

УДК 547.455.623`233.1:615.276:616.611-002

<https://doi.org/10.24959/ubphj.17.139>

С. К. ШЕБЕКО

Національний фармацевтичний університет

## ПОРІВНЯЛЬНЕ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НЕФРОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ У КОМБІНАЦІЇ З КВЕРЦЕТИНОМ

**Актуальність.** Оптимізація лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) – важлива проблема сучасної медицини. В Україні налічується біля 500 тис. хворих на ХХН, більшість з яких не може отримати спеціалізовану медичну допомогу. Тому пошук ефективних засобів нефропротекторної дії є актуальною задачею сучасної експериментальної фармакології.

**Мета роботи.** Порівняльне вивчення нефропротекторних властивостей похідних глюкозаміну у комбінації з кверцетином за умов розвитку мембранозної нефропатії у щурів.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили на моделі доxorубіцинової нефропатії на 119 щурах. У тварин визначали рівень протеїнурії, масовий коефіцієнт нирок, швидкість клубочкової фільтрації та розраховували загальний показник нефропротекторної активності.

**Результати та їх обговорення.** У ході дослідження було показано, що комбінування похідних глюкозаміну з кверцетином приводить до вірогідного підвищення нефропротекторної активності, яке найбільше було виражено при вивченні комбінацій із співвідношенням 3 : 1. Найвищий рівень активності 89,9 % проявила комбінація, що містила глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін та кверцетин у співвідношенні 3 : 3 : 2.

**Висновки.** Похідні глюкозаміну при поєднанні з кверцетином чинять нефропротекторну дію, що є найбільш вираженою при співвідношенні аміноукрів та кверцетину 3 : 1. Доцільно подальше вивчення нефропротекторних властивостей даних комбінацій.

**Ключові слова:** глюкозаміну гідрохлорид; N-ацетилглюкозамін; кверцетин; нефропротекторні властивості

S. Shebeko

### Comparative experimental study of nephroprotective properties of glucosamine derivatives in combination with quercetin

**Topicality.** Optimization in treatment of chronic kidney disease (CKD) is an important problem in modern medicine. In Ukraine there are about 500 thousands patients with CKD, most of whom can not receive specialized medical care. Therefore, the search for effective drugs with nephroprotective action is an actual task for modern experimental pharmacology.

**Aim.** Comparative study of nephroprotective properties of glucosamine derivatives in combination with quercetin in conditions of membranous nephropathy development in rats.

**Materials and methods.** The study was performed on the model of doxorubicin nephropathy in 119 rats. In animals, the level of proteinuria, the kidney mass coefficient, the glomerular filtration rate were determined and the overall index of nephroprotective activity was calculated.

**Results and discussion.** In the course of the study, it was shown that the combination of glucosamine derivatives with quercetin leads to a significant increase of the nephroprotective activity, which was most pronounced at the study of combinations with a ratio 3 : 1. The highest level of activity, 89.9 %, was shown by a combination containing glucosamine hydrochloride, N-acetylglucosamine and quercetin in a ratio 3 : 3 : 2.

**Conclusions.** Derivatives of glucosamine in combination with quercetin have a nephroprotective effect, which is most pronounced at the ratio of aminosugars and quercetin 3 : 1. It is advisable to further study of the nephroprotective properties of these combinations.

**Key words:** glucosamine hydrochloride; N-acetylglucosamine; quercetin; nephroprotective properties

С. К. Шебеко

### Сравнительное экспериментальное изучение нефропротекторных свойств производных глюкозамина в комбинации с кверцетином

**Актуальность.** Оптимизация лечения хронической болезни почек (ХБП) – важная проблема современной медицины. В Украине насчитывается около 500 тыс. больных с ХБП, большинство из которых не может получить специализированную медицинскую помощь. Поэтому поиск эффективных средств нефропротекторного действия является актуальной задачей современной экспериментальной фармакологии.

**Цель работы.** Сравнительное изучение нефропротекторных свойств производных глюкозамина в комбинации с кверцетином в условиях развития мембранозной нефропатии у крыс.

**Материалы и методы.** Исследования проведены на модели доxorубіцинової нефропатії на 119 крысах. У животных определяли уровень протеинурии, массовый коэффициент почек, скорость клубочковой фильтрации и рассчитывали общий показатель нефропротекторной активности.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования было показано, что комбинирование производных глюкозамина с кверцетином приводит к достоверному повышению нефропротекторной активности, которое больше всего было выражено при изучении комбинаций с соотношением 3 : 1. Наивысший уровень активности 89,9 % проявила комбинация, содержащая глюкозамина гидрохлорид, N-ацетилглюкозамин и кверцетин в соотношении 3 : 3 : 2.

**Выводы.** Производные глюкозамина при сочетании с кверцетином оказывают нефропротекторное действие, которое наиболее выражено при соотношении аминсахаров и кверцетина 3 : 1. Целесообразно дальнейшее изучение нефропротекторных свойств данных комбинаций.

**Ключевые слова:** глюкозамина гидрохлорид; N-ацетилглюкозамин; кверцетин; нефропротекторные свойства

### ВСТУП

Лікування хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) є важливою проблемою медичної та фармацевтичної практики сьогодення. Згідно з даними світової статистики поширеність ХХН становить 10-16 % від загальної чисельності населення і сягає 30 % в осіб похилого віку [1]. В Україні на сьогоднішній день налічується біля 500 тис. хворих на ХХН, більшість з яких не може отримати спеціалізовану медичну допомогу [2]. Перебіг ХХН призводить до розвитку важких ускладнень, таких як хронічна ниркова недостатність, а пацієнти даного профілю, будучи переважно в молодому працездатному віці, швидко піддаються інвалідизації і втрачають соціальну активність [3].

Тому оптимізація лікування хворих на ХХН та розширення арсеналу ефективних, комплексно діючих нефропротекторів є актуальною задачею сучасної експериментальної та клінічної фармакології.

Особливу увагу у рішенні даної проблеми слід приділити створенню комбінованих препаратів на основі мембранопротекторів та антиоксидантів природного походження, серед властивостей яких є нефропротекторний вплив за різними механізмами дії. З цією метою перспективним є дослідження фармацевтичних комбінацій на основі похідних аміноцукру глюкозаміну – глюкозаміну гідрохлориду (ГА г/х) та його біологічно активної форми – N-ацетилглюкозаміну (N-ацГА), а також флавоноїду кверцетину. У раніше проведених експериментальних дослідженнях нами було показано високу ефективність ГА г/х та кверцетину при гломерулонефритах і нирковій недостатності за умов окремого застосування [4, 5].

Враховуючи вищезазначене, **метою** даної роботи стало порівняльне вивчення нефропротекторних властивостей похідних глюкозаміну у комбінації з кверцетином за умов розвитку мембранозної нефропатії у щурів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальне дослідження виконано на 119 білих нелінійних щурах масою 170-190 г, які утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію при вільному доступі до питної води, постійній вологості та температурному режимі [6, 7]. Усі дослідження 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].

В якості мембранозної нефропатії була використана доксорубіцинова нефропатія, яку відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення доксорубіцину (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) в дозі 10 мг/кг [9].

Всі тварини були розподілені на 17 експериментальних груп по 7 щурів у кожній. Щури 1 та 2 груп були використані в якості інтактного контролю та контрольної патології відповідно. Інші тварини на тлі

нефропатії отримували дослідні об'єкти, представлені у табл. 1, які являють собою монопрепарати або комбінації ГА г/х, N-ацГА та кверцетину у різних співвідношеннях. Усі композиції вводились внутрішньошлунково щоденно впродовж трьох тижнів у дозі 50 мг/кг, що відповідає умовно-ефективній дозі глюкозаміну гідрохлориду на моделі аутоімунного гломерулонефриту [4].

Функціональний стан нирок щурів оцінювали через три тижні після відтворення патології. У тварин визначали спонтанний добовий діурез за допомогою індивідуальних метаболітних кліток, після чого їх виводили з досліду та отримували кров для біохімічних досліджень. Нирки тварин вилучали, піддавали макроскопічному аналізу, зважували та за правою ниркою розраховували масовий коефіцієнт нирок (МКН) стандартним методом. У зібраній сечі визначали вміст білка (нефелометричним методом по реакції з сульфосаліциловою кислотою) [10, 11]. Далі за допомогою біохімічних наборів «DiaSys» («DiaSys Diagnostic Systems GmbH» (Німеччина) із використанням автоматичного біохімічного аналізатора «Express Plus» («Bayer Diagnostics», Німеччина) визначали вміст креатиніну у крові і сечі (за реакцією Яффе) [10], після чого розраховували показник швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендогенного креатиніну [11]:

$$C_{cr} = U_{cr} \times V / P_{cr},$$

де:  $C_{cr}$  – кліренс креатиніну;  $U_{cr}$  – концентрація креатиніну в сечі;  $P_{cr}$  – концентрація креатиніну в плазмі крові;  $V$  – добова кількість сечі.

Таблиця 1

### ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Шифр об'єкту	Співвідношення діючих речовин			Доза кожного компоненту, мг/кг
	глюкозаміну гідрохлорид	N-ацетил-глюкозамін	кверцетин	
G1	1			50,0
N1		1		50,0
K1			1	50,0
G1N1	1	1		25,0 : 25,0
G1K1	1		1	25,0 : 25,0
N1K1		1	1	25,0 : 25,0
G2K1	2		1	33,3 : 16,7
N2K1		2	1	33,3 : 16,7
G1N1K1	1	1	1	16,7 : 16,7 : 16,6
G3K1	3		1	37,5 : 12,5
N3K1		3	1	37,5 : 12,5
G3N3K2	3	3	2	18,8 : 18,8 : 12,4
G4K1	4		1	40,0 : 10,0
N4K1		4	1	40,0 : 10,0
G2N2K1	2	2	1	20,0 : 20,0 : 10,0

Ступінь нефропротекторної активності дослідних комбінацій оцінювали за інтегральним показником, який визначали як середнє арифметичне показників активності за впливом на кожен з трьох параметрів, що відображають перебіг нефропатії: протеїнурію, ШКФ та МКН, які розраховували за наступною формулою:

$$A = \frac{X_k - X_p}{X_k - X_i} \times 100 \%,$$

де: А – активність за впливом на будь-який показник;  $X_k$  – значення показника у групі контрольної патології;  $X_i$  – значення показника у групі інтактного контролю;  $X_p$  – значення показника під впливом дослідного препарату.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм «STATISTICA 10.0» з використанням t-критерію Стюдента для порівняння незалежних вибірок при рівні вірогідності  $p < 0,05$  [12].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать про те, що через три тижні після введення нефротоксичного агента доксорубіцину у щурів групи контрольної патології виникла розгорнута картина мембранозної нефропатії (табл. 2). Про це свідчило вірогідне підвищення відносно інтактних тварин показника МКН (до 0,398 %), що говорить про розвиток у нирках запально-деструктивних процесів, збільшення протеїнурії (до 60 мг/добу), що свідчить про ураження ниркового фільтра та зменшення ШКФ у 2,4 рази, що є ознакою приєднання ниркової недостатності (табл. 2).

Під впливом усіх досліджених об'єктів спостерігалась нефропротекторна дія різного ступеня виразності. Так, чистий кверцетин (об'єкт К1) у дозі 50 мг/кг вірогідно відносно контрольної патології зменшував МКН (до 0,362 %) та підвищував рівень ШКФ у 1,2 рази, але не чинив значимого впливу на протеїнурію. Ще менший рівень активності спостерігався під впливом комбінацій, що містили 1 частину кверцетину та 1 частину аміноцукрів ГА г/х або N-ацГА (об'єкти G1K1 та N1K1 відповідно).

Деяко більший рівень активності, але без статистичних відмінностей від кверцетину за показниками МКН та протеїнурії проявили об'єкти G2K1 та N2K1, що містили по 2 частини похідних глюкозаміну та 1 частину кверцетину. І лише комбінація G1N1K1, у якій представлені всі компоненти у рівних частинах, чинила нефропротекторну дію вірогідно більшу, ніж кверцетин за всіма дослідженими показниками (табл. 2).

На відміну від цього значно більший рівень нефропротекторної дії спостерігався при застосуванні чистих аміноцукрів та їх комбінації між собою у дозах 50 мг/кг. Так, об'єкти G1 та N1 (ГА г/х та N-ацГА відповідно) проявили однаковий рівень активності, вірогідно знижуючи МКН у 1,2 рази, протеїнурію – у 2,4 рази та підвищуючи ШКФ у 2,2 рази до інтактного рівня. Деяко більший рівень нефропротекторного впливу продемонстрував об'єкт G1N1, який є комбінацією рівних частин дослідних аміноцукрів (табл. 2).

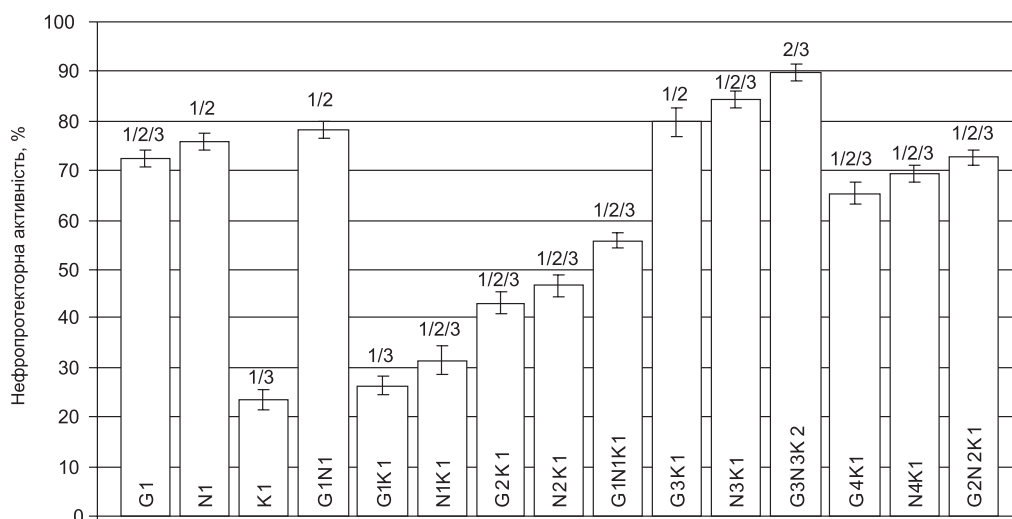
Найвищий рівень нефропротекторної активності спостерігався при застосуванні об'єктів G3K1, N3K1 та G3N3K2 у дозах 50 мг/кг, що являють собою ком-

Таблиця 2

### ВПЛИВ ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ У КОМБІНАЦІЇ З КВЕРЦЕТИНОМ НА ПЕРЕБІГ ДОКСОРУБІЦИНОВОЇ НЕФРОПАТІЇ У ЩУРІВ (n = 7)

Об'єкт дослідження	МКН, %	Протеїнурія, мг/добу	ШКФ, мл/добу
Інтактний контроль	0,302 ± 0,006	1,13 ± 0,10	395,1 ± 16,4
Контрольна патологія	0,398 ± 0,010 <sup>1</sup>	60,21 ± 5,49 <sup>1</sup>	164,5 ± 9,0 <sup>1</sup>
G1	0,327 ± 0,004 <sup>1-4</sup>	26,08 ± 2,38 <sup>1-4</sup>	362,7 ± 11,2 <sup>2/3/4</sup>
N1	0,323 ± 0,003 <sup>1-4</sup>	24,80 ± 2,26 <sup>1-4</sup>	370,9 ± 13,0 <sup>2/4</sup>
K1	0,362 ± 0,005 <sup>1/2/3/5</sup>	49,71 ± 4,53 <sup>1/3/5</sup>	198,3 ± 6,1 <sup>1/2/3/5</sup>
G1N1	0,321 ± 0,004 <sup>1/2/4</sup>	23,50 ± 1,44 <sup>1-4</sup>	377,6 ± 12,8 <sup>2/4</sup>
G1K1	0,378 ± 0,003 <sup>1/3/4/5</sup>	47,36 ± 4,32 <sup>1/3/5</sup>	246,8 ± 7,6 <sup>1-5</sup>
N1K1	0,373 ± 0,004 <sup>1/2/3/5</sup>	45,23 ± 4,00 <sup>1/2/3/5</sup>	261,5 ± 12,5 <sup>1-5</sup>
G2K1	0,360 ± 0,005 <sup>1/2/3/5</sup>	42,62 ± 3,89 <sup>1/2/3/5</sup>	301,7 ± 9,3 <sup>1-5</sup>
N2K1	0,356 ± 0,005 <sup>1/2/3/5</sup>	39,67 ± 3,62 <sup>1/2/3/5</sup>	305,1 ± 14,5 <sup>1-5</sup>
G1N1K1	0,342 ± 0,003 <sup>1-5</sup>	36,71 ± 3,35 <sup>1-5</sup>	324,0 ± 10,0 <sup>1-5</sup>
G3K1	0,324 ± 0,003 <sup>1-4</sup>	20,08 ± 1,83 <sup>1-4</sup>	380,6 ± 18,1 <sup>2/4</sup>
N3K1	0,318 ± 0,005 <sup>2/4</sup>	16,98 ± 1,55 <sup>1/2/4/5</sup>	386,8 ± 10,6 <sup>2/4</sup>
G3N3K2	0,310 ± 0,003 <sup>2/4</sup>	14,76 ± 1,35 <sup>1/2/4/5</sup>	397,7 ± 7,8 <sup>2/4</sup>
G4K1	0,333 ± 0,005 <sup>1-4</sup>	33,66 ± 3,07 <sup>1-5</sup>	355,9 ± 10,9 <sup>2/3/4</sup>
N4K1	0,330 ± 0,005 <sup>1-4</sup>	28,25 ± 2,58 <sup>1-4</sup>	357,8 ± 11,5 <sup>2/3/4</sup>
G2N2K1	0,327 ± 0,004 <sup>1-4</sup>	23,03 ± 2,10 <sup>1-4</sup>	352,0 ± 9,2 <sup>1-4</sup>

Примітки: <sup>1</sup> – відмінності вірогідні відносно інтактного контролю ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – відмінності вірогідні відносно контрольної патології ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували комбінацію G3N3K2 ( $p < 0,05$ ); <sup>4</sup> – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували об'єкт К1 ( $p < 0,05$ ); <sup>5</sup> – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували комбінацію G1N1 ( $p < 0,05$ ).



**Рис.** Нейропротекторна активність похідних глюкозаміну у комбінації з кверцетином на моделі доксорубіцинової нефропатії у щурів

Примітки: <sup>1</sup> – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували комбінацію G3N3K2 ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували об'єкт K1 ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували комбінацію G1N1 ( $p < 0,05$ ).

бінації аміноцукрів та кверцетину зі співвідношенням 3 : 1. Найвищий рівень активності серед даної групи проявила комбінація G3N3K2, яка представляє собою сполучення суміші рівних частин ГА г/х та N-ацГА з кверцетином у співвідношенні 3 : 1. Так, під її впливом показники МКН та ШКФ досягали інтактного рівня (0,310 % та 397,7 мл/добу відповідно), а рівень протеїнурії зменшувався у 4 рази (до 14,8 мг/добу) (табл. 2).

Комбінації зі співвідношенням аміноцукрів та кверцетину 4 : 1 (об'єкти G4K1, N4K1 та G2N2K1) також чинили нейропротекторну дію, але меншого ступеня виразності, ніж попередні об'єкти. Найвищу активність серед них проявив об'єкт G2N2K1, під впливом якого відбувалось вірогідне зниження МКН до 0,327 % та рівня протеїнурії у 2,6 рази, а також збільшення ШКФ у 1,8 рази, що не досягало інтактного рівня (табл. 2).

За результатами, наведеними у табл. 2, для кожного з досліджених об'єктів були розраховані загальні показники нейропротекторної активності, які представлені на рисунку.

Дані, наведені на рисунку, свідчать, що найвищі показники нейропротекторної активності проявляє група комбінацій зі співвідношенням аміноцукрів та кверцетину 3 : 1 (об'єкти G3K1, N3K1 та G3N3K2). При цьому комбінація G3N3K2 вірогідно перевершує активність всіх інших об'єктів дослідження, а, отже, є найбільш перспективною для подальших експеримен-

тальних досліджень. Також слід відмітити високий рівень активності об'єкта G1N1, який є сумішшю рівних частин ГА г/х та N-ацГА і за рівнем нейропротекторної дії вірогідно перевершує більшість комбінацій (за виключенням G3K1, N3K1 та G3N3K2), а також чистий ГА г/х (об'єкт G1), що говорить про доцільність комбінованого використання аміноцукрів ГА г/х та N-ацГА при експериментальному лікуванні уражень нирок.

Таким чином, одержані експериментальні дані свідчать про те, що серед комбінацій похідних глюкозаміну з кверцетином найбільш перспективною для подальших досліджень ефективності при лікуванні ниркової патології є комбінація, яка містить по 3 частини ГА г/х та N-ацГА та 2 частини кверцетину, що обумовлює співвідношення аміноцукрів та кверцетину 3 : 1.

## ВИСНОВКИ

1. Комбінування похідних глюкозаміну з кверцетином призводить до вірогідного посилення нейропротекторної дії, яке найбільше виражене у комбінації зі співвідношенням 3 : 1.
2. Найвищий рівень нейропротекторної активності проявляє комбінація, що містить глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін та кверцетин у співвідношенні 3 : 3 : 2, яка є найбільш перспективною для подальших досліджень експериментальної терапії хронічної хвороби нирок.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.



## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Нефрологія : нац. підруч. / за ред. Л. А. Пирога, Д. Д. Іванова. – Донецьк : Видавець Заславський, 2014. – 292 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. Скворцов, В. В. Клиническая нефрология : краткий курс / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко. – СПб. : СпецЛит, 2017. – 199 с.
4. Шебеко, С. К. Дослідження фармакологічних властивостей деяких похідних глюкозаміну в умовах розвитку експериментального аутоімунного гломерулонефриту / С. К. Шебеко, І. А. Зупанець // Клінічна фармація. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 31–35.
5. 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.
6. Науково–практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якин, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Державний фармакологічний центр МОЗ України, 2002. – 155 с.
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 : методичні рекомендації / С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін. – Х. : НФаУ, 2009. – 48 с.
10. Клиническая лабораторная диагностика : нац. руководство : в 2-х т. – Т. 1. / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2012. – 928 с.
11. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышников. – 4–е изд. – М. : МЕДпресс–информ, 2011. – 752 с.
12. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико–биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2012. – 379 с.

## REFERENCES

1. Pyrikh, L. A., Ivanov, D. D. (2014). *Nefrologiia*. Donetsk: Vydavets Zaslavskiy, 292.
2. Kolesnyk, M. O., Saidakova, N. O., Kozliuk, N. I. et al. (2017). *Ukrainskyi zhurnal nefrologii ta dializu*, 1 (53), 3–12.
3. Skvortsov, V. V., Tumarenko, A. V. (2017). *Klinicheskaia nefrologiia*. Sankt–Peterburg: SpetsLit, 199.
4. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A. (2006). *Klinichna farmatsiia*, 10 (2), 31–35.
5. Kharchenko, D. S. (2009). The research of quercetin parenteral form influence on the course of experimental glomerulonephritis. *Drug Information Journal*, 2 (43), 228–229.
6. Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., Saifetdinova, H. A. (2002). *Naukovo–praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nyu*. Kyiv: Derzhavnyi farmakolohichniy tsentr MOZ Ukrainy, 155.
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 doslidzen*. Kharkiv: NUPh, 48.
10. Dolgov, V. V., Menshikov, V. V. (2012). *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika*. Moscow: GEOTAR–Media, 928.
11. Kamysnikov, V. S. (2011). *Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy, 4–izd*. Moscow: MEDpress–inform, 752.
12. Truhacheva, N. V. (2012). *Matematicheskaya statistika v mediko–biologicheskikh issledovaniyakh 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., Candidate of Pharmaceutical Sciences (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 25.09.2017 р.