

## ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ “ФІМОСТИН”

Л.В.Яковлева, О.В.Ткачова, Ю.В.Козелкова

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: гострий карагеніновий набряк; асептичне альтеративне запалення; мазь; антиексудативна та антиальтеративна активність*

*Наведені результати вивчення протизапальної дії нової комбінованої мазі “Фімостин” при гострому карагеніновому набряку та альтеративному асептичному запаленні шкіри у щурів. Препаратами порівняння служили відомі м’які лікарські засоби з протизапальною дією гель “Диклофенак-Здоров’я” та мазь “Пімафукорт” (Утапоуіші), які використовуються у сучасній урології для місцевого лікування фімозу. Вираженість антиексудативної активності мазі “Фімостин” на моделі карагенінового набряку була на рівні гелю “Диклофенак-Здоров’я”. За планіметричними показниками на моделі асептичного запалення шкіри мазь “Фімостин” сприяє скороченню строків загоєння виразок шкіри в 2 рази у порівнянні з контрольною патологією та гелем “Диклофенак-Здоров’я”, а також у 5,7 рази — у порівнянні з маззю “Пімафукорт”. Встановлено також, що мазь “Фімостин” активніше за референс-препарати сприяє нормалізації гематологічних та біохімічних показників до рівня інтактного контролю. Отримані результати дозволяють прогнозувати перспективність подальших клінічних досліджень мазі “Фімостин” з метою використання препарату для місцевої терапії фімозу та його ускладнення — баланопоститу.*

На сьогоднішній день однією з актуальних проблем в урології є вибір раціональної та ефективної терапії фімозу. Фімо́з — (phimosis; грец. замикання, закриття отвору) — патологічне звуження отвору крайньої плоті, яке не дозволяє оголити головку статевого члена. Застій і розкладання сечі та смегми (мазеподібної речовини на внутрішньому листку крайньої плоті) в препуціальній порожнині, подразнення голівки статевого члена, інфікування призводять до ускладнення фімозу — баланопоститу.

Захворювання на фімо́з часто зустрічається як у дитячій практиці, так і у дорослих. У лікуванні фімозу визначають два основні напрямки — оперативний (обрізання або пластичні операції на крайній плоті) і консервативний (розділення спайок безкровним методом та локальна терапія про-

тизапальними мазями). Місцеве лікування хворих на фімо́з протизапальними мазями — це новий напрямок в урологічній практиці, але він вже достатньо добре зарекомендував себе, особливо у дітей та хворих на цукровий діабет [4, 7]. Лікарські засоби, які застосовують у цьому випадку, головним чином закордонного виробництва. Склад деяких з них не завжди дозволяє застосовувати їх у дитячій практиці, що створює необхідність пошуку ефективних та безпечних препаратів вітчизняного виробництва [10, 12].

За даними літератури та практичної урології рекомендується застосування в терапії фімозу стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів, які позитивно впливають на патогенез цього захворювання і дають можливість уникнути обрізання, яке до цього вважалось єдиним методом лікування [6, 8, 9, 11].

З огляду на патогенетичні аспекти фімозу до складу мазі, що розробляється, було запропоновано включити протизапальний та антимікробний компоненти. Застосування гормональних протизапальних засобів у дітей доцільне тільки за умови, якщо користь перевищує ризик, тому одним з діючих компонентів нової мазі був обраний сучасний нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) — натрію диклофенак. Цей препарат є “золотим стандартом” місцевої протизапальної терапії і одним з небагатьох НПЗЗ, які застосовують у лікуванні фімозу. Оскільки при інфекційному ускладненні виявляється як бактеріальна, так і грибова мікрофлора, антимікробний засіб повинен мати широкий спектр дії. Тому другим діючим компонентом був обраний сучасний антисептик мірамістин, який виявляє як антибактеріальну, так і фунгіцидну активність.

Метою запропонованої роботи було вивчення протизапальної активності (антиексудативної та ан-

Таблиця 1

**Антиексудативна активність комбінованої мазі “Фімостин” та 1% гелю  
“Диклофенак-Здоров’я” на моделі гострого карагенінового набряку стопи у щурів, n=6**

Препарати	Антиексудативна активність через											
	1 год		2 год		3 год		4 год		5 год		24 год	
	$\Delta V$ , у. о.	A, %	$\Delta V$ , у. о.	A, %	$\Delta V$ , у. о.	A, %	$\Delta V$ , у. о.	A, %	$\Delta V$ , у. о.	A, %	$\Delta V$ , у. о.	A, %
Контрольна патологія	14,50±1,15	-	25,50±1,82	-	31,50±1,65	-	24,83±0,91	-	20,33±1,28	-	4,17±0,70	-
Мазь “Фімостин”	9,17±2,12*	37	13,00±0,86*	49	14,00±0,77*	56	14,50±1,98*	42	13,50±1,52*	25	2,00±0,73*	52
Гель “Диклофенак-Здоров’я”, 1%	8,40±1,36*	42	12,00±0,63*	53	12,67±1,73*	60	15,2±1,2*	39	14,20±1,16*	23	1,5±0,5*	64

Примітки:

- 1) \* — відхилення вірогідне щодо контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ;
- 2)  $\Delta V$ , у. о. — величина набряку в умовних одиницях;
- 3) A, % — антиексудативна активність в %;
- 4) n — кількість тварин у групі.

тиальтеративної) нової комбінованої мазі “Фімостин”, розробленої для застосування в місцевій терапії фімозу та його ускладнень. Препаратами порівняння служили відомі аналоги за фармакологічною дією — комбінована стероїдна мазь “Пімафукорт” (Утапосчі) та протизапальний гель “Диклофенак-Здоров’я” (ТОВ ФК “Здоров’я”).

### Матеріали та методи

Для вивчення протизапальної активності нової мазі “Фімостин” використовували дві моделі: карагенінового набряку стопи і альтеративного асептичного запалення шкіри у щурів, викликаного розчином оцтової кислоти [1]. Показник антиексудативної активності препаратів на моделі карагенінового набряку визначали за здатністю зменшувати набряк стопи тварин дослідних груп у порівнянні з тваринами групи контрольної патології в динаміці через 1; 2; 3; 4; 5 і 24 години.

Для вивчення антиальтеративної активності викликали асептичні виразки у щурів шляхом підшкірного введення 9% розчину оцтової кислоти в об’ємі 0,5 мл на кожну тварину разом із внутрішньоочеревинною ін’єкцією декстрану в дозі 300 мг/кг для збільшення реактивності організму тварини. Лікування по-

чинали з того дня, коли шкірні виразки були сформовані, та продовжували протягом двох тижнів. Подальше лікування вказаними препаратами могло призвести до затримки процесу загоєння виразок і тому було недоцільним, оскільки до складу препаратів не входять компоненти, призначені для стимуляції репаративних процесів.

Основними показниками антиальтеративної дії препарату служили: площі виразок ( $S$ , см<sup>2</sup>), відсоток щурів з рубцями (%), динаміка гематологічних та біохімічних показників. Про інтенсивність білкового обміну у тварин робили висновок за рівнем загального білка за біуретовою реакцією та рівнем азотистого метаболіту в крові — сечовини за реакцією з діацетилмонооксимом [3]. Для оцінки стану мембрано-деструктивних процесів проводили визначення маркерних ферментів цитолізу — АлАТ і АсАТ у сироватці крові, вміст яких, як відомо з літератури, значно збільшується при некротичних процесах і травмах скелетних м’язів [2, 3]. Біохімічні та гематологічні показники реєстрували в динаміці 2 рази: на 7-й день і на 15-й день після розкриття виразок. Отримані результати досліджень обробляли за спеціальною програмою Statistica 5,0 for Windows на

ПК Pentium 200 за допомогою коефіцієнта Стьюдента (t) [5].

### Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів на моделі карагенінового набряку (табл. 1) свідчить про високу антиексудативну активність мазі “Фімостин” і гелю “Диклофенак-Здоров’я”, максимальний ефект яких проявився на 3-тю годину дослідження, що за даними літератури свідчить про їх переважно антипростагландинний механізм дії. Висока активність мазі “Фімостин” і препарату порівняння на 24 годину набряку може свідчити про повільне рівномірне вивільнення речовин із лікарської форми протягом доби. Порівняння середньодобової активності двох лікарських препаратів з диклофенаком натрію: мазі “Фімостин” (44%) і гелю “Диклофенак-Здоров’я” (47%) показало, що за вираженістю антиексудативної активності досліджуваний препарат не поступається препарату порівняння.

При вивченні антиальтеративної активності в результаті підшкірного введення оцтової кислоти у всіх тварин на місці введення флогогенного агенту утворились підшкірні виразки, які розкрились на 6-й день експерименту. З цього дня почали лікування тва-

Таблиця 2

**Планіметричні показники мазі “Фімостин” і препаратів порівняння на моделі асептичних шкірних виразок у щурів, n=6**

Дні лікування	Показник	Контрольна патологія	Мазь “Фімостин”	Гель “Диклофенак-Здоров’я”, 1%	Мазь “Пімафукорт”
1-й	S	4,58±0,67	3,53±0,29	3,57±0,23	4,24±0,14
3-й	S	4,30±0,61	2,77±0,30	2,62±0,24	3,09±0,38
5-й	S	2,05±0,45	1,57±0,39	1,80±0,26	2,28±0,35
7-й	S	1,34±0,27	1,10±0,25	1,62±0,21	2,07±0,42
9-й	S	1,08±0,41	0,63±0,14**	1,01±0,12	1,53±0,41
11-й	S	0,38±0,11	0,26±0,06**	0,49±0,08	0,88±0,25
13-й	S	0,250±0,007	0,15±0,04**	0,23±0,04	0,53±0,20
	% тварин з рубцями	16,7	16,7	16,7	-
15-й	S	0,15±0,05	0,06±0,02**	0,09±0,02	0,38±0,14
	% тварин з рубцями	16,7	33,3	33,3	-

Примітки:

- 1) S — площа асептичних виразок, см<sup>2</sup>;
- 2) \* — відхилення вірогідне щодо контрольної патології, p≤0,05;
- 3) \*\* — відхилення вірогідне щодо мазі “Пімафукорт”, p≤0,05;
- 4) n — кількість тварин у групі.

рин. Спостереження за процесом загоєння виразок показали, що починаючи з 5-го дня лікування площа виразок у тварин усіх груп помітно скорочувалась порівняно з вихідними даними. Так, у групі тварин, яких лікували маззю “Фімостин”, на 5-й день площа виразок

скоротилась у 5,6 рази порівняно з вихідними даними, в 1,7 рази порівняно з площею виразок тварин контрольної патології, в 1,6 та в 2,4 рази порівняно з гелем “Диклофенак-Здоров’я” і маззю “Пімафукорт”. Починаючи з 9-го дня лікування, площа виразок

тварин, яких лікували маззю “Фімостин”, вірогідно відрізнялась від площі виразок тварин, яких лікували маззю “Пімафукорт”. Крім того, починаючи з 5-го дня лікування маззю “Пімафукорт”, площа виразок у цій групі тварин перевищувала показники контроль-

Таблиця 3

**Динаміка біохімічних показників на моделі асептичного запалення шкіри у щурів, n=6**

Групи тварин	Біохімічні показники сироватки крові			
	Загальний білок, г/л	Сечовина, ммоль/л	ТБК-активні продукти, мкмоль/г	АсАТ, ммоль/год · л
Інтактний контроль	84,71±11,42	3,89±0,78	0,600±0,082	0,430±0,021
7-й день після розкриття виразок				
Контрольна патологія	53,80±11,44*	7,78±2,53*	0,800±0,075*	0,680±0,064*
Мазь “Фімостин”	65,91±13,83	5,97±1,76	0,60±0,10**	0,470±0,031**
Гель “Диклофенак-Здоров’я”, 1%	63,92±4,60	7,71±1,70*	0,54±0,11**	0,510±0,045**
Мазь “Пімафукорт”	61,14±2,29*	5,63±1,55	0,64±0,08**	0,55±0,02
15-й день після розкриття виразок				
Контрольна патологія	74,86±6,44	7,41±1,45*	0,65±0,18	0,560±0,058*
Мазь “Фімостин”	75,37±8,57	4,43±0,72**	0,500±0,066	0,440±0,015**
Гель “Диклофенак-Здоров’я”, 1%	81,26±7,11	5,82±0,77	0,480±0,035	0,460±0,029**
Мазь “Пімафукорт”	62,22±3,51*	4,76±1,39	0,530±0,061	0,480±0,024**

Примітки:

- 1) \* — відхилення вірогідне щодо інтактного контролю, p≤0,05;
- 2) \*\* — відхилення вірогідне щодо контрольної патології, p≤0,05;
- 3) n — кількість тварин у групі.

Таблиця 4

**Динаміка гематологічних показників на моделі асептичних шкірних виразок у щурів, n=6**

Групи тварин	Гематологічні показники			
	Час зсідання крові, с	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л
Інтактний контроль	192,00±12,18	127,23±4,27	4,15±0,16	13,40±0,69
7-й день після розкриття виразок				
Контрольна патологія	124,33±17,21*	90,84±3,95*	3,00±0,11*	22,00±0,70*
Мазь "Фімостин"	155,17±2,33**/**	101,91±5,38*	3,93±0,17	17,04±1,31**/**
Гель "Диклофенак-Здоров'я", 1%	174,00±5,35**	102,09±1,94*	3,40±0,16*	17,60±1,21**/**
Мазь "Пімафукорт"	144,33±10,40*	82,34±2,17*	2,84±0,10*	24,33±0,52*
15-й день після розкриття виразок				
Контрольна патологія	172,00±6,02	108,82±2,86*	3,97±0,11	21,38±1,09*
Мазь "Фімостин"	207,00±6,86**/**	113,83±5,95	3,97±0,09	14,00±1,07**
Гель "Диклофенак-Здоров'я", 1%	209,83±4,76**/**	110,84±5,10*	3,93±0,21	16,33±1,20**
Мазь "Пімафукорт"	172,17±6,58	100,34±3,54*	3,28±0,07	17,88±1,39**

Примітки:

- 1) \* — відхилення вірогідне щодо інтактного контролю,  $p \leq 0,05$ ;
- 2) \*\* — відхилення вірогідне щодо контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ;
- 3) \*\*\* — відхилення вірогідне щодо мазі "Пімафукорт",  $p \leq 0,05$ ;
- 4) n — кількість тварин у групі.

ної патології, що, враховуючи наявність стероїдного компоненту у складі препарату, свідчить про пригнічення процесів грануляції та епітелізації у тварин під впливом мазі, а отже — про неефективність мазі "Пімафукорт" на цій моделі.

Дослідження біохімічних показників у тварин контрольної патології на 7 день після розкриття виразок показало вірогідне до інтактного контролю підвищення рівня маркерного ферменту цитолізу — АсАТ та збільшення рівня ферменту АлАТ (табл. 3), що свідчить про вихід амінотрансфераз у кров'яне русло. Другою причиною гіперферментемії може бути збільшення каталітичної активності цих ферментів як безпосередньо в місці ушкодження, так і при надходженні їх до кров'яного русла. На тлі мембранодеструктивних процесів у сироватці крові тварин контрольної патології відбулося вірогідне порівняно з інтактним контролем збільшення рівня сечовини — кінцевого продукту розпаду білків, що може свідчити про розпад некротичних тканин в організмі тварин. Поряд з

вищевказаними змінами у сироватці крові тварин вірогідно знизився рівень загального білка та підвищився рівень ТБК-активних продуктів, що свідчить про перебіг катаболічних процесів та активацію процесів ПОЛ у тварин контрольної патології. Лікування тварин маззю "Фімостин" та гелем "Диклофенак-Здоров'я" на 7-й день активно вплинуло на рівень АсАТ і ТБК-активних продуктів і сприяло їх вірогідному до контрольної патології зниженню до рівня інтактного контролю. За показниками загального білка досліджувані препарати не досягали рівня інтактного контролю, а під впливом мазі "Пімафукорт" вірогідно відрізнялись від інтакту. Рівень сечовини в сироватці крові тварин, які отримували лікування, на 7-й день перевищував рівень інтактного контролю (вірогідно під впливом гелю "Диклофенак-Здоров'я").

При дослідженні біохімічних показників у сироватці крові тварин контрольної патології на 15-й день експерименту рівень сечовини залишився на попередньому рівні, а показники кількості внут-

рішньоклітинного ферменту АсАТ вірогідно перевищували показники інтактного контролю. У тварин відбулося зниження ТБК-активних продуктів і підвищення показників загального білка у сироватці крові тварин, що свідчить про зниження запального процесу в організмі тварин. На 15-й день лікування під впливом мазі "Фімостин" та гелю "Диклофенак-Здоров'я" спостерігали тенденцію до підвищення рівня загального білка, зниження кількості ТБК-активних продуктів та вірогідне щодо контрольної патології зниження рівня АсАТ і рівня сечовини (вірогідне під впливом мазі "Фімостин"). У групі тварин, яких лікували маззю "Пімафукорт", показники загального білка на 15-й день залишались вірогідно низькими стосовно інтактного контролю (табл. 2). Вказана динаміка біохімічних показників у групі контрольної патології і в групах тварин, що отримували лікування, свідчить про припинення розпаду некротичних тканин, зниження вільнорадикальних процесів і підвищення синтезу сполучної тканини у ці строки дослідження.

Таблиця 5

**Динаміка деяких показників лейкоцитарної формули крові на моделі асептичних шкірних виразок у щурів, n=6**

Групи тварин	Паличкоядерні нейтрофіли	Сегментоядерні нейтрофіли	Лімфоцити	Моноцити
Інтактний контроль	7,83±0,48	13,83±0,98	82,00±0,52	0,00±0,00
7-й день після розкриття виразок				
Контрольна патологія	7,00±0,57	10,33±0,27*	75,83±0,98*	0,33±0,21*
Мазь "Фімостин"	6,50±0,76	11,00±0,73	80,17±0,49	0,17±0,17
Гель "Диклофенак-Здоров'я", 1%	5,86±0,70	13,17±1,30	79,67±0,48	0,17±0,17
Мазь "Пімафукорт"	5,83±0,48	11,83±0,65	79,67±0,71	0,17±0,17
15-й день після розкриття виразок				
Контрольна патологія	5,33±0,33	10,33±0,42*	79,67±0,99	0,17±0,17
Мазь "Фімостин"	7,50±0,56**	11,50±0,62	78,00±0,86	0,00±0,00
Гель "Диклофенак-Здоров'я", 1%	7,17±0,65**	11,83±0,70	76,67±0,92	0,17±0,17
Мазь "Пімафукорт"	5,67±0,88	12,50±0,85	78,83±1,33	0,00±0,00

Примітки:

- 1) \* — відхилення вірогідне щодо інтактного контролю,  $p \leq 0,05$ ;
- 2) \*\* — відхилення вірогідне щодо контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ;
- 3) n — кількість тварин у групі.

У клінічній картині крові тварин контрольної патології на 7-й день після розкриття асептичних виразок спостерігалось (табл. 4) вірогідне щодо інтактного контролю зменшення часу зсідання крові, зниження рівня гемоглобіну, лімфоцитів і еритроцитів та підвищення кількості лейкоцитів, що вказувало на перебіг запального процесу у тварин під впливом оцтової кислоти. У лейкоцитарній формулі тварин контрольної патології (табл. 5) відбулося вірогідне зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів та підвищення кількості моноцитів, що вказує на перебіг запалення за рахунок нейтрофільно-моноцитарного паростка. Під впливом мазі "Фімостин" та гелю "Диклофенак-Здоров'я" через 7 днів лікування, на відміну від контрольної патології, відбулося вірогідне зменшення кількості лейкоцитів і збільшення часу зсідання крові, що свідчить про зниження запального процесу в цих групах (табл. 4). У групі тварин, яких лікували препаратом порівняння — маззю "Пімафукорт", на відміну від мазі "Фімостин" та гелю "Диклофенак-Здоров'я" показники часу зсі-

дання крові і лейкоцитів вірогідно відрізнялись від показників інтактного контролю та знаходились на рівні контрольної патології. В лейкоцитарній формулі тварин (табл. 5) дослідних груп на 7-й день лікування вірогідних відмінностей від показників інтактного контролю не було виявлено.

Картина крові у тварин контрольної патології на 15-й день після розкриття виразок мала позитивні зміни, які виражалися у підвищенні рівня гемоглобіну і кількості еритроцитів, збільшенні часу зсідання крові, зменшенні кількості моноцитів. Але в крові тварин спостерігався виражений лейкоцитоз та сегментоядерна нейтрофілія. Порівняно з гематологічними показниками інтактних тварин у цілому картина крові тварин контрольної патології свідчила про припинення гострого запалення і підтверджувала перехід 1-ої гнійно-некротичної фази у 2-гу фазу грануляції і проліферації, незважаючи на вірогідно високий рівень лейкоцитів та вірогідно низький рівень гемоглобіну.

Через 15 днів лікування маззю "Фімостин" та гелем "Диклофенак-Здоров'я" у тварин спостерігали вірогідне по відношенню до контрольної патології та мазі "Пімафукорт" збільшення часу зсідання крові і зниження до рівня інтактного контролю кількості лейкоцитів (табл. 4). Незважаючи на позитивну динаміку гематологічних показників під впливом гелю "Диклофенак-Здоров'я" та мазі "Пімафукорт", залишався вірогідно низьким щодо інтактного контролю рівень гемоглобіну. В лейкоцитарній формулі тварин на 15-й день лікування відбулося відновлення всіх показників до рівня інтактного контролю (крім низького показника паличкоядерних нейтрофілів у групі тварин, яких лікували маззю "Пімафукорт").

Отже, отримані дані планіметричних, біохімічних та гематологічних показників на моделі асептичної оцтовокислої виразки показали, що мазь "Фімостин" виявила лікувальний ефект, який не поступався препарату порівняння — гелю "Диклофенак-Здоров'я" та перевищила ефект мазі "Пімафукорт".

ВИСНОВКИ

1. На моделі гострого карактерного набряку стопи у щурів

мазь “Фімостин” проявила виразну антиексудативну активність (в середньому 44%) на рівні препарату порівняння — 1% гелю “Диклофенак-Здоров’я” (47%).

2. На моделі альтеративного асептичного запалення шкіри у щурів мазь “Фімостин” за лі-

кувальною дією (планіметричними, гематологічними та біохімічними показниками) виявила лікувальний ефект, який не поступався препарату порівняння — гелю “Диклофенак-Здоров’я”, та перевищила ефект мазі “Пімафукорт”.

3. Встановлена виразна проти-запальна та ранозагоювальна активність мазі “Фімостин” свідчить про перспективність подальших клінічних досліджень і можливість використання препарату для місцевої терапії фімозу та його ускладнення — баланопоститу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. — К., 2000. — Т. 2. — 463 с.
3. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. — М.: Элиста “Джангар”, 2001. — 216 с.
4. Переверзев А.С. Клиническая урология. — Х.: Факт, 2000. — 360 с.
5. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
6. Chu C.C., Chen K.C., Diao G.Y. //J. Urol. — 1999. — №162 (3 Pt 1). — P. 861-863.
7. Dewan P.A., Tien H.S., Chieng D.S. //J. Pediatr. Child. Health. — 1996. — №32. — P. 285-289.
8. Fleet M.S., Venyo A.K.G., Rangecroft L. //J. R. Coll. Surg. Edin. — 1995. — №40. — P. 243-245.
9. Kluge E-H. //Can. Med. Assoc. J. — 1994. — №150. — P. 1542.
10. Meulen Ph.H., Delaene K.R.J. //Eur. Urol. — 2001. — №40. — P. 196-200.
11. Persad R., Sharma S., McTavish J. et al. //Br. J. Urol. — 1995. — №75. — P. 91-93.
12. Zafar F., Thompson J.N., Pati J. et al. //Br. J. Surg. — 1993. — №80. — P. 859.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 714-27-15.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 14.11.2005 р.