failure.

**Key words:** quercetin; glucosamine hydrochloride; N-acetylglucosamine; mercuric chloride nephropathy

С. К. Шебеко

### Экспериментальное исследование влияния комбинации кверцетина с производными глюкозамина на течение почечной недостаточности

**Актуальность.** Хроническая болезнь почек (ХБП) – наиболее значимая патология среди заболеваний мочевыделительной системы. Ее протекание приводит к неизбежному развитию почечной недостаточности, инвалидизации больных и потере социальной активности. Поэтому поиск эффективных средств коррекции ХБП является актуальной задачей современной фармакологии.

**Цель работы.** Экспериментальное изучение влияния комбинации кверцетина с производными глюкозамина на течение почечной недостаточности у крыс.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на модели сулемовой нефропатии на 60 крысах. У животных определяли относительный диурез, уровень протеинурии, скорость клубочковой фильтрации, содержание мочевины в крови и моче, а также клиренс мочевины.

**Результаты и их обсуждение.** Под влиянием исследуемой комбинации кверцетина с производными глюкозамина наблюдалось достоверное увеличение относительно нелеченных животных относительного диуреза, показателя СКФ и уменьшение уровня протеинурии, что свидетельствует о нормализации функционального состояния почек. Также наблюдалось положительное влияние на азотистый обмен, что проявлялось в достоверном уменьшении содержания мочевины в крови и повышении показателя ее клиренса. При этом по степени влияния исследуемая комбинация достоверно превосходила активность препаратов сравнения кверцетина и леспефрила.

**Выводы.** Исследуемая комбинация кверцетина с производными глюкозамина в условиях развития сулемовой нефропатии у крыс оказывает выраженное гипоазотемическое и нефропротекторное действие и является перспективным средством коррекции почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** кверцетин; глюкозамина гидрохлорид; N-ацетилглюкозамин; сулемовая нефропатия

## ВСТУП

Пошук нових ефективних засобів корекції хронічної хвороби нирок (ХХН) посідає одне з центральних місць у сучасній нефрології. На теперішній час лікування ХХН є не вирішеною медико-соціальною проблемою. Її перебіг призводить до неминучого розвитку ниркової недостатності, інвалідизації хворих та втрати соціальної активності [1]. Така ситуація ускладнюється наступними чинниками: відсутністю у клінічній практиці ефективних засобів патогенетичної терапії ХХН, великою вартістю деяких замісних методів лікування (гемодіалізу, перитонеального діалізу, трансплантації нирок), високим ризиком летальності пацієнтів при невідповідній медичній допомозі [2]. Тому оптимізація лікування хворих на ХХН та пошук засобів корекції ниркової недостатності є актуальним завданням сучасної медицини.

Серед препаратів, потенційно придатних для корекції ниркової недостатності, особливо гіперазотемії, слід виділити деякі похідні аміноцукру глюкозаміну, який володіє нефропротекторною та гіпоазотемічною дією, що було доведено на моделях аутоімунного гломерулонефриту [3] та ниркової недостатності [4]. Окрім того перспективним засобом у цьому плані є кверцетин, що також чинить позитивний вплив на перебіг ниркової недостатності в експерименті [5].

У зв'язку з цим науковий інтерес представляє дослідження комбінації, що містить похідні глюкозаміну (глюкозаміну гідрохлорид і N-ацетилглюкозамін) та кверцетин як перспективні засоби корекції ниркової недостатності. У раніше проведених дослідженнях нами було доведено, що комбінації похідних глюкозаміну з кверцетином чинять нефропротекторну дію за умов доксорубіцинового ураження нирок у щурів, серед яких найбільш перспективною за нефропротекторними властивостями є комбінація із співвідношенням фракції аміноцукрів та флавоноїдів 3 : 1 [6].

Виходячи з вищевикладеного, метою дослідження стало експериментальне вивчення впливу комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну на перебіг ниркової недостатності у щурів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході представленої дослідження використано 60 білих нелінійних щурів масою 180-200 г, які

утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію при вільному доступі до питної води, постійній вологості та температурному режимі [7]. Усі процедури проводились у відповідності до директиви Ради ЄС 86/609/ЄЕС від 24 листопада 1986 року про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [8].

Ниркову недостатність відтворювали шляхом підшкірного введення 0,1 % розчину сулеми в дозі 4 мг/кг впродовж трьох днів [9]. При такій схемі введення ниркова недостатність розгортається повільно і на другий – третій тиждень набуває хронічного характеру із всіма притаманними їй проявами.

Тварини були розподілені на 6 експериментальних груп по 10 щурів у кожній. Щури 1 та 2 груп були використані у якості інтактного контролю та контрольної патології відповідно. В інших групах тварини на тлі ниркової недостатності отримували: комбінацію глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну та кверцетину у співвідношенні 3 : 3 : 2 у вигляді дієтичної добавки "Глюквамін" (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 81,9 мг/кг (ЕД<sub>50</sub> за проти-запальною активністю [10], умовно-ефективна доза за кардіопротекторною дією [11]); комбінацію аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну у співвідношенні 1 : 1 у еквівалентній дозі 61,4 мг/кг; кверцетин у вигляді препарату «Квертин» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) в еквівалентній дозі 20,5 мг/кг; препарат порівняння «Леспефрил» (ПАТ «Лубнифарм», Україна) у дозі 2,2 мл/кг (середня терапевтична доза для людини, перерахована за константами біологічної активності [12]).

Усі досліджувані засоби вводились внутрішньошлунково щоденно впродовж трьох тижнів у вигляді розчинів або суспензій, виготовлених на фізіологічному розчині, в об'ємі 1 мл на тварину. Щури контрольних груп отримували фізіологічний розчин у еквівалентній кількості.

Для оцінки функціонального стану нирок на другий та третій тиждень експерименту у тварин визначали спонтанний добовий діурез за допомогою індивідуальних метаболічних кліток, добову кількість випитої рідини, а також розраховували відносний ді-

урез, після чого їх негайно виводили з досліду по 5 особин з кожної групи з метою отримання сироватки крові для біохімічних досліджень. У зібраній сечі визначали вміст білка (нефелометричним методом по реакції з сульфосаліциловою кислотою) [13]. Також за допомогою біохімічних наборів «DiaSys» («DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Німеччина) із використанням автоматичного біохімічного аналізатора «Express Plus» («Bayer Diagnostics», Німеччина) визначали вміст креатиніну (за реакцією Яффе) і сечовини (діацетилмонооксимним методом) у крові та сечі [13, 14], розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендogenous креатиніну, а також кліренс сечовини загальноприйнятими методами [13].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм «STATISTICA 10.0» з використанням t-критерію Стюдента для порівняння незалежних вибірок при рівні вірогідності  $p < 0,05$  [15].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спостереження за загальним станом та поведінкою тварин протягом експерименту показали, що перші ознаки захворювання відмічались через тиждень після останнього введення сулеми. Тварини були кволими, малорухливими з проявами асцити. Відмічався значний рівень летальності, що вже на 14 добу дослідження склав 60 % у групі контрольної патології, у групах, де тварини отримували Квертин – 20 %, Леспефрил – 10 %, і жодна тварина не загинула при використанні Глюкзаміну та комбінації аміноцукрів.

Дані по динаміці деяких показників функціонального стану нирок та азотистого обміну щурів з нирковою недостатністю наведені в таблиці. Так, у групі контрольної патології було відмічено стійке зниження відносного діурезу протягом всього експеримен-

ту, що свідчить про наявність олігурії та затримку рідини в організмі. Також спостерігалась значна протеїнурія, що перевищувала на 21 добу досліду рівень інтактних тварин майже в 6 разів. Показник ШКФ був вірогідно меншим, ніж у інтактній групі, впродовж всього експерименту, при цьому на 21 добу досліду він був знижений в 6,5 рази. Крім того, спостерігалось значне підвищення сечовини крові, яке на 21 добу дослідження перевищувало рівень інтактних тварин в 5,4 рази, а також відповідне зниження кліренсу сечовини, що на 21 добу експерименту було менше за рівень інтакту в 4 рази. Дана картина свідчить про виникнення у тварин хронічної ниркової недостатності з типовими проявами – зниженням фільтраційної функції нирок, затримкою рідини та продуктів азотистого обміну в організмі.

При вивченні всіх дослідних засобів спостерігався позитивний вплив на перебіг нефропатії різного ступеня виразності, що був найвагомим при застосуванні Глюкзаміну у дозі 81,9 мг/кг. Так, під його впливом спостерігалось вірогідне збільшення відносного діурезу у тварин, що на 21 добу досліду досягало інтактного рівня. Показник протеїнурії у цей період також був вірогідно меншим, ніж у групі контрольної патології (приблизно в 2,2 рази), а рівень ШКФ статистично збільшувався, сягаючи значення 312,8 мл/добу, що у 5 разів більше, ніж у нелікованих тварин. Окрім того, під впливом Глюкзаміну відмічалась виразна гіпозотемічна дія, яка проявлялась у вірогідному зниженні вмісту сечовини у крові на третій тиждень експерименту у 3 рази відносно групи контрольної патології та підвищенні показника кліренсу сечовини в 3,3 рази до 134,3 мл/добу.

Дещо менший вплив на перебіг ниркової недостатності спостерігався при застосуванні комбінації

Таблиця

### ВПЛИВ ДОСЛІДНОЇ КОМБІНАЦІЇ ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ З КВЕРЦЕТИНОМ НА ПЕРЕБІГ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЩУРІВ (n = 10)

Умови досліду	Термін досліду, доба	Відносний діурез, %	Протеїнурія, мг/добу	ШКФ, мл/добу	Сечовина крові, ммоль/л	Кліренс сечовини, мл/добу
Інтактний контроль	вихідні дані	50,6 ± 1,0	5,3 ± 1,0	396,4 ± 4,7	4,2 ± 0,2	166,4 ± 8,8
Контрольна патологія	14	41,7 ± 1,4*	21,7 ± 2,2*	99,1 ± 3,8*	15,5 ± 1,1*	57,9 ± 3,8*
	21	38,1 ± 0,3*	29,3 ± 3,7*	60,9 ± 4,4*	22,5 ± 1,3*	40,9 ± 1,9*
Глюкзамін	14	47,6 ± 0,7**	10,2 ± 2,1**	193,2 ± 7,3**	13,1 ± 0,9*	85,6 ± 4,3**
	21	49,1 ± 0,8**	13,1 ± 2,2**	312,8 ± 12,1**	7,3 ± 0,7**	134,3 ± 5,7**
Комбінація аміноцукрів	14	46,2 ± 0,7**	15,2 ± 2,1**	175,2 ± 8,0**	13,6 ± 0,8*	82,6 ± 3,9**
	21	47,0 ± 0,8**	17,1 ± 1,1**	234,8 ± 13,2**	11,2 ± 0,7**	118,3 ± 4,9**
Квертин	14	45,0 ± 0,7**	22,2 ± 2,2**	141,2 ± 6,8**	14,7 ± 0,6*	62,6 ± 4,3**
	21	45,6 ± 0,7**	27,1 ± 1,8**	182,8 ± 11,9**	16,3 ± 0,7**	78,3 ± 5,5**
Леспефрил	14	51,3 ± 1,0**	25,2 ± 1,5**	232,5 ± 4,5**	10,5 ± 0,7**	110,2 ± 7,0**
	21	54,5 ± 1,2**	27,0 ± 2,1**	284,7 ± 6,7**	7,2 ± 0,6**	140,3 ± 4,5**

Примітки: \* – відмінності вірогідні відносно інтактного контролю ( $p < 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні відносно контрольної патології ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували Глюкзамін ( $p < 0,05$ ).

глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну. Станом на 21 добу дослідження даний об'єкт обумовлював вірогідне збільшення відносного діурезу у тварин та зменшення протеїнурії у 1,7 рази відносно контрольної групи. Показник ШКФ при цьому вірогідно збільшувався у 3,9 рази до 234,8 мл/добу. Також спостерігалось вірогідне зменшення вмісту сечовини у 2 рази та відповідне збільшення її кліренсу у 2,9 рази. Слід відмітити, що за ступенем впливу на такі показники як ШКФ сечовина крові та кліренс сечовини комбінація аміноцукрів статистично поступалася Глюкваміну, а це свідчить про його більш виражені гіпоазотемічні та нефропротекторні властивості.

Ще один компонент дослідної комбінації – кверцетин, що досліджувався у вигляді препарату Квертин, проявив дещо меншу ефективність на даній експериментальній моделі. Незважаючи на те, що під його впливом спостерігалось вірогідне підвищення відносного діурезу, показник протеїнурії залишався на рівні контрольної патології протягом всього досліджу. Але даний засіб сприяв збільшенню показника ШКФ, який на 21 добу експерименту був у 3 рази більшим, ніж у нелікованих тварин. Також позитивна динаміка спостерігалась у азотистому обміні – вміст сечовини вірогідно зменшувався в 1,4 рази, а її кліренс збільшувався в 1,9 рази. Слід відмітити, що Квертин за впливом на всі показники статистично поступався активності Глюкваміну.

Окремо слід відзначити тварин, яких лікували Леспефрилом, оскільки показники відносного діурезу в цій групі знаходилися на рівні інтактних тварин і на 21 добу навіть його вірогідно перевищували. Ця тенденція вказує на те, що Леспефрил володіє вираженою діуретичною активністю, яка аміноцукрам та флавоноїдам зовсім не притаманна. Але даний засіб не чинив значимого впливу на рівень протеїнурії, який не мав відмінностей від нелікованих тварин. Показник ШКФ під впливом Леспефрилу статистично збільшувався і на 21 добу дослідження склав 284,7 мл/доба,

що невірогідно менше, ніж при застосуванні Глюкваміну. Також даний засіб чинив виразну гіпоазотемічну дію, що проявлялось у зниженні вмісту сечовини у крові тварин у 3,1 рази та у підвищенні її кліренсу у 3,4 рази до 140,3 мл/добу.

Заслугує на увагу те, що незважаючи на відсутність діуретичної активності, Глюквамін у порівнянні з Леспефрилом має деякі переваги, основними з яких є виражена антипротеїнурична активність та більший позитивний вплив на гломерулярну фільтрацію. Крім того, слід відмітити, що за впливом на показники азотистого обміну Глюквамін проявив активність на рівні такого ефективного гіпоазотемічного діуретика як Леспефрил, що позитивно характеризує дослідну комбінацію як засіб корекції ниркової недостатності.

Таким чином, одержані експериментальні дані свідчать про те, що за умов розвитку у щурів сулемової нефропатії дослідна комбінація Глюквамін покращує показники функціонального стану нирок, чинить гіпоазотемічну дію, позитивно впливає на перебіг ниркової недостатності і при цьому не поступається, а за деякими показниками навіть переважає відомий гіпоазотемічний препарат Леспефрил.

## ВИСНОВКИ

1. Дослідна комбінація Глюквамін, що містить глюकोзаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін та кверцетин у співвідношенні 3 : 3 : 2 за умов розвитку ниркової недостатності у щурів знижує прояви нефротичного і набрякового синдромів, покращує функціональний стан нирок та чинить позитивний вплив на азотистий обмін.
2. Глюквамін є перспективним засобом для подальшого поглибленого вивчення нефропротекторної та гіпоазотемічної дії з метою використання у терапії хворих на ХХН.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Скворцов, В. В. Клиническая нефрология : краткий курс / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко. – СПб. : СпецЛит, 2017. – 199 с.
2. Доступність лікування методом гемодіалізу в Україні хворих на ХХН V (2006–2015 рр.) / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк та ін. // Укр. журн. нефрол. та діалізу. – 2017. – № 1 (53). – С. 3–12.
3. Шебеко, С. К. Дослідження фармакологічних властивостей деяких похідних глюкозаміну в умовах розвитку експериментального аутоімунного гломерулонофриту / С. К. Шебеко, І. А. Зупанець // Клінічна фармація. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 31–35.
4. Зупанець, І. А. Вплив глюкозаміну гідрохлориду та його комбінації з диклофенаком натрію на перебіг хронічної ниркової недостатності в експерименті / І. А. Зупанець, С. К. Шебеко // Мед. хімія. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 67–71.
5. Зупанець, І. А. Експериментальне вивчення фармакологічних властивостей парентеральної форми кверцетину в умовах розвитку хронічної ниркової недостатності / І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, Д. С. Харченко // Вісник фармації. – 2009. – № 2 (58). – С. 75–78.
6. Шебеко, С. К. Порівняльне експериментальне дослідження нефропротекторних властивостей похідних глюкозаміну у комбінації з кверцетином / С. К. Шебеко // Укр. біофармац. журн. – 2017. – № 5 (52). – С. 40–44.
7. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8-th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
9. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень : метод. рек. / С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін. – Х. : НФаУ, 2009. – 48 с.
10. Зупанець, К. О. Дослідження токсичних та протизапальних властивостей композицій на основі аміноцукрів – похідних глюкозаміну та флавоноїду кверцетину / К. О. Зупанець, С. Б. Попов, І. А. Отрішко // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 50–53.
11. Вплив комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну на перебіг доксорубіцинової кардіопатії у щурів / А. Ель Аараж, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 24–27.
12. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
13. Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство : в 2-х ч. т. – Т. 1 / под ред. В. В. Долгова, В. В. Миньшикова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
14. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышников. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 752 с.
15. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

## REFERENCES

1. Skvortcov, V. V., Tumarenko, A. V. (2017). *Klinicheskaia nefrologiia*. Sankt-Petersburg: SpetLit, 199.
2. Kolesnyk, M. O., Saidakova, N. O., Kozliuk, N. I. et al. (2017). *Ukrainskyi zhurnal nefrologii ta dializu*, 1 (53), 3–12.
3. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A. (2006). *Klinichna farmatsiia – Clinical Pharmacy*, 10 (2), 31–35.
4. Zupanets, I. A., Shebeko, S. K. (2007). *Medychna khimiia*, 9 (1), 67–71.
5. Zupanets, I. A., Shebeko, S. K., Kharchenko, D. S. (2009). *Visnyk farmatsii – News of Pharmacy*, 2 (58), 75–78.
6. Shebeko, S. K. (2017). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal – Ukrainian biopharmaceutical journal*, 5 (52), 40–44.
7. *Guide for the care and use of laboratory animals, 8th edition*. (2011). Washington : The National Academies Press, 246.
8. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe* (1986). Strasbourg, 52.
9. Shtryhol, S. Yu., Lisovyi, V. M., Zupanets, I. A. et al. (2009). *Metody eksperymentalnoho modeliuвання urazhennia nyrok dlia farmakolohichnykh doslidzhen*. Kharkiv: NUPh, 48.
10. Zupanets, K. O., Popov, S. B., Otrishko, I. A. (2009). *Klinichna farmatsiia – Clinical Pharmacy*, 13 (4), 50–53.
11. El Aarazh, A., Zupanets, I. A., Shebeko, S. K., Otrishko, I. A. (2012). *Klinichna farmatsiia – Clinical Pharmacy*, 16 (3), 24–27.
12. Stephanov, A. V. (2002). *Doklinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv*. Kiev: Avitcenna, 528.
13. Dolgov, V. V., Menshikov V. V. (2012). *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika*. Moscow: GEOTAR–Media, 928.
14. Kamyshnikov, V. S. (2011). *Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy*. Moscow: MEDpress–inform, 752.
15. Truhacheva, N. V. (2012). *Matematicheskaia statistika v mediko–biologicheskikh issledovaniakh s primeneniem paketa Statistica*. Moscow: GEOTAR–Media, 379.

**Відомості про авторів:**

Шебеко С. К., канд. фарм. наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет.  
E-mail: shebeko.sk@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-9350-7588>

**Information about authors:**

Shebeko S. K., PhD in Pharmacy, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: shebeko.sk@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-9350-7588>

**Сведения об авторах:**

Шебеко С. К., канд. фарм. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: shebeko.sk@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-9350-7588>

Рекомендована д. мед. н., професором С. Ю. Штриголем

Надійшла до редакції 22.09.2017 р.