

С. К. ШЕБЕКО<sup>1</sup>, І. А. ЗУПАНЕЦЬ<sup>1</sup>, А. С. ШАЛАМАЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет

<sup>2</sup>ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИАГРЕГАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЛЮКВАМІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

**Актуальність.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) є одним з найпоширеніших захворювань сечовидільної системи, що призводить не тільки до неминучої ниркової недостатності, а й до погіршення гемодинаміки у нирках та посилення тромбоцитарної активності. Тому при пошуку нових засобів лікування ХХН доцільним є дослідження їх антиагрегантних властивостей.

**Мета роботи.** Експериментальне вивчення впливу препарату Глюквамін на агрегацію тромбоцитів за умов розвитку ниркової недостатності для обґрунтування застосування в терапії ХХН.

**Матеріали та методи.** В якості моделі ниркової недостатності використовували активний нефрит Хеймана. У щурів проводили вивчення стимульованої агрегації тромбоцитів за допомогою турбідиметричного методу з використанням агрегометра.

**Результати та їх обговорення.** Під впливом Глюкваміну станом на 120 добу дослідження спостерігалось вірогідне відносно нелікованих тварин зменшення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, що свідчить про зниження у крові вмісту активованих форм тромбоцитів. Також у щурів відбувалось зменшення колаген-стимульованої агрегації, що свідчить про зниження чутливості тромбоцитів до компонентів судинної стінки та базальних мембран. При цьому за ступенем впливу Глюквамін перевершував активність препаратів порівняння кверцетину та леспеприлу.

**Висновки.** За умов розвитку ниркової недостатності на тлі гломерулонефриту у щурів Глюквамін чинить виражену антиагрегантну дію, нормалізує гемодинаміку і реологічні властивості крові та є перспективним засобом лікування ХХН.

**Ключові слова:** глюквамін; кверцетин; ниркова недостатність; гломерулонефрит; агрегація тромбоцитів

S. K. Shebeko, I. A. Zupanets, A. S. Shalamay

### The study of Gluquamin anti-aggregant properties for experimental renal failure

**Topicality.** Chronic kidney disease (CKD) is one of the most common urinary system diseases, which leads not only to inevitable renal failure, but also to kidneys hemodynamics worsening and platelet activity increase. Therefore, when searching for a new agents for CKD treatment, it is advisable to study their anti-aggregant properties.

**Aim.** Experimental study of Gluquamin drug effect on the platelet aggregation in conditions of renal failure development to justify its use in CKD therapy.

**Materials and Methods.** Heiman's active nephritis was used as a model of renal failure. The stimulated platelet aggregation was determined in rats using turbidimetric method with an aggregometer.

**Results and Discussion.** Under the influence of Gluquamin on the 120th day of study there was a significant decrease of the ADP-induced platelet aggregation relatively to untreated animals, which indicates a decrease of the blood level of activated platelet forms. Also in rats there was a decrease of the collagen-stimulated aggregation, which indicates a decrease of the sensitivity of platelets to the components of the vascular wall and basal membranes. At the same time according to Gluquamin influence degree was superior to the activity of comparative drugs quercetin and lespephril.

**Conclusions.** Under the conditions of renal failure development on the background of glomerulonephritis in rats Gluquamin has a pronounced anti-aggregant effect, normalizes hemodynamics, rheological properties of blood and is a promising drug in CKD therapy.

**Key words:** gluquamin; quercetin; renal failure; glomerulonephritis; platelet aggregation

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

### Исследование антиагрегантных свойств Глюквamina при экспериментальной почечной недостаточности

**Актуальность.** Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из самых распространенных заболеваний мочевыделительной системы, которое приводит не только к неизбежной почечной недостаточности, но и к ухудшению гемодинамики в почках и усилению тромбоцитарной активности. Поэтому при поиске новых средств лечения ХБП целесообразным является изучение их антиагрегантных свойств.

**Цель работы.** Экспериментальное изучение влияния препарата Глюквamin на агрегацию тромбоцитов в условиях развития почечной недостаточности для обоснования применения в терапии ХБП.

**Материалы и методы.** В качестве модели почечной недостаточности использовали активный нефрит Хеймана. У крыс проводили изучение стимулированной агрегации тромбоцитов с помощью турбидиметрического метода с использованием агрегометра.

**Результаты и их обсуждение.** Под влиянием Глюквamina по состоянию на 120 сутки исследования наблюдалось достоверное относительно нелеченных животных уменьшение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, что свидетельствует о снижении в крови содержания активированных форм тромбоцитов. Также у крыс происходило уменьшение коллаген-стимулированной агрегации, что говорит о снижении чувствительности тромбоцитов к компонентам сосудистой стенки и базальных мембран. При этом по степени влияния Глюквamin превосходил активность препаратов сравнения кверцетина и леспеприла.

**Выводы.** В условиях развития почечной недостаточности на фоне гломерулонефрита у крыс Глюквamin оказывает выраженное антиагрегантное действие, нормализует гемодинамику, реологические свойства крови и является перспективным средством лечения ХБП.

**Ключевые слова:** глюквamin; кверцетин; почечная недостаточность; гломерулонефрит; агрегация тромбоцитов

## ВСТУП

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є одним з найпоширеніших захворювань сечовидільної системи, що призводить не тільки до неминучої ниркової недостатності (НН), а й до порушення гемодинаміки у нирках та посилення тромбоцитарної активності. Це суттєво погіршує якість життя хворих та призводить до приєднання коморбідних захворювань, у першу чергу, з боку серцево-судинної системи [1].

Найчастіше порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу спостерігаються при ХХН, що виникає внаслідок аутоімунних уражень нирок, таких як гломерулонефрит. На теперішній час ця патологія посідає третє місце серед причин розвитку термінальної стадії ХХН та складає 2 % у загальній групі пацієнтів терапевтичного профілю [2]. Тому при пошуку нових засобів лікування ХХН доцільним є дослідження їх антиагрегантних властивостей на тлі розвитку НН, особливо аутоімунного походження.

Аналіз даних наукових джерел свідчить, що перспективним підходом до пошуку ефективних засобів лікування ХХН є створення комбінованих препаратів, що містять мембранопротектори та антиоксиданти природного походження, серед властивостей яких є нефропротекторний вплив за різними механізмами дії. З цієї групи засобів слід виділити Глюквamin, що містить похідні глюкозаміну (глюкозаміну гідрохлорид і N-ацетилглюкозамін) та кверцетин із співвідношенням 3 : 1. Даний склад характеризується високим нефропротекторним впливом [3]. На вітчизняному фармацевтичному ринку Глюквamin представлений у вигляді дієтичної добавки виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна). У попередніх експериментальних дослідженнях нами було доведено високу ефективність Глюквaminу при розвитку уражень нирок різного походження, в тому числі тубулярного, аутоімунного та діабетичного [4, 5, 6].

Виходячи з вищевикладеного, **метою** дослідження стало експериментальне вивчення впливу препарату Глюквamin на агрегацію тромбоцитів за умов розвитку НН на тлі гломерулонефриту для обґрунтування застосування в терапії ХХН.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано на 50 білих щурах масою 150-180 г, які утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію при вільному доступі до питної води, постійній вологості та температурному режимі [7]. Усі досліді проводились у відповідності до директиви Ради ЄС 86/609 ЄЕС від 24 листопада 1986 року про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [8].

НН розгорталась у щурів на тлі розвитку активного нефриту Хеймана при тривалому перебігу. Патологію відтворювали шляхом імунізації тварин 20 % емульсією коркового шару нирок у сполученні (1 : 1) з повним ад'ювантом Фрейнда («Sigma», США) [9]. Імунізуючу суміш вводили тваринам 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.

Усі тварини були розділені на 5 груп по 10 щурів наступним чином: інтактний контроль; контрольна патологія; щури з НН, які отримували Глюквamin у дозі 80 мг/кг (ЕД<sub>50</sub> за нефропротекторною активністю [10]); щури з НН, які отримували кверцетин у вигляді препарату Квертин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) в еквівалентній дозі 20 мг/кг; щури з НН, 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.

На 120 добу після відтворення патології у тварин проводили оцінку агрегаційної здатності тромбоцитів. Щурів виводили з досліду та поміщали кров у пробірки з цитратом натрію. Далі готували плазму, збагачену тромбоцитами, в якій і визначали показники агрегації та плазму, збіднену тромбоцитами, яку використовували в якості бланкової проби [12]. Показники агрегації тромбоцитів оцінювали за допомогою

турбідиметричного оптичного методу Борна [13] з використанням агрегометра «AP2110» (ЗАТ «Солар», Республіка Беларусь). При цьому визначали наступні показники індукованої агрегації: ступінь агрегації (СА) (%), час агрегації (ЧА) (хв) та швидкість агрегації (ША) (%/хв). У якості індукторів агрегації використовували 5 мкМ розчин аденозину-5-дифосфату (АДФ) та розчин колагену з концентрацією 2 мг/мл [12].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм «STATISTICA 10.0», використовуючи t-критерій Стьюдента для порівняння незалежних вибірок при рівні вірогідності  $p < 0,05$  [14].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лабораторні спостереження за тваринами показали, що через 3 місяці після відтворення патології НН набувала розгорнутого характеру. У тварин спостерігались характерні для НН порушення фізичного стану, видільної функції нирок, азотистого та білкового обміну, підвищення летальності та ін., що було відображено раніше [5].

Результати дослідження агрегації тромбоцитів у щурів за умов розвитку НН та під впливом експериментального лікування наведені у таблиці.

При вивченні АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у групі контрольної патології на тлі розвитку НН спостерігалось вірогідне підвищення показників СА в 1,7 рази, ЧА – на 9 % та ША – в 1,6 рази порівняно з інтактною групою (табл.). Така картина свідчить про підвищення вмісту активованих форм тромбоцитів у крові щурів [12, 13] та відповідає загальним уявленням про патогенез гломерулонефриту та НН.

Під впливом Глюкваміну показник СА тромбоцитів вірогідно знижувався у 1,5 рази, а показник ША – в 1,4 рази, дещо не досягаючи при цьому інтактного рівня, ЧА тромбоцитів також знижувався, але недо-

вірно відносно нелікованих тварин (таблиця). Слід відмітити, що за впливом на СА Глюквамін вірогідно перевершив активність Квертину, а за впливом на всі досліджені показники – Леспефрилу, що свідчить про більш виразне зниження під його впливом активних тромбоцитів у крові тварин з НН.

При застосуванні Квертину спостерігався нормалізуючий вплив меншого ступеня виразності. Показники СА та ША також вірогідно знижувались порівняно з контролем патології в 1,3 рази. ЧА тромбоцитів при цьому залишався без вірогідних змін (таблиця).

Найменший вплив на показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів чинив Леспефрил, для якого антиагрегантна дія не характерна. Під його впливом СА, ЧА та ША зменшувались без вірогідних відмінностей від нелікованих тварин. При цьому за динамікою СА та ША тромбоцитів препарат статистично поступався дії як Глюкваміну, так і Квертину, а за змінами ЧА – тільки Глюкваміну.

Вивчення індукованої колагеном агрегації тромбоцитів на тлі розвитку НН у тварин виявило вірогідне підвищення показників СА і ША тромбоцитів у 1,6 та 1,4 рази відповідно, а також зниження ЧА на 16 %. Це свідчить про підвищення чутливості тромбоцитів до основної речовини гломерулярних базальних мембран – колагену та вказує на пошкодження судинного ендотелію нирок [15], що корелює з результатами, викладеними вище.

При застосуванні Глюкваміну показники СА та ША знижувались у 1,4 та 1,2 рази відповідно, а рівень ЧА – підвищувався на 16 %. При порівнянні зі ступенем виразності дії референтних препаратів Глюквамін їх вірогідно перевершував за впливом на всі показники агрегації, що свідчить про його більш виражений позитивний вплив на чутливість тромбоцитів до де-струкції базальних мембран та судинного ендотелію.

Таблиця

### ВПЛИВ ГЛЮКВАМІНУ НА ПОКАЗНИКИ АГРЕГАНТНОГО СТАНУ КРОВІ У ЩУРІВ З НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Умови досліджу	Ступінь агрегації, %	Швидкість агрегації, %/хв	Час агрегації, хв
Індукція АДФ			
Інтактний контроль (n = 10)	35,5 ± 0,9	27,5 ± 0,9	6,05 ± 0,16
Контрольна патологія (n = 7)	59,7 ± 1,6* <sup>1</sup>	45,2 ± 1,2*	6,57 ± 0,18*
Глюквамін (n = 10)	40,3 ± 1,4*/**	32,7 ± 1,1*/**	6,13 ± 0,19
Квертин (n = 8)	47,4 ± 1,7*/**/**	35,9 ± 1,2*/**	6,26 ± 0,12
Леспефрил (n = 8)	56,8 ± 2,0*/**/**	44,4 ± 1,5*/**/**	6,72 ± 0,22*/**/**
Індукція колагеном			
Інтактний контроль (n = 10)	55,7 ± 1,7	47,0 ± 1,6	8,45 ± 0,24
Контрольна патологія (n = 7)	87,5 ± 2,4*	65,6 ± 1,7*	7,07 ± 0,20*
Глюквамін (n = 10)	63,3 ± 2,2*/**	53,1 ± 1,7*/**	8,21 ± 0,19**
Квертин (n = 8)	75,1 ± 2,7*/**/**	59,3 ± 2,0*/**/**	7,37 ± 0,22*/**/**
Леспефрил (n = 8)	78,6 ± 2,8*/**/**	61,9 ± 2,1*/**/**	7,16 ± 0,23*/**/**

Примітки: \* – відмінності вірогідні відносно інтактного контролю ( $p < 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні відносно контрольної патології ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували Глюквамін ( $p < 0,05$ ); n – кількість тварин після завершення експерименту.

Під впливом Квертину спостерігався менший вплив на параметри колаген-індукованої агрегації тромбоцитів, що проявлялось у вірогідному по відношенню до контрольної патології зниженні показників СА та ША на 17 % та 11 % відповідно (таблиця).

Леспефрил за умов розвитку НН вірогідний вплив чинив лише на СА тромбоцитів, який знижувався на 11 %, при цьому за впливом на інші показники спостерігалась лише тенденція до нормалізації (таблиця).

Таким чином, результати дослідження свідчать, що за умов розвитку у тварин з НН на тлі гломеруло-нефриту гіпер агрегації тромбоцитів Глюквамін достовірно знижує вміст у крові активованих форм тромбоцитів, тобто чинить певну антиагрегантну дію. Дана особливість фармакодинаміки Глюкваміну з урахуванням активності референс-препарату Квертин та літературних даних пояснюється наявністю у його складі кверцетину. Окрім того, Глюквамін знижує чутливість тромбоцитів до компонентів гломерулярних базальних мембран та судинного ендотелію при їх ушкодженні, що з урахуванням отриманих результа-

тів можна пояснити наявністю у його складі похідних глюкозаміну. Отже, компоненти Глюкваміну взаємно доповнюють фармакодинаміку один одного, що обумовлює позитивний вплив препарату на гемодинаміку та реологічні властивості крові за умов розвитку НН аутоімунного походження.

## ВИСНОВКИ

1. Дослідний препарат Глюквамін, що містить глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін та кверцетин, у щурів з нирковою недостатністю на тлі гломеруло-нефриту чинить виражену антиагрегантну дію, нормалізує гемодинаміку і реологічні властивості крові і при цьому за більшістю показників переважає дію препаратів порівняння Квертин та Леспефрил.
2. Препарат Глюквамін є перспективним для подальшого експериментального вивчення з метою підвищення ефективності лікування хворих на ХХН, в тому числі аутоімунного походження.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Скворцов, В. В. Клиническая нефрология : краткий курс / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко. – СПб. : СпецЛит, 2017. – 199 с.
2. Нефрология : нац. підруч. / за ред. Л. А. Пирого, Д. Д. Иванова. – Донецьк : Видавець Заславський, 2014. – 292 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. 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>
5. Шебеко, С. К. Дослідження впливу Глюкваміну на перебіг гломеруло-нефриту 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. 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. – 8-th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
9. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень : 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. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед-АО, 2008. – 292 с.
13. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию / В. И. Козловский, О. М. Ковтун, О. П. Сероухова и др. // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 79–91.
14. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.
15. Endothelium: molecular aspects of metabolic disorders / ed. A. B. Engin, A. Engin. – CRC Press, 2013. – 468 p.

## REFERENCES

1. Skvortcov, V. V., Tumarenko, A. V. (2017). *Klinicheskaia nefrologiia : kratkii kurs*. Sankt-Peterburg: SpetsLit, 199.
2. Pyroh, L. A., Ivanova, D. D. (eds). (2014). *Nefrologiia: natsionalnyi pidruchnyk*. Donetsk: Zaslavskiy, 292.
3. Shebeko, S. K. (2017). Comparative experimental study of nephroprotective properties of glucosamine derivatives in combination with quercetin. *Ukrains'kij biofarmaceutičnij žurnal*, 5(52), 40–44. <https://doi.org/10.24959/ubphj.17.139>
4. 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 biofarmaceutičnij žurnal*, 2(55), 56–60. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.170>
5. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Shalamai, A. S. (2017). *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, 6 (56), 66–71.
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 biofarmaceutičnij žurnal*, 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 eksperymentalnoho modeliuвання urazhennia nyrok dlia farmakologichnykh doslidzhen: metodychni rekomendatsii*. Kharkiv: NFAU, 48.
10. Shebeko, S. K. (2017). *Liky Ukrainy plus*, 4 (33), 26–29.
11. Stephanov, A. V. (2002). *Doklinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv*. Kiev: Avitcenna, 528.
12. Barkagan, Z. S., Momot, A. P. (2008). *Diagnostika i kontroliruemaiia terapiia narushenii gemostaza*. Moscow: Niudiamed-AO, 292.
13. Kozlovskii, V. I., Kovtun, O. M., Serouhova, O. P., Detkovskaia, I. N., Kozlovskii, I. V. (2013). *Vestnik VGMU*, 12 (4), 79–91.
14. Truhacheva, N. V. (2012). *Matematicheskaia statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniiah s primeneniem paketa Statistica*. Moscow: GEOTAR-Media, 379.
15. Engin, A. B., Engin, A. (eds). (2013). *Endothelium: molecular aspects of metabolic disorders*. CRC Press, 468.



**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>

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. K., 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. A., 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>

Shalamay A. S., 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>

Шаламай А. С., канд. хим. наук, заместитель директора по науке, ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ». E-mail: shalamay@bhfz.com.ua

Надійшла до редакції 16.08.2018 р.