

Рекомендована д. мед. н., професором І. А. Зупанцем

УДК 615.916:546.766:616.155.18]:616.379-008.64

<https://doi.org/10.24959/cphj.17.1438>

К. В. Садогурська, Р. Б. Косуба, В. Г. Зеленюк

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

ВПЛИВ НАНОХРОМУ ЦИТРАТУ НА ОСМОТИЧНУ РЕЗИСТЕНТНІСТЬ МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ КРОВІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Цукровий діабет (ЦД) – серйозна медико-соціальна проблема, оскільки характеризується значним поширенням у світі та сталою тенденцією до збільшення кількості хворих.

Мета роботи – дослідити вплив нанохрому цитрату на осмотичну резистентність мембран еритроцитів крові тварин при цукровому діабеті.

Матеріали та методи. Робота виконана на 18-міс. лабораторних щурах-самцях. Цукровий діабет викликали дексаметазоном (0,125 мг/кг, п/шк, 14 діб). Нанохрому цитрат (НХЦ) вводили в шлунок (0,01 мг/кг, 14 діб). Проникність еритроцитарних мембран (осмотична стійкість еритроцитів) визначали за стійкістю еритроцитів до суміші ізотонічних розчинів сечовини і натрію хлориду з їх різним об'ємним вмістом. Ступінь осмотичного гемолізу (%) вимірювали фотоколориметрично по відношенню до оптичної щільності еталонного розчину сечовини. Осмотичну резистентність мембран еритроцитів (ОРМЕ) – (% гемолізованих клітин) порівнювали з аналогічним показником у контрольних інтактних тварин. Рівень глюкози крові визначали за допомогою глюкометра.

Результати. У тварин з експериментальним ЦД поряд зі збільшенням рівня глюкози в крові до $14,2 \pm 0,4$ ммоль/л відсоток гемолізованих еритроцитів порівняно з контролем зріс у 8,2-2,3 рази відповідно до збільшення концентрації сечовини в розчині. Підвищення проникності еритроцитарних мембран, що призвело до зниження осмотичної стійкості еритроцитів та їх гемолізу, свідчить про активацію ПОЛ і зниження активності систем антиоксидантного захисту у тварин з ЦД. Уведення НХЦ при ЦД зменшило вміст глюкози в крові до $6,6 \pm 0,4$ ммоль/л і значно підвищило ОРМЕ, що свідчить про наявність у НХЦ мембранопротекторних властивостей.

Висновки. При експериментальному (дексаметазоновому) ЦД знижується осмотична резистентність мембран еритроцитів, активуються деструктивні процеси, що призводить до їх прискореного руйнування. НХЦ зменшує рівень глюкози в крові тварин з ЦД і підвищує осмотичну резистентність мембран еритроцитів.

Ключові слова: мембрани еритроцитів; нанохрому цитрат; експериментальний цукровий діабет

К. V. Sadogurska, R. B. Kosuba, V. G. Zeleniuk

Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovina State Medical University”

The effect of nanochromium citrate on the osmotic resistance of erythrocyte membranes in rats with the experimental diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) is a serious medical and social problem because of its wide spread in the world and a steady tendency to increase the number of patients.

Aim. To study the effect of nanochromium citrate on osmotic resistance of erythrocyte membranes of animals with diabetes mellitus.

Materials and methods. The study was performed on 18-month laboratory male rats. Diabetes mellitus was caused by dexamethasone (0.125 mg/kg, subcutaneously during 14 days). Nanochromium citrate (NCC) was introduced into the stomach (0.01 mg/kg during 14 days). Permeability of erythrocyte membranes (the erythrocyte osmotic stability) was detected by the erythrocyte resistance in the mixture of isotonic solutions of urea and sodium chloride with their different volumetric composition. The osmotic hemolysis degree (%) was measured by photocolometry in relation to the optic density of the standard urea solution. The erythrocyte membrane osmotic resistance (EMOR) – (% of hemolyzed cells) was compared with the similar index in the control intact animals. The glucose level in the blood was measured by a glucometer.

Results. In animals with the experimental DM in addition to the elevated glucose level in the blood to 14.2 ± 0.4 mmol/L the percentage of hemolyzed erythrocytes increased by 8.2-2.3 times compared to the control according to the increased concentration of urea in the solution. The increased permeability of erythrocyte membranes resulting in the reduced osmotic resistance of erythrocytes and their hemolysis is indicative of lipid peroxide oxidation (LPO) activation and decrease in activity of the antioxidant defense system in animals with DM. Introduction of NCC in DM reduced the glucose level in the blood to 6.6 ± 0.4 mmol/L and increased EMOR considerably, and it indicates the presence of NCC membrane-protective properties.

Conclusions. In case of the experimental (dexamethasone) DM the erythrocyte membrane osmotic resistance decreases, destructive processes are activated, resulting in their accelerated destruction. NCC decreases the glucose level in the blood of animals with DM and increases osmotic resistance of erythrocyte membranes.

Key words: erythrocyte membranes; nanochromium citrate; experimental diabetes mellitus

Е. В. Садогурская, Р. Б. Косуба, В. Г. Зеленюк

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

Влияние нанохрома цитрата на осмотическую резистентность мембран эритроцитов крови крыс с экспериментальным сахарным диабетом

Сахарный диабет (СД) – серьезная медико-социальная проблема, поскольку характеризуется широким распространением в мире и постоянной тенденцией к увеличению количества больных.

Цель работы. Изучить влияние нанохрома цитрата на осмотическую резистентность мембран эритроцитов у животных с сахарным диабетом.

Материалы и методы. Работа выполнена на 18-месячных лабораторных крысах-самцах. СД вызывали дексаметазоном (0,125 мг/кг, п/к, 14 суток). Нанохрома цитрат (НХЦ) вводили в желудок (0,01 мг/кг, 14 суток). Проницаемость эритроцитарных мембран (осмотическая стойкость эритроцитов) определяли по стойкости эритроцитов в смеси изотонических растворов мочевины и натрия хлорида в их разном объемном содержании. Степень осмотического гемолиза эритроцитов (%) определяли фотоколориметрически по отношению к оптической плотности эталонного раствора мочевины. Осмотическую резистентность мембран эритроцитов (ОРМЭ) – (% гемолизированных клеток) сравнивали с аналогичным показателем у контрольных (интактных) животных. Уровень глюкозы в крови определяли глюкометром.

Результаты. У животных с экспериментальным (дексаметазоновым) СД наряду с увеличением содержания глюкозы в крови до $14,2 \pm 0,4$ ммоль/л процент гемолизированных эритроцитов по сравнению с контролем увеличился в 8,2-2,3 раза пропорционально увеличению концентрации мочевины в растворе. Увеличение у животных с СД проницаемости эритроцитарных мембран, которое вызывало снижение осмотической стойкости эритроцитов и их гемолиз, свидетельствует об активации ПОЛ и снижении активности систем антиоксидантной защиты. Введение НХЦ при СД уменьшило содержание глюкозы в крови до $6,6 \pm 0,4$ ммоль/л и существенно повысило ОРМЭ, что свидетельствует о наличии у НХЦ мембранопротекторных свойств.

Выводы. При экспериментальном (дексаметазоновом) СД понижается осмотическая резистентность мембран эритроцитов, активируются деструктивные процессы, что ускоряет их гемолиз. НХЦ уменьшает уровень глюкозы в крови животных с СД и повышает осмотическую резистентность мембран эритроцитов.

Ключевые слова: мембраны эритроцитов; нанохрома цитрат; экспериментальный сахарный диабет

Цукровий діабет (ЦД) – серйозна медико-соціальна проблема, оскільки характеризується значним поширенням у світі та сталою тенденцією до збільшення кількості хворих. За даними ВООЗ частота ЦД коливається від 1,5 до 4 %, значно зростаючи у розвинутих країнах світу. В Україні число хворих на ЦД подвоюється кожні 12-15 років [1]. Незважаючи на значний масив наукових досліджень, пошук нових форм і методів профілактики та лікування ЦД потребує детальнішого вивчення механізмів розвитку цієї недуги [2, 3].

Оскільки хром як мікроелемент бере участь у регуляції продукції та метаболізмі інсуліну, відіграє важливу роль у вуглеводному, ліпідному, білковому обміні [4], інтерес учених привернула органічна сполука хрому – нанохрому цитрат (НХЦ), отримана в державному НДІ нанобіотехнологій і ресурсозбереження (м. Київ) [5]. З даних літератури відомо, що ця сполука в організмі тварин збільшує вміст відновленого глутатіону та активність ферментів глутатіонової системи антиоксидантного захисту (глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза), що свідчить про її антиоксидантний ефект [6]. Результати цих досліджень можуть опосередковано свідчити про наявність у НХЦ мембранопротекторної дії.

Загальновідомо, що при ЦД на тлі хронічної гіперглікемії, яка супроводжується підвищенням автоокиснення глюкози, збільшується кількість вільних радикалів, виникає оксидативний та метаболічний стрес, що негативно познача-

ється на морфофункціональному стані клітинних мембран [2, 7]. Зміни в структурі і функціях біомембран розглядаються як одна з основних універсальних ланок у патогенезі різних захворювань. Як клітинну модель для досліджень на клітинному рівні використовують еритроцити, мембранна організація яких аналогічна мембранам інших клітин. Інтегральним показником мембранних процесів є осмотична резистентність мембран еритроцитів [8]. Дані про зміни проникності еритроцитів можуть з певною мірою вірогідності розглядатися як показник загальної клітинної проникності і стану організму в цілому [9, 10].

Метою роботи стало дослідження впливу нанохрому цитрату на осмотичну резистентність мембран еритроцитів периферійної крові у тварин з експериментальним цукровим діабетом.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведені на білих безпородних 18-місячних щурах-самцях масою 220 – 250 г, яким забезпечували вільний доступ до їжі та води і перебування у стандартних умовах віварію. Утримання тварин та всі маніпуляції проводились згідно з національними «Загальними етичними принципами проведення експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), що узгоджується з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які

Таблиця

Вплив нанохрому цитрату (0,01 мг/кг, 14 діб) на осмотичну резистентність мембран еритроцитів (%) у щурів, (M ± m; n = 6)

Умови досліджу	Розчини – сечовина/натрію хлорид (мл)					
	40/60	45/55	50/50	55/45	60/40	65/35
	1	2	3	4	5	6
Ступінь гемолізу еритроцитів (%)						
Контроль (інтактні тварини)	2,35±0,10	3,55±0,11	13,11±0,37	36,44±0,39	66,25±1,08	87,64±1,11
Нанохрому цитрат	4,24±0,36*	5,84±0,47*	16,48±0,36*	37,06±0,16	69,47±0,31	88,19±0,29

Примітка:* – різниця показників вірогідна порівняно з контролем (p<0,05); 1-6 – нумерація пробірок.

використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Тварини були поділені на 4 групи по 6 особин у кожній. До I контрольної групи ввійшли інтактні щури, до II – тварини, яким щоденно впродовж 14 діб у шлунок вводили НХЦ в умовно терапевтичній гіпоглікемічній дозі (0,01 мг/кг) [11]. У тварин III і IV групи моделювали ЦД підшкірним введенням дексаметазону (KRKA, Словенія) в дозі 0,125 мг/кг маси тіла впродовж 14 діб [12], контролюючи при цьому вміст глюкози в крові глюкометром (Accu-Chek ActiveNew, Німеччина). Щурам IV групи – поєднано з дексаметазоном вводили НХЦ у дозі 0,01 мг/кг впродовж 14 діб. На 15 добу тварин під легкою ефірною анестезією виводили з дослідження одномоментною декапітацією. Забір крові для досліджень здійснювали з додаванням 1-2 крапель гепарину. Після центрифугування відбирали еритроцити, триразово відмивали охолодженим ізотонічним розчином натрію хлориду.

З біохімічних методів дослідження функції мембран найбільшого поширення набули ті, що пов'язані з виявленням гемолізу еритроцитів під впливом різних літичних агентів. Серед них використовують різні методи осмотичної резистентності мембран еритроцитів (ОРМЕ): у середовищі з низькими концентраціями натрію хлориду; осмотичний гемоліз еритроцитів під впливом різних концентрацій сечовини при збереженні сталої осмолярності розчину; кислотний, спонтанний гемоліз; метод сорбційної здатності еритроцитів [9]. Ми вивчали ОРМЕ за допомогою методу сечовинного гемолізу еритроцитів [8]. Принцип методу базується на виявленні відмінностей осмотичної стійкості еритроцитів залежно від різного об'ємного вмісту ізотонічних розчинів сечовини (0,3 моль/л) і натрію хлориду (0,15 моль/л) в суміші. Готували серію розведень у порядку збільшення концентрації сечовини (табл.). У 7 центрифужних пробірок наливали по 5 мл суміші розчинів сечовини різної концентрації, додавали по 0,1 мл еритроцитів, перемішували, центрифугували впродовж 10 хв

при 1500 об/хв у центрифугу ОПН-3. Оптичну густину центрифугату по відношенню до дистильованої води вимірювали фотоколориметрично при зеленому світлофільтрі (540 нм). Розрахунок результатів виражали у відсотках, приймаючи абсорбцію вмістимого 7 пробірки (вихідний розчин сечовини) за 100 % гемоліз. Ступінь гемолізу (%) у кожній пробірці розраховували по відношенню до оптичної щільності еталону (вмістимого 7 пробірки).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програм «Excel-7» та параметричних методів статистики з визначенням t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при p<0,05.

Результати та їх обговорення

Динаміку змін осмотичної резистентності еритроцитів у контрольних і дослідних тварин у залежності від концентрації чинника гемолізу (сечовини) наведено в таблиці. Осмотичний гемоліз еритроцитів відбувається завдяки тому, що молекули сечовини за градієнтом концентрації проникають крізь пори мембрани в середину клітини, притягають за собою молекули води, створюють у клітині підвищений осмотичний тиск, що й призводить до гемолізу еритроцитів. Оскільки пори мембран еритроцитів більш проникні для невеликих молекул води, ніж для молекул сечовини, тест осмотичної резистентності є досить чутливим. Ця методика дозволяє оцінювати не тільки мінімальну та максимальну осмотичну резистентність клітин, а й динаміку гемолізу в залежності від концентрації сечовини в розчині.

У контрольних (інтактних) тварин ОРМЕ зменшується пропорційно збільшенню концентрації сечовини в розчині. Спершу гемолізуються еритроцити зі зниженою стійкістю (старі), а в подальшому й еритроцити молоді з підвищеною стійкістю (див. табл., пробірки 1-6).

Порівняльний аналіз отриманих даних засвідчив, що порівняно з контролем відсоток гемолізованих еритроцитів у тварин, яким вводили

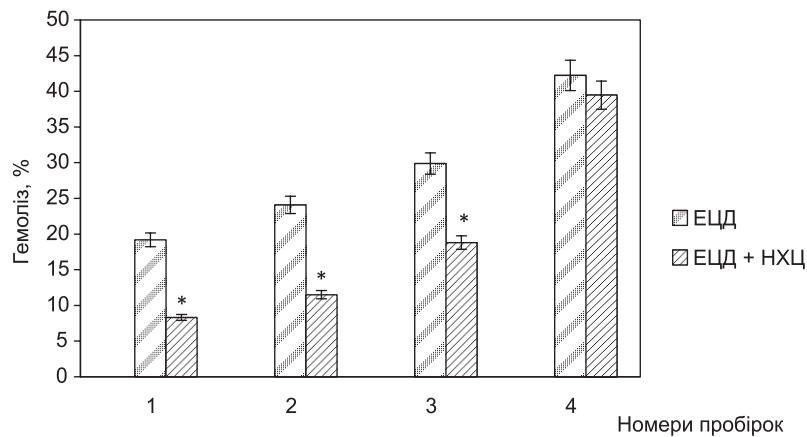


Рис. Вплив нанохрому цитрату на осмотичну резистентність мембран еритроцитів у щурів з експериментальним цукровим діабетом (ЕЦД)
Примітка: * – різниця показників вірогідна порівняно з ЕЦД ($p < 0,05$); 1-4 номери пробірок (у порядку зростання концентрації сечовини).

НХЦ, виявився у 1,8 рази вищим у середовищі з низьким вмістом сечовини (пробірка 1). Ймовірно, під впливом НХЦ відбулося прискорене старіння еритроцитів зі збільшенням мембрано-деструктивних процесів у них. При зростанні в середовищі концентрації сечовини (пробірки 2, 3) різниця в ОРМЕ порівняно з контролем поступово зменшується, а починаючи з 4 пробірки, де концентрація сечовини ще вища, відсоток гемолізованих еритроцитів не відрізняється від показника у контрольних тварин (табл.).

У тварин з експериментальним ЦД, у яких вміст глюкози в крові зріс до $14,2 \pm 0,4$ ммоль/л, ОРМЕ виявилася значно нижчою, ніж у попередніх групах тварин. Відсоток гемолізованих еритроцитів перевищив показники контрольних тварин відповідно в 8,2-2,3 рази ($p < 0,05$), особливо в пробірках з низьким вмістом сечовини. Підвищення проникності еритроцитарних мембран призводить до зниження осмотичної стійкості еритроцитів та їх гемолізу і свідчить про активацію вільнорадикального окиснення ліпідів та зниження активності систем антиоксидантного захисту в організмі тварин [8]. Крім того, при ЦД зниження стійкості еритроцитів до осмотичного гемолізу може відбуватися і за рахунок зростання кількості менш стійких (старих) еритроцитів, у яких наростають мембрано-деструктивні процеси [2]. З іншого боку, гіперглікемія, яка спостерігається при ЦД, за умов інтенсифікації поліолового шляху розпаду глюкози, як відомо [7], призводить до накопичення в клі-

тинах осмотично активних метаболітів – сорбітолу та фруктози, що також сприяє набряку та зниженню осмотичної стійкості еритроцитів, підвищуючи показник гемолізу.

Введення тваринам з ЦД НХЦ призвело до зниження вмісту глюкози в крові до значень, близьких до фізіологічних (з $14,2 \pm 0,4$ до $6,6 \pm 0,4$ ммоль/л). При цьому відсоток гемолізованих еритроцитів при низьких концентраціях сечовини (пробірки 1-3) вірогідно зменшився в середньому вдвічі порівняно з відповідним показником у нелікованих тварин (див. рис., пробірки 1-3).

У подальшому зі збільшенням у середовищі концентрації сечовини показник ОРМЕ суттєво не відрізнявся від результатів впливу НХЦ та при ЦД. Можна припустити, що покращення функціонального стану еритроцитів у тварин з ЦД у відповідь на введення НХЦ є результатом нормалізації вмісту глюкози в крові і зниження негативного впливу глюкозотоксичності на ці клітини, а також підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту [6].

ВИСНОВКИ

При експериментальному (дексаметазоновому) цукровому діабеті на тлі гіперглікемії у щурів знижується осмотична резистентність мембран еритроцитів, активуються деструктивні процеси в них, що прискорює їх руйнування. Нанохрому цитрат підвищує осмотичну резистентність мембран еритроцитів, знижує рівень глюкози в крові тварин з експериментальним цукровим діабетом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Ткаченко, В. І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнення серед населення України та у Київській області за 2004–2013 рр. / В. І. Ткаченко, Н. В. Видиборець, О. Ф. Коваленко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – № 2. – С. 177–182.
2. Вплив продукту декарбоксілювання L-аргініну на морфофункціональні показники еритроциту за умов експериментального цукрового діабету у щурів / І. В. Ференц, І. В. Бродяк, М. Я. Люта та ін. // Фізіол. журн. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 70–79.
3. Паньків, В. І. Сучасні підходи до медикаментозної профілактики цукрового діабету 2-го типу / В. І. Паньків // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2015. – № 2 (50). – С. 58–63.

4. Pechova, A. Chromium as an essential nutrient : a review / A. Pechova, L. Pavlata // *Veterinarni Medicina*. – 2007. – Vol. 52, Issue 1. – P. 1–18.
5. Спосіб отримання аквахелатів нанометалів «Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів». Пат. № 29856, UA, МПК В01J 13/00, В82В 3/00 / Косінов М. В., Каплуненко В. Г.; заявл. 25.10.2007; опубл. 25.01.2008, Бюл. № 2.
6. Іскра, Р. Я. Глутатіонова антипероксидна система в крові та тканинах щурів за дії цитрату нанохрому / Р. Я. Іскра, О. З. Сварчевська, І. Я. Максимович // *Вісник проблем біол. і медицини*. – 2012. – Т. 2, № 2 (93). – С. 32–35.
7. Бондар, Т. П. Морфофункціональні умови еритроцитів периферійної крові при пізніх судинних ускладненнях цукрового діабету 2 типу / Т. П. Бондар, Г. І. Козінець // *Клінічна лабораторна діагностика*. – 2002. – Т. 12. – С. 22–34.
8. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.
9. Показатель проницаемости эритроцитарных мембран в оценке функционального состояния организма / В. А. Моисеенко, Л. И. Антоненко, Л. Л. Аршинникова и др. // *Крымский терапевт. журн.* – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 103–106.
10. Вивчення біохімічних і структурно динамічних параметрів мембран еритроцитів за умов гострого больового синдрому та дії кеторолаку і альфа-токоферолу ацетату / Ю. І. Губський, Т. А. Бухтіарова, Г. Г. Горгошко та ін. // *Медична хімія*. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 5–11.
11. Садогурська, К. В. Потенційні можливості гіпоглікемічної дії наночастинок хрому / К. В. Садогурська // *Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. до Всесвітнього дня здоров'я 2016*. – Київ, 2016. – № 1 (26). – С. 113–114.
12. Стефанов, О. В. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів / О. В. Стефанов // *Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек.* – Київ : Авіценна, 2001. – С. 396–408.

References

1. Tkachenko, V. I., Vidyborets, N. V., Kovalenko, O. F. (2013) *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of clinical and experimental medicine*, 2, 177 – 182.
2. Ferents, I. V., Brodiak, I. V., Liuta, M. Ya. et al. (2014). *Fiziolohichniy zhurnal*, 60 (4), 70 – 79.
3. Pankiv, V. I. (2015). *Klinichna endokrynolohiia ta endokryнна khirurhiia – Clinical endocrinology and endocrine surgery*, 2 (50), 58 – 63.
4. Pechova, A. (2007). Chromium as an essential nutrient: a review. *Veterinarni Medicina*, 52 (1), 1 – 18.
5. Kosinov, M. V., Kaplunencko, V. H. (2008). Sposib otrymannia akvakhelativ nanometaliv «Eroziino-vybukhova nanotekhnolohiia otrymannia akvakhelativ nanometaliv». Patent № 29856 UA, MPK B01J 13/00, B82B 3/00; declared 25.10.2007; published 25.01.2008, № 2.
6. Iskra, R. Ya., Svarchevska, O. Z., Maksymovych, I. Ya. (2012). *Visnyk problem biolohii i medytsyny – Bulletin of problems in biology and medicine*, 2 (2 (93)), 32 – 35.
7. Bondar, T. P., Kozinets, H. I. (2002). *Klinichna laboratorna diahnozyka*, 12, 22 – 34.
8. Kamyshnikov, V. S. (2000). *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskoi laboratornoi diagnostike*. Minsk: Belarus, 495.
9. Moiseenko, V. A., Antonenko, L. I., Arshynnikova, L. L. et al. (2007). *Krymskii terapevticheskii zhurnal*, 2 (2), 103 – 106.
10. Hubsykyi, Yu. I., Bukhtiarova, T. A., Horhoshko, H. H. et al. (2012). *Medychna khimiia*, 14 (4), 5 – 11.
11. Sadohurska, K. V. (2016). *Potentsiini mozhlyvosti hipohlikemichnoi dii nanochastynok khromu*, 1 (26). Kyiv, 113 – 114.
12. Stefanov, O. V. (2001). *Eksperymentalne vyvchennia novykh hipohlikemichnykh zasobiv*. Kyiv: Avitsenna, 396 – 408.

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

Садогурська К. В., асистент кафедри фармації, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» (<http://orcid.org/0000-0002-4098-9285>)

Sadogurska K. V., teaching assistant of the Department of Pharmacy, Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovina State Medical University" (<http://orcid.org/0000-0002-4098-9285>)

Садогурская К. В., ассистент кафедры фармации, Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (<http://orcid.org/0000-0002-4098-9285>)

Косуба Р. Б., доктор медичних наук, професор кафедри фармакології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» (<http://orcid.org/0000-0001-9264-2622>)

Kosuba R. B., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmacology, Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovina State Medical University" (<http://orcid.org/0000-0001-9264-2622>)

Косуба Р. Б., доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (<http://orcid.org/0000-0001-9264-2622>)

Зеленюк В. Г., кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармації, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» (<http://orcid.org/0000-0002-8497-2063>)

Zeleniuk V. G., Candidate of Pharmacy (PhD), teaching assistant of the Department of Pharmacy, Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovina State Medical University" (<http://orcid.org/0000-0002-8497-2063>)

Зеленюк В. Г., кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармации, Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (<http://orcid.org/0000-0002-8497-2063>)

Адреса для листування: 58000, м. Чернівці, вул. Театральна площа, 2, кафедра фармації ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Тел. (0372) 55-37-54. E-mail: sadogurska.katya@ukr.net

Mailing address: 2, Teatralna ploscha str., Chernivtsi, 58000, Department of Pharmacy, Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovina State Medical University". Tel. (0372) 55-37-54. E-mail: sadogurska.katya@ukr.net

Адреса для переписки: 58000, г. Черновцы, ул. Театральная площадь, 2, кафедра фармации ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет». Тел. (0372) 55-37-54. E-mail: sadogurska.katya@ukr.net