

Рекомендована д. фарм. н., професором Т. С. Сахаровою

УДК 615.035.1+615.451.35:616-002.1

<https://doi.org/10.24959/cphj.17.1446>

Т. С. Жулай, С. К. Шебеко, І. А. Зупанець

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ДОЗОЗАЛЕЖНОСТІ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ НОВОГО НАЗАЛЬНОГО СПРЕЮ З ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Можна припустити, що інтраназальні форми препаратів, які чинять протизапальну дію (ПЗД), можуть бути ефективними для патогенетичної терапії гострого риносинуситу (ГРС) з урахуванням потенційного зменшення такого симптому як назальна обструкція.

Мета роботи: визначити наявність протизапальних властивостей, оцінити їх дозозалежність та обґрунтувати вибір концентрації діючої речовини Енісаміуму йодиду у формі назального спрею при зовнішньому застосуванні.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження став препарат «Амізон» (спрей назальний) виробництва ПАТ «Фармак» (Україна), діючою речовиною якого є Енісаміуму йодид у різних концентраціях. В якості референтного об'єкту був використаний Ібупрофен («Нурофен») – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 200 мг, який застосовувався у дозі 48 мг/кг внутрішньошлунково. Був проведений первинний скринінг з вивчення антиексудативної дії Енісаміуму йодиду у трьох концентраціях за умови розвитку експериментального запального процесу з використанням моделі карагенінового запалення стопи у щурів. Протизапальну активність (ПЗА) Енісаміуму йодиду у концентраціях 5, 10 та 20 мг/мл в порівнянні з Ібупрофеном оцінювали у відсотках на 3 годину спостереження.

Результати. Енісаміуму йодид в усіх вивчених концентраціях чинив статистично значиму протизапальну дію різного ступеня виразності, яка носила нелінійний характер при дослідженому шляху введення та обраному діапазоні концентрацій. Тому вибір найбільш оптимальної концентрації Енісаміуму йодиду у формі назального спрею було проведено за результатами порівняльного аналізу ПЗА тест-зразків дослідного засобу. Найвищий рівень ПЗА (35.3 %) Енісаміуму йодид проявив при застосуванні концентрації 10 мг/мл, яка й є оптимальною для подальших експериментальних досліджень.

Висновки. Дослідження ПЗА Енісаміуму йодиду (спрей назальний) у діапазоні концентрацій 5, 10 та 20 мг/мл показало наявність нелінійної залежності «активність – концентрація». ПЗД досліджуваного засобу є найбільш вираженою при використанні концентрації 10 мг/мл. Енісаміуму йодид 10 мг/мл у формі назального спрею є засобом, перспективним для подальших доклінічних досліджень.

Ключові слова: гострий риносинусит; Енісаміуму йодид назальний спрей; Ібупрофен; протизапальна активність; дозозалежний ефект

T. S. Zhulay, S. K. Shebeko, I. A. Zupanets

National University of Pharmacy

The study of the dose-dependent antiexudative effect of a new anti-inflammatory nasal spray

It is possible to assume that intranasal forms of drugs with the anti-inflammatory effect (AIE) can be effective for the pathogenic therapy of acute rhinosinusitis (ARS) to relieve nasal congestion.

Aim. To determine AIE of Enisamium iodide (EI), assess the dose dependence of the effect, and substantiate the choice of the concentration for the active substance of EI in the form of a nasal spray for external use.

Materials and methods. Enisamium iodide nasal spray – “Amizon” manufactured by JSC Farmak (Ukraine) was used in different concentrations extracutaneously. As a reference drug Ibuprofen – “Nurofen”, film-coated tablets, 200 mg, was used intragastrically in the dose of 48 mg/kg. The primary screening for the study of EI antiexudative action in three concentrations was conducted on the carrageenan-induced acute inflammatory model in rats. The anti-inflammatory activity (AIA) of EI in the concentrations of 5, 10 and 20 mg/ml was assessed in three hours compared to Ibuprofen.

Results. EI in all studied concentrations had a statistically significant anti-inflammatory activity of various degrees with a non-linear character in the route of administration studied and the concentration range selected. Therefore, the choice of the most optimal concentration of EI (nasal spray) was on the basis of the comparative analysis of AIA of the drug test samples studied. The most pronounced AIA (35.3 %) was in the EI concentration of 10 mg/ml. This concentration is recommended for further preclinical studies.

Conclusions. The study of AIA of Enisamium iodide (nasal spray) in the range of concentrations of 5, 10 and 20 mg/ml has shown the “activity-concentration” non-linear dependence. The most pronounced AIA is in the EI concentration of 10 mg/ml. Enisamium iodide (nasal spray) is a promising drug for further preclinical studies.

Key words: acute rhinosinusitis; Enisamium iodide nasal spray; Ibuprofen; anti-inflammatory activity; dose-dependent effect

Т. С. Жулай, С. К. Шебеко, И. А. Зупанец

Национальный фармацевтический университет

Исследование дозозависимости антиэкссудативного действия нового назального спрея с противовоспалительными свойствами

Можно предположить, что интраназальные формы препаратов, которые обладают противовоспалительным действием (ПВД), могут быть эффективными для патогенетической терапии острого риносинусита (ГРС) с учетом потенциального уменьшения такого симптома как назальная обструкция.

Цель работы: определить наличие противовоспалительных свойств, оценить их дозозависимость и обосновать выбор концентрации действующего вещества Энисамиума йодида в форме назального спрея при наружном применении.

Материалы и методы. Объектом исследования стал препарат «Амизон» (спрей назальный) производства ОАО «Фармак» (Украина), действующим веществом которого является Энисамиума йодид в различных концентрациях. В качестве референтного объекта был использован Ибупрофен («Нурофен») – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, который применялся в дозе 48 мг/кг внутривнутрижелудочно. Был проведен первичный скрининг по изучению антиэкссудативного действия Энисамиума йодида в трех концентрациях в условиях развития экспериментального воспалительного процесса с использованием модели карагенинового воспаления стопы у крыс. Противовоспалительной активностью (ПВА) Энисамиума йодида в концентрациях 5, 10 и 20 мг/мл по сравнению с Ибупрофеном оценивали в процентах на 3 час наблюдения.

Результаты. Энисамиум йодид во всех изученных концентрациях оказывал статистически значимое ПВД различной степени выраженности, которое имело нелинейный характер при исследованном пути введения и выбранном диапазоне концентраций. Поэтому выбор наиболее оптимальной концентрации Энисамиума йодида в форме назального спрея было проведено по результатам сравнительного анализа ПВА тест-образцов исследованного препарата. Самый высокий уровень ПЗА (35.3 %) Энисамиума йодида проявил при применении в концентрации 10 мг/мл, которая и является оптимальной для дальнейших экспериментальных исследований.

Выводы. Исследование ПВА Энисамиума йодида (спрей назальный) в диапазоне концентраций 5, 10 и 20 мг/мл показало наличие нелинейной зависимости «активность – концентрация». ПВД исследуемого препарата является наиболее выраженным при использовании концентрации 10 мг/мл. Энисамиума йодид 10 мг/мл в форме назального спрея является средством, перспективным для дальнейших доклинических исследований.

Ключевые слова: острый риносинусит; Энисамиума йодид назальный спрей; Ибупрофен; противовоспалительная активность; дозозависимый эффект

Гострий риносинусит (ГРС) є однією з найпоширеніших патологій ЛОР-органів. Головною причиною ГРС є вірусна інфекція, клінічним проявом якої є вірусний ГРС (ГВРС). Якщо симптоми ГВРС зберігаються більш ніж 10 днів або погіршуються через 5 днів, але відсутні ознаки бактеріальної інфекції, мова буде йти про розвиток поствірусного ГРС (ГПВРС). І лише приблизно в 0,5-2 % випадків ГРС ускладнюється бактеріальною інфекцією з розвитком бактеріального ГРС (ГБРС) [1].

Своєчасна діагностика та раціональна терапія при ГРС регламентовані зарубіжними настановами Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA) та Європейськими рекомендаціями EPOS 2012 [1, 2]. На підставі цих документів в Україні прийнятий «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: гострий риносинусит» (наказ МОЗ України від 11.02.2016 р. № 85) [3].

Незважаючи на високу поширеність та економічний вплив ГРС, існують відмінності в підходах до лікування пацієнтів з цим захворюванням у залежності від провідних клінічних симптомів. При аналізі «Уніфікованого клінічного протоколу» привертає увагу той факт, що більшість лікарських засобів для патогенетичної та симптоматичної терапії різних форм ГРС з високим

рівнем доказовості та силою рекомендацій (аналгетики, пероральні глюкокортикоїди (ГКС), фіксовані комбінації антигістамінного препарату, анальгетика та деконгестанта, рослинні препарати, ацетилсаліцилова кислота та інші НПЗЗ) застосовуються системно і тому можуть мати потенційний ризик розвитку побічних реакцій. Призначення таких препаратів як інтраназальні форми ГКС, незважаючи на високий рівень доказовості при лікуванні ГПВРС та ГБРС (додавання топічного ГКС до антибіотика), не є раціональним при лікуванні ГВРС. Використання сольових розчинів, незважаючи на наявність топічних форм, не завжди приведе до швидкого зменшення всіх симптомів ГРС, наприклад, такого симптому як лицьовий біль.

З урахуванням етіології та патогенезу різних форм ГРС препарати в інтраназальній формі (що забезпечить простоту застосування та більш високий рівень безпеки використання), які мають різноманітні фармакодинамічні ефекти (протизапальний та анальгетичний ефекти, протівірусна та інтерференогенна активність), можуть бути ефективними для лікування ГРС, зокрема, ГВРС та ГПВРС з урахуванням потенційного зменшення вираженості одного з головних симптомів (так званого «великого» симптому) – закладеності носа/назальної обструкції/набряку носа та профілактики його переходу у ГБРС.

Таблиця 1

Розподіл дослідних тварин за умов розвитку експериментального карагенінового запалення (n=50)*

Групи піддослідних тварин		Кількість (n=50)*	Об'єкт дослідження	Доза, концентрація	Спосіб застосування
1	Контрольна патологія	10	Фізіологічний розчин	–	Внутрішньошлунково
2	Тестовий препарат	10	Енісаміуму йодид (спрей назальний)	5 мг/мл	Нашкірно
3		10		10 мг/мл	
4		10		20 мг/мл	
5	Референтний препарат	10	Ібупрофен	48 мг/кг**	Внутрішньошлунково

Примітки:

1) * n – кількість дослідних тварин;

2) ** 48 мг/кг – ED₅₀ за протизапальною активністю [7].

Так, на ПАТ «Фармак» (Україна) був розроблений новий лікарський засіб у формі назального спрею, діючою речовиною якого є Енісаміуму йодид – «Амізон» (спрей назальний) [4, 5]. Наявність протизапальних властивостей у Енісаміуму йодиду обґрунтовує потенційно високу ефективність цього засобу у лікарській формі назального спрею для лікування ГРС, оскільки здійснюватиметься безпосередній позитивний вплив на перебіг запальної деструкції та набряк слизової оболонки носової порожнини, навколоносових пазух та їх співустів.

Мета роботи: визначення наявності протизапальних властивостей, оцінка їх дозозалежності та обґрунтування вибору концентрації діючої речовини Енісаміуму йодиду у формі назального спрею при зовнішньому застосуванні для вивчення його впливу на перебіг експериментального запалення [6].

Матеріали та методи

Об'єкт дослідження – препарат «Амізон» (спрей назальний) виробництва ПАТ «Фармак» (Україна) – розчин для інтраназального застосування, що містить діючу речовину Енісаміуму йодид у концентраціях 5, 10 та 20 мг/мл.

Референтний об'єкт – Ібупрофен («Нурофен») виробництва «Реккіт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед» (Великобританія) – таблетки для перорального застосування, вкриті плівковою оболонкою, 200 мг [7].

З метою оцінки протизапальних властивостей, їх дозозалежності та обґрунтованого вибору найбільш ефективної концентрації діючої речовини Енісаміуму йодиду у формі назального спрею був проведений первинний скринінг з вивчення антиексудативної дії (АЕД) даного засобу у трьох концентраціях за умов розвитку експериментального запального процесу згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України з використанням моделі карагенінового запалення стопи у щурів [8]. Дослідження

проводили на білих нелінійних щурах обох статей масою 150-180 г, розподіл дослідних тварин на групи наведений у табл. 1. Дослідні тварини утримувались у віварії ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету згідно зі стандартними санітарними нормами на необхідному харчовому раціоні [9, 10, 11]. Усі дослідження проводились у відповідності до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р. зі змінами, 1998 р.) [12, 13] та Законом України № 3447-IV від 21.02.2006 р. зі змінами «Про захист тварин від жорстокого поводження» [14].

На початку експерименту тваринам 5 групи проводили одноразове введення Ібупрофену у дозі 48 мг/кг у вигляді водної суспензії, яку попередньо виготовляли на фізіологічному розчині із застосуванням стабілізатора ТВІН-80. Тварини контрольної групи при цьому отримували фізіологічний розчин у еквівалентному об'ємі. Через годину після цього в усіх групах тварин відтворювали патологію. Асептичне ексудативне запалення (АЕЗ) викликали за допомогою субплантарного введення у праву задню лапу 0,1 мл 1 % розчину γ-карагеніну («Sigma», США) [8]. Нанесення зразків тестового препарату Енісаміуму йодиду у концентраціях 5, 10 та 20 мг/мл проводили через 1 годину після відтворення патології. Тестовий препарат застосовували нашкірно: первинний скринінг з вивчення АЕЗ при контакті з поверхнями організму. Це є необхідним для обґрунтування застосування даного засобу у вигляді назального спрею при лікуванні ГРС та для профілактики його ускладнень.

Об'єм набряку вимірювали на правій задній лапі за 30 хвилин до введення флогогену та через 3 години після цього за допомогою цифрового плетизмометра (ITC Life Science, США) та

Таблиця 2

Вплив Енісаміуму йодиду (спрей назальний) на перебіг карагенінового набряку стопи у щурів станом на 3 години дослідження (n=50)

Об'єкт дослідження	Об'єм стопи				ПЗА, %
	вихідні дані, см ³	через 3 години, см ³	об'єм набряку		
			см ³	%	
Контрольна патологія	1,34±0,05	2,11±0,09	0,77±0,04	57,7±2,6	—
Енісаміуму йодид, 5 мг/мл	1,37±0,04	2,05±0,05	0,67±0,01	49,3±1,4 ^{1/2/3/4}	14,5±2,5 ^{2/3/4}
Енісаміуму йодид, 10 мг/мл	1,36±0,04	1,87±0,06	0,51±0,03	37,3±1,9 ^{1/3/4}	35,3±3,2 ^{3/4}
Енісаміуму йодид, 20 мг/мл	1,28±0,05	1,85±0,07	0,57±0,02	44,7±1,6 ^{1/2/4}	22,5±2,8 ^{2/4}
Ібупрофен, 48 мг/кг	1,37±0,03	1,78±0,04	0,41±0,02	29,9±1,8 ^{1/2/4}	48,2±3,1 ^{2/3}

Примітки:

1) *n – кількість дослідних тварин;

2) ¹ – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології (p≤0,05);

3) ² – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували Енісаміуму йодид у концентрації 10 мг/мл (p≤0,05);

4) ³ – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували Енісаміуму йодид у концентрації 20 мг/мл (p≤0,05);

5) ⁴ – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували препарат порівняння Ібупрофен (p≤0,05).

відображали у см³. Протизапальну активність (ПЗА) оцінювали у відсотках та розраховували за формулою [8, 15]:

$$ПЗА^* = (\Delta V_{к1} - \Delta V_{д2}) / \Delta V_{к1} \times 100 \%,$$

де: *ПЗА – протизапальна активність, %;

¹ΔV_к – середня величина набряку в групі контрольної патології;

²ΔV_д – середня величина набряку в дослідній групі.

Потім при можливості (якщо є лінійність у характері кривих «активність – концентрація») на підставі залежності антиексудативної активності препарату від використаної концентрації методом пробіт-аналізу розраховували його середню ефективну концентрацію [16]. Якщо застосування пробіт-аналізу неможливе, обґрунтування найефективнішої концентрації проводили на основі порівняльного аналізу результатів антиексудативної активності трьох концентрацій Енісаміуму йодиду, вивчених у дослідженні.

Результати та їх обговорення

Ефективність досліджуваного засобу Енісаміуму йодиду у формі назального спрею у різних концентраціях оцінювали за його здатністю попереджати розвиток ексудативного набряку кінцівок у щурів у порівнянні з тваринами контрольної групи та активністю референтного засобу Ібупрофену. Результати дослідження наведені у табл. 2. Окрім того, за отриманими результатами було проведено обґрунтований вибір найефективнішої концентрації діючої речовини за ПЗА для подальших досліджень.

Згідно з наведеними даними Енісаміуму йодид у формі назального спрею у всіх вивчених концентраціях чинив статистично значиму про-

тизапальну дію різного ступеня виразності. Так, у порівнянні з групою контрольної патології під його впливом у концентрації 5 мг/мл на третю годину спостережень показник ПЗА становив лише 14,5 %, який не можна розглядати як експериментально значущий, оскільки для фармакологічного вивчення НПЗП, а також інших протизапальних та/або анальгетичних засобів значущим є рівень фармакологічної активності не менше 20 % [6].

Більш виражений рівень протизапальної дії (ПЗД) спостерігався при застосуванні Енісаміуму йодиду у концентрації 10 мг/мл. Так, у порівнянні з групою контрольної патології на 3 години спостережень він вірогідно знижував ступінь набряку кінцівок у тварин, при цьому об'єм набряку складав 37,3 % від вихідних даних або 0,51 см³ (табл. 2). При розрахунках ПЗА цього тест-зразка склала 35,3 %, що статистично переважає активність препарату у концентраціях як 5 мг/мл, так і 20 мг/мл. Слід відмітити, що отриманий результат є найвищим за рівнем ПЗА серед усіх тестових зразків Енісаміуму йодиду.

Під впливом Енісаміуму йодиду у концентрації 20 мг/мл спостерігався вірогідно менший рівень активності, ніж у попередній групі, незважаючи на більшу концентрацію діючої речовини, що, у свою чергу, вказує на нелінійну залежність досліджуваного фармакологічного ефекту даного препарату. Через 3 години після відтворення патології показник ПЗА був 22,5 % (табл. 2). При цьому даний тест-зразок статистично поступався за рівнем активності як Енісаміуму йодиду у концентрації 10 мг/мл, так і препарату порівняння Ібупрофену.

У ході проведеного дослідження референтний препарат Ібупрофен очікувано проявив

найвищий рівень ПЗД. Так, показник ПЗА склав 48,2 % (табл. 2). Отриманий результат пояснюється тим, що, по-перше, референтний засіб було застосовано у дозі 48 мг/кг, яка відповідає ЕД₅₀ за ПЗД, а, по-друге, тим, що він вводився внутрішньошлунково і таким чином чинив системну протизапальну дію.

Результати дослідження показали наявність нелінійного характеру протизапальної дії Енісаміуму йодиду при дослідженому шляху введення та обраному діапазоні концентрацій, що не дає можливості провести пробіт-аналіз. Тому вибір найбільш оптимальної концентрації Енісаміуму йодиду у формі назального спрею був проведений за результатами порівняльного аналізу ПЗА тест-зразків дослідного засобу. Найвищий рівень ПЗА в ході проведеного дослідження Енісаміуму йодид проявив при застосуванні концентрації 10 мг/мл, яка й є оптимальною для подальших експериментальних досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження ПЗА Енісаміуму йодиду (спрей назальний) у діапазоні концентрацій 5, 10 та 20 мг/мл показало наявність нелінійної залежності «активність – концентрація». Вираженість ПЗА в залежності від концентрації діючої речовини змінювалася наступним чином: 5 мг/мл < 10 мг/мл > 20 мг/мл.

2. Енісаміуму йодид (спрей назальний) при зовнішньому застосуванні на моделі карагенінового набряку стопи у щурів чинить ПЗД, яка є найбільш вираженою при використанні концентрації 10 мг/мл, ПЗА складає 35,3 %.

3. Енісаміуму йодид 10 мг/мл у формі спрею для інтраназального введення з урахуванням наявності ПЗД є засобом, перспективним для подальших досліджень з метою обґрунтування доцільності застосування у лікуванні хворих на ГРС та профілактики їх ускладнень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. EPOS 2012 : European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists / W. J. Fokkens, V. J. Lund, J. Mullol et al. // *Rhinol.* – 2012. – Vol. 50, Issue 1. – P. 1–12.
2. Infectious Diseases Society of IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults / A. W. Chow, M. S. Benninger, I. Brook et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54, Issue 8. – P. e72–e112.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гострий риносинусит : наказ МОЗ України №85 від 11.02.2016. – Київ : МОЗ України, 2016.
4. Інструкція для медичного застосування препарату «Амізон®» [Електронний ресурс] : наказ МОЗ України №921 від 16.11.2012. – Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=31489>
5. Компендиум 2016 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. – Киев : Морион, 2016. – 2416 с.
6. Лекарственная терапия воспалительного процесса : экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / Я. А. Сигидин, Г. Я. Шварц, А. П. Арзамасцев, С. С. Либерман. – Москва : Медицина, 1988. – 240 с.
7. Інструкція для медичного застосування препарату «Нурофен» [Електронний ресурс] : наказ МОЗ України № 461 від 22.06.2012. – Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=31317>
8. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – Киев. : Авиценна, 2002. – 528 с.
9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – Київ : Державний фармакологічний центр МОЗ України, 2002. – 155 с.
10. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8-th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
11. Sharp, P. The laboratory rat / P. Sharp, J. S. Villano. – 2-nd ed. – CRC Press, 2012. – 399 p.
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
13. Good Laboratory Practice / OECD principles and guidance for compliance monitoring. – OECD, 2005.
14. Про захист тварин від жорстокого поводження [Електронний ресурс] : закон України №3447-IV від 21.02.2006 р. зі змінами. – Режим доступу : <http://www.president.gov.ua/documents/3447-iv-3976>
15. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2000. – 320 с.
16. Прозоровский, В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // *Психофармакол. и биол. наркол.* – 2007. – Т. 7, № 3–4. – С. 2090–2120.

References

1. Fokkens, W. J., Lund, V. J., Mullol, J. et al. (2012). EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 50 (1), 1–12.
2. Chow, A. W., Benninger, M. S., Brook, I. et al. (2012). Infectious Diseases Society of IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin. Infect. Dis.*, 54 (8), e72–e112.
3. *Nakaz MOZ Ukrainy №85 vid 11.02.2016*. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Hostryi rynosynusyt. Kyiv: MOZ Ukrainy.
4. *Nakaz MOZ Ukrainy №921 vid 16.11.2012*. Instruktisiia dlia medychnoho zastosuvannia preparatu «Amizon®». Available at: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=31489>
5. Kovalenko, V. N. (2016). *Kompendium 2016 – lekarstvennye preparaty*. K.: Morion, 2416.
6. Sigidin, Ya. A., Shvartc, G. Ya., Arzamastcev, A. P., Liberman, S. S. (1988). *Lekarstvennaia terapiia vospalitel'nogo protsessu: eksperimentalnaia i klinicheskaia farmakologiiia protivovospalitel'nykh preparatov*. Moscow: Meditsina, 240.
7. *Nakaz MOZ Ukrainy № 461 vid 22.06.2012*. Instruktisiia dlia medychnoho zastosuvannia preparatu «Nurofen». Available at: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=31317>
8. Stefanov, A. V. (2002). *Doklinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv*. Kiev: Avitcenna, 528.
9. Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., Saifetdinova, H. A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy*. Kyiv: Derzhavnyi farmakolohichniy tsentr MOZ Ukrainy, 155.
10. *Guide for the care and use of laboratory animals, 8th edition*. (2011). Washington: The National Academies Press, 246.
11. Sharp, P., Villano, J. S. (2012). *The laboratory rat, 2nd edition*. CRC Press, 399.
12. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe*. (1986). Strasbourg, 52.
13. *Good Laboratory Practice* (2005). OECD principles and guidance for compliance monitoring. OECD.
14. *Zakon Ukrainy №3447-IV vid 21.02.2006 r. zi zminamy*. Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia. Available at: <http://www.president.gov.ua/documents/3447-iv-3976>
15. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babych, P. N. (2000). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniiah s ispol'zovaniem Excel*. Kiev: Morion, 320.
16. Prozorovskii, V. B. (2007). *Psikhofarmakologiiia i biologicheskaia narkologiiia*, 7 (3–4), 2090–2120.

Відомості про авторів / Information about the authors / Сведения об авторах

Жулай Т. С., асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-6190-3137>)

Zhulai T. S., teaching assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-6190-3137>)

Жулай Т. С., ассистент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-6190-3137>)

Шебеко С. К., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0001-9350-7588>)

Shebeko S. K., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0001-9350-7588>)

Шебеко С. К., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0001-9350-7588>)

Зупанець І. А., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-1253-9217>)

Zupanets I. A., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0003-1253-9217>)

Зупанець И. А., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0003-1253-9217>)

Адреса для листування: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ.

+38 057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Mailing address: 27, Pushkinskaya str., Kharkiv, 61057, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy. +38 057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61057, г. Харьков, ул. Пушкинская, 27, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ.

+38 057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Надійшла до редакції 28.11.2017 р.