

УДК 547.814.5:547.455.623'233.1:616.611-002

<https://doi.org/10.24959/ubphj.18.193>

С. К. ШЕБЕКО, І. А. ЗУПАНЕЦЬ, О. О. ТАРАСЕНКО

Національний фармацевтичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ГЛЮКВАМІНУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ НИРОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Актуальність. Основним клінічним проявом хронічної хвороби нирок (ХХН) є ниркова недостатність. Серед найбільш чутливих проявів даного стану слід виділити порушення ультраструктурної організації ниркової тканини. Тому при експериментальному дослідженні нових засобів лікування ХХН доцільним є вивчення їх впливу на ультраструктуру нирок за умов розвитку ниркової недостатності.

Мета роботи. Експериментальне вивчення впливу препарату Глюквамін на ультраструктуру ниркової тканини щурів з нирковою недостатністю для обґрунтування застосування в терапії ХХН.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на моделі активного нефриту Хеймана на 50 щурах. Для оцінки ефективності дослідних препаратів на 120 добу експерименту у тварин проводили вивчення ультраструктури нирок за допомогою стандартних методів електронної мікроскопії.

Результати та їх обговорення. В ході дослідження було показано, що після введення Глюкваміну впродовж двох місяців у щурів з нирковою недостатністю відбувається значне покращення ультраструктурної організації нирок. При цьому збільшується виживаність нефроцитів за умов патологічно змінної нирки, знижуються прояви деструкції у гломерулярних базальних мембранах, покращується будова органел і метаболізм подоцитів і ендотеліальних клітин, зменшуються прояви у них дегенеративно-дистрофічних змін. За ступенем нефропротекторного впливу Глюквамін перевершував активність препаратів порівняння кверцетину та леспефрину.

Висновки. За умов розвитку ниркової недостатності у щурів Глюквамін чинить виразний протекторний вплив на ультраструктуру ниркової тканини, що підтверджує доцільність його застосування у комплексному лікуванні ХХН.

Ключові слова: глюквамін; ниркова недостатність; нефропротекторна дія; ультраструктура нирок

S. Shebeko, I. Zupanets, O. Tarasenko

Experimental study of gluquamin effect on the kidney ultrastructure in conditions of renal failure development

Topicality. The main clinical manifestation of chronic kidney disease (CKD) is renal failure. Among the most sensitive manifestations of this pathology should be a violation of renal tissue ultrastructural organization. Therefore, in the experimental study of CKD treatments, it is reasonable to study their effect on the ultrastructure of the kidneys in the conditions of the development of renal failure.

Aim. The experimental study of Gluquamin drug effect on kidney ultrastructure in rats with renal failure to substantiate its use in CKD treatment.

Materials and methods. The study was carried out on the active Heymann nephritis model using 50 rats. To assess the efficiency of the studied drugs on the 120th day of the experiment, the examination of the kidney ultrastructure was carried out in animals using standard methods of electron microscopy.

Results and discussion. In course of the study, it was shown that after administration the Gluquamin for two months, in rats with renal failure, there was a significant improvement of the ultrastructural organization of the kidneys. At the same time, there were an increase in survival rate of nephrocytes in conditions of pathologically changed kidney, a decrease in manifestations of destruction in glomerular basement membranes, an improve in structure of organelles and metabolism of podocytes and endothelial cells and a decrease in manifestations of degenerative changes in them. According to the degree of nephroprotective influence, Gluquamin was superior to the activity of the comparative drugs quercetin and lespephril.

Conclusions. Under conditions of renal failure development in rats Gluquamin has a pronounced protective effect on kidneys tissue ultrastructure, which confirms the expediency of its use in complex CKD treatment.

Key words: gluquamin; renal failure; nephroprotective action; kidney ultrastructure

С. К. Шебеко, І. А. Зупанець, О. А. Тарасенко

Экспериментальное изучение влияния глюквamina на ультраструктуру почек в условиях развития почечной недостаточности

Актуальность. Основным клиническим проявлением хронической болезни почек (ХБП) является почечная недостаточность. Среди наиболее чувствительных проявлений данного состояния следует выделить нарушение ультраструктурной организации почечной ткани. Поэтому при экспериментальном исследовании новых средств лечения ХБП целесообразным является изучение их влияния на ультраструктуру почек в условиях развития почечной недостаточности.

Цель работы. Экспериментальное изучение влияния препарата Глюквamin на ультраструктуру почечной ткани крыс с почечной недостаточностью для обоснования применения в терапии ХБП.

Матеріали і методи. Исследование проводили на модели активного нефрита Хеймана на 50 крысах. Для оценки эффективности исследуемых препаратов на 120 сутки эксперимента у животных проводили изучение ультраструктуры почек с помощью стандартных методов электронной микроскопии.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования было показано, что после введения Глюквamina в течение двух месяцев у крыс с почечной недостаточностью происходит значительное улучшение ультраструктурной организации почек. При этом увеличивается выживаемость нефроцитов в условиях патологически измененной почки, снижаются проявления деструкции в гломерулярных базальных мембранах, улучшается строение органелл и метаболизм подоцитов и эндотелиальных клеток, уменьшаются проявления в них дегенеративно-дистрофических изменений. По степени нефропротекторного влияния Глюквamin превосходил активность препаратов сравнения кверцетина и леспеприла.

Выводы. В условиях развития почечной недостаточности у крыс Глюквamin оказывает выраженное протекторное влияние на ультраструктуру почечной ткани, что подтверждает целесообразность его применения в комплексном лечении ХБП.

Ключевые слова: глюквamin; почечная недостаточность; нефропротекторное действие; ультраструктура почек

ВСТУП

Ниркова недостатність (НН) є основним клінічним проявом хронічної хвороби нирок (ХХН), що суттєво погіршує якість життя хворих та потребує складних і високовартісних методів лікування, таких як ниркова замісна терапія [1]. Розвиток НН призводить до неминучої інвалідизації пацієнтів, втрати їх соціальної активності та навіть загибелі [2]. На сьогоднішній день у медичній практиці відсутні ефективні лікарські засоби для корекції НН, тому пошук нових нефропротекторів є актуальною задачею сучасної експериментальної фармакології.

Перспективним підходом у вирішенні даної проблеми є впровадження комбінованих препаратів, що містять природні мембранопротектори та антиоксиданти, серед властивостей яких є нефропротекторний вплив за різними механізмами дії. З цієї групи засобів слід виділити комбінований препарат Глюквamin, що містить глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін та кверцетин у співвідношенні 3 : 3 : 2, що визначило найвищий рівень нефропротекторної активності у скринінгових дослідженнях [3]. На вітчизняному фармацевтичному ринку Глюквamin відомий як дієтична добавка виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна). У попередніх експериментальних дослідженнях нами було доведено високу ефективність Глюквaminу при розвитку аутоімунних, тубулярних та діабетичних уражень нирок [4-6].

У зв'язку з цим науковий інтерес представляє поглиблене дослідження нефропротекторних властивостей Глюквaminу із застосуванням методів електронної мікроскопії, що характеризуються високою чутливістю оцінки захисної дії на структуру тканин. Тому метою дослідження стало вивчення впливу препарату Глюквamin на ультраструктуру нирок щурів з НН для обґрунтування доцільності застосування в терапії ХХН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При проведенні дослідження використовували 50 білих нелінійних щурів масою 180-200 г, які утримувались на стандартному харчовому раціоні виварію при вільному доступі до питної води, постійній вологості та температурному режимі [7]. Усі проце-

дури проводились відповідно 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].

Для відтворення НН використовували модель активного нефриту Хеймана при тривалому перебігу, який викликали імунізацією тварин 20 % емульсією коркового шару нирок у сполученні (1 : 1) з повним ад'ювантом Фрейнда («Sigma», США) [9]. Імунізуючу суміш вводили щурам у дозі 7,4 мл/кг у п'ять ділянок тіла – підшкірно, в пахові та пахвові зони, а також внутрішньоочеревинно. Через 4 тижні з метою потенціювання аутоімунного процесу введення імунізуючої суміші повторювали і через 7-8 тижнів після цього у щурів розвивалась НН.

Усі тварини були розділені на 5 груп по 10 щурів у кожній наступним чином: інтактний контроль; контрольна патологія; щури з ГН, які отримували Глюквamin у дозі 80 мг/кг (ЕД₅₀ за нефропротекторною активністю [10]); щури з ГН, які отримували препарат Квертин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у еквівалентній дозі 20 мг/кг за кверцетином; щури з ГН, які отримували препарат порівняння Леспеприл (ПАТ «Лубнифарм», Україна) у дозі 2,2 мл/кг (середня терапевтична доза для людини, перерахована за константами біологічної активності [11]). Тест-зразки усіх засобів вводились внутрішньошлунково щоденно, починаючи з 60 доби експерименту впродовж 2 місяців.

Вивчення ультраструктури нирок проводили на 120-у добу експерименту за допомогою стандартних методів електронної мікроскопії [12]. Тварин виводили з досліду, нирки вилучали, попередньо фіксували шматочки коркової речовини у забуференому 2,5 % розчині глютарового альдегіду і потім дофіксували у розчині тетроксиду осмію за Паладі. Після зневоднення у розчинах етанолу зростаючої концентрації та в абсолютному ацетоні матеріал заливали у суміш епоксидних смол епон-аралдит («Fluka», Швейцарія), поміщали в блоки та полімеризували при температурі 60 °С впродовж 36 годин. Ультра-

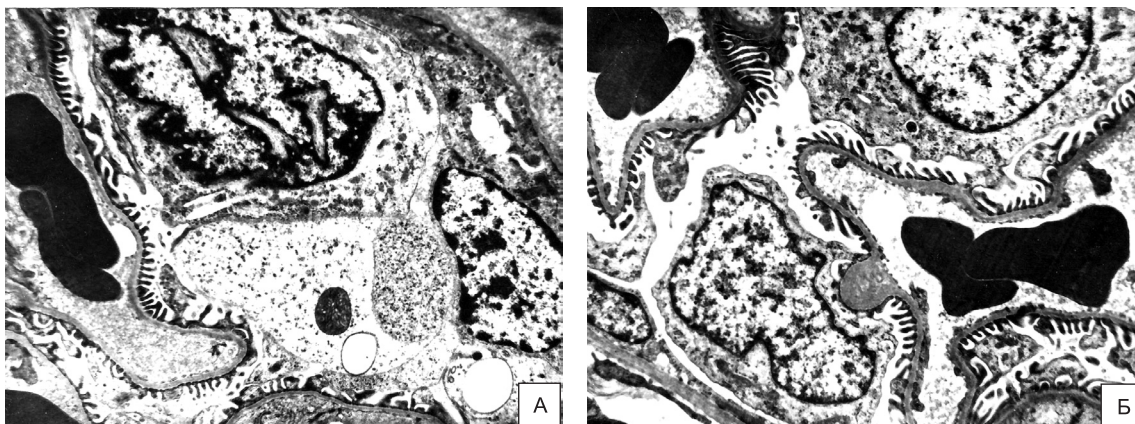


Рис. 1. Ультраструктура нирок інтактних щурів. А – нирковий фільтр нормальної будови. Зб. 8 000.
Б – гломерулярні капіляри з плазмою та еритроцитами, подоцити у нормальному стані. Зб. 8 000

тонкі зрізи виготовляли на ультрамікромомі УМТП-4 (Сумське ВО «Електрон», Україна), контрастували у насиченому розчині ураніацетату та розчині цитрату свинцю за Рейнольдсом, монтували на електролітичні сіточки та вивчали в електронному мікроскопі EM-125 (Сумське ВО «Електрон», Україна) при збільшенні 8 000 – 12 000 крат у залежності від задач дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Електронно-мікроскопічне дослідження мікропрепаратів нирок інтактних тварин продемонструвало ниркову тканину, ультраструктурна організація якої була нормальної будови без будь-яких патологічних змін (рис. 1А, 1Б).

На відміну від цього у щурів групи контрольної патології на 120 добу дослідження розгорталась ультраструктурна картина гломерулонефриту з ознаками НН (рис. 2А, 2Б). При цьому наявність у тварин НН підтверджувалась характерними порушеннями фізичного стану, видільної функції нирок, азотистого та білкового обмінів і показниками летальності, що було відображено у попередніх публікаціях [13].

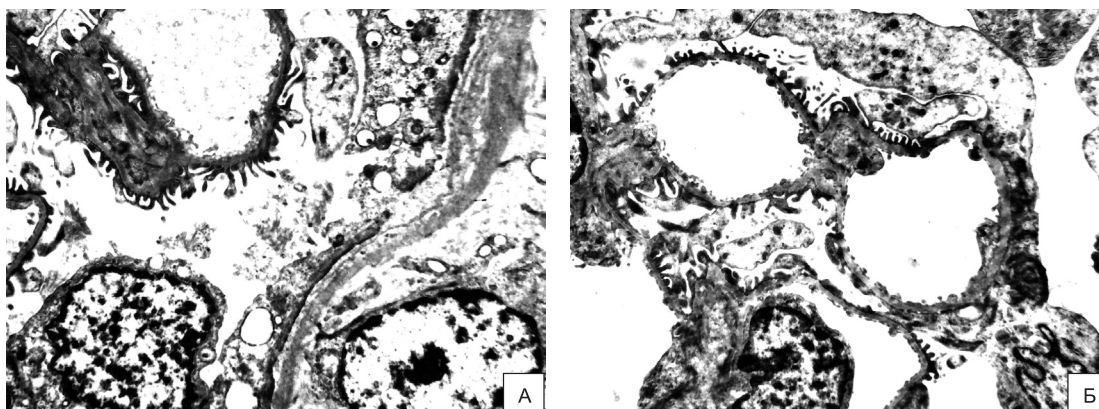


Рис. 2. Ультраструктура нирок щурів з НН. А – відшаровування ендотелію від базальних мембран, капіляр заповнений безбілковою рідиною. Зб. 8 000. Б – деструкція базальних мембран, спорожнілі капіляри, деформація відростків подоцитів, лімфоцит на оголеній базальній мембрані. Зб. 8 000

У більшості мікропрепаратів нелікованих тварин спостерігається масове відшаровування ендотелію капілярів від базальних мембран (рис. 2А). У капілярному просторі виявляється плазма з низькою електронною щільністю, що свідчить про відсутність білка, що обумовлено порушенням структури ниркового фільтра. У мікропрепаратах практично не зустрічаються формені елементи крові, що свідчить про значне порушення мікроциркуляції (рис. 2А, 2Б).

Базальні мембрани нерівномірної щільності, складчасті, з локальними потовщеннями, шар глікокаліксу подекуди відсутній, що є ознаками деструкції. В місцях відшаровування ендотелію базальна мембрана витончена, lamina rara interna практично відсутня, lamina rara externa помірно потовщена за рахунок субепітеліальних скупчень мембраноподібної речовини. Також у місцях відшаровування ендотелію іноді спостерігаються фібриноподібні маси та мононуклеарні лейкоцити, що контактують з оголеною базальною мембраною (рис. 2Б).

У цитотабекулах подоцитів спостерігаються волокнисті структури, орієнтовані впродовж довгої осі з темними волокнистими масами, що є фагоцитова-

ними субепітеліальними депозитами імуноглобулінів. Частка цитотрабекул розташована безпосередньо на базальній мембрані, коли в нормі з нею повинні контактувати цитоподії подоцитів. Цитотрабекули ущільнені та деформовані, субподоцитарний простір подекуди відсутній (рис. 2Б).

У деяких електроннограмах спостерігаються виражені ознаки осередкового гломерулосклерозу, що виражається у потовщенні мезангіального матриксу, накопиченні у ньому мембраноподібної речовини, проліферації мезангіоцитів та деструктивно-дистрофічних змінах відростків подоцитів (рис. 2А, 2Б). Мезангіальні клітини мають неправильний вигляд з численними відростками, що вдаються в навколишній матрикс.

При вивченні ультраструктури нирок щурів, які отримували Глюкзамін, виявлялась загальна картина, подібна до інтактної групи з наявністю незначних патологічних змін (рис. 3А, 3Б).

На відміну від групи контрольної патології базальні мембрани зберігали тришаровість з високою щільністю середнього шару рівномірної товщини, без помітних явищ складчастості, розшарування та накопичення фібриноподібних мас (рис. 3А). Ендотелій капілярів подекуди прилягає нещільно, але без явищ масового відшарування. Цитоплазма ендотеліоцитів місцями має ознаки набряклості. У просвіті капілярів спостерігається плазма високої електронної щільності, тобто з нормальним вмістом білкової речовини, а також формені елементи: сладжі еритроцитів, лімфоцити, тромбоцити, що свідчить про нормальний стан гломерулярної гемодинаміки (рис. 3А, 3Б).

У подоцитах виявляються ядра з тонкою осміофільною каймою гетерохроматину та помірною кількістю еухроматину, розташованого в товщі ядра. У цитоплазмі спостерігається велика кількість везикул, фагосом, полісом, вакуолізованих пластинчатих комплексів Гольджи, які подекуди займають значний об'єм,

розширені профілі шорсткої ЕПС (рис. 3Б). Все це разом свідчить про інтенсивний перебіг процесів синтезу сполук білково-вуглеводної природи, до яких відносяться мембранні структури нефронів. Цитоподії подоцитів переважно зберігають нормальну загальну структуру, але подекуди нещільно прилягають один до одного та мають незначну деформацію (рис. 3А, 3Б). У деяких мікропрепаратах спостерігається нерівномірність електронної щільності базальної мембрани, нещільне прилягання до неї ендотеліальних клітин або їх відсутність та наявність у цитотрабекулах подоцитів мікрОВОЛОКОН і темних волокнистих мас, що можуть бути розцінені як речовини новоствореної базальної мембрани (рис. 3Б). Це свідчить про високі регенеративні можливості клітин ниркового фільтра під впливом Глюкзаміну.

Ознаки гломерулосклерозу практично не виявлялись, мезангіальний матрикс у нормальному стані без явищ розширення та проліферації мезангіоцитів, накопичення мембраноподібних та фібриноподібних мас відсутнє.

Деяка інша ультраструктурна картина спостерігалась при застосуванні препарату порівняння Квертину, що свідчить про менший ступінь нефропротекторного впливу. У більшості мікропрепаратів виявлені патологічні зміни можна охарактеризувати як помірні або середнього ступеня тяжкості (рис. 4А, 4Б).

У більшості мікропрепаратів судини в задовільному стані, заповнені сироваткою крові з достатнім вмістом білкових речовин та наявністю формених елементів (рис. 4А, 4Б). Базальні мембрани зберігають тришаровість, але подекуди недостатньо чіткі, структура цитоподіїв подоцитів пошкоджена (рис. 4А). В окремих судинах виявляється набрякла цитоплазма ендотеліоцитів, відшарування ендотелію (рис. 4Б). В цитоплазмі подоцитів розташовуються великі мітохондрії, комплекси Гольджи, розвинута гранулярна ЕПС, волокнисті структури. Ядра подоцитів містять помірну

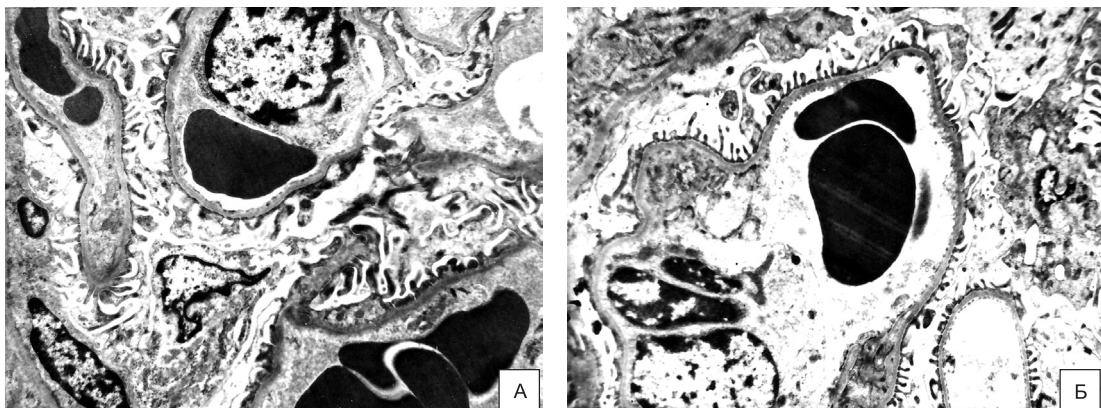


Рис. 3. Ультраструктура нирок щурів з НН під впливом Глюкзаміну. А – гломерулярні капіляри у нормальному стані, невелика набряклість цитоплазми ендотеліоцитів. Зб. 8 000. Б – базальні мембрани нерівномірної щільності, темні волокнисті маси та мікрОВОЛОКОНА в цитотрабекулах подоцитів, деформація малих відростків подоцитів. Зб. 12 000

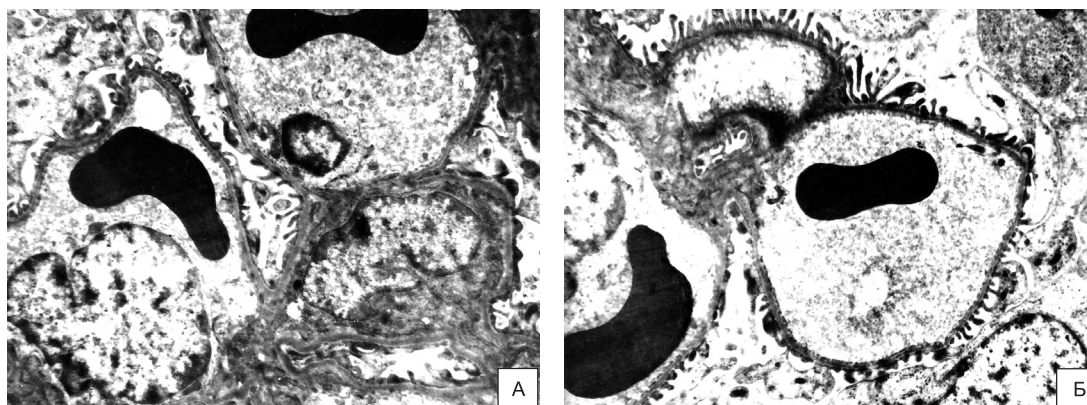


Рис. 4. Ультратруктура нирок щурів з НН під впливом Квертину. А – у капілярах плазма з нормальним вмістом білка та еритроцитами, набряклість ендотелію. Зб. 12 000. Б – базальна мембрана нерівномірної товщини, відшарування ендотелію, темні маси в трабекулах подоцитів. Зб. 12 000

кількість еухроматину (неконденсованого хроматину), що в цілому вказує на перебіг синтетичних процесів середньої інтенсивності (рис 4А, 4Б).

В окремих випадках на базальній мембрані виявлені цитотрабекули замість цитоподіїв, відсутній субподоцитарний просвіток, що свідчить про дистрофію подоцитарних відростків. У цитотрабекулах подоцитів виявляються волокнисті структури та великі темні маси, що вірогідно є новоутвореними вуглеводно-пептидними речовинами (рис. 4Б).

Під впливом препарату порівняння Леспефрилу у нирках щурів з НН спостерігались ультраструктурні зміни, подібні до тварин з групи контрольної патології, але при меншому ступені проявів (рис. 5А, 5Б).

Так, деякі судини знаходяться в задовільному стані, заповнені плазмою із достатнім вмістом білкових речовин та наявністю формених елементів, але при цьому в капілярному просторі спостерігається набряклість та відшарування ендотелію (рис. 5А). Просвіт капсули розширений, у первинній сечі зустрічаються окремі електроннощільні продукти. Базальна мем-

брана зберігає тришаровість, але подекуди недостатньо чітка, структура цитоподіїв подоцитів деформована та пошкоджена (рис. 5А, 5Б).

У деяких мікропрепаратах в судинному просторі знаходиться сироватка крові з низьким вмістом білка, таким же як і в рідині, що заповнює гломерулярну капсулу, та спостерігається деструкція ендотелію (рис. 5Б). Базальна мембрана нечітка, нерівномірної товщини та електронної щільності. На ній з зовнішнього боку виявляються цитотрабекули замість цитоподіїв, відсутній субподоцитарний простір, що свідчить про дегенеративно-дистрофічні зміни у подоцитарних відростках (рис. 5А, 5Б). Привертає увагу поява у мікропрепаратах ознак гломерулосклерозу: спостерігається помірне потовщення мезангіального матриксу з накопиченням мембраноподібної речовини та проліферацією мезангіальних клітин (рис. 5Б).

Таким чином, результати дослідження свідчать про те, що при розвитку у щурів НН дослідний препарат Глюквамін чинить виразну нефропротекторну дію, сприяючи збереженню нормальної ультра-

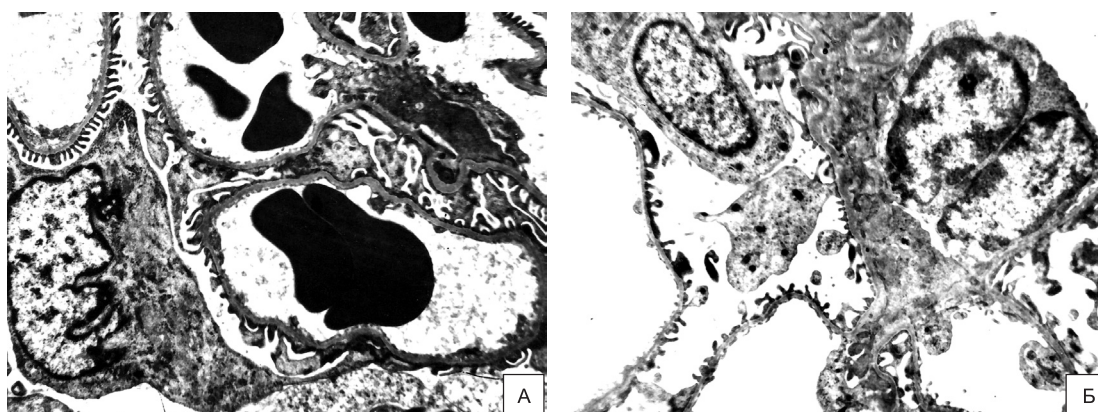


Рис. 5. Ультратруктура нирок щурів з НН під впливом Леспефрилу. А – у просвіті капіляра плазма з нормальним вмістом білка та еритроцит, відшарування ендотелію від базальної мембрани. Зб. 8 000. Б – спорожнілий капіляр, деструкція ендотелію, розширення мезангіального матриксу, деформація малих відростків подоцитів. Зб. 12 000

структури ниркової тканини. Це проявляється у зниженні ознак деструкції у гломерулярних базальних мембранах, покращенні будови органел і посиленні метаболічних процесів у подоцитах та ендотеліальних клітинах, у зменшенні проявів у них дегенеративно-дистрофічних змін. При цьому за ступенем нефропротекторного впливу Глюквамін перевершував активність препаратів порівняння.

ВИСНОВКИ

1. Комбінований препарат Глюквамін, що містить глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін та

кверцетин, у шурів з нирковою недостатністю чинить виражений захисний вплив на ультраструктуру ниркової тканини, що підтверджує його нефропротекторні властивості.

2. За ступенем протекторного впливу на ультраструктуру нирок Глюквамін переважає дію препаратів порівняння Квертину та Леспефрину.
3. Препарат Глюквамін є перспективним для подальшого експериментального вивчення з метою впровадження у комплексне лікування хворих на ХХН.

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. Скворцов, В. В. Клиническая нефрология : краткий курс / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко. – С.Пб. : СпецЛит, 2017. – 199 с.
3. 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. <https://doi.org/10.24959/ubphj.17.139>
4. 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.
5. Шебеко, С. К. Експериментальне дослідження ефективності глюкваміну при тубулярному ураженні нирок / С. К. Шебеко, І. А. Зупанець, А. С. Шаламай // Укр. біофармац. журн. – 2018. – № 2 (55). – С. 56–60. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.170>
6. Шебеко, С. К. Вивчення специфічної дії глюкваміну за умов розвитку діабетичної нефропатії в експерименті / С. К. Шебеко, І. А. Зупанець, А. С. Шаламай // Укр. біофармац. журн. – 2018. – № 1 (54). – С. 25–30. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.155>
7. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8th 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. 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.
11. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
12. Микроскопическая техника : руководство / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
13. 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.

REFERENCES

1. Pyroh, L. A., Ivanov, D. D. (eds). (2014). *Nefrologiia: natsionalnyi pidruchnyk*. Donetsk: Vydavets Zaslavskyyi, 292.
2. Skvortcov, V. V., Tumarenko, A. V. (2017). *Klinicheskaya nefrologiia: kratkii kurs*. St. Petersburg: SpetLit, 199.
3. Shebeko, S. K. (2017). Comparative experimental study of nephroprotective properties of glucosamine derivatives in combination with quercetin. *Ukrains'kij biofarmaceutychnij zhurnal*, 5 (52), 40–44. <https://doi.org/10.24959/ubphj.17.139>
4. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Shalamai, A. S. (2017). *Pharmacology and Drug Toxicology*, 6, 66–71.
5. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Propisnova, V. V., & Shalamay, A. S. (2018). Experimental study of Gluquamine efficacy in the case of tubular kidney damage. *Ukrains'kij biofarmaceutychnij zhurnal*, 2, 56–60. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.170>
6. 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 biofarmaceutychnij zhurnal*, 1 (54), 25–30. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.155>
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. (2009). *Metody eksperymental'nogo modelivannia urazhennia nyrok dlia farmakologichnykh doslidzhen*. Kharkiv: NFAU, 48.
10. Shebeko, S. K. (2017). *Liky Ukrainy plus*, 4, 26–29.
11. Stefanov, O. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: "Avitsena", 528.
12. Sarkisov, D. S., Perov, Yu. L. (1996). *Mikroskopicheskaia tekhnika*. Moscow: Meditsina, 544.
13. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Shalamai, A. S. (2017). *Pharmacology and Drug Toxicology*, 6, 66–71.

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>
 Тарасенко О. О., канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: olga.tar.rogan@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8454-1829>

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>
 Tarasenko O., PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: olga.tar.rogan@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8454-1829>

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>
 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>
 Тарасенко О. О., канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: olga.tar.rogan@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8454-1829>

Надійшла до редакції 11.11.2018 р.