

УДК 547.814.5:547.455.623`233.1:616.611-002

<https://doi.org/10.24959/ubphj.18.170>С. К. ШЕБЕКО<sup>1</sup>, І. А. ЗУПАНЕЦЬ<sup>1</sup>, В. В. ПРОПІСНОВА<sup>1</sup>, А. С. ШАЛАМАЙ<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет<sup>2</sup>ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ГЛЮКВАМІНУ ПРИ ТУБУЛЯРНОМУ УРАЖЕННІ НИРОК

**Актуальність.** Тубулярні ураження посідають вагоме місце серед причин виникнення хронічної хвороби нирок (ХХН). Тому при пошуку ефективних засобів лікування ХХН доцільним є дослідження їх впливу на тубулярний апарат патологічно зміненої нирки.

**Мета роботи.** Експериментальне вивчення ефективності препарату Глюквамін при тубулярному ураженні нирок для обґрунтування доцільності застосування в терапії ХХН.

**Матеріали та методи.** В якості моделі тубулярного ураження нирок використовували сулемову нефропатію у щурів. У тварин визначали діурез, екскрецію та кліренс креатиніну, каналцеву реабсорбцію, активність у сечі ферментів лактатдегідрогенази,  $\gamma$ -глутамілтрансферази та N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінідази.

**Результати та їх обговорення.** Через 3 тижні після відтворення нефропатії під впливом Глюкваміну спостерігалось вірогідне збільшення діурезу стосовно нелікованих тварин, екскреції та кліренсу креатиніну, каналцевої реабсорбції, що свідчить про нормалізацію функціонального стану нирок. Також спостерігався позитивний вплив на вміст маркерів ураження тубулярного апарату нирок, що проявлялось у вірогідному зменшенні рівня ферментуриї. При цьому за ступенем впливу Глюквамін за більшістю показників вірогідно перевершував активність препаратів порівняння кверцетину та леспефрилу.

**Висновки.** За умов розвитку тубулярного ураження нирок, що призводить до виникнення ниркової недостатності, Глюквамін чинить виражену нефропротекторну дію та є перспективним засобом лікування ХХН.

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

S. Shebeko, I. Zupanets, V. Propisnova, A. Shalamay

### Experimental study of Gluquamine efficacy in the case of tubular kidney damage

**Topicality.** Tubular damages take an important place among the causes of chronic kidney disease (CKD). Therefore while searching the effective drugs for CKD treatment it is advisable to study their effect on the tubular apparatus of a pathologically altered kidney.

**Aim.** Experimental study of Gluquamine efficacy in the case of tubular kidney damage to substantiate the advisability of its using in CKD therapy.

**Materials and methods.** Mercuric chloride nephropathy in rats was used as a model of tubular renal damage. Diuresis, excretion and clearance of creatinine, tubular reabsorption, urinary activity of lactate dehydrogenase enzymes,  $\gamma$ -glutamyltransferase and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase were determined in animals.

**Results and discussion.** 3 weeks after the nephropathy induction under the influence of Gluquamine there was a significant increase relatively to untreated animals of the diuresis, excretion and clearance of creatinine, tubular reabsorption, which indicates the normalization of kidneys functional state. There was also a positive effect on markers content of kidneys tubular apparatus damage, which was manifested in a significant decrease in the level of enzymuria. At the same time by the degree of influence Gluquamine significantly exceeded the activity of comparative drugs quercetin and lesprefil by the majority of parameters.

**Conclusions.** In the conditions of tubular kidney damage development leading to emergence of renal failure, Gluquamine has a pronounced nephroprotective effect and is a promising drug in CKD therapy.

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

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

### Экспериментальное исследование эффективности Глюквamina при тубулярном поражении почек

**Актуальность.** Тубулярные поражения занимают важное место среди причин возникновения хронической болезни почек (ХБП). Поэтому при поиске эффективных средств лечения ХБП целесообразно исследование их влияния на тубулярный аппарат патологически измененной почки.

**Цель работы.** Экспериментальное изучение эффективности препарата Глюквamin при тубулярном поражении почек для обоснования целесообразности применения в терапии ХБП.

**Материалы и методы.** В качестве модели тубулярного поражения почек использовали сулемовую нефропатию у крыс. У животных определяли диурез, экскрецию и клиренс креатинина, каналцевую реабсорбцию, активность в моче ферментов лактатдегидрогеназы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы.

**Результаты и их обсуждение.** Через 3 недели после воспроизведения нефропатии под влиянием Глюквamina наблюдалось достоверное увеличение относительно нелеченных животных диуреза, экскреции и клиренса креатинина, каналцевой реабсорбции, что свидетельствует о нормализации функционального состояния почек. Также наблюдалось положительное влияние на содержание маркеров поражения тубулярного аппарата почек, что проявлялось в достоверном уменьшении уровня ферментурии. При этом по степени влияния Глюквamin по большинству показателей достоверно превосходил активность препаратов сравнения кверцетина и леспефрила.

**Выводы.** В условиях развития тубулярного поражения почек, приводящего к возникновению почечной недостаточности, Глюквamin оказывает выраженное нефропротекторное действие и является перспективным средством лечения ХБП.

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

## ВСТУП

Оптимізація лікування хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) є важливою проблемою сучасної медичної практики. Згідно з даними світової статистики поширеність ХХН становить 10-16 % від загальної чисельності населення і сягає 30 % у осіб похилого віку [1]. Її перебіг призводить до неминучого розвитку ниркової недостатності, інвалідазації хворих та втрати соціальної активності [2].

Однією з найпоширеніших причин виникнення ХХН є тубулоінтерстиціальний нефрит. Дана патологія входить до п'ятірки основних захворювань, що можуть викликати ХХН [1]. Тому при пошуку ефективних засобів лікування ХХН доцільним є дослідження їх впливу на тубулярний апарат патологічно зміненої нирки.

Серед препаратів, потенційно придатних для корекції ХХН, слід виділити Глюквамін, що містить похідні глюкозаміну (глюкозаміну гідрохлорид і N-ацетилглюкозамін) та кверцетин із співвідношенням аміноцукрів та флавоноїдів 3 : 1. На сьогоднішній день Глюквамін представлений на вітчизняному фармацевтичному ринку у вигляді дієтичної добавки виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна). У попередніх експериментальних дослідженнях нами було доведено високу ефективність Глюкваміну при розвитку уражень нирок різного походження, в тому числі аутоімунного та діабетичного [3, 4, 5].

Враховуючи вищезазначене, метою дослідження стало експериментальне вивчення ефективності препарату Глюквамін при тубулярному ураженні нирок для обґрунтування доцільності застосування в терапії ХХН.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Представлене дослідження проведено на 50 білих нелінійних щурах масою 180-200 г, які утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію при вільному доступі до питної води, постійній вологості та температурному режимі [6]. 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 [7].

Тубулярне ураження нирок відтворювали у щурів шляхом підшкірного введення 0,1 % розчину сулеми в дозі 4 мг/кг впродовж трьох днів [8]. Така модель характеризується ураженням, в першу чергу, проксимального відділу нефрону та приєднанням ниркової недостатності, яка на другий – третій тиждень набуває хронічного характеру.

Всі тварини були розділені на 5 експериментальних груп по 10 щурів у кожній. Щури 1 та 2 груп були використані в якості інтактного контролю та контрольної патології відповідно. В інших групах тварини на

тлі сулемової нефропатії отримували: Глюквамін у дозі 80 мг/кг (ЕД<sub>50</sub> за нефропротекторною активністю [9]); препарат «Квертин» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) в еквівалентній дозі 20 мг/кг; препарат «Леспефрил» (ПАТ «Лубнифарм», Україна) у дозі 2,2 мл/кг (середня терапевтична доза для людини, перерахована за константами біологічної активності) [10]. Усі досліджувані засоби вводились внутрішньощунково щоденно впродовж трьох тижнів у вигляді розчинів або суспензій, виготовлених на фізіологічному розчині. Щури контрольних груп отримували фізіологічний розчин у еквівалентній кількості.

Через три тижні після відтворення патології у тварин визначали наступні показники: спонтанний добовий діурез, вміст креатиніну у крові й сечі, маркери ураження тубулярного апарату нирок – активність у сечі лактатдегідрогенази (ЛДГ),  $\gamma$ -глутамілтрансферази (ГГТ) та N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінази (НАГ) [11]. Окрім того розраховували добову екскрецію креатиніну, його кліренс, а також канальцеву реабсорбцію загальноприйнятими методами [12].

Вміст креатиніну, ЛДГ та ГГТ визначали за допомогою біохімічних наборів «DiaSys» («DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Німеччина) із використанням автоматичного біохімічного аналізатора «Express Plus» («Bayer Diagnostics», Німеччина). Активність НАГ визначали за допомогою біохімічного набору «NAG Assay Kit» («BQKITS Diagnostics», США). З метою виключення впливу різниці у показниках діурезу тварин на рівень ферментурії активність ферментів виражали у міжнародних одиницях (МО), перерахованих на 1 ммоль креатиніну, що виділявся із сечею впродовж доби.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм «STATISTICA 10.0» з використанням t-критерію Стьюдента для порівняння незалежних вибірок при рівні вірогідності  $p < 0,05$  [13].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження свідчать, що на 21-у добу експерименту на тлі розвитку сулемової нефропатії у щурів спостерігалось виражене ураження канальцевого апарату нирок у олігурічній фазі. Так, у групі контрольної патології було відмічено стійке зниження канальцевої реабсорбції з 98,37 до 95,76 % на тлі пригнічення видільної функції нирок. При цьому спонтанний діурез знижувався у 2,2 рази, добова екскреція креатиніну – в 1,7 рази, а його кліренс, що відображає швидкість клубочкової фільтрації, у 5,8 рази (табл. 1). Окрім того відмічався значний рівень летальності тварин, який склав 60 %. Така картина свідчить про приєднання хронічної ниркової недостатності із типовими проявами – зниженням фільтраційної функції нирок, затримкою рідини та продуктів азотистого обміну в організмі.

При застосуванні Глюкваміну спостерігався значний позитивний вплив на перебіг сулемової нефропатії. Так, у тварин відбувалось вірогідне відносно

Таблиця 1

**ВПЛИВ ГЛЮКВАМІНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ НИРОК ЩУРІВ ІЗ СУЛЕМОВОЮ НЕФРОПАТІЄЮ**

Дослідна група	Діурез, мл/доба	Екскреція креатиніну, мкмоль/доба	Кліренс креатиніну, мл/доба	Канальцева реабсорбція, %
Інтактний контроль (n = 10)	6,4 ± 0,3	19,6 ± 1,5	397,2 ± 16,2	98,37 ± 0,09
Контрольна патологія (n = 4)	2,9 ± 0,1*	11,4 ± 1,1*	68,0 ± 3,6*	95,76 ± 0,02*
Глюкзамін (n = 10)	5,7 ± 0,2**/**	23,0 ± 1,5**	294,5 ± 9,7**/**	98,05 ± 0,09**/**
Квертин (n = 8)	4,7 ± 0,2**/**/**	20,9 ± 2,0**	174,1 ± 9,3**/**/**	97,26 ± 0,14**/**/**
Леспефрил (n = 9)	10,1 ± 0,3**/**/**	23,8 ± 0,7**/**	270,7 ± 10,7**/**	96,24 ± 0,17**/**/**

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 Глюкзамін ( $p < 0,05$ ); n – кількість тварин після завершення експерименту.

контрольної патології підвищення у 2,0 рази діурезу та екскреції креатиніну, показник кліренсу креатиніну збільшувався у 4,3 рази, а канальцевої реабсорбції – до 98,05 % (табл. 1). В цілому це говорить про відновлення видільної функції нирок та зменшення тубулярних ушкоджень. До того ж у тварин даної групи не спостерігалось жодного випадку летальності.

Під впливом препарату порівняння Квертину було виявлено дещо менший рівень активності. Так, діурез збільшувався в 1,6 рази, екскреція креатиніну – в 1,8 рази, його кліренс – у 2,6 рази, а канальцева реабсорбція – до 97,26 %. Рівень летальності тварин у даній групі склав 20 %. Все це свідчить про позитивний вплив Квертину на перебіг нефропатії, але при цьому він статистично значимо поступався Глюкзаміну за більшістю досліджених показників.

Препарат порівняння Леспефрил є відомим засобом діуретичної та гіпоазотемічної дії, тому під його впливом спостерігалось збільшення діурезу у 3,5 рази, екскреції креатиніну – у 2,1 рази та кліренсу креатиніну – у 4,0 рази. При цьому показник канальцевої реабсорбції збільшувався незначно – до 96,24 % (табл. 1). Летальність тварин під впливом Леспефриту склала 10 %. Слід відмітити, що Леспефрил вірогідно поступався Глюкзаміну лише за показником канальцевої реабсорбції та перевершував за сечогінною дією.

Особливої уваги у представленому дослідженні заслуговує вплив дослідних об'єктів на маркери тубулярного ураження нирок – показники ферментури, наведені у табл. 2.

Дані, наведені у табл. 2, свідчать, що під впливом сулеми у тварин відбувається виражене ушкодження тубулярного апарату нирок, переважно проксимального звивистого каналця. Про це говорить збільшення активності у сечі ГГТ у 3,0 рази, що є більш специфічним для проксимального відділу нефрону на тлі підвищення активності ЛДГ у 2,1 рази, що, в свою чергу, є більш специфічним для дистального відділу. Найбільш специфічним ферментом при дисфункції тубулярного апарату нирок є НАГ. У процесі розвитку нефропатії у контрольній групі його активність збільшувалась у 10,0 разів (табл. 2).

Наочною ознакою нефропротекторної дії Глюкзаміну при тубулярному ураженні нирок у щурів виявилось вірогідне зниження під його впливом рівня ферментури порівняно з контрольною патологією (табл. 2). Так, активність у сечі тварин ЛДГ знижувалась у 1,4 рази, ГГТ – у 2,4 рази та НАГ – у 3,0 рази. Отримані результати свідчать про покращення функціонування та зменшення деструктивних процесів у епітелії тубулярного апарату нирок, що обумовлено синергічною дією компонентів Глюкзаміну – похідних глюкозаміну та кверцетину.

Препарат порівняння Квертин також чинив позитивний вплив на канальцевий апарат нирок щурів з нефропатією, вірогідно знижуючи активність ферментів сечі порівняно з нелікованими тваринами. Так, під його впливом активність ГГТ та НАГ знижувалась вірогідно в 1,9 та 1,8 рази відповідно, а ЛДГ – не достовірно лише на 6 % (табл. 2), що свідчить про вплив переважно на проксимальний звивистий каналець.

Таблиця 2

**ПОКАЗНИКИ ФЕРМЕНТУРИ У ЩУРІВ З СУЛЕМОВОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ПІД ВПЛИВОМ ГЛЮКВАМІНУ**

Дослідна група	Активність ферментів, МО/ммоль креатиніну		
	ЛДГ	ГГТ	НАГ
Інтактний контроль (n = 10)	14,10 ± 0,77	47,69 ± 2,61	0,75 ± 0,04
Контрольна патологія (n = 4)	30,31 ± 1,44*	140,34 ± 6,67*	7,52 ± 0,36*
Глюкзамін (n = 10)	22,61 ± 1,24**/**	59,64 ± 3,26**/**	2,48 ± 0,14**/**
Квертин (n = 8)	28,58 ± 1,40**/**/**	74,85 ± 3,67**/**/**	4,22 ± 0,21**/**/**
Леспефрил (n = 9)	20,51 ± 1,02**/**	92,57 ± 4,61**/**/**	4,55 ± 0,23**/**/**

Під впливом Леспефрилу також спостерігалось зниження рівня ферментурії у щурів з нефропатією. Застосування даного препарату порівняння призвело до вірогідного зниження активності всіх маркерів тубулярного ураження: ЛДГ та ГГТ – у 1,5 рази, а НАГ – у 1,7 рази (табл. 2). Даний результат говорить про переважний вплив Леспефрилу на дистальну частину канальцевого апарату нирок.

Слід відмітити, що в цілому Глюквамін за показниками тубулярного ураження нирок вірогідно перевершив дію обох препаратів порівняння, за виключенням впливу Леспефрилу на активність ЛДГ сечі. Це пояснюється тим, що Глюквамін чинить протекторний вплив стосовно всіх частин канальцевого апарату нирок, в той час як Леспефрил проявив переважну спрямованість на дистальну частину нефрону. Ця особливість фармакодинаміки позитивно характеризує основний об'єкт дослідження як засіб корекції ниркової недостатності.

Таким чином, одержані експериментальні дані свідчать про те, що за умов розвитку у щурів сулемової

нефропатії дослідний препарат Глюквамін не тільки покращує видільну функцію нирок, а й знижує рівень ферментурії, що говорить про покращення функціонального стану їх тубулярного апарату, і при цьому за більшістю показників переважає препарати порівняння.

## ВИСНОВКИ

1. Дослідний препарат Глюквамін, що містить глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін та кверцетин, у щурів із тубулярним ураженням нирок чинить позитивний вплив на їх канальцевий апарат, покращує їх функціональний стан, знижує прояви ниркової недостатності і при цьому за більшістю показників переважає дію препаратів порівняння Квертину та Леспефрилу.
2. Доцільним є подальше експериментальне вивчення Глюкваміну для обґрунтування застосування з метою підвищення ефективності лікування хворих на ХХН, в тому числі тубулоінтерстиціально-го походження.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Нефрологія : нац. підруч. / за ред. Л. А. Пирого, Д. Д. Іванова. – Донецьк : Видавець Заславський, 2014. – 292 с.
2. Скворцов, В. В. Клиническая нефрология : краткий курс / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко. – СПб. : СпецЛит, 2017. – 199 с.
3. Шебеко, С. К. Дослідження впливу Глюкваміну на перебіг гломерулонефриту з нирковою недостатністю в експерименті / С. К. Шебеко, І. А. Зупанець, А. С. Шаламай // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2017. – № 6 (56). – С. 66–71.
4. Шебеко, С. К. Вивчення специфічної дії Глюкваміну за умов розвитку діабетичної нефропатії в експерименті / С. К. Шебеко, І. А. Зупанець, А. С. Шаламай // УБФЖ. – 2018. – № 1 (54). – С. 25–30. doi: 10.24959/ubphj.18.155
5. Шебеко, С. К. Експериментальне дослідження антиоксидантних властивостей Глюкваміну за умов розвитку діабетичної нефропатії / С. К. Шебеко, І. А. Зупанець, А. С. Шаламай // Клін. фармація. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 50–54. doi: 10.24959/cphj.18.1455
6. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
8. 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.
9. 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.
10. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
11. 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.
12. Берхин, Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул, 1972. – 199 с.
13. 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). *Nefrolohiia*. Donetsk: Vydavets Zaslavskiy, 292.
2. Skvortcov, V. V., Tumarenko, A. V. (2017). *Klinicheskaia nefrologiia*. Sankt-Petersburg: Spetclit, 199.
3. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Shalamay, A. S. (2017). *Pharmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 6, 66–71.
4. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Shalamay, A. S. (2018). Study of glucuamine specific action under conditions of diabetic nephropathy in the experiment. *Ukrains'kij Biofarmaceutičnij Žurnal*, 1 (54), 25–30. doi: 10.24959/ubphj.18.155
5. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Shalamay, A. S. (2018). The experimental study of antioxidant properties of Gluquamine under the conditions of diabetic nephropathy development. *Klinična Farmaciā*, 22 (1), 50–54. doi: 10.24959/cphj.18.1455
6. *Guide for the care and use of laboratory animals*, 8th edition. (2011). Washington: The National Academies Press, 246.
7. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe*. (1986). Strasbourg, 52.
8. Shtryhol, S. Yu., Lisovyi, V. M., Zupanets, I. A. et al. (2009). *Metody eksperymentalnoho modeliuвання urazhennia nyrok dlia farmakolohichnykh doslidzhen*. Kharkiv: NUPh, 48.
9. Shebeko, S. K. (2017). *Liky Ukrainy plus*, 4, 26–29.
10. Stefanov, A. V. (2002). *Doklinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv*. Kiev: Avitcenna, 528.
11. Dolgov, V. V., Menshikov, V. V. (2012). *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika*. Moscow: GEOTAR-Media, 928.
12. Berkhin, E. B., Ivanov, Yu. I. (1972). *Metody eksperymentalnoho issledovaniia pochek i vodno-solevogo obmena*. Barnaul, 199.
13. 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>

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>

Пропіснова В. В., канд. фарм. наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: vvp70@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1892-8937>

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., 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>

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

Propisnova V., PhD in Pharmacy, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: vvp70@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1892-8937>

Shalamay A., 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>

Прописнова В. В., канд. фарм. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: vvp70@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1892-8937>

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 А. Л. Загайком

Надійшла до редакції 15.05.2018 р.