

УДК 547.814.5:547.455.623`233.1: 615.015.5

<https://doi.org/10.24959/cphj.18.1475>*С. К. Шебеко, А. С. Шаламай*, О. О. Ляпунова*Національний фармацевтичний університет
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»*

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МІСЦЕВОПОДРАЗНЮВАЛЬНОЇ ДІЇ N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМІНУ ТА КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВОМУ ВВЕДЕННІ

Актуальною проблемою сучасної медико-фармацевтичної галузі є недостатня кількість ефективних та безпечних засобів політропної дії для лікування ішемічних та запально-деструктивних захворювань різних органів. Науковий інтерес у цьому плані викликають фармацевтичні комбінації на основі похідних глюкозаміну та кверцетину у лікарських формах для парентерального застосування.

Мета дослідження. Експериментальне вивчення місцевоподразнювальної дії N-ацетилглюкозаміну, кверцетину та їх комбінації при внутрішньом'язовому введенні.

Матеріали та методи. Дослідження проводили із застосуванням 40 інтактних щурів. Для оцінки місцевоподразнювальної дії дослідних препаратів проводили гістоморфологічне вивчення стану м'язової тканини щурів у місці введення за допомогою стандартних методів світлової мікроскопії.

Результати. В ході дослідження було показано, що після 10-ти денного внутрішньом'язового введення розчину N-ацетилглюкозаміну та його комбінації з кверцетином у м'язовій тканині щурів не спостерігалось суттєвих змін, які б свідчили про місцевоподразнювальну дію даних препаратів. В той же час розчин кверцетину чинив помірний місцевоподразнювальний вплив, який мав виражений зворотний характер. Отримані результати свідчать про високий рівень безпеки та широкі можливості застосування у клінічній практиці дослідних засобів при внутрішньом'язовому шляху введення.

Висновки. За умов внутрішньом'язового введення N-ацетилглюкозаміну, кверцетину та їх комбінація не чинять значимого місцевоподразнювального впливу, що обумовлює доцільність впровадження даних препаратів у ін'єкційних лікарських формах.

Ключові слова: N-ацетилглюкозамін; кверцетин; внутрішньом'язове введення; місцевоподразнювальна дія

S. K. Shebeko, A. S. Shalamay, O. O. Liapunova*National University of Pharmacy
PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP"*

The experimental study of the local irritating action of N-acetylglucosamine and quercetin in intramuscular administration

The current problem of the modern medical and pharmaceutical industry is the insufficient number of effective and safe drugs with the polytropic action for the treatment of ischemic and inflammatory-destructive diseases of various organs. In this regard, pharmaceutical combinations, which are based on derivatives of glucosamine and quercetin in parenteral dosage forms, are of scientific interest.

Aim. To study experimentally the local irritating action of N-acetylglucosamine, quercetin and their combination in intramuscular administration.

Materials and methods. The study was carried out using 40 intact rats. To assess the local irritating action of the drugs studied the histomorphological study of the state of the rat muscle tissue at the site of administration was carried out using standard methods of bright field microscopy.

Results. In the course of the study it was shown that after a 10-day administration of the solution of N-acetylglucosamine and its combination with quercetin in the muscle tissue of rats there were no significant changes, which would indicate the local irritating action of these drugs. At the same time, the solution of quercetin had a moderate local irritating effect with a pronounced reversible nature. The results obtained indicate a high level of safety and wide possibilities of using the drugs studied in clinical practice in the intramuscular route of administration.

Conclusions. N-acetylglucosamine, quercetin and their combination under the conditions of intramuscular injection do not have a significant local irritating effect, which makes it advisable to introduce these drugs in dosage forms for injection.

Key words: N-acetylglucosamine; quercetin; intramuscular administration; local irritating action

S. K. Shebeko, A. S. Shalamay, O. A. Liapunova*Национальный фармацевтический университет
ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»*

Экспериментальное исследование местнораздражающего действия N-ацетилглюкозамина и кверцетина при внутримышечном введении

Актуальной проблемой современной медико-фармацевтической отрасли является недостаточное количество эффективных и безопасных средств политропного действия для лечения ишемических и воспалительно-де-

структивных заболеваний различных органов. Научный интерес в этом плане представляют фармацевтические комбинации на основе производных глюкозамина и кверцетина в лекарственных формах для парентерального применения.

Цель исследования. Экспериментальное изучение местнораздражающего действия N-ацетилглюкозамина, кверцетина и их комбинации при внутримышечном введении.

Материалы и методы. Исследование проводили с использованием 40 intactных крыс. Для оценки местнораздражающего действия исследуемых препаратов проводили гистоморфологическое изучение состояния мышечной ткани крыс в месте введения с помощью стандартных методов световой микроскопии.

Результаты. В ходе исследования было показано, что после 10-ти дневного введения раствора N-ацетилглюкозамина и его комбинации с кверцетином в мышечной ткани крыс не наблюдалось существенных изменений, которые бы свидетельствовали о местнораздражающем действии данных препаратов. В то же время раствор кверцетина оказывал умеренное местнораздражающее влияние, имеющее выраженный обратимый характер. Полученные результаты свидетельствуют о высоком уровне безопасности и широких возможностях применения в клинической практике исследуемых средств при внутримышечном пути введения.

Выводы. В условиях внутримышечного введения N-ацетилглюкозамина, кверцетина и их комбинация не оказывают значимого местнораздражающего влияния, что обуславливает целесообразность внедрения данных препаратов в инъекционных лекарственных формах.

Ключевые слова: N-ацетилглюкозамин; кверцетин; внутримышечное введение; местнораздражающее действие

Актуальною проблемою сучасної медико-фармацевтичної галузі є недостатня кількість ефективних та безпечних засобів політропної дії для лікування ішемічних та запально-деструктивних захворювань різних органів. Перспективним підходом у вирішенні даної проблеми є впровадження комбінованих препаратів, що містять мембранопротектори та антиоксиданти природного походження, серед властивостей яких є органопротекторний вплив за різними механізмами дії. Науковий інтерес у цьому плані викликають фармацевтичні комбінації на основі аміноцукру глюкозаміну та флавоноїду кверцетину у лікарських формах для перорального та парентерального застосування [1].

Глюкозамін є природним метаболітом людського організму, що міститься в елементах сполучнотканинного походження у вигляді його біологічно активної форми – N-ацетилглюкозаміну (НАГА). Входячи до складу біомембран, а також міжклітинної речовини, він обумовлює органопротекторну дію [2].

Кверцетин є відомим антиоксидантом, інгібітором ряду оксидазних ферментів та лейкотриєнів, який сприяє збільшенню вмісту NO в ішемізованих тканинах та чинить антиішемічну дію. Тривалий час використання цінних властивостей кверцетину обмежувалося внаслідок низької біодоступності існуючих лікарських форм, обумовленої поганою розчинністю у воді і біологічних рідинах організму [3]. Тому в Україні на основі модифікатора розчинності низькомолекулярного полівінілпіролідону була створена форма розчинного кверцетину – препарат «Корвітин» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), що у теперішній час широко використовується у кардіологічній практиці [4].

Усі вищенаведені дані дозволяють зробити висновок про доцільність створення комбінованого лікарського засобу на основі похідних глюкозаміну та кверцетину, а також проведен-

ня його доклінічного вивчення в якості органопротекторного засобу, що може дозволити значно розширити потенційні можливості у лікуванні запально-деструктивних процесів нирок, міокарда, печінки, суглобів та інших органів.

У попередніх експериментальних дослідженнях нами було доведено високу ефективність комбінації похідних глюкозаміну з кверцетином при внутрішньошлунковому введенні у щурів на тлі розвитку уражень нирок різного походження, в тому числі аутоімунного, тубулярного та діабетичного [5-7].

Останнім часом на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» було розроблено ін'єкційну лікарську форму НАГА у вигляді 6 % розчину для внутрішньом'язового (в/м) застосування. Зважаючи на те, що в клінічній практиці вже є парентеральний препарат кверцетину, створення нового комбінованого засобу доцільно саме в ін'єкційній формі, що дозволить отримати препарат з високою біодоступністю діючих компонентів. У зв'язку з цим метою дослідження стало експериментальне вивчення місцевоподразнювальної дії НАГА, кверцетину та їх комбінації при в/м введенні.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на 40 білих нелінійних щурах масою 200-220 г, які утримувались за стандартних умов віварію [8]. Усі процедури проводились відповідно до директиви Ради ЄС 86/609 ЄЕС від 24 листопада 1986 року щодо питань захисту тварин, які використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [9].

Усі тварини були розділені на 5 груп наступним чином: intactний контроль (n=10); щури, які отримували в/м 1 % розчин НАГА у дозі 0,5 мл (n=10); щури, які отримували в/м кверцетин у вигляді 1 % розчину препарату Корвітин у дозі 0,5 мл (n=10); щури, які отримували в/м розчин комбінації НАГА та кверцетину в еквівалентній дозі (n=10). Тест-зразки усіх засобів вводились

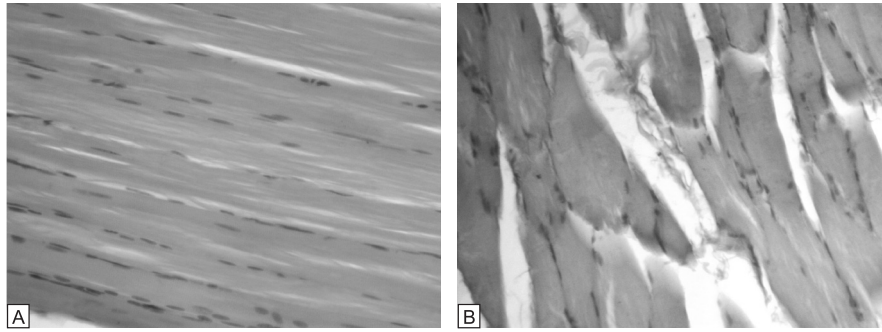


Рис. 1. Морфоструктура стегнового м'язу інтактних щурів.

А – нормальна гістоструктура м'язових волокон. ГЕ. Зб. 200.

В – ендомізій, представлений помірною кількістю пухкої сполучної тканини. ВГ. Зб. 150

в/м у стегновий м'яз задньої правої лапи щоденно впродовж 10 днів.

На 10-ту і 20-ту добу експерименту тварин виводили з дослідження в 2 етапи по 5 особин з кожної групи. Для гістоморфологічних досліджень здійснювали забір тканини м'язу стегна задньої правої лапи з області місця введення препаратів. Під час забору біоматеріалу проводили макроскопічну оцінку місця ін'єкції згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України [10]. Дослідження морфоструктури м'язової тканини проводили за стандартними методами світлової мікроскопії [11]. Фіксацію зразків тканини здійснювали у 10 % розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал піддавали дегідратації у спиртах зростаючої концентрації та заливали в целоїдин-парафін. Зрізи виготовляли на мікротомі товщиною 5-7 мкм та фарбували гематоксиліном-еозином (ГЕ), а також пікрофуксином за Ван-Гізоном (ВГ). Мікроскопічне дослідження та фотофіксацію мікропрепаратів проводили із застосуванням дослідницького модульного світлопольного мікроскопу «В-1000BF» («Optika», Італія) із цифровою камерою «Optikam HDMI Pro» («Optika», Італія). Кратність збільшення мікроскопу виставляли у межах $\times 150$ – $\times 250$ залежно від задач дослідження.

Для більш об'єктивної оцінки в ході гістоморфологічного дослідження мікроскопічні зміни структури м'язової тканини оцінювали за наступною бальною системою [10]:

- 0 балів – відсутність змін;
- 1 бал – зміни тинкторіальних властивостей волокон, незначний їх набряк, помірна клітинна інфільтрація;
- 2 бали – зміни тинкторіальних властивостей волокон, помітний набряк, помітна клітинна інфільтрація;
- 3 бали – значна дегенерація м'язових волокон, осередковий некроз, виражена клітинна інфільтрація;
- 4 бали – великий некроз, абсцеси, втрата структури тканини.

За результатами мікроскопічного аналізу була застосована наступна шкала оцінки місцевоподразнювальної дії [10]:

- 0-0,5 бали – відсутність дії;
- 0,6-1,5 бали – незначний ступінь подразнення;
- 1,6-2,5 бали – помірний ступінь подразнення;
- 2,6-3,0 бали – істотний ступінь подразнення;
- 3,1-4,0 бали – сильний ступінь подразнення;
- більше 4,0 балів – надмірний ступінь подразнення.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету програм «STATISTICA 10.0» з використанням непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U Test) при рівні вірогідності $p < 0,05$ [12].

Результати та їх обговорення

Результати гістоморфологічного дослідження мікропрепаратів стегнового м'язу інтактних щурів показали покреслену м'язову тканину нормальної будови без ознак ексудації, деструкції та порушень гемодинаміки (рис. 1А). Сполучнотканинні прошарки між волокнами представлені незначною кількістю пухкої сполучної тканини, що підтверджується при фарбуванні пікрофуксином за Ван-Гізоном (рис. 1В).

Після в/м введення у щурів розчину НАГА морфологічна картина практично не відрізняється від інтактного контролю як на 10-ту, так і на 20-ту добу дослідження. У половині мікропрепаратів не спостерігається ушкоджень м'язової тканини (табл.). В іншій частині мікропрепаратів виявляється легке розволокнення м'язових волокон (рис. 2А). Ендомізій представлений незначною кількістю пухкої сполучної тканини (рис. 2В). При застосуванні бальної системи оцінювання ступеня подразнення м'язової тканини середній бал по групі на 10-ту добу експерименту становить 0,8 бали, а на 20-ту добу – 0,3 бали (табл.).

При дослідженні морфоструктури стегнового м'язу щурів після в/м ін'єкцій розчину кверцетину станом на 10-ту добу експерименту виявлялись помірні дистрофічні зміни м'язової тка-

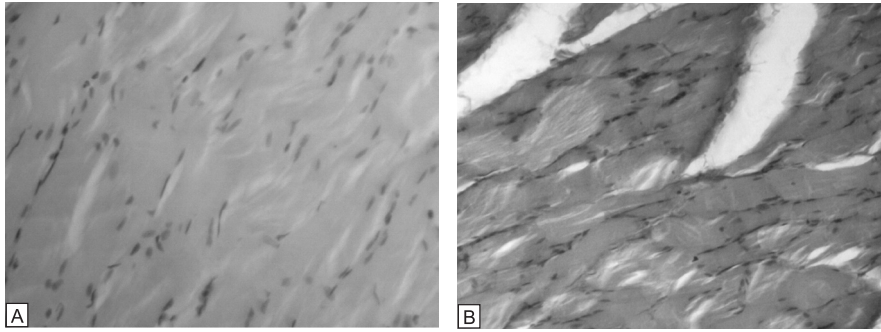


Рис. 2. Морфоструктура стегнового м'язу щурів під впливом НАГА (20-та доба).
 А – легке розволокнення м'язових волокон. ГЕ. 3б. 200.
 В – незначна кількість пухкої сполучної тканини. ВГ. 3б. 200

Таблиця

Загальна оцінка ступеня подразнення м'язової тканини щурів при внутрішньом'язовому введенні розчинів N-ацетилглюкозаміну, кверцетину та їх комбінації за результатами мікроскопічних досліджень (n=40)

Дослідна група	Термін досліді, доба	Частка мікропрепаратів, %				Середній бал по групі	Ступінь подразнення
		з сильними ушкодженнями	з помірними ушкодженнями	з слабкими ушкодженнями	без ушкоджень		
Інтактний контроль	–	–	–	–	100	–	відсутній
N-ацетил-глюкозамін	10	–	–	60	40	0,80±0,12*	незначний
	20	–	–	50	50	0,30±0,12*	відсутній
Кверцетин	10	–	60	40	–	1,70±0,12	помірний
	20	–	–	80	20	1,00±0,16	незначний
Комбінація	10	–	20	60	20	1,10±0,19*	незначний
	20	–	–	60	40	0,70±0,12	незначний

Примітка: * – відмінності вірогідні відносно тварин, що в/м отримували розчин кверцетину ($p < 0,05$).

нини: базофільне забарвлення саркоплазми і набряклість м'язових волокон (рис. 3А). Поперечна покресленість у таких волокнах майже не визначається. В окремих осередках волокна фрагментовані. Кількісні та якісні характеристики ендомізю не змінені у порівнянні з інтактним контролем (рис. 3В). Вищеописані морфологічні зміни за бальною системою оцінюються у 1,7 бали (табл.), що свідчить про наявність помірного подразнювального впливу на структуру м'язової тканини.

Морфологічні зміни в м'язовій тканині щурів під впливом розчину кверцетину на 20-ту добу дослідження, були менш виражені, ніж вищеописані і обмежувались лише незначними дистрофічними процесами у волокнах. При цьому у мікропрепаратах спостерігається порушення тинкторіальних властивостей, легка набряклість та розволокнення міофібрил (рис. 4А). Співвідношення між м'язовим і сполучнотканинним компонентами не змінено у порівнянні з інтактним контролем (рис. 4В). Середній бал по групі ста-

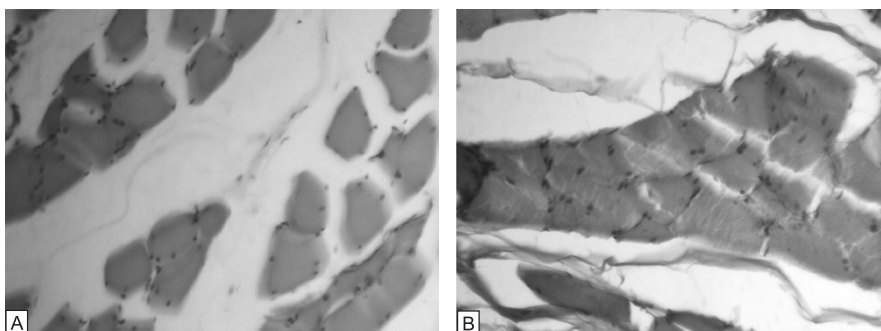


Рис. 3. Морфоструктура стегнового м'язу щурів під впливом кверцетину (10-та доба).
 А – виражена базофілія і набряклість м'язових волокон. ГЕ. 3б. 250.
 В – нормальна кількість сполучної тканини. ВГ. 3б. 200

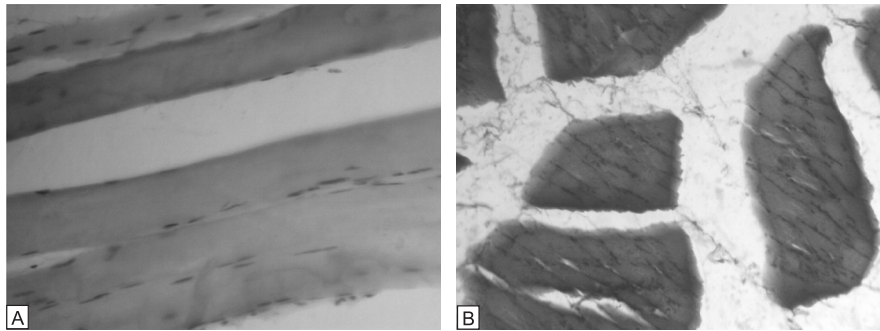


Рис. 4. Морфоструктура стегового м'язу щурів під впливом кверцетину (20-та доба).
А – легка базозфілія і набряклість м'язових волокон. ГЕ. Зб. 250.
Б – нормальний вміст сполучної тканини. ВГ. Зб. 200

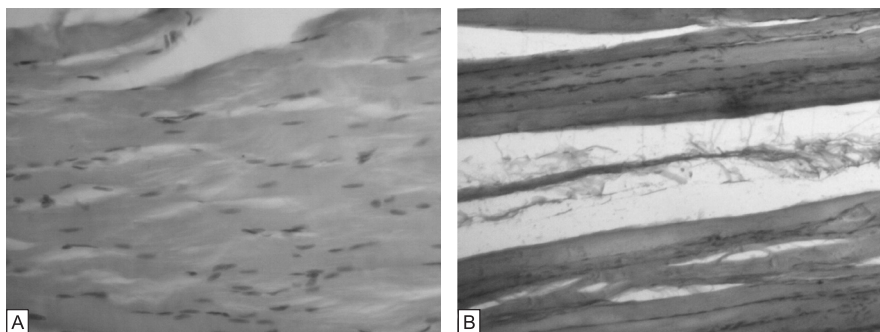


Рис. 5. Морфоструктура стегового м'язу щурів під впливом дослідної комбінації (20-та доба).
А – легка базозфілія, набряклість і розволокнення міофібрил. ГЕ. Зб. 250.
Б – невелика кількість сполучної тканини. ВГ. Зб. 200

новить 1,0 (табл.) і оцінюється як незначний ступінь подразнення м'язової тканини. Все це свідчить про зворотність морфологічних змін у м'язах, викликаних введенням кверцетину. Дану особливість ін'єкційного розчину Корвітину можна пояснити наявністю у його складі модифікатора розчинності полівінілпіролідону, що відсутній у розчині НАГА та вірогідно обумовлює негативний вплив на м'язову тканину.

На відміну від вищеописаної гістоморфологічної картини в/м ін'єкції дослідної комбінації у щурів незалежно від терміну дослідження (10-та або 20-та доба) не призводять до розвитку запально-деструктивних процесів у тканинах стегового м'язу. Зміни обмежуються лише помірною осередковою дистрофією м'язових волокон: базозфілією, набряклістю, розволокненням міофібрил (рис. 5А). У набряклих волокнах поперечна покресленість визначається, але дещо слабше, ніж у групі інтактного контролю. Розростання сполучної тканини не виявлено (рис. 5В). Описані патоморфологічні зміни за бальною системою оцінені в 1,1 і 0,7 бали станом на 10-ту та 20-ту добу дослідження відповідно (табл.), що свідчить про наявність незначного подразнювального впливу при застосуванні комбінації незалежно від терміну спостережень.

Таким чином, проведені дослідження гістоморфологічної структури м'язової тканини щурів свідчать, що після 10-ти денного в/м введення

розчинів НАГА та його комбінації з кверцетином у стегових м'язах щурів не спостерігалось суттєвих змін, які б свідчили про значну місцевоподразнювальну дію даних засобів. В той же час кверцетин чинив помірний місцевоподразнювальний вплив на м'язову тканину тварин, який мав виражений зворотний характер, оскільки з часом прояви негативного впливу препарату майже не ідентифікувались. Отримані результати свідчать про високий рівень безпеки та широкі можливості застосування у клінічній практиці дослідних засобів при в/м шляху введення та доцільність впровадження їх у ін'єкційних лікарських формах для в/м введення.

ВИСНОВКИ

1. N-ацетилглюкозамін та його комбінація з кверцетином за умов в/м введення у щурів впродовж 10-ти діб чинять незначну місцевоподразнювальну дію на м'язову тканину, що практично не виявляється на 10-й день після припинення введення препаратів.

2. При в/м введенні у щурів розчину кверцетину виявляється помірний місцевоподразнювальний вплив на м'язову тканину, який має виражений зворотний характер.

3. Отримані результати свідчать про широкі можливості застосування у клінічній практиці всіх досліджених засобів у лікарських формах для в/м введення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Effects of Quercetin and Its Combinations on Health. Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease / S. K. Shebeko, I. A. Zupanets, O. S. Popov et al. // Academic Press. – 2018. – P. 373–394. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813006-3.00027-1>
2. Туляков, В. О. Протекторні властивості глюкзаміну / В. О. Туляков, К. О. Зупанець, С. К. Шебеко // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2009. – № 3 (10). – С. 3–8.
3. Anand, D. A. V. Overviews of biological importance of quercetin: a bioactive flavonoid / D. A. V. Anand, R. Arulmoli, S. Parasuraman // Pharmacogn. Rev. – 2016. – Vol. 10 (20). – P. 84–89. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.194044>
4. Компендиум 2017 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2017. – 2560 с.
5. Шебеко, С. К. Дослідження впливу Глюкзаміну 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.
6. Експериментальне дослідження ефективності Глюкзаміну при тубулярному ураженні нирок / С. К. Шебеко, І. А. Зупанець, В. В. Приписнова, А. С. Шаламай // Укр. біофармац. журн. – 2018. – № 2 (55). – С. 56–60. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.170>
7. Шебеко, С. К. Вивчення специфічної дії Глюкзаміну 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>
8. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8-th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
10. Коваленко, В. М. Доклінічне вивчення місцевоподразнювальної дії лікарських засобів: метод. рек. / В. М. Коваленко, А. Г. Ципкун. – К., 2007. – 54 с.
11. Микроскопическая техника: руководство / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 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. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Popov, O. S., Tarasenko, O. O., & Shalamay, A. S. (2018). Effects of Quercetin and Its Combinations on Health. Polyphenols: *Mechanisms of Action in Human Health and Disease*, 373–394. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813006-3.00027-1>
2. Tuliakov, V. O., Zupanets, K. O., Shebeko, S. K. (2009). *Pharmacology and Drug Toxicology*, 3 (10), 3–8.
3. Parasuraman, S., Anand David, A., & Arulmoli, R. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacognosy Reviews*, 10(20), 84–89. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.194044>
4. Kovalenko, V. N. (2017). *Kompendium 2017 – lekarstvennye preparaty*. – Kyiv: Morion, 2560.
5. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Shalamay, A. S. (2017). *Pharmacology and Drug Toxicology*, 6, 66–71.
6. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Propisnova, V. V., & Shalamay, A. S. (2018). *Ukrains'kij biofarmaceutičnij žurnal*, 2, 56–60. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.170>
7. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., & Shalamay, A. S. (2018). *Ukrains'kij biofarmaceutičnij žurnal*, 1(54), 25–30. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.155>
8. *Guide for the care and use of laboratory animals, 8th edition*. (2011). Washington: The National Academies Press, 246.
9. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe* (1986). Strasbourg, 52.
10. Kovalenko, V. M., Tsyapkun, A. H. (2007). *Doklinichne vyvchennia mistsevpodrazniuvalnoi dii likarskykh zasobiv*. Kyiv, 54.
11. Sarkisov, D. S., Perov, Yu. L. (1996). *Mikroskopicheskaia tekhnika*. Moscow: Meditsina, 544.
12. Truhacheva, N. V. (2012). *Matematicheskaja statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniiah s primeneniem paketa Statistica*. Moscow: GEOTAR-Media, 379.

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

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

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>). E-mail: shebeko.sk@gmail.com

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

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

Shalamay A. S., Candidate of Chemistry (Ph.D.), deputy director of research, PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP". E-mail: shalamay@bhfz.com.ua

Шаламай А. С., кандидат хімічних наук, заступник директора по науці, ПАО НПЦ «Борщагівський ХФЗ».

Ляпунова О. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри промислової фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-4760-7024>)

Liapunova O. O., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Industrial Pharmacy Department, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-4760-7024>)

Ляпунова О. А., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри промислової фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-4760-7024>)

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