

УДК 547.814.5:547.455.623'233.1:616.611-002

<https://doi.org/10.24959/ubphj.18.155>С. К. ШЕБЕКО¹, І. А. ЗУПАНЕЦЬ¹, А. С. ШАЛАМАЙ²¹ Національний фармацевтичний університет² ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

Вивчення специфічної дії Глюкваміну за умов розвитку діабетичної нефропатії в експерименті

Актуальність. Діабетична нефропатія має вагоме медико-соціальне значення, оскільки є основною причиною виникнення термінальної форми хронічної хвороби нирок (ХХН). На сьогоднішній день у медичній практиці відсутні ефективні засоби лікування діабетичної нефропатії та ХХН.

Мета роботи. Експериментальне вивчення специфічної дії препарату Глюквамін на тлі розвитку діабетичної нефропатії для обґрунтування доцільності застосування в терапії ХХН.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на моделі діабетичної нефропатії, викликаній внутрішньоочеревинним введенням алоксану у дозі 200 мг/кг на 56 щурах. У тварин проводили дослідження сечі, визначали масовий коефіцієнт нирок, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), канальцеву реабсорбцію, вміст загального білка, глюкози, креатиніну та сечовини у крові.

Результати та їх обговорення. Під впливом Глюкваміну станом на 90 добу дослідження спостерігалось вірогідне зменшення рівня протеїнурії, масового коефіцієнту нирок та збільшення відносного діурезу і показника ШКФ, що свідчить про нормалізацію функціонального стану нирок. Також у тварин спостерігалось збільшення вмісту у крові загального білка та зменшення креатиніну і сечовини, що свідчить про покращення білкового та азотистого обмінів. При цьому за ступенем впливу Глюквамін перевершував активність препаратів порівняння кверцетину та леспефрину.

Висновки. За умов розвитку нефропатії на тлі цукрового діабету І типу Глюквамін чинить виражену нефропротекторну і гіпоазотемічну дію та є перспективним засобом лікування ХХН.

Ключові слова: глюквамін; кверцетин; глюкозаміну гідрохлорид; N-ацетилглюкозамін; діабетична нефропатія

S. K. Shebeko, I. A. Zupanets, A. S. Shalamay

Study of glucuamine specific action under conditions of diabetic nephropathy in the experiment

Topicality. Diabetic nephropathy has a great medical and social importance, since it is the main cause of chronic kidney disease (CKD) and its terminal form. For today, there are no effective drugs for treatment of diabetic nephropathy and CKD in medical practice.

Aim. Experimental study of Glucuamine specific action on the background of diabetic nephropathy development in order to substantiate the feasibility of its using in CKD therapy.

Materials and methods. The study were carried out on the model of diabetic nephropathy, which was caused by intraperitoneal administration of alloxan at the dose 200 mg/kg using 56 rats. There was urine studied in animals, the kidney mass coefficient, the glomerular filtration rate (GFR), the index of tubular reabsorption, the total protein, glucose, creatinine and urea in the blood were determined.

Results and discussion. Under the Glucuamine influence on the 90th day of the study there was a significant decrease in the level of proteinuria, the kidney mass index and an increase in the relative diuresis and GFR, which indicates the normalization of the functional state of the kidneys. There was also an increase the total protein content in animals' blood as well as a decrease in creatinine and urea, which indicates an improvement in protein and ni-trogen metabolism. At the same time according to the degree of influence, Glucuamine drug was superior in comparative activity of quercetin and lespephril.

Conclusions. Under conditions of nephropathy development on the background of diabetes mellitus type I in rats Glucuamine exerts a pronounced nephroprotective and hypo-azotemic action and it is a promising drug for CKD therapy.

Key words: glucuamine; quercetin; glucosamine hydrochloride; N-acetylglucosamine; diabetic nephropathy

С. К. Шебеко, И. А. Зупанец, А. С. Шаламай

Изучение специфического действия Глюквamina в условиях развития диабетической нефропатии в эксперименте

Актуальность. Диабетическая нефропатия имеет огромное медико-социальное значение, поскольку является основной причиной возникновения терминальной формы хронической болезни почек (ХБП). На сегодняшний день в медицинской практике отсутствуют эффективные средства лечения диабетической нефропатии и ХБП.

Цель работы. Экспериментальное изучение специфической активности препарата Глюквamin на фоне развития диабетической нефропатии для обоснования целесообразности его применения в терапии ХБП.

Матеріали і методи. Исследование проводили на модели диабетической нефропатии, вызванной внутривенным введением аллоксана в дозе 200 мг/кг на 56 крысах. У животных проводили изучение мочи, определяли массовый коэффициент почек, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевую реабсорбцию, содержание общего белка, глюкозы, креатинина и мочевины в крови.

Результаты и их обсуждение. Под влиянием Глюквина по состоянию на 90 сутки исследования наблюдалось достоверное уменьшение уровня протеинурии, массового коэффициента почек, увеличение относительного диуреза и показателя СКФ, что свидетельствует о нормализации функционального состояния почек. Также у животных наблюдалось увеличение содержания в крови общего белка, а также уменьшение креатинина и мочевины, что говорит об улучшении белкового и азотистого обменов. При этом по степени влияния Глюквин превосходил активность препаратов сравнения кверцетина и леспефрила.

Выводы. В условиях развития нефропатии на фоне сахарного диабета I типа у крыс Глюквин оказывает выраженное нефропротекторное и гипозотемическое действие и является перспективным средством лечения ХБП.

Ключевые слова: глюквин; кверцетин; глюкозамина гидрохлорид; N-ацетилглюкозамин; диабетическая нефропатия

ВСТУП

Діабетична нефропатія (ДН) посідає вагоме місце серед захворювань сечовидільної системи, оскільки є однією з основних причин виникнення хронічної хвороби нирок (ХХН). Медико-соціальне значення ДН важко переоцінити, тому що згідно з даними статистики вона посідає перше місце серед причин розвитку термінальної стадії ХХН [1]. Даний патологічний стан характеризується важкою нирковою недостатністю, інвалідністю хворих, втратою соціальної активності та високим ризиком летальності [2].

В Україні налічується біля 500 тис. хворих на ХХН, більшість з яких не може отримати спеціалізовану медичну допомогу [3]. На сьогоднішній день у медичній практиці відсутні ефективні засоби лікування ДН, тому пошук нових комплексно діючих нефропротекторів є актуальною задачею сучасної експериментальної фармакології.

Для цієї мети потенційно придатні комбіновані препарати, що містять мембранопротектори та антиоксиданти природного походження, серед властивостей яких є нефропротекторний вплив за різними механізмами дії. У якості компонентів таких засобів доцільно використати деякі похідні аміноцукру глюкозаміну, який володіє нефропротекторною та гіпозотемічною дією, що було доведено в експериментальних дослідженнях на моделях гломерулонефриту та ниркової недостатності [4, 5]. Перспективними речовинами для цього є флавоноїди, зокрема кверцетин, що також чинив позитивний вплив на перебіг уражень нирок в експерименті [6, 7].

У попередніх експериментальних дослідженнях нами було доведено високу нефропротекторну та гіпозотемічну дію комбінацій похідних глюкозаміну з кверцетином на тлі уражень нирок різного походження [8]. Найбільшу фармакологічну активність при цьому проявила комбінація із співвідношенням аміноцукрів та флавоноїдів 3 : 1, яка представлена на вітчизняному фармацевтичному ринку у вигляді дієтичної добавки Глюквін (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна). У зв'язку з цим науковий інтерес представляє поглиблене дослідження ефективності Глюквіну при нефропатії, що розвивається на тлі цукро-

вого діабету I типу, у порівнянні з відомими засобами нефропротекторної та гіпозотемічної дії.

Виходячи з вищевикладеного, метою дослідження стало експериментальне вивчення специфічної дії препарату Глюквін на тлі розвитку диабетичної нефропатії для обґрунтування доцільності застосування в терапії ХХН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальне дослідження виконано на 56 білих щурах масою 170-190 г, які утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію при вільному доступі до питної води, постійній вологості та температурному режимі [9]. Усі дослідження проводились у відповідності до директиви Ради ЄС 86/609/ЄС 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 [10].

У якості моделі ДН використовували ураження нирок, що виникає на тлі цукрового діабету I типу у щурів, індуковане введенням алоксану. Патологію відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення тваринам алоксану моногідрату («Sigma-Aldrich Chemie GmbH», Німеччина, кат. № А7413-10G) у дозі 200 мг/кг [11]. Для посилення патологічного процесу попередньо тварин витримували протягом доби без їжі.

Усі тварини були розділені на 5 груп наступним чином: інтактний контроль (n = 8); контрольна патологія (n = 12); щури з ДН, які отримували Глюквін у дозі 80 мг/кг (ЕД₅₀ за нефропротекторною активністю [12]) (n = 12); щури з ДН, які отримували референтний об'єкт кверцетин у вигляді препарату Квертин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) в еквівалентній дозі 20 мг/кг (n = 12); щури з ДН, які отримували препарат порівняння Леспефрил (ПАТ «Лубнифарм», Україна) у дозі 2,2 мл/кг (середня терапевтична доза для людини, перерахована за константами біологічної активності [13]) (n = 12). Тест-зразки усіх засобів вводились внутрішньошлунково щоденно, починаючи з наступної доби після відтворення експерименту у вигляді розчинів або суспен-

зій, виготовлених на фізіологічному розчині. Щури груп інтактного контролю та контрольної патології отримували фізіологічний розчин у еквівалентній кількості.

На 90 добу після відтворення ДН проводили оцінку функціонального стану нирок щурів. У тварин збирали добову сечу за допомогою індивідуальних метаболітних кліток, визначали відносний діурез, після чого їх виводили з досліду та отримували кров для біохімічних досліджень. Нирки тварин вилучали, піддавали макроскопічному аналізу та визначали масовий коефіцієнт нирок (МКН) стандартним методом. У зібраній сечі визначали вміст білка нефелометричним методом [14]. Далі за допомогою біохімічних наборів «DiaSys» («DiaSys Diagnostic Systems GmbH» (Німеччина) із використанням автоматичного біохімічного аналізатора «Express Plus» («Bayer Diagnostics», Німеччина) визначали вміст у крові загального білка, сечовини, а також вміст креатиніну та глюкози у крові і сечі [15], після чого розраховували показники швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендogenous креатиніну та канальцевої реабсорбції (КР) стандартними методами [14].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм «STATISTICA 10.0», використовуючи t-критерій Стьюдента та кутове перетворення Фішера (при аналізі показників летальності) для порівняння незалежних вибірок при рівні вірогідності $p < 0,05$ [16].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лабораторні спостереження за тваринами показали, що вже протягом місяця після відтворення патології у тварин з'являлись прояви ДН, які на третій місяць спостережень набували розгорнутого характеру. Тварини були кволими, малорухливими, з відсутністю грумінгу, погіршенням стану волосяних покривів, вираженим зниженням маси тіла, незважаючи на високий рівень вживання їжі та води, також

при цьому спостерігалися часті випадки летальності (табл. 1).

Вживаність тварин у представленому експерименті заслуговує на особливу увагу, оскільки є інтегральним показником специфічної протекторної дії дослідних засобів при ДН. Так, рівень летальності у контрольній групі склав 58 %, при застосуванні дослідного препарату Глюкваміну – 25 %, під впливом препаратів порівняння Квертину та Леспеприлу – 33 % та 42 % відповідно. При цьому за даним показником лише Глюквамін вірогідно перевищував рівень летальності у групі контрольної патології.

Деякі показники функціонального стану нирок щурів з ДН під впливом експериментального лікування на 90 добу досліду представлені у табл. 1. Отримані дані свідчать, що у групі контрольної патології спостерігалась класична картина ДН з вираженими проявами ниркової недостатності. Це підтверджується достовірним стосовно інтактних тварин збільшенням відносного діурезу в 1,5 рази, що обумовлено високим рівнем добової екскреції глюкози, який досягає 331 мкмоль, та відповідним зниженням показника КР до 93,3 % (проти 98,2 % в інтактній групі). Збільшення протеїнурії (до 35,6 мг/доба) свідчить про ураження ниркового фільтра, а зниження ШКФ – у 2,2 рази (до 203 мл/доба) є ознакою приєднання ниркової недостатності. При цьому також спостерігається підвищення показника МКН (до 0,55 %), що свідчить про розвиток у нирках запально-деструктивних процесів.

При застосуванні Глюкваміну спостерігався значний нефропротекторний вплив. Так, у тварин відбувалось вірогідне відносно контрольної патології зниження протеїнурії у 2,0 рази (до 17,9 мг/доба) та показника МКН до 0,45 %, що свідчить про зменшення ушкоджень ниркового фільтра та проявів запально-деструктивних процесів у нирках. Про загальне покращення фільтраційної функції нирок свідчить достовірне збільшення ШКФ у 1,5 рази (до 309 мл/доба).

Таблиця 1

ВПЛИВ ГЛЮКВАМІНУ НА ПЕРЕБІГ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ЩУРІВ

Умови досліду	Летальність, %	Відносний діурез, %	Глюкозурія, мкмоль/доба	Канальцева реабсорбція, %	Протеїнурія, мг/доба	ШКФ, мл/доба	МКН, %
Інтактний контроль (n = 8)	–	51,1 ± 0,3	5,3 ± 0,5	98,2 ± 0,1	1,3 ± 0,1	446,3 ± 13,6	0,31 ± 0,01
Контрольна патологія (n = 5)	58,3	75,0 ± 0,9*	331,1 ± 38,6*	93,3 ± 0,3*	35,6 ± 4,1*	203,2 ± 8,8*	0,55 ± 0,02*
Глюквамін (n = 9)	25,0**	63,2 ± 1,1 */**	225,6 ± 16,5 */**	96,7 ± 0,1*/**	17,9 ± 1,3 */**	309,1 ± 12,0 */**	0,45 ± 0,01 */**
Квертин (n = 8)	33,3	69,9 ± 1,2 */**/**	265,1 ± 15,0*	95,4 ± 0,2 */**/**	25,3 ± 2,0 */**/**	258,7 ± 8,9 */**/**	0,50 ± 0,01 */**/**
Леспеприл (n = 7)	41,7	81,7 ± 1,2 */**/**	290,5 ± 12,2 */**/**	94,3 ± 0,2 */**/**	30,0 ± 2,7 */**/**	268,4 ± 6,8 */**/**	0,52 ± 0,02 */**/**

Примітки (тут і в табл. 2): * відмінності вірогідні відносно інтактного контролю ($p < 0,05$); ** відмінності вірогідні відносно контрольної патології ($p < 0,05$); *** відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували Глюквамін ($p < 0,05$); n – кількість тварин по завершенні експерименту.

ВПЛИВ ГЛЮКВАМІНУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ЩУРІВ З ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ

Умови досліджу	Глюкоза, ммоль/л	Загальний білок, г/л	Креатинін, мкмоль/л	Сечовина, ммоль/л
Інтактний контроль (n = 8)	5,2 ± 0,3	73,6 ± 3,9	54,1 ± 2,9	4,4 ± 0,3
Контрольна патологія (n = 5)	17,1 ± 1,6*	50,4 ± 1,5*	123,6 ± 4,0*	12,0 ± 1,1*
Глюквамін (n = 9)	12,8 ± 0,9**/**	66,8 ± 2,3**	89,5 ± 4,0**/**	8,5 ± 0,3**/**
Квертин (n = 8)	13,4 ± 0,8*	59,8 ± 2,6**/**	106,3 ± 5,9**/**/**	10,5 ± 0,7**/**
Леспефрил (n = 7)	15,2 ± 0,6**/**	54,5 ± 2,1**/**	109,5 ± 3,1**/**/**	10,0 ± 0,4**/**

Відносний діурез був менше, ніж у контрольній групі на 16 %, також знижувався рівень глюкозурії в 1,5 рази та відповідно підвищувався показник КР до 96,7 %, що в цілому свідчить про зменшення діабетичних проявів у щурів даної групи (табл. 1).

Під впливом Квертину було виявлено дещо менший рівень активності. Так, відносний діурез зменшувався лише на 7 %, рівень КР підвищувався до 95,4 %, а показник глюкозурії хоча і знижувався в 1,2 рази (до 265 мкмоль/доба), але без вірогідних відмінностей від нелікованих тварин. Також відбувалось вірогідне зменшення показників протеїнурії в 1,4 рази та МКН до 0,5 %, рівень ШКФ при цьому збільшувався в 1,3 рази (до 259 мл/доба), що було достовірно відносно контрольної патології (табл. 1). При цьому даний референтний об'єкт статистично значимо поступався Глюкваміну за впливом на більшість досліджених показників.

Препарат порівняння Леспефрил є відомим засобом діуретичної та гіпоазотемічної дії, тому під його впливом спостерігався інший характер фармакодинаміки. Так, показник відносного діурезу вірогідно збільшувався на 9 %, що пояснюється сечогінною дією на тлі поліурії та глюкозурії, яка в свою чергу, була на 12 % менше, ніж у групі контрольної патології, але без вірогідних відмінностей. Показник КР при цьому підвищувався до 94,3 %. Рівень протеїнурії знижувався недостоєрно до 30 мг/добу, а показник ШКФ збільшувався статистично значимо в 1,3 рази (до 268 мл/добу). При цьому МКН залишався на рівні нелікованих тварин (табл. 1). Слід відмітити, що Леспефрил вірогідно поступився Глюкваміну за впливом на всі досліджені показники функціонального стану нирок.

Деякі біохімічні показники крові щурів з ДН станом на 90 добу досліджу під впливом експериментального лікування наведені у табл. 2.

Отримані результати свідчать, що в групі контрольної патології спостерігаються зміни типові для ниркової недостатності на тлі цукрового діабету. У тварин відмічається вірогідне відносно інтактної групи збільшення вмісту глюкози у 3,3 рази (до 17,1 ммоль/л) та зниження вмісту загального білка в 1,5 рази, що пояснюється протеїнурією. Також відбувається вірогідний ріст азотистих речовин, при цьому вміст креатиніну збільшується у 2,3 рази (до 123,6 мкмоль/л), а сечовини – у 2,7 рази (до 12,0 ммоль/л) (табл. 2).

Під впливом Глюкваміну спостерігається нормалізація даних показників. Загальний білок вірогідно підвищується в 1,3 рази порівняно з нелікованими

тваринами за рахунок зменшення протеїнурії. Вміст креатиніну та сечовини вірогідно зменшується в 1,4 рази до 89,5 мкмоль/л та 11,2 ммоль/л відповідно, що свідчить про виразну гіпоазотемічну дію препарату за умов діабетичного ураження нирок (табл. 2). Рівень глікемії вірогідно знижується на 25 %, що може пояснюватись загальним цитопротекторним впливом Глюкваміну на клітини підшлункової залози та зменшенням ураження з боку алоксану; прямою гіпоглікемічною дією препарат не володіє.

Під впливом Квертину у щурів спостерігається вірогідне збільшення загального білка крові в 1,2 рази та невірогідне зменшення вмісту глюкози. Креатинін крові зменшується достовірно на 15 %, а сечовина – недостоєрно на 13 % (табл. 2). При цьому за ступенем впливу на показники гіперазотемії Квертин статистично поступався Глюкваміну.

При застосуванні Леспефриту у щурів відбувалось невірогідне зниження глікемії лише на 11 % та підвищення вмісту білка на 8 %. Зниження вмісту азотистих сполук носило достовірний характер лише у разі креатиніну і склало 11 %, при цьому сечовина знижувалась на 17 %, але невірогідно. Заслугує на увагу те, що Глюквамін статистично значимо переважав Леспефрил за впливом на показники азотистого обміну тварин, що позитивно характеризує дослідний об'єкт, оскільки виражені гіпоазотемічні властивості є необхідним елементом фармакодинаміки для корекції ХХН.

Таким чином, отримані результати показали, що за умов розвитку у щурів ДН, що супроводжується нирковою недостатністю, дослідний препарат Глюквамін знижує прояви у нирках запально-деструктивних процесів, покращує їх функціональний стан, нормалізує процеси азотистого обміну та чинить загальний позитивний вплив на перебіг нефропатії і при цьому за більшістю показників переважає препарат порівняння.

ВИСНОВКИ

1. Дослідний комбінований засіб Глюквамін, що містить глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін та кверцетин, у щурів з нефропатією на тлі розвитку цукрового діабету I типу зменшує летальність, чинить виражену нефропротекторну і гіпоазотемічну дію, знижує прояви ниркової недостатності і при цьому за більшістю показників переважає дію препаратів порівняння Квертину та Леспефриту.

2. Для обґрунтування застосування Глюкзаміну з метою оптимізації лікування хворих на ХХН, в тому числі викликану цукровим діабетом, доцільним є подальше його експериментальне вивчення.
Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Нефрологія : нац. підручник / за ред. Л. А. Пирога, Д. Д. Іванова. – Донецьк : Видавець Заславський, 2014. – 292 с.
2. Скворцов, В. В. Клиническая нефрология : краткий курс / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко. – С.Пб. : СпецЛит, 2017. – 199 с.
3. 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.
4. Шебеко, С. К. Дослідження фармакологічних властивостей деяких похідних глюкозаміну в умовах розвитку експериментального аутоімунного гломерулонефриту / С. К. Шебеко, І. А. Зупанець // Клін. фармація. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 31–35.
5. 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.
6. 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.
7. Kharchenko, D. S. The research of quercetin parenteral form influence on the course of experimental glomerulonephritis / D. S. Kharchenko // Drug Information J. – 2009. – Vol. 2, Issue 43. – P. 228–229.
8. Шебеко, С. К. Порівняльне експериментальне дослідження нефропротекторних властивостей похідних глюкозаміну у комбінації з кверцетином / С. К. Шебеко // Укр. біофарм. журн. – 2017. – № 5 (52). – С. 40–44.
9. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
11. 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.
12. Шебеко, С. К. Експериментальне вивчення ефективних доз комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну за умов розвитку ниркової недостатності / С. К. Шебеко // Ліки України плюс. – 2017. – № 4 (33). – С. 26–29.
13. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
14. Клиническая лабораторная диагностика : нац. рук-во : в 2 т. – Т. 1 / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2012. – 928 с.
15. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышников. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 752 с.
16. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2012. – 379 с.

REFERENCES

1. Pyrih, L. A., Ivanov, D. D. (2014). *Nefrologiia*. Donetsk: Vydavets Zaslavskiy, 292.
2. Skvortcov, V. V., Tumarenko, A. V. (2017). *Klinicheskaia nefrologiia*. Sankt-Petersburg: SpetLit, 199.
3. Kolesnyk, M. O., Saidakova, N. O., Kozliuk, N. I. et al. (2017). *Ukrainskyi zhurnal nefrologii ta dializu*, 1 (53), 3–12.
4. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A. (2006). *Klinichna farmatsiia – Clinical Pharmacy*, 10 (2), 31–35.
5. Zupanets, I. A., Shebeko, S. K. (2007). *Medychna khimiia*, 9 (1), 67–71.
6. Zupanets, I. A., Shebeko, S. K., Kharchenko, D. S. (2009). *Visnyk farmatsii – News of Pharmacy*, 2, 75–78.
7. Kharchenko, D. S. (2009). The research of quercetin parenteral form influence on the course of experimental glomerulonephritis. *Drug Information Journal*, 2 (43), 228–229.
8. Shebeko, S. K. (2017). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal – Ukrainian biopharmaceutical journal*, 5, 40–44.
9. *Guide for the care and use of laboratory animals*, 8th edition. (2011). Washington: The National Academies Press, 246.
10. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe* (1986). Strasbourg, 52.
11. Shtryhol, S. Yu., Lisovyi V. M., Zupanets I. A. et al. (2009). *Metody eksperymentalnoho modeliuвання urazhennia nyrok dlia farmakolohichnykh doslidzhen*. Kharkiv: NUPh, 48.
12. Shebeko, S. K. (2017). *Liky Ukrainy plus*, 4, 26–29.
13. Stefanov, A. V. (2002). *Doklinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv*. Kiev: Avitcenna, 528.
14. Dolgov, V. V., Menshikov V. V. (2012). *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika*. Moscow: GEOTAR–Media, 928.
15. Kamysnikov, V. S. (2011). *Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy*. Moscow: MEDpress–inform, 752.
16. Trukhacheva, 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>

Зупанець І. А., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: igorzupanets@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1253-9217>

Шаламай А. С., канд. хім. наук, заступник директора з науки, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». E-mail: shalamay@bhfz.com.ua

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: she-beko.sk@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-9350-7588>

Zupanets I. A., Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: igor-zupanets@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1253-9217>

Shalamay A. S., PhD in Chemistry, Deputy Director for Science, PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP". E-mail: shalamay@bhfz.com.ua

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>

Зупанец И. А., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: igorzupanets@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1253-9217>

Шаламай А. С., канд. хим. наук, заместитель директора по науке, ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ». E-mail: shalamay@bhfz.com.ua

Рекомендована д. біол. н., професором В. М. Кравченко

Надійшла до редакції 18.01.2018 р.