

УДК 615.276:615.281.9:547.455.623:616.72-002

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1498>**К. М. Ткаченко, І. А. Отришко, С. К. Шебеко, К. О. Зупанець**

Національний фармацевтичний університет

## **АНТИАПОПТОЗНА ДІЯ КОМБІНАЦІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ З ГЛЮКОЗАМІНОМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЛІКУВАННІ СУГЛОБОВОГО СИНДРОМУ**

Апоптоз – основний механізм загибелі хондроцитів при остеоартрозі. На відміну від некрозу він характеризується як процес, за якого клітина сама активно ініціює і реалізує своє руйнування. Для апоптозу характерні наступні морфологічні та біохімічні характеристики: конденсація хроматину і фрагментація ДНК; поява на поверхні клітини специфічних маркерів; зморщування клітини і втрата контактів із сусідніми клітинами та матриксом; зміна ядерної мембрани; вакуолізація та утворення апоптотичних тілець. У суглобовому хрящі апоптоз відбувається у відповідь на здавлювання, механічне ушкодження, порушення трофіки чи експериментальний вплив.

**Мета дослідження.** На моделі системного стероїдного артрозу у щурів дослідити вплив на процеси апоптозу хондроцитів комбінації доксицикліну з глюкозаміном у порівняльному аспекті з її активними монокомпонентами – доксицикліном та глюкозаміном.

**Матеріали та методи.** Поглиблене вивчення терапевтичних властивостей комбінації проведено на моделі системного стероїдного артрозу, викликаного дексаметазоном, яку відтворювали шляхом внутрішньом'язового трикратного введення дексаметазону фосфату у дозі 7 мг/кг з інтервалом в один тиждень з елементами модифікації, що полягали у підвищенні дози глюкокортикостероїду. Для оцінки апоптозу у суглобовому хрящі використовували TUNEL-метод.

**Результати.** У результаті проведених морфометричних досліджень відмічено достовірне зменшення кількості TUNEL-позитивних апоптотичних клітин під впливом усіх досліджуваних об'єктів у порівнянні зі щурами з контрольною патологією. Також встановлено, що досліджувана комбінація має достовірні відмінності у порівнянні з іншими експериментальними групами за даним показником. Показано, що введення дексаметазону викликає проапоптотичний ефект. Застосування комбінації чинить протекторну дію на хондроцити, збалансовуючи у них процеси катаболізму та анаболізму клітинного гомеостазу.

**Висновки.** За результатами проведених досліджень комбінація доксицикліну з глюкозаміном може бути оцінена як засіб з високою хондропротекторною активністю з перспективою подальшого застосування у пацієнтів з деструктивними захворюваннями суглобів, зокрема остеоартрозами.

**Ключові слова:** доксицикліну гідрохлорид; глюкозаміну гідрохлорид; комбінація; антиапоптотична дія; системний стероїдний артроз

**К. М. Tkachenko, I. A. Otrishko, S. K. Shebeko, K. O. Zupanets***National University of Pharmacy*

### **The anti-apoptotic action of the combination containing doxycycline and glucosamine in the experimental treatment of the joint syndrome**

Apoptosis is the main mechanism of chondrocytes death in osteoarthritis. Unlike necrosis, it is characterized as a process by which a cell itself actively initiates and causes its destruction. The following morphological and biochemical properties are characteristic for apoptosis: chromatin condensation and DNA fragmentation; the appearance of specific markers on the cell surface; cell shedding and the loss of contact with neighboring cells and the matrix; the nuclear membrane change; vacuolization and formation of apoptotic bodies. In the articular cartilage apoptosis occurs in response to compression, mechanical damage, disruption of trophism, or experimental influence.

**Aim.** To study the effect of the combination containing doxycycline and glucosamine on chondrocytes apoptosis processes on the model of systemic steroid arthrosis in rats compared to its active monocomponents – doxycycline and glucosamine.

**Materials and methods.** The therapeutic properties of the combination on the model of systemic steroid arthritis caused by dexamethasone were studied in-depth. It was reproduced by the intramuscular injection of dexamethasone phosphate three times in the dose of 7 mg/kg with an interval of one week with elements of modification consisted in increasing the dose of glucocorticosteroid. To assess apoptosis in an articular cartilage the TUNEL method was used.

**Results.** As a result of the morphometric studies a significant decrease in the number of TUNEL-positive apoptotic cells was observed under the influence of all the objects studied compared to the control pathology rats. It was also found that the combination studied had significant differences by this indicator compared to other experimental groups. Dexamethasone administration was shown to cause a proapoptotic effect. The composition has a protective effect on chondrocytes, balancing the processes of catabolism and anabolism of cellular homeostasis in them.

**Conclusions.** According to the results of the studies conducted the combination containing doxycycline and glucosamine can be assessed as an agent with a high chondroprotective activity; it is promising for further use in patients with destructive joint diseases, in particular osteoarthritis.

**Key words:** doxycycline hydrochloride; glucosamine hydrochloride; combination; anti-apoptotic action; systemic steroid arthritis

*Е. М. Ткаченко, И. А. Отришко, С. К. Шебеко, Е. А. Зупанец*

*Национальный фармацевтический университет*

### **Антиапоптозное действие комбинации доксициклина с глюкозамином при экспериментальном лечении суставного синдрома**

Апоптоз – основной механизм гибели хондроцитов при остеоартрозе. В отличие от некроза, он характеризуется как процесс, при котором клетка сама активно инициирует и реализует свое разрушение. Для апоптоза характерны следующие морфологические и биохимические свойства: конденсация хроматина и фрагментация ДНК; появление на поверхности клетки специфических маркеров; сморщивание клетки и потеря контактов с соседними клетками и матриксом; изменение ядерной мембраны; вакуолизация и образование апоптозных телец. В суставном хряще апоптоз происходит в ответ на сдавливание, механическое повреждение, нарушение трофики или экспериментальное влияние.

**Цель исследования.** На модели системного стероидного артроза у крыс исследовать влияние на процессы апоптоза хондроцитов комбинации доксициклина и глюкозамина в сравнительном аспекте с ее активными монокомпонентами – доксициклином и глюкозамином.

**Материалы и методы.** Углубленное изучение терапевтических свойств комбинации проведения на модели системного стероидного артроза, вызванного дексаметазоном, которую воспроизводили путем внутримышечного трикратного введения дексаметазона фосфата в дозе 7 мг/кг с интервалом в одну неделю с элементами модификации, которые заключались в повышении дозы глюкокортикостероида. Для оценки апоптоза в суставном хряще использовался TUNEL-метод.

**Результаты.** В результате проведенных морфометрических исследований отмечено достоверное уменьшение количества TUNEL-положительных апоптозных клеток под воздействием всех исследуемых объектов по сравнению с крысами с контрольной патологией. Также установлено, что исследуемая комбинация имеет достоверные различия по сравнению с другими экспериментальными группами по данному показателю. Показано, что введение дексаметазона вызывает проапоптозный эффект. Применение комбинации имеет протекторное действие на хондроциты, балансируя в них процессы катаболизма и анаболизма клеточного гомеостаза.

**Выводы.** По результатам проведенных исследований комбинация доксициклина и глюкозамина может быть оценена как средство с высокой хондропротекторной активностью с перспективой дальнейшего применения у пациентов с деструктивными заболеваниями суставов, в частности остеоартрозами.

**Ключевые слова:** доксициклина гидрохлорид; глюкозамина гидрохлорид; комбинация; антиапоптозное действие; системный стероидный артроз

Значну роль у виникненні багатьох ревматичних захворювань, у тому числі реактивних артритів, відіграє інфекційний чинник. Будь-яка гостра або хронічна інфекція може стати причиною запалення суглобів. Крім того, інфекція може потрапити з зовнішнього середовища – в такому випадку, зазвичай, спостерігається асоціація декількох мікроорганізмів [1-3]. Найчастіше реактивний артрит проявляється у вигляді асиметричного артрити нижніх кінцівок. При цьому спостерігається типове ураження суглобів (периферичне, асиметричне, олігоартикулярне, нижніх кінцівок, особливо колінних та гомілково-ступневих суглобів), несвоєчасне лікування яких може призвести до хронізації процесу та розвитку остеоартрозу. У ревматології необхідність застосування антибіотиків пов'язана, щонайменше, з двома факторами: ерадикацією збудника-тригера (інфекційного агента, що запускає імунопатологічні механізми запалення), а також лікуванням коморбідної інфекційної патології [2-5].

Дослідження апоптозу – важливий та високоінформативний елемент вивчення uszkodження хряща. У суглобовому хрящі у відповідь на здавлювання, механічне uszkodження, порушення трофіки чи експериментальне ураження поряд з некрозом відбуваються надмірні процеси апоптозу, який є основним механізмом загибелі хондроцитів при остеоартрозі [6-8]. При цьому

формується патологічний процес, що супроводжується надмірною активацією процесів вільнорадикального окиснення. Саме виникнення вільних радикалів у мітохондріях, наслідком якого є перекисне окиснення ліпідів, що призводить до виходу цитохрому С з мітохондрій, і запускає апоптоз клітин суглобового хряща. У світлі провідної ролі апоптозу у розвитку остеоартрозу обґрунтованим представляється використання лікарських препаратів, які б зменшували явища перекисного окиснення, стримуючи таким чином запрограмовану загибель хондроцитів. З іншого боку, дослідження рівня апоптозу клітин суглобового хряща внаслідок терапії класичними «протиартрозними» препаратами (НПЗП, хондропротектори) може слугувати одним з маркерів їх терапевтичної ефективності.

Метою даного дослідження стало імуногістохімічне вивчення впливу комбінації доксицикліну з глюкозамином (1:2) «Д/Г (1:2)» на процеси апоптозу хондроцитів у щурів із системним стероїдним артрозом.

### **Матеріали та методи**

Поглиблене вивчення терапевтичних властивостей комбінації проведено на моделі системного стероїдного артрозу, викликаного дексаметазоном, яку відтворювали шляхом внутрішньом'язового трикратного введення дексаметазону фосфату у дозі 7 мг/кг з інтервалом

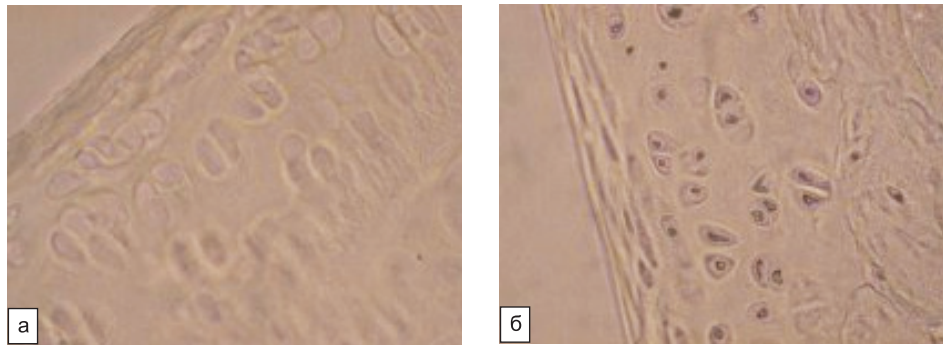


Рис. 1. Апоптозне маркування клітин: а – негативний контроль; б – позитивний контроль

в один тиждень з елементами модифікації, що полягали у підвищенні дози глюкокортикостероїду [9, 10]. Тварин випадковим чином розподіляли на 6 дослідних груп по 10 тварин у кожній: 1 – інтактний контроль; 2 – контрольна патологія (модель артрозу без лікування); 3 – тварини, які одержували досліджувану комбінацію (1:2) у дозі ЕД<sub>40</sub> 44,9 мг/кг; 4 – тварини, які одержували глюкозаміну гідрохлорид у дозі ЕД<sub>40</sub> 29,8 мг/кг; 5 – тварини, які одержували доксицикліну гідрохлорид у дозі ЕД<sub>40</sub> 15,0 мг/кг; 6 – тварини, які одержували диклофенак натрію у дозі 8,0 мг/кг. Дози досліджуваних об'єктів обґрунтовані нами в серії раніше проведених досліджень [11]. На 56-й день тварин виводили з експерименту та проводили забір біоматеріалу для морфологічних досліджень. Експерименти були виконані відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [12].

Для вивчення процесів апоптозу хондроцитів колінні суглоби щурів фіксували в 10 % нейтральному забуференому формаліні, далі піддавали декальцинації в 10 % розчині ЕДТА натрію, дегідратації в спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафін. Далі виготовляли зрізи, які монтували на стекла за допомогою розчину полі-L-лізину. Зрізи депарафінували стандартними методами та специфічно забарвлювали за допомогою наборів In Situ Cell Death Detection Kit (сер. № 13184900) виробництва компанії Roche (Німеччина) для виявлення апоптозу. У препаратах проводили морфометричну оцінку специфічно маркованих клітин за допомогою TUNEL-методу (TdT-mediated X-dUTP nick end labeling) апоптозних клітин [9, 13, 14].

### Результати та їх обговорення

При дослідженні були виготовлені мікропрепарати зі свідомо відсутнім і свідомо присутнім апоптозним маркуванням клітин (негативний і позитивний контроль відповідно) (рис. 1). Клітини, що мають темне забарвлення по периметру ядра, у цитоплазмі реєструвалися як позитивні (рис. 1б).

При співставленні рівня показника апоптозу у інтактних тварин і тварин з експериментальною патологією безсумнівним є той факт, що клітинна загибель – важливий компонент, який характеризує розвиток остеоартрозу. Якщо в інтактних щурів рівень апоптозу суглобового хряща не перевищував 2 %, то після впливу дексаметазону в середньому 60 % клітин знаходилися на тій чи іншій стадії апоптозної загибелі (рис. 2). Хоча TUNEL-позитивні клітини ідентифікувалися у всіх шарах хряща, переважна більшість з яких була локалізована в проміжному та глибокому шарах. Більшість клітин містила темно-забарвлені ядра, по периметру яких чітко профарбовувався фрагментований хроматин. У частині клітин фрагменти ДНК виявлялися в цитоплазмі у вигляді темних глибок ядерного хроматину. Часто визначалися порожні лакуни. Іноді з двох клітин, що знаходилися в одній лакуні, одна піддавалася апоптозу, інша – була в межах норми. Таким чином, можна зробити висновок про те, що введення дексаметазону індукує вступ клітин суглобового хряща в апоптоз.

Лікувальний вплив досліджуваної комбінації «Д/Г (1:2)» знижує число хондроцитів, що вступають в апоптоз, до 8,90 %. Відмічались TUNEL-позитивні клітини як одиночні екземпляри, розташовані переважно в проміжному шарі. Інтенсивність забарвлення варіювала від слабо-базофільної до практично чорної.

Досліджувані препарати в тій чи іншій мірі інгібують проапоптозний ефект дексаметазону.

У щурів на фоні експериментальної терапії доксицикліном (рис. 2е) число клітин, що вступили в апоптоз, досягає 20 %. Це не тільки хондроцити глибоких і проміжних зон, але й часто клітини поверхневого шару хряща. Як правило, у полі зору визначається не більше двох-трьох TUNEL-позитивних клітин, проте в окремих випадках на малоклітинних ділянках до 50 % клітин мають ядерні та цитоплазматичні мітки.

Лікування тварин глюкозаміном супроводжувалося дещо більшим зниженням частки апоптозних хондроцитів – до 17 %, що у 3,5 рази менше, ніж у групі контрольної патології. У ході до-

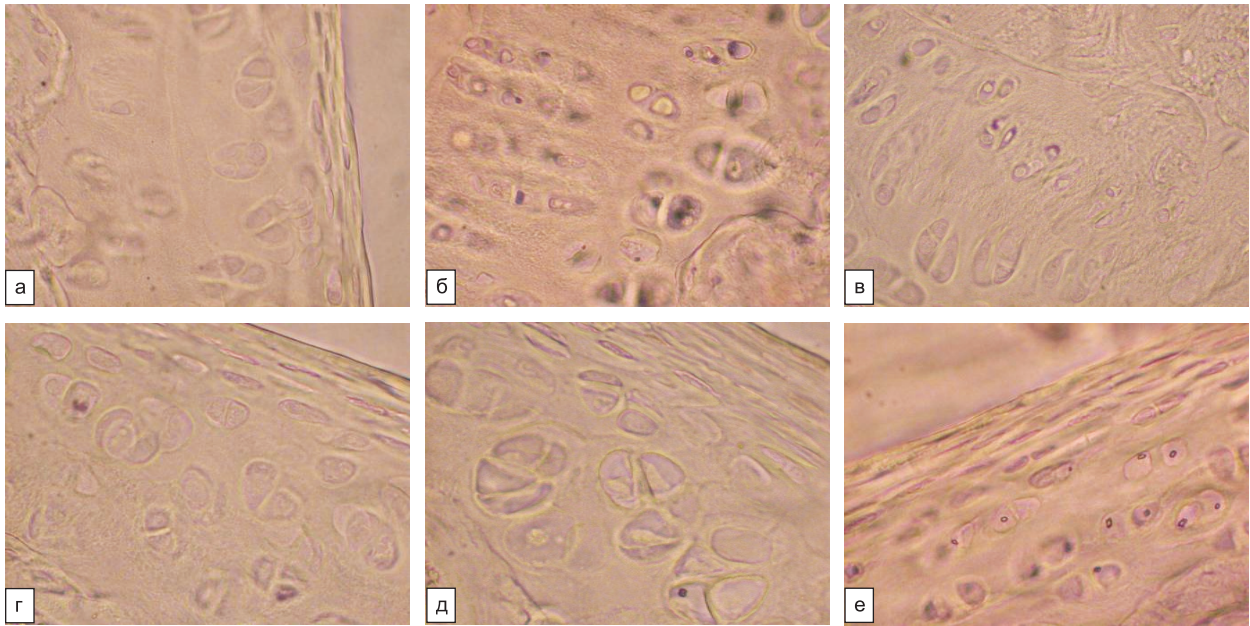


Рис. 2. Вплив комбінації «Д/Г (1:2)» та препаратів порівняння на процеси апоптозу в суглобовому хрящі щурів з експериментальним системним стероїдним артрозом: а – інтактний контроль; б – контрольна патологія; в – диклофенак натрію; г – комбінація «Д/Г (1:2)»; д – глюкозамін; е – доксициклін

слідження TUNEL-позитивні клітини виявлялися переважно в глибоких і проміжних зонах. У полі зору визначалося не більше 2-3 TUNEL-позитивних клітин, проте в окремих випадках на малоклітинних ділянках до 4-5 клітин мали ядерні та цитоплазматичні апоптозні мітки (рис. 2д).

Диклофенак натрію знижував рівень апоптозу, проте не так істотно, як інші досліджувані тест-зразки (рис. 2в). Майже 40 % клітин були визначені як TUNEL-позитивні, що особливо було виражено у поверхневій зоні і характеризує препарат з негативного боку. У мікропрепаратах зустрічаються цілі групи хондроцитів, що гинуть. Ядра таких клітин чітко профарбовані по периметру, варіюють за розмірами і формою. Деякі пікнотичні та зруйновані визначаються як окремі фрагменти. Багато порожніх лакун, клітини яких, імовірно, загинули ще раніше.

Кількісно узагальнену морфометричну характеристику стану суглобового хряща щурів за результатами TUNEL-реакції під впливом досліджуваних об'єктів можна представити у вигляді таблиці.

Таким чином, найбільш значущий вплив на запобігання чи уповільнення апоптозної загибелі хондроцитів відмічено у комбінації «Д/Г (1:2)», що мала достовірні відмінності в порівнянні зі щурами з контрольною патологією та тваринами, які отримували доксициклін, а також диклофенак натрію. Терапевтичний ефект нової комбінації пов'язаний з підвищенням захисних властивостей хондроцитів до впливу проапоптозного фактора – дексаметазону на фоні їх введення. Хондропротекторна дія комбінації поля-

Таблиця

#### Морфометрична характеристика суглобового хряща щурів за результатами TUNEL-реакції під впливом досліджуваних об'єктів (n=60)

Об'єкт	TUNEL-позитивні клітини, %
Інтактний контроль	1,80±0,15**
Контрольна патологія	60,60±4,98*
Комбінація «Д/Г (1:2)» (44,96 мг/кг)	8,90±1,23*/**
Доксициклін (15,0 мг/кг)	29,50±1,13*/**/**
Глюкозамін (29,8 мг/кг)	11,70±0,70*/**
Диклофенак натрію (8,0 мг/кг)	42,36±3,16*/**/**

Примітки:

- \* –  $p < 0,05$  відносно тварин із групи інтактного контролю;
- \*\* –  $p < 0,05$  відносно тварин з контрольною патологією;
- \*\*\* –  $p < 0,05$  відносно тварин, які отримували комбінацію.

гає у зниженні рівня хондроцитів, що вступають в апоптоз, до 8,90 % ( $p < 0,05$ ).

#### ВИСНОВКИ

1. Антиапоптозна складова є найвагомішим елементом у механізмі реалізації хондропротекторної дії комбінації доксицикліну з глюкозаміном (1:2) за рахунок підвищення захисних властивостей хондроцитів від впливу проапоптозного фактора – дексаметазону.

2. Застосування комбінації сприяє підвищенню проникаючої здатності плазматичної мембрани хондроцитів для аміноукрів та можливості акумулювання в них у більш високих концентраціях, що, в свою чергу, сприяє зниженню

рівня протеогліканової недостатності матриксу та збалансуванню процесів катаболізму та анаболізму клітинного гомеостазу хондроцитів.

З. Комбінація доксицикліну з глюкозаміном може бути оцінена як засіб з високою хондро-

протекторною активністю з перспективою подальшого застосування у пацієнтів із дегенеративно-дистрофічними захворюваннями суглобів, зокрема, остеоартрозами.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Перелік використаних джерел інформації

1. Коваленко, В. М. Ревматичні захворювання в Україні : стан проблеми та шляхи вирішення / В. М. Коваленко // Укр. ревматол. журн. – 2012. – Т. 49, № 3. – С. 84–86.
2. The incidence of sexually acquired reactive arthritis: a systematic literature review / H. J. Denison [et al.] // *Clinical Rheumatol.* – 2016. – Vol. 35 (11). – P. 2639–2648. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3364-0>
3. Zeidler, H. Coinfection of Chlamydiae and other Bacteria in Reactive Arthritis and Spondyloarthritis: Need for Future Research Straube E / H. Zeidler, A. P. Hudson // *Microorganisms.* – 2016. – Vol. 4 (3). – P. 30. <https://doi.org/10.3390/microorganisms4030030>
4. Случай постэнтероколитического реактивного артрита (синдрома Рейтера) / А. В. Молочков [и др.] // *Альманах клинической медицины.* – 2016. – Т. 44, № 1. – С. 45–51. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-1-45-51>
5. Молочков, А. В. Пример комплексного подхода к диагностике и лечению урогенитального реактивного артрита (болезни Рейтера) / А. В. Молочков, М. С. Петрова // *Альманах клинической медицины.* – 2016. – Т. 44, № 1. – С. 121–127. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-1-103-106>
6. Induction of chondrocyte apoptosis following impact load / J. Borrelli, K. Tinsley, W. Ricci et al. // *J. Orthop. Trauma.* – 2003. – № 17. – P. 635–641. <https://doi.org/10.1097/00005131-200310000-00006>
7. Huser, C. A. Inhibition of caspase-9 reduces chondrocyte apoptosis and proteoglycan loss following mechanical trauma / C. A. Huser, M. Peacock, M. E. Davies // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2006. – № 14 (10). – P. 1002–1010. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.03.012>
8. Jin, Cheol Park. Ad-TRAIL induces apoptosis in chondrocytes in vitro and neutralizing antibody to TRAIL prevents the induction of apoptosis in vitro and in vivo / Jin Cheol Park, Kyung Taek Kim, Sung Won Lee // *The Korean J. Anat.* – 2005. – № 38 (1). – P. 63–71.
9. Зупанець, К. О. Дослідження впливу композиції на основі кверцетину та похідних глюкозаміну на процеси апоптозу хондроцитів в умовах розвитку експериментального остеоартриту / К. О. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отришко // *Ліки України плюс.* – 2010. – № 3 (12). – С. 47–50.
10. Остеоартроз : консервативная терапия : монография / под ред. Н. А. Коржа, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. – Х., 2007. – 424 с.
11. Зупанець, І. А. Дослідження протизапальної активності композицій на основі доксицикліну гідрохлориду і глюкозаміну гідрохлориду / І. А. Зупанець, К. М. Ткаченко, І. А. Отришко // *Укр. журн. клінічної та лабораторної медицини.* – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 37–40.
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
13. Apoptosis, cytotoxicity and cell proliferation / Hans-Jurgen Rode Ed. – 4-th ed. – Mannheim : Roche Diagnostics, 2008. – 180 p.
14. Розробка ефективних засобів протизапальної та хондропротекторної дії на основі тетрациклінів та глюкозаміну : інформ. лист / І. А. Зупанець. – К. : Укрмедпатентінформ, 2015. – № 181–2015. – 6 с.

### References

1. Kovalenko, V. M. (2012). *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*, 49(3), 84–86.
2. Denison, H. J., Curtis, E. M., Clynes, M. A., Bromhead, C., Dennison, E. M., & Grainger, R. (2016). The incidence of sexually acquired reactive arthritis: a systematic literature review. *Clinical Rheumatology*, 35(11), 2639–2648. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3364-0>
3. Zeidler, H., & Hudson, A. (2016). Coinfection of Chlamydiae and other Bacteria in Reactive Arthritis and Spondyloarthritis: Need for Future Research. *Microorganisms*, 4(3), 30. <https://doi.org/10.3390/microorganisms4030030>
4. Molochkov, A. V., Molochkov, V. A., Petrova, M. S., Belousova, E. A., Mylov, N. M., Seliverstova, T. R., & Sekirin, A. B. (2016). A case of reactive post-enterocolitic arthritis (Reiter's syndrome). *Almanac of clinical medicine*, (44-1), 45–51. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-1-45-51>
5. Molochkov, V. A., Kil'dyushevskiy, A. V., & Karzanov, O. V. (2016). Treatment of the tumor stage of mycosis fungoides with extracorporeal photochemotherapy (a case descript). *Almanac of Clinical Medicine*, (44-1), 103–106. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-1-103-106>
6. Borrelli, J., Tinsley, K., Ricci, W. M., Burns, M., Karl, I. E., & Hotchkiss, R. (2003). Induction of Chondrocyte Apoptosis Following Impact Load. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 17(9), 635–641. <https://doi.org/10.1097/00005131-200310000-00006>
7. Huser, C. A. M., Peacock, M., & Davies, M. E. (2006). Inhibition of caspase-9 reduces chondrocyte apoptosis and proteoglycan loss following mechanical trauma. *Osteoarthritis and Cartilage*, 14(10), 1002–1010. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.03.012>
8. Jin, Cheol Park, Kyung, Taek Kim, Sung, Won Lee. (2005). Ad-TRAIL induces apoptosis in chondrocytes in vitro and neutralizing antibody to TRAIL prevents the induction of apoptosis in vitro and in vivo. *The Korean J. Anat*, 38(1), 63–71.
9. Zupanets, K. O., Shebeko, S. K., Otrishko, I. A. (2010). *Liky Ukrainy plus*, 3(12), 47–50.
10. Korzh, N. A., Dedukh, N. V., Zupanets, I. A. (Eds.). (2007). *Osteoartroz: konservativnaia terapiia: monografiia*. Kharkiv, 424.
11. Zupanets, I. A., Tkachenko, K. M., Otrishko, I. A. (2014). *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 9(3), 37–40.
12. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe*. (1986). Strasbourg, 52.

13. Hans-Jurgen Rode. (Ed.). (2008). *Apoptosis, cytotoxicity and cell proliferation (4-th edition)*. Mannheim: Roche Diagnostics, 180.
14. Zupanets, I. A. (2015). Rozrobka efektyvnykh zasobiv protyzapalnoi ta khondroprotektornoj dii na osnovi tetratsykliniv ta hliukoza minu : inform. Lyst. Kyiv: *Ukrmedpatentinform, 181–2015, 6.*

---

*Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах*

**Ткаченко К. М.**, кандидат медичних наук, асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0003-3465-366X>)

**Tkachenko K. M.**, Candidate of Medicine (PhD), teaching assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0003-3465-366X>)

**Ткаченко Е. М.**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0003-3465-366X>)

**Отришко І. А.**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

**Otrishko I. A.**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

**Отришко И. А.**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

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

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

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

**Зупанець К. О.**, доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-3458-4273>)

**Zupanets K. O.**, Doctor of Pharmacy (Dr.habil.), associate professor of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-3458-4273>)

**Зупанец Е. А.**, доктор фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-3458-4273>)

*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](mailto: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](mailto: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](mailto:clinpharm@nuph.edu.ua)

---

Надійшла до редакції 09.07.2019 р.