

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

УДК 615.276:454.12+615.015.21

<https://doi.org/10.24959/cphj.17.1432>

С. М. Зімін, С. К. Шебеко, О. О. Ляпунова, Т. С. Жулай, О. О. Андрєєва

Національний фармацевтичний університет

Вивчення антиексудативної дії комбінованого крем-гелю з глюкозаміну гідрохлоридом, хондроїтину сульфатом, камфорою та ментолом в експерименті

Остеоартроз (ОА) – важке дегенеративно-дистрофічне захворювання суглобів. Лікування ОА повинно бути комплексним із застосуванням знеболювальних, протизапальних та хондропротекторних засобів. Таким чином відповідає оригінальний комбінований крем-гель, до складу якого входять глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат, камфора та ментол. Метою роботи стало вивчення антиексудативної дії оригінального комбінованого крем-гелю.

Матеріали та методи. Антиексудативну активність крем-гелю оцінювали на моделях ексудативного запалення, викликаного карагенином (1 % розчин), зимозаном (2 %), гістаміном (0,25 %) і серотоніном (0,5 %) на щурах.

Результати. Доведено виразний антиексудативний ефект на різних моделях запалення за рівнем протизапальної активності: карагениновий – 43,71 %, зимозановий – 32,83 %, серотоніновий – 24,04 % та гістаміновий – 38,4 %. Результати вивчення впливу досліджуваного крем-гелю на перебіг запального процесу з переважним ексудативним компонентом на моделях гострого карагенинового, зимозанового, гістамінового та серотонінового набряків у експериментальних тварин свідчать про виражений антиексудативний компонент протизапального ефекту, який дещо поступається протизапальній дії НПЗП диклофенаку натрію. За результатами проведених експериментів можливим механізмом протизапальної дії комбінованого досліджуваного крем-гелю виступає вплив на активність прозапальних біологічно активних речовин – простагландинів та лейкотрієнів, а також мембраностабілізуюча дія компонентів крем-гелю.

Висновки. Наявність антиексудативної дії поряд з наведеними нами в попередніх роботах даними щодо антиноцицептивної та хондропротекторної дії буде сприяти підвищенню ефективності лікування такого важкого захворювання суглобів як остеоартроз.

Ключові слова: запалення; крем-гель; глюкозаміну гідрохлорид; антиексудативна активність; карагенин; зимозан; серотонін; гістамін

S. M. Zimin, S. K. Shebeko, O. O. Lyapunova, T. S. Zhulai, O. O. Andriieva

National University of Pharmacy

The study of the anti-exudative action of the combined cream-gel with glucosamine hydrochloride, hondroitine sulfate, camphora and menthol in the experiment

Osteoarthritis (OA) is a severe degenerative-dystrophic joint disease. Treatment of OA should be complex with the use of painkillers, anti-inflammatory and chondroprotective agents. The original combined cream-gel with glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate, camphore and menthol meets these requirements.

Aim. To study the anti-exudative effect of the original combined cream-gel.

Materials and methods. The anti-exudative effect of the cream-gel was studied on the models of exudative inflammation caused by carrageenin (1 % solution), zymosan (2 %), histamine (0.25 %) and serotonin (0.5 %) in rats.

Results. The presence of the expressed anti-exudative effect on different inflammatory models by the level of anti-inflammatory activity has been proven: carrageenan – 43.71 %, zymosan – 32.83 %, serotonin – 24.04 %, histamine – 38.4 %. The results of studying the effect of the cream-gel under research on the inflammatory process with a predominantly exudative component on the models of acute carrageenan, zymosan, histamine, serotonin edema in experimental animals indicate the presence of an anti-exudative component in the cream-gel studied; it is somewhat inferior to the anti-inflammatory effect of diclofenac sodium. Based on the results of the experiments conducted it can be assumed that the anti-inflammatory effect is due to effect on the activity of pro-inflammatory biologically active substances – prostaglandins and leukotrienes, as well as the presence of membrane-stabilizing properties in the components of the cream-gel.

Conclusions. The presence of the anti-exudative action together with the data on the antinociceptive and chondroprotective action given in our previous works will promote to increase the effectiveness of treatment of such a serious joint disease as OA.

Key words: inflammation; cream-gel; glucosamine hydrochloride; anti-exudative action; carrageenin; zymosan; serotonin; histamine

С. М. Зимин, С. К. Шебеко, О. А. Ляпунова, Т. С. Жулай, Е. А. Андреева

Национальный фармацевтический университет

Изучение антиэкссудативного действия комбинированного крем-геля с глюкозамина гидрохлоридом, хондроитина сульфатом, камфорой и ментолом в эксперименте

Остеоартроз (ОА) – тяжелое дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов. Лечение ОА должно быть комплексным с использованием обезболивающих, противовоспалительных и хондропротекторных средств. Данным требованиям отвечает оригинальный комбинированный крем-гель, содержащий глюкозамина гидрохлорид, хондроитина сульфат, камфору и ментол. Целью работы стало изучение антиэкссудативного действия оригинального комбинированного крем-геля.

Материалы и методы. Антиэкссудативное действие крем-геля изучали на моделях экссудативного воспаления, вызванного каррагенином (1 % раствор), зимозаном (2 %), гистамином (0,25 %) и серотонином (0,5 %) на крысах.

Результаты. Доказано наличие выраженного антиэкссудативного действия на разных моделях воспаления по уровню противовоспалительной активности: каррагенинового – 43,71 %, зимозанового – 32,83 %, серотонинового – 24,04 %, гистаминового – 38,4 %. Результаты изучения влияния исследуемого крем-геля на воспалительный процесс с преимущественно экссудативным компонентом на моделях острого каррагенинового, зимозанового, гистаминового, серотонинового отеков у экспериментальных животных свидетельствуют о наличии у исследуемого крем-геля выраженного антиэкссудативного компонента, который несколько уступает противовоспалительному действию диклофенака натрия. По результатам проведенных экспериментов можно предположить, что противовоспалительное действие реализуется путем влияния на активность провоспалительных биологически активных веществ – простагландинов и лейкотриенов, а также наличие мембраностабилизирующих свойств у компонентов крем-геля.

Выводы. Наличие антиэкссудативного действия вместе с приведенными нами в предыдущих работах данными об антиноцицептивном и хондропротекторном действии будет способствовать повышению эффективности лечения такого тяжелого заболевания суставов как ОА.

Ключевые слова: воспаление; крем-гель; глюкозамина гидрохлорид; антиэкссудативное действие; каррагенин; зимозан; серотонин; гистамин

Остеоартроз (ОА) – хронічне дегенеративно-дистрофічне захворювання суглобів, що характеризується прогресуючою деструкцією суглобового хряща, проліферативною реакцією хрящової і кісткової тканин і супроводжується реактивним синовітом [1]. Це захворювання є одним з найпоширеніших у структурі патології опорно-рухової системи, яке зазвичай маніфестує в осіб віком старше 40 років.

В основі порушення метаболізму хряща лежать кількісні і якісні зміни протеогліканів (ПГ) – білково-полісахаридних комплексів, що забезпечують стабільність структури колагенової мережі, яка є основою хрящового матриксу [2]. При ОА концентрація ПГ знижується. Мають значення активація матричних протеїназ (колагенази, фосфоліпази А₂), гіперекспресія прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ)-1, фактора некрозу пухлини-α) і дефіцит протизапальних цитокінів, наприклад, трансформуючого фактора росту-β та інгібітора плазміногену-1, які підсилюють катаболічні процеси в ураженому хрящі [3]. Крім того, цитокіни здатні гальмувати синтез інгібіторів ензимів, що призводить до збільшення активності протеаз. Надмірне накопичення ферментів у матриксі хряща запускає лізосомальний шлях клітинного пошкодження, руйнування колагенових волокон II типу і деградацію протеогліканових макромолекул, що веде до подальшої деградації матриксу хряща [4]. Крім того, на хондральному рівні синтезується широкий спектр біоактивних молекул: прозапальні цитокіни, вільні радикали, фактор росту,

простагландин Е₂, лейкотрієн (ЛТ) В₄. Цей запальний компонент підсилює дегенеративні механізми. Запалення розвивається, в першу чергу, в синовіальній оболонці. Воно призводить до порушення фільтрації через мембрану гіалуронової кислоти (будівельного матеріалу хряща), її вимивання з порожнини суглоба і прогресування дегенерації хряща [5]. Тобто до патофізіологічних механізмів розвитку ОА відносять не тільки механічне ураження суглоба та дегенеративний процес, але і супутнє хронічне запалення, що сприяє руйнуванню гіалінового хряща. У патологічний процес втягаються не тільки хрящові структури, але всі компоненти суглоба, а також структури ЦНС, пов'язані з формуванням хронічного больового синдрому [6].

Таким чином, для ефективного лікування даного захворювання лікарський засіб повинен володіти наступними властивостями: хондропротекторними, протизапальними, знеболюючими. Застосування місцевих лікарських форм з комбінованим складом дозволить підвищити ефективність і безпеку лікування та поліпшити комплаєнтність пацієнтів.

Відомо, що у механізмі розвитку експериментального запалення беруть участь різноманітні медіатори: в перші 30-90 хвилин у патогенезі набряку беруть участь переважно гістамін і серотонін, в інтервалі між 1,5-2,5 годинами – кінініни, а між 2,5-5,5 годинами – простагландини. Визначена динаміка виділення медіаторів, які беруть участь у розвитку процесу ексудації на даній моделі, дозволяє припустити механізм дії

Таблиця 1

Антиексудативна активність досліджуваного крем-гелю на моделі карагенінового набряку лапи у щурів ($M \pm m$, $n = 8$)

Умови досліджу		Години розвитку запалення		
		1 година	2 година	3 година
Контрольна патологія	ΔV , cm^3	$0,21 \pm 0,06$	$0,66 \pm 0,10$	$1,33 \pm 0,19$
Досліджуваний крем-гель	ΔV , cm^3	$0,160 \pm 0,003$	$0,460 \pm 0,010$	$0,750 \pm 0,040^1$
	AA, %	$24,3 \pm 1,4$	$31,04 \pm 1,90$	$43,7 \pm 2,1$
«Диклак гель 5 %»	ΔV , cm^3	$0,150 \pm 0,003$	$0,370 \pm 0,002^{1,2}$	$0,500 \pm 0,070^{1,2}$
	AA, %	$29,5 \pm 2,0$	$43,4 \pm 2,4^2$	$61,9 \pm 3,1^2$

Примітки:

1) ¹ – відхилення достовірне ($P < 0,05$) відносно групи контрольної патології;

2) ² – відмінності вірогідні ($P < 0,05$) відносно групи, в якій використовували досліджуваний крем-гель;

3) AA – антиексудативна активність;

4) ΔV – об'єм набряку;

5) n – кількість тварин у групі.

речовин, що вивчаються. Для вивчення протизапальної дії комбінованого крем-гелю було проведено дослідження його впливу на перебіг запального процесу з переважним ексудативним механізмом на моделях гострого карагенінового, зимозанового, гістамінового та серотонінового набряків лапи в експериментальних тварин, тому що застосування різних флогогенів дозволяє моделювати запалення, що виникає під дією різних біологічно активних речовин, отже, виявлення закономірностей впливу крем-гелю дозволить припустити переважний механізм його дії.

Мета роботи: вивчення антиексудативної дії оригінального комбінованого крем-гелю наступного складу: глюкозаміну гідрохлориду 5 г, хондроїтину сульфату 5 г, камфори 3,2 г, ментолу 0,5 г, крем-гелевої основи – до 100 г.

Матеріали та методи

Антиексудативну активність крем-гелю оцінювали на моделях ексудативного запалення, викликаного карагеніном (1 % розчин), зимозаном (2 %), гістаміном (0,25 %) і серотоніном (0,5 %) [7]. У дослідженні використано 96 білих нелінійних щурів обох статей масою 170-180 г, які розподілялись на 3 дослідні групи по 8 тварин наступним чином: 1 група – контрольна патологія; 2 група – тварини, які отримували досліджуваний крем-гель в умовно-терапевтичній дозі 50 мг (із розрахунку 25 мг/см²); 3 група – тварини, які отримували «Диклак гель» 5 %, усі досліджувані засоби наносили за 30 хвилин до відтворення патології.

Флогогени субплантарно вводили в задню лапу щура в обсязі 0,1 мл [7]. Контрольні тварини отримували дистильовану воду. В експериментах на щурах у динаміці вимірювали об'єм (у см³) задньої лапи у щурів за допомогою циф-

рового плетизмометра («ІТС Life Science», США) – початковий, через 0,5, 1, 2, 3 години після введення флогогену [7].

За антиексудативну активність приймали відносне зменшення об'єму лап тварин у порівнянні з таким у контрольних щурів [7]. Розрахунки проводили за формулою:

$$AA = \frac{\Delta V_k - \Delta V_d}{\Delta V_k} \times 100 \%,$$

де: AA – антиексудативна активність (%);

ΔV_k – середній об'єм набряку у групі контрольної патології (см³);

ΔV_d – середній об'єм набряку у дослідній групі (см³).

Результати та їх обговорення

Для вивчення протизапальних властивостей в експериментальних дослідженнях найбільш широко застосовується модель гострого ексудативного запалення лапи, викликаного карагеніном, у механізмі дії якого беруть участь простагландини та калікреїн-кінінова система [8]. Результати експериментів наведені в табл. 1.

Отримані дані свідчать, що досліджуваний крем-гель проявляє виразну протизапальну активність (43,7 %), однак поступається препарату порівняння «Диклак гель 5 %» (60,54 %), що є очікуваним результатом, пов'язаним з вираженими протизапальними властивостями НПЗП диклофенаку натрію, в тому числі у формі гелю.

Важливою патогенетичною ланкою у розвитку запального процесу є пошкоджуюча дія лейкоцитів (ЛТ), вплив яких є не менш значущим, ніж вплив простагландинів [9]. Беручи до уваги зазначені вище дані, було проведено дослідження впливу крем-гелю на перебіг ексудативного запалення лапи у щурів, викликаного зимозаном. Зимозан – структурний полісахарид,

Таблиця 2

Антиексудативна активність досліджуваного крем-гелю на моделі зимозанового набряку лапи у щурів ($M \pm m, n = 8$)

Умови досліджу		Години розвитку запалення			
		0,5 години	1 година	2 години	3 години
Контрольна патологія	$\Delta V, \text{см}^3$	0,26±0,05	0,49±0,06	0,78±0,07	0,28±0,04
Досліджуваний крем-гель	$\Delta V, \text{см}^3$	0,180±0,004	0,340±0,010 ¹	0,520±0,020 ¹	0,230±0,004
	AA, %	31,5	31,2	32,8	16,6
«Диклак гель»	$\Delta V, \text{см}^3$	0,170±0,010	0,340±0,010 ¹	0,540±0,020 ¹	0,200±0,005
	AA, %	34,8	30,3	31,04	28,0

Примітки:

- 1) ¹ – відхилення достовірне щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$;
- 2) AA – антиексудативна активність;
- 3) ΔV – об'єм набряку;
- 4) n – кількість тварин у групі.

який міститься в клітинах оболонки дріжджів і сприяє утворенню та виділенню ЛТ, що провокує локальну гостру запальну реакцію. Результати вивчення впливу досліджуваної композиції на запалення, викликане зимозаном, представлені в табл. 2.

Аналіз отриманих даних свідчить, що на моделі зимозанового набряку досліджуваний крем-гель проявляє виразну протизапальну дію, яка дорівнює в середньому 28 %. Така ж динаміка пригнічення зимозанового запалення (в середньому на рівні 31 %) спостерігається і під впливом препарату порівняння «Диклак гель 5 %».

На наступному етапі вивчали антиексудативну дію досліджуваного крем-гелю на моделі запалення, викликаного гістаміном [10]. Результати досліджень представлені в табл. 3. Отримані результати свідчать про те, що на моделі гістамінового набряку лапи у щурів досліджуваний крем-гель має виразні протизапальні властивості.

Виразність протизапального ефекту крем-гелю становить 33 % через 30 хвилин після введення гістаміну, що у 3 рази вище, ніж цей показник у «Диклак гелю 5 %». Через 1 годину ці показники становили 38,9 % та 15,9 % відповідно, причому протизапальна активність досліджуваної комбінації у 2,5 рази перевищує відповідний показник препарату порівняння. ПА досліджуваного крем-гелю поступово з часом знижується та на другій годині вже тільки у 1,5 рази перевищує показник «Диклак гелю 5 %». На третю годину взагалі цей показник вже поступається такому «Диклак гелю 5 %» у 1,5 рази, складаючи 14,8 % та 23,5 % відповідно.

Серотонін – ще один медіатор, який широко застосовується для відтворення експериментального запалення. При цьому найбільш виражений набряк формується наприкінці першої години експерименту, чому відповідають і дані нашого дослідження, перш за все, у групі контрольної

Таблиця 3

Антиексудативна активність досліджуваного крем-гелю на моделі гістамінового набряку лапи у щурів ($M \pm m, n = 8$)

Умови досліджу		Години розвитку запалення			
		0,5 години	1 година	2 години	3 години
Контрольна патологія	$\Delta V, \text{см}^3$	2,01±0,15	1,63±0,17	1,48±0,12	1,14±0,19
Досліджуваний крем-гель	$\Delta V, \text{см}^3$	1,34±0,12 ^{1,2}	0,94±0,11 ^{1,2}	1,04±0,09 ¹	0,95±0,09
	AA, %	33,01	38,90	30,80	14,80
«Диклак гель 5 %»	$\Delta V, \text{см}^3$	1,81±0,11	1,34±0,10	1,21±0,09*	0,89±0,09
	AA, %	10,1	15,9	20,3	23,5

Примітки:

- 1) ¹ – відхилення достовірне щодо контролю, $p < 0,05$;
- 2) ² – відхилення достовірне щодо препарату порівняння «Диклак гелю 5 %», $p < 0,05$;
- 3) AA – антиексудативна активність;
- 4) ΔV – об'єм набряку;
- 5) n – кількість тварин у групі.

Таблиця 4

Антиексудативна активність досліджуваного крем-гелю на моделі серотонінового набряку лапи у щурів ($M \pm m$, $n = 8$)

Умови досліджу		Години розвитку запалення			
		0,5 години	1 година	2 години	3 години
Контрольна патологія	ΔV , см ³	2,31±0,10	2,93±0,20	2,40±0,20	1,90±0,10
Досліджуваний крем-гель	ΔV , см ³	1,88±0,10 ¹	2,22±0,09 ¹	1,94±0,06	1,67±0,07 ²
	AA, %	18,50	24,04	19,00	13,50
«Диклак гель 5 %»	ΔV , см ³	1,98±0,06	2,27±0,11 ¹	1,72±0,07 ¹	1,31±0,06 ¹
	AA, %	14,0	21,7	27,2	32,2

Примітки:

- 1) ¹ – відхилення достовірне щодо контрольної патології, $p < 0,05$;
- 2) ² – відхилення достовірне щодо препарату порівняння «Диклак гель 5 %», $p < 0,05$;
- 3) AA – антиексудативна активність;
- 4) ΔV – об'єм набряку;
- 5) n – кількість тварин у групі.

патології (табл. 4). Досліджуваний крем-гель мав статистично вірогідний позитивний вплив (зменшення об'єму набряку) на перебіг серотонінового запалення на 30 хвилину та першу годину після відтворення запалення, але вже на 2 та 3 годину цей вплив набував ознак тенденції, втрачаючи статистичну достовірність як порівняно з групою контрольної патології, так і з групою тварин, які отримували «Диклак гель 5 %».

У той же час у групі тварин, які отримували «Диклак гель 5 %», спостерігалася дещо інша динаміка: на 30-й хвилині препарат мав деякий протизапальний ефект, але цей вплив був статистично не достовірний. Проте, починаючи з першої години, виразність протизапального ефекту «Диклак гелю 5 %» збільшувалася та сягнула максимуму на 3 годину після відтворення запалення, вже не втрачаючи статистичної достовірності відносно контрольної патології. З вищезазначеного можна зробити висновок, що досліджувана композиція чинить помірну протизапальну дію на перебіг запалення, викликаного серотоніном.

ВИСНОВКИ

1. Доведено виразний антиексудативний ефект на різних моделях запалення за рівнем протизапальної активності: карагеніновий – 43,71 %, зимозановий – 32,83 %, серотоніновий – 24,04 % та гістаміновий – 38,4 %.

2. Результати вивчення впливу досліджуваного крем-гелю на перебіг запального процесу з переважним ексудативним компонентом на моделях гострого карагенінового, зимозанового, гістамінового та серотонінового набряків у експериментальних тварин свідчать про виражений антиексудативний компонент проти-запального ефекту, який дещо поступається протизапальній дії НПЗП диклофенаку натрію у формі 5 % гелю.

3. За результатами проведених експериментів можливим механізмом протизапальної дії комбінованого досліджуваного крем-гелю виступає вплив на активність прозапальних біологічно активних речовин – простагландинів та лейкотрієнів, а також мембраностабілізуювальна дія компонентів крем-гелю.

4. Наявність антиексудативної дії поряд з наведеними нами в попередніх роботах даними щодо антиноцицептивної [11] та хондропротекторної [12] дії буде сприяти підвищенню ефективності лікування такого важкого захворювання суглобів як остеоартроз.

5. Отримані дані обумовлюють доцільність подальшого доклінічного та клінічного вивчення композиції у якості протизапального, антиноцицептивного та хондропротекторного об'єкту.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Остеоартроз: консервативная терапия : монография / под ред. Н. А. Коржа, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. – Харьков : Золотые страницы, 2007. – 424 с.
2. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate : what's the evidence? / M. Hochberg, X. Chevalier, Y. Henrotin et al. // Curr. Med. Res. Opin. – 2013. – Vol. 29, Issue 3. – P. 259–267. doi: 10.1185/03007995.2012.753430
3. Wu, W. Physiological concentrations of glucosamine sulfate and glucosamine HCL can downregulate IL-1, kinins and MMPs in human osteoarthritic chondrocytes / W. Wu, M. Pasierb // Osteoarthritis and Cartilage. – 2012. – Vol. 20. – S147 p. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.212

4. Сустав : морфология, клиника, диагностика, лечение / под ред. В. Н. Павловой, Г. Г. Павлова, Н. А. Шостак, Л. И. Слущкого. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 397 с.
5. Targeting of diacerein loaded lipid nanoparticles to intra-articular cartilage using chondroitin sulfate as homing carrier for treatment of osteoarthritis in rats / A. Jain, S. K. Mishra, P. R. Vuddanda et al. // *Nanomedicine*. – 2014. – Vol. 10, Issue 5. – P. e1031–e1040. doi: 10.1016/j.nano.2014.01.008
6. New findings in osteoarthritis pathogenesis: therapeutic implications / L. Pulsatelli, O. Addimanda, V. Brusi et al. // *Ther. Adv. Chronic Dis*. – 2012. – Vol. 4, Issue 1. – P. 23–43. doi: 10.1177/2040622312462734
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / під ред. чл.-кор. НАМН України А. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2003. – 528 с.
8. Kennedy, O. D. Activation of resorption in fatigue-loaded bone involves both apoptosis and active pro-osteoclastogenic signaling by distinct osteocyte cell populations / O. D. Kennedy, B. C. Herman // *Bone*. – 2012. – Vol. 50, Issue 1. – P. 1115–1122. doi: 10.1016/j.bone.2012.01.025
9. Gado, K. Zymosan inflammation : A new method suitable for evaluating new anti-inflammatory drugs / K. Gado, G. Gigler // *Agent and Actions*. – 1991. – Vol. 32, Issue 1–2. – P. 119–121. doi: 10.1007/bf01983335
10. Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противоартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств / И. А. Зупанец, Н. А. Корж, Н. В. Дедух и др. – К., 1999. – 56 с.
11. Зупанец, И. А. Анализ эффективности оригинального комбинированного хондропротектора на модели системного стероидного артроза у крыс / И. А. Зупанец, С. М. Зимин // *Eur. Applied Sci*. – 2013. – № 1 (10). – С. 48–51.
12. Zimin, S. M. The study of the effects of “Chondrolife” combined cream-gel in the spontaneous pain sensitivity experiment / S. K. Shebeko, S. M. Zimin // *Clinical Pharmacy*. – 2016. – Vol. 20, Issue 3. – P. 34–38.

References

1. Korzh, N. A., Dedukh, N. V., Zupanec, I. A. (2007). *Osteoartroz: konservativnaia terapiia*. Kharkov: Zoloty strannitsy, 424.
2. Hochberg, M., Chevalier, X., Henrotin, Y., Hunter, D. J., Uebelhart, D. (2013). Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? *Current Medical Research and Opinion*, 29 (3), 259–267. doi: 10.1185/03007995.2012.753430
3. Wu, W., Pasierb, M. (2012). Physiological concentrations of glucosamine sulfate and glucosamine HCL can downregulate interleukin-1, KININS and MMPS in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20, S147. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.212
4. Pavlova, V. N., Pavlov, G. G., Shostak, N. A., Slutskii, L. I. (2011). *Sustav: morfologiya, klinika, diagnostika, lechenie*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 397.
5. Jain, A., Mishra, S. K., Vuddanda, P. R., Singh, S. K., Singh, R., Singh, S. (2014). Targeting of diacerein loaded lipid nanoparticles to intra-articular cartilage using chondroitin sulfate as homing carrier for treatment of osteoarthritis in rats. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 10 (5), e1031–e1040. doi: 10.1016/j.nano.2014.01.008
6. Pulsatelli, L., Addimanda, O., Brusi, V., Pavloska, B., Meliconi, R. (2012). New findings in osteoarthritis pathogenesis: therapeutic implications. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 4 (1), 23–43. doi: 10.1177/2040622312462734
7. Stefanov, A. V. (2003). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 528.
8. Kennedy, O. D., Herman, B. C., Laudier, D. M., Majeska, R. J., Sun, H. B., Schaffler, M. B. (2012). Activation of resorption in fatigue-loaded bone involves both apoptosis and active pro-osteoclastogenic signaling by distinct osteocyte populations. *Bone*, 50 (5), 1115–1122. doi: 10.1016/j.bone.2012.01.025
9. Gado, K., Gigler, G. (1991). Zymosan inflammation: A new method suitable for evaluating new antiinflammatory drugs. *Agents and Actions*, 32 (1–2), 119–121. doi: 10.1007/bf01983335
10. Zupanec, I. A., Korzh, N. A., Dedukh, N. V. et al. (1999). *Metodicheskie rekomendatsii po eksperimentalnomu issledovaniuu i klinicheskomu izucheniiu protivooartroznykh (khondromoduliruiushchikh) lekarstvennykh sredstv*. Kyiv, 56.
11. Zupanec, I. A., Zimin, S. M. (2013). *European applied sciences*, 1 (10), 48–51.
12. Shebeko, S. K., Zimin, S. M. (2016). The study of the effects of “Chondrolife” combined cream-gel in the spontaneous pain sensitivity experiment. *Clinical Pharmacy*, 20 (3), 34–38.

Відомості про авторів / Information about authors / Інформація об авторах

Зімін С. М., кандидат медичних наук, асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет

Zimin S. M., Candidate of Medicine (PhD), teaching assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy.

Зимин С. М., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет

Шебеко С. К., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет

Shebeko S. K., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy

Шебеко С. К., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет

Ляпунова О. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри промислової фармації, Національний фармацевтичний університет

Lyapunova O. O., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Industrial Pharmacy Department, National University of Pharmacy

Ляпунова О. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет

Жулай Т. С., асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет

Zhulai T. S., teaching assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy

Жулай Т. С., ассистент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет

Андреєва О. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет

Andriieva O.O., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy

Андреєва Е. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет

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
