

Рекомендована д. мед. н., професором С. Б. Поповим

УДК 547.814.5:547.455.623`233.1:616.611-002

<https://doi.org/10.24959/cphj.17.1445>

С. К. Шебеко

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМБІНАЦІЇ КВЕРЦЕТИНУ З ПОХІДНИМИ ГЛЮКОЗАМІНУ НА ПЕРЕБІГ МЕМБРАННОГО УРАЖЕННЯ НИРОК В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Пошук ефективних та доступних засобів лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) – важлива проблема сучасної медицини. Розвиток ХХН призводить до неминучої ниркової недостатності, інвалідизації хворих та втрати соціальної активності. На теперішній час в Україні більшість хворих на ХХН не може отримати спеціалізовану медичну допомогу.

Мета дослідження. Експериментальне дослідження впливу комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну на перебіг мембранозного ураження нирок у щурів.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на моделі доксорубіцинової нефропатії на 60 щурах. У тварин проводили дослідження сечі, визначали масовий коефіцієнт нирок, швидкість клубочкової фільтрації та вміст сечовини у крові.

Результати. У ході дослідження було показано, що під впливом дослідної комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну спостерігалось вірогідне зменшення рівня протеїнурії, масового коефіцієнту нирок, сечовини крові та збільшення показника ШКФ, що свідчить про нормалізацію функціонального стану нирок. При цьому за ступенем впливу дослідна комбінація перевершувала активність препаратів порівняння кверцетину та леспефрилу.

Висновки. Дослідна комбінація кверцетину з похідними глюкозаміну за умов розвитку доксорубіцинової нефропатії у щурів чинить виражену нефропротекторну дію та є перспективним засобом корекції хронічної хвороби нирок.

Ключові слова: кверцетин; глюкозаміну гідрохлорид; N-ацетилглюкозамін; доксорубіцинова нефропатія

S. K. Shebeko

National University of Pharmacy

The study of the effect of the combination of quercetin and glucosamine derivatives on the course of the membranous kidney damage in the experiment

The search for effective and affordable drugs for the treatment of chronic kidney disease (CKD) is an important problem in modern medicine. Development of CKD leads to imminent renal failure, disability of patients and the loss of social activity. Today most patients with CKD do not have the opportunity to receive the specialized medical care in Ukraine.

Aim. To study experimentally the effect of the combination of quercetin and glucosamine derivatives on the course of the membranous kidney damage in rats.

Materials and methods. The studies were performed on the model of doxorubicin nephropathy in 60 rats. In animals the urine was studied; the kidney mass ratio, the glomerular filtration rate and the urea blood level were determined.

Results. In the course of the study it was shown that under the effect of the combination of quercetin and glucosamine derivatives studied there was a significant decrease of the level of proteinuria, the kidney mass ratio, blood urea and an increase of the GFR index. It indicates normalization of the functional state of the kidneys. At the same time, by the degree of its effect the combination was superior to the activity of the reference drugs – quercetin and lespefril.

Conclusions. The combination of quercetin with glucosamine derivatives studied under the conditions of the doxorubicin nephropathy development in rats has a pronounced nephroprotective effect and is a promising drug for correction of chronic kidney disease.

Key words: quercetin; glucosamine hydrochloride; N-acetylglucosamine; doxorubicin nephropathy

С. К. Шебеко

Национальный фармацевтический университет

Изучение влияния комбинации кверцетина с производными глюкозамина на течение мембранозного поражения почек в эксперименте

Поиск эффективных и доступных средств лечения хронической болезни почек (ХБП) – важная проблема современной медицины. Развитие ХБП приводит к неминуемой почечной недостаточности, инвалидизации больных и потере социальной активности. На сегодняшний день в Украине большинство больных ХБП не имеют возможности получить специализированную медицинскую помощь.

Цель исследования. Экспериментальное изучение влияния комбинации кверцетина с производными глюкозамина на течение мембранозного поражения почек у крыс.

Матеріали і методи. Исследования проведены на модели доксорубициновой нефропатии на 60 крысах. У животных проводили изучение мочи, определяли массовый коэффициент почек, скорость клубочковой фильтрации и содержание мочевины в крови.

Результаты. В ходе исследования было показано, что под влиянием исследуемой комбинации кверцетина с производными глюкозамина наблюдалось достоверное уменьшение уровня протеинурии, массового коэффициента почек, мочевины крови и увеличение показателя СКФ, что свидетельствует о нормализации функционального состояния почек. При этом по степени влияния исследуемая комбинация превосходила активность препаратов сравнения кверцетина и леспефрила.

Выводы. Исследуемая комбинация кверцетина с производными глюкозамина в условиях развития доксорубициновой нефропатии у крыс оказывает выраженное нефропротекторное действие и является перспективным средством коррекции хронической болезни почек.

Ключевые слова: кверцетин; глюкозамина гидрохлорид; N-ацетилглюкозамин; доксорубициновая нефропатия

Хронічна хвороба нирок (ХХН) посідає особливе місце серед захворювань сечовидільної системи. На теперішній час вона є однією з найбільш соціально значимих патологій у вітчизняній системі охорони здоров'я. Так, в Україні налічується біля 500 тис. хворих на ХХН, більшість з яких взагалі не може отримати відповідну медичну допомогу [1]. Згідно з даними світової статистики поширеність ХХН становить 10–16 % від загальної чисельності населення і сягає 30 % в осіб похилого віку [2]. Перебіг ХХН призводить до неминучого розвитку важких ускладнень, таких як хронічна ниркова недостатність, в результаті чого пацієнти швидко піддаються інвалідизації і втрачають соціальну активність [3]. У зв'язку з цим пошук ефективних засобів для оптимізації лікування хворих на ХХН та розширення арсеналу ефективних, комплексно діючих нефропротекторів є актуальною задачею сучасної експериментальної та клінічної фармакології.

Перспективним шляхом вирішення даної проблеми може бути створення комбінованих препаратів на основі мембранопротекторів та антиоксидантів природного походження, серед властивостей яких є нефропротекторний вплив з різними механізмами дії. Серед речовин, потенційно придатних для цієї мети, можна відзначити деякі похідні аміноцукру глюкозаміну, який володіє нефропротекторною та гіпоазотемічною дією, що було доведено в експериментальних дослідженнях на моделях аутоімунного гломерулонефриту [4] та ниркової недостатності [5]. Також перспективними засобами у цьому плані є флавоноїди, зокрема кверцетин, що проявив позитивний вплив на перебіг уражень нирок в експерименті [6, 7].

У попередніх експериментальних дослідженнях нами було доведено, що при комбінуванні похідних глюкозаміну з кверцетином виразно підвищується нефропротекторна активність на тлі мембранозного ураження нирок у щурів. При цьому найбільш перспективною за нефропротекторними властивостями є комбінація із співвідношенням фракції аміноцукрів та флавоноїдів 3 : 1 [8].

У зв'язку з цим науковий інтерес представляє поглиблене дослідження ефективності ком-

бінації, що містить похідні глюкозаміну (глюкозаміну гідрохлорид і N-ацетилглюкозамін) та кверцетин, при мембранозних ураженнях нирок у порівнянні з відомими засобами нефропротекторної та гіпоазотемічної дії.

Мета роботи: експериментальне дослідження впливу комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну на перебіг мембранозного ураження нирок у щурів.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження виконано на 60 білих нелінійних щурах масою 180-200 г, які утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію при вільному доступі до питної води, постійній вологості та температурному режимі [9]. Усі дослідження 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 [10].

Мембранозну нефропатію у щурів відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину доксорубіцину (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) в дозі 10 мг/кг [11].

Усі тварини були розділені на 6 експериментальних груп по 10 щурів наступним чином:

- інтактний контроль;
- контрольна патологія;
- щури з нефропатією, які отримували комбінацію глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну та кверцетину у співвідношенні 3 : 3 : 2 у вигляді дієтичної добавки «Глюкзамін» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 81,9 мг/кг (ЕД₅₀ за протизапальною активністю [12], умовно-ефективна доза за кардіопротекторною дією [13]);
- щури з нефропатією, які отримували комбінацію аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну у співвідношенні 1 : 1 у еквівалентній дозі 61,4 мг/кг;
- щури з нефропатією, які отримували кверцетин у вигляді препарату «Квертин» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) в еквівалентній дозі 20,5 мг/кг;

- щури з нефропатією, які отримували референс-препарат «Леспефрил» (ПАТ «Лубнифарм», Україна) у дозі 2,2 мг/кг (середня терапевтична доза для людини, перерахована за константами біологічної активності [14]).

Тест-зразки усіх засобів вводились внутрішньошлунково щоденно впродовж трьох тижнів у вигляді розчинів або суспензій, виготовлених на фізіологічному розчині. Щури контрольних груп отримували фізіологічний розчин у еквівалентній кількості.

Функціональний стан нирок щурів оцінювали через два та три тижні після відтворення патології. У тварин визначали спонтанний добовий діурез за допомогою індивідуальних метаболічних кліток, після чого їх виводили з досліду та отримували кров для біохімічних досліджень. Нирки тварин вилучали, піддавали макроскопічному аналізу, зважували та за правою ниркою розраховували масовий коефіцієнт нирок (МКН) стандартним методом. У зібраній сечі визначали вміст білка (нефелометричним методом по реакції з сульфосаліциловою кислотою) [15, 16]. Далі за допомогою біохімічних наборів «DiaSys» («DiaSys Diagnostic Systems GmbH» (Німеччина) із використанням автоматичного біохімічного аналізатора «Express Plus» («Bayer Diagnostics», Німеччина) визначали вміст сечовини у крові (діацетилмонооксимним методом), вміст креатиніну у крові і сечі (за реакцією Яффе) [15], після чого розраховували показник швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендogenous креатиніну [16]:

$$C_{cr} = U_{cr} \times V / P_{cr},$$

де: C_{cr} – кліренс креатиніну;

U_{cr} – концентрація креатиніну в сечі;

P_{cr} – концентрація креатиніну в плазмі крові;

V – добова кількість сечі.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм «STATISTICA 10.0», використовуючи t-критерій Стьюдента для порівняння незалежних вибірок при рівні вірогідності $p < 0,05$ [17].

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень свідчать про те, що вже через два тижні після введення доксорубіцину у щурів групи контрольної патології виникала картина мембранозного ураження нирок, яка ще через тиждень набувала розгорнутого характеру (табл.). Про це свідчило вірогідне підвищення відносно інтактних тварин станом на 21 добу досліду показника МКН (до 0,4 %), що говорить про розвиток у нирках запально-деструктивних процесів, збільшення протеїнурії (до 59 мг/добу), що свідчить про ураження ниркового фільтра, зниження ШКФ у

2,6 рази та підвищення вмісту сечовини крові у 2,4 рази, що, в свою чергу, є ознакою приєднання ниркової недостатності (табл.).

Під впливом дослідної комбінації Глюквамін у дозі 81,9 мг/кг спостерігалась виразна нефропротекторна дія. Станом на 14 добу експерименту практично не відбувалось росту протеїнурії, її значення (3,2 мг/добу) знаходилось у межах фізіологічної норми для щурів, також як і показника МКН (0,32 %). Це говорить про практичну відсутність ушкоджень ниркового фільтра та проявів запально-деструктивних процесів у нирках. Також суттєвих змін не спостерігалось у значеннях показників ШКФ та сечовини крові, які знаходились на інтактному рівні, що свідчить про відсутність проявів ниркової недостатності у щурів даної групи (табл.).

Подібна картина зберігалась і через три тижні спостережень, за виключенням того, що у тварин було зафіксовано збільшення протеїнурії, значення якої було вірогідно менше, ніж у групі контрольної патології у 3,5 рази. Інші досліджені показники були на рівні інтактного контролю. Особливу увагу слід приділити значенню показника ШКФ, який під впливом Глюкваміну склав 415 мл/добу, що є невірогідно більшим, ніж у інтактній групі. Даний результат дозволяє зробити висновок, що за умов мембранозного ураження нирок Глюквамін чинить виражений стимулюючий вплив на процеси гломерулярної фільтрації. Це позитивно характеризує дослідну комбінацію як засіб нефропротекторної дії, а також є перевагою при порівнянні з референтними об'єктами.

Дещо менший рівень активності було виявлено при застосуванні для лікування щурів з нефропатією комбінації аміноцукрів – глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну. Так, станом на 21 добу досліду під її впливом показники МКН та ШКФ досягли інтактного рівня (0,33 % та 369 мл/добу відповідно), показник протеїнурії вірогідно зменшився у 2,4 рази (до 25,3 мг/добу), а сечовини крові – у 1,8 рази (до 5,8 ммоль/л) (табл.). При цьому даний об'єкт статистично поступився Глюкваміну за впливом на рівень білка у сечі тварин.

Під впливом препарату порівняння Квертину не спостерігалось виразних позитивних змін у функціональному стані нирок щурів з нефропатією. Через три тижні після відтворення патології Квертин лише зменшував протеїнурію в 1,7 рази (до 35 мг/добу) та збільшував рівень ШКФ у 1,8 рази (до 281 мл/добу) і при цьому за всіма показниками статистично поступався Глюкваміну (табл.).

На відміну від Квертину значно більший рівень активності спостерігався при застосуванні референс-препарату Леспефрину, який є ві-

Таблиця

Вплив дослідної комбінації Глюкзамін на перебіг доксорубіцинової нефропатії у щурів (M±m, n=10)

Умови досліджу	Термін досліджу, доба	Протеїнурія, мг/добу	МКН, %	ШКФ, мл/добу	Сечовина крові, ммоль/л
Інтактний контроль	-	1,1±0,1	0,30±0,01	398±18	4,4±0,2
Контрольна патологія	14	20,2±1,8 ¹	0,37±0,01 ¹	252±30 ¹	7,3±0,7 ¹
	21	59,0±6,8 ¹	0,40±0,02 ¹	153±11 ¹	10,5±0,8 ¹
Глюкзамін	14	3,2±0,3 ^{1,2}	0,32±0,01 ²	383±12 ²	5,3±0,5 ²
	21	17,0±2,1 ^{1,2}	0,31±0,01 ²	415±40 ²	4,9±0,3 ²
Комбінація аміноцукрів	14	5,2±0,3 ^{1,2,3}	0,32±0,01 ²	324±18 ^{1,3}	6,1±0,5 ¹
	21	25,3±1,8 ^{1,2,3}	0,33±0,01 ²	369±22 ²	5,8±0,4 ^{1,2}
Квертин	14	11,1±1,1 ^{1,2,3}	0,36±0,01 ^{1,3}	245±18 ^{1,3}	6,8±0,5 ¹
	21	35,4±2,2 ^{1,2,3}	0,37±0,01 ^{1,3}	281±13 ^{1,2,3}	8,7±0,9 ^{1,3}
Леспефрил	14	14,8±1,4 ^{1,2,3}	0,35±0,01 ¹	297±33 ^{1,3}	5,8±0,4 ¹
	21	28,3±2,7 ^{1,2,3}	0,35±0,01 ^{1,2,3}	303±24 ^{1,2,3}	6,0±0,5 ^{1,2}

Примітки:

1)¹ – відмінності вірогідні відносно інтактного контролю, $p < 0,05$;

2)² – відмінності вірогідні відносно контрольної патології, $p < 0,05$;

3)³ – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували комбінацію Глюкзамін, $p < 0,05$;

4) n – кількість тварин у групі.

домим засобом гіпоазотемічної та діуретичної дії. Під його впливом на 21 добу досліджу рівень протеїнурії у щурів знижувався у 2,1 рази, МКН сягав 0,35 %, показник ШКФ підвищувався до 303 мл/добу, а вміст сечовини у крові досягав значення 6,0 ммоль/л, що відповідає інтактному рівню (табл.). При цьому Леспефрил вірогідно поступився Глюкзаміну за впливом на всі показники окрім сечовини крові, що позитивно характеризує дослідну комбінацію.

Таким чином, результати проведених досліджень показали, що за умов розвитку у щурів ураження нирок, викликаного введенням доксорубіцину, дослідна комбінація Глюкзамін знижує прояви у нирках запально-деструктивних процесів, покращує їх функціональний стан, нормалізує процеси азотистого обміну та чинить

загальний позитивний вплив на перебіг мембранозної нефропатії і при цьому не поступається, а за більшістю показників навіть переважає відомий гіпоазотемічний препарат Леспефрил.

ВИСНОВКИ

1. Дослідний комбінований засіб Глюкзамін, що містить глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін та кверцетин у співвідношенні 3 : 3 : 2, у щурів з доксорубіциновою нефропатією чинить виражену нефропротекторну та гіпоазотемічну дію і при цьому не поступається, а за деякими показниками переважає дію своїх монокомпонентів, а також препарату порівняння Леспефриту.

2. Доцільним є подальше експериментальне вивчення Глюкзаміну як перспективного засобу для лікування хронічної хвороби нирок.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Доступність лікування методом гемодіалізу в Україні хворих на ХХН V (2006–2015 рр.) / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк та ін. // Укр. журн. нефрол. та діалізу. – 2017. – № 1 (53). – С. 3–12.
2. Нефрологія : національний підручник / за ред. Л. А. Пирога, Д. Д. Іванова. – Донецьк : Видавець Заславський, 2014. – 292 с.
3. Скворцов, В. В. Клиническая нефрология : краткий курс / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко. – С-Пб. : СпецЛит, 2017. – 199 с.
4. Шебеко, С. К. Дослідження фармакологічних властивостей деяких похідних глюкозаміну в умовах розвитку експериментального аутоімунного гломерулонефриту / С. К. Шебеко, І. А. Зупанець // Клінічна фармація. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 31–35.
5. Зупанець, І. А. Вплив глюкозаміну гідрохлориду та його комбінації з диклофенаком натрію на перебіг хронічної ниркової недостатності в експерименті / І. А. Зупанець, С. К. Шебеко // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 67–71.
6. Зупанець, І. А. Експериментальне вивчення фармакологічних властивостей парентеральної форми кверцетину в умовах розвитку хронічної ниркової недостатності / І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, Д. С. Харченко // Вісник фармації. – 2009. – № 2 (58). – С. 75–78.

7. Kharchenko, D. S. The research of quercetin parenteral form influence on the course of experimental glomerulonephritis / D. S. Kharchenko // *Drug Information J.* – 2009. – Vol. 2, Issue 43. – P. 228–229.
8. Шебеко, С. К. Порівняльне експериментальне дослідження нефропротекторних властивостей похідних глюкозаміну у комбінації з кверцетином / С. К. Шебеко // *Укр. біофармацевтичний журн.* – 2017. – № 5 (52). – С. 40–44.
9. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
11. 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.
12. Зупанець, К. О. Дослідження токсичних та протизапальних властивостей композицій на основі аміноцукрів – похідних глюкозаміну та флавоноїду кверцетину / К. О. Зупанець, С. Б. Попов, І. А. Отришко // *Клінічна фармація.* – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 50–53.
13. Вплив комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну на перебіг доксорубцинової кардіопатії у щурів / А. Ель Аараж, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отришко // *Клінічна фармація.* – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 24–27.
14. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – Киев : Авиценна, 2002. – 528 с.
15. Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство : в 2-х т. – Т. 1 / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
16. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышникова. – 4-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2011. – 752 с.
17. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

References

1. Kolesnyk, M. O., Saidakova, N. O., Kozliuk, N. I. et al. (2017). *Ukrainskyi zhurnal nefrologii ta dializu*, 1 (53), 3–12.
2. Pyrih, L. A., Ivanov, D. D. (2014). *Nefrologiia*. Donetsk: Vydavets Zaslavskyi, 292.
3. Skvortsov, V. V., Tumarenko, A. V. (2017). *Klinicheskaiia nefrologiia*. Sankt-Peterburg: SpetsLit, 199.
4. Shebeko, S. K., Zupanets, I. A. (2006). *Klinichna farmatsiia – Clinical Pharmacy*, 10 (2), 31–35.
5. Zupanets, I. A., Shebeko, S. K. (2007). *Medychna khimiia*, 9 (1), 67–71.
6. Zupanets, I. A., Shebeko, S. K., Kharchenko, D. S. (2009). *Visnyk farmatsii – News of Pharmacy*, 2, 75–78.
7. Kharchenko, D. S. (2009). The research of quercetin parenteral form influence on the course of experimental glomerulonephritis. *Drug Information Journal*, 2 (43), 228–229.
8. Shebeko, S. K. (2017). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal – Ukrainian biopharmaceutical journal*, 5, 40–44.
9. *Guide for the care and use of laboratory animals*, 8th edition. (2011). Washington: The National Academies Press, 246.
10. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe* (1986). Strasbourg, 52.
11. Shtryhol, S. Yu., Lisoviy V. M., Zupanets I. A. et al. (2009). *Metody eksperymentalnoho modeliuвання urazhennia nyrok dlia farmakologichnykh doslidzhen*. Kharkiv: NUPh, 48.
12. Zupanets, K. O., Popov S. B., Otrishko, I. A. (2009). *Klinichna farmatsiia – Clinical Pharmacy*, 13 (4), 50–53.
13. El Aarazh, A., Zupanets, I. A., Shebeko, S. K., Otrishko, I. A. (2012). *Klinichna farmatsiia – Clinical Pharmacy*, 16 (3), 24–27.
14. Stefanov, A. V. (2002). *Doklinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv*. Kiev: Avitcenna, 528.
15. Dolgov, V. V., Menshikov V. V. (2012). *Klinicheskaiia laboratornaia diagnostika*. Moscow: GEOTAR–Media, 928.
16. Kamyshnikov, V. S. (2011). *Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniia*. Moscow: MEDpress–inform, 752.
17. Trukhacheva, N. V. (2012). *Matematicheskaiia statistika v mediko–biologicheskikh issledovaniiaakh s primeneniem paketa Statistica*. Moscow: GEOTAR–Media, 379.

Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах

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

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

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

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