

МОРФОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ СУГЛОБОВИХ ТКАНИН ЩУРІВ ІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ОСТЕОАРТРИТОМ ПІД ВПЛИВОМ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ПРЕПАРАТУ «АРТРИТАН»

©Ю. М. Набока¹, Н. П. Зубицька², І. А. Зупанець¹, С. К. Шебеко¹, І. А. Отрішко¹

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²ТОВ «Зелена планета Земної», м. Київ

РЕЗЮМЕ. Актуальною проблемою медичної та фармацевтичної галузі сьогодення є виробництво якісних фітопрепаратів для задоволення потреб населення нашої країни.

Мета – вивчення хондропротекторних властивостей фітокомпозиції на основі препарату Артритан для оцінки морфоструктури суглобової тканини щурів із експериментальним остеоартритом.

Матеріал і методи. Дослідження хондропротекторних властивостей дослідної фітокомпозиції на основі препарату Артритан було проведено за умов моделювання системного стероїдного остеоартриту у щурів. Тварини отримували фітокомпозицію в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг. Ефективність фітокомпозиції оцінювали за результатами дослідження морфоструктури суглобового хряща щурів.

Результати. При гістологічному вивченні суглобів щурів з експериментальним остеоартритом під впливом дослідної фітокомпозиції в дозі 0,1 мл/кг спостерігалася цитологічна картина зі слабо вираженими патологічними проявами. Застосування дослідної фітокомпозиції у лікуванні тварин з експериментальним остеоартритом приводить до нормалізації морфоструктури суглобових тканин, з наявністю слабо виражених порушень у структурах хряща й капсулі суглоба. Як наслідок цього, поверхня хряща стає рівнішою, без ознак розволокнення, стан цитоархітекτονіки нормалізується, забарвлення матриксу стає більш рівномірним, з мінімальними проявами деструкції та дистрофічних змін у хондроцитах. За рівнем вказаної активності фітокомпозиція не поступається референс-препарату Артрон Флекс, відомому засобу хондропротекторної дії, що широко застосовується в клінічній практиці для лікування хворих на остеоартрит.

Висновки. На моделі системного стероїдного остеоартриту у щурів встановлений позитивний лікувальний вплив дослідної фітокомпозиції на рівні з відомим хондропротектором Артрон Флекс, що підтверджено покращенням морфоструктури суглобових тканин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Артритан; хондропротекторна активність; морфоструктура хряща; системний стероїдний остеоартрит.

Вступ. На сьогодні понад 30 % європейського та світового фармацевтичного ринку займають препарати рослинного походження. В Україні вони також є важливим сегментом ринку. Тому безпечність та якість фітопрепаратів є нагальним питанням як для органів охорони здоров'я, так і для суспільства загалом [1, 2].

Розвиток фітотерапії є пріоритетним напрямком в оздоровленні населення, запобіганні гострим та хронічним захворюванням та покращенні якості життя. Рослинні лікарські засоби сприяють підвищенню комплаєнсу пацієнтів до лікування, що пов'язано з можливістю їх тривалого використання, незначною кількістю побічних ефектів, сумісністю з іншими препаратами і між собою, можливістю застосування в домашніх умовах. Привабливість фітотерапії також обумовлена її фізіологічністю, структурованістю, системністю і можливістю застосування в педіатрії та геронтології [3–5].

Поліфармакологічність фітозасобів окреслює широкі перспективи їх застосування в різних галузях клінічної медицини, зокрема в ревматології. Знання фармакотерапевтичних властивостей біологічно активних речовин рослин дозволяє

обґрунтовано використовувати фітотерапію при різних захворюваннях ревматологічного профілю [6].

На задоволення потреб вітчизняного фармацевтичного ринку та в межах пошуку нетрадиційних хондропротекторів спеціалісти ТОВ "Зелена планета Земної" розробили препарат Артритан у формі розчину для внутрішнього застосування, що містить екстракти лікарських рослин із кори верби, квітів ехінацеї, листя берези, квітів бузини, та потенційно має протизапальну, аналгетичну, хондропротекторну дію і є засобом, перспективним при ревматичних захворюваннях.

Мета – вивчення хондропротекторних властивостей фітокомпозиції на основі препарату Артритан для оцінки морфоструктури суглобової тканини щурів з експериментальним остеоартритом.

Матеріал і методи дослідження. Вивчення хондропротекторних властивостей дослідної фітокомпозиції на основі препарату Артритан проведено на моделі системного стероїдного остеоартриту (ССО) у щурів. У дослідження було включено 50 білих нелінійних щурів обох статей вагою 250–300 г, поділених на 4 дослідні групи наступ-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення ним чином: 1 група – інтактний контроль (n=10); 2 група – контрольна патологія (n=20); 3 група – тварини, що отримували фітокомпозицію в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг (n=10); 4 група – тварини, що отримували референс-препарат "Артрон Флекс" в дозі 50 мг/кг, яка відповідає ED₅₀ за протизапальною активністю [6] (n=10).

Дослідження проводили відповідно до директиви Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються для наукової мети. Піддослідні тварини утримувались у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету, яка сертифікована ДП «ДЕЦ МОЗ України» як база досліджень з експериментальної фармакології, згідно зі стандартними санітарними нормами на необхідному харчовому раціоні [7, 8].

Модель ССО відтворювали шляхом внутрішньом'язового трикратного введення дексаметазону у дозі 7 мг/кг з інтервалом в один тиждень [9] у нашій модифікації, що полягала у підвищенні дози глюкокортикостероїда [10]. Починаючи з 28 дня дослідження і протягом 4 тижнів проводили внутрішньошлункове введення досліджуваних об'єктів 1 раз на добу. Після закінчення введення дослідних препаратів (на 56 добу експерименту) тварин виводили з експерименту та проводили забір біоматеріалу для морфологічних досліджень.

Гістоморфологічне вивчення біоматеріалу проводили стандартними методами світлової мікроскопії [11, 12].

Результати й обговорення. При мікроскопічному дослідженні колінних суглобів інтактних щурів спостерігалася картина, що відповідає сучасним уявленням про морфологічну будову суглобів

і хрящової тканини. За результатами проведених досліджень у щурів із групи інтактного контролю було виявлено, що суглобова поверхня кісток колінного суглоба вкрита гіаліновим хрящем, який має виражену зональну будову (рис. 1 А). У зовнішній зоні клітини ізольовані, дрібні, сплюснені, в середній – розташовані колонками перпендикулярно до поверхні. Хондроцити в цій зоні округлі, великі, з високим ядерно-цитоплазматичним відношенням, трапляються ізогенні групи з 2–3 клітин. Цитоплазма їх незначно базофільна. Глибока зона містить дрібні хондроцити, іноді з пікнотичними ядрами, що розташовані у великих лакунах. Глибока зона гіалінового хряща без чіткої межі переходить у звапнену, лінія звапнення базофільна, слабо контурується. Забарвлення міжклітинної речовини рівномірне, інтенсивність його зростає у напрямку до субхондральної кістки (рис. 1, А). Синовіальні оболонки ареолярного типу виступають у суглобову порожнину у вигляді клиноподібних складок. Синовіоцити групуються досить близько один до одного, на деяких ділянках лежать у 3–4 ряди. Субсिनоріальна тканина достатньо бідна на клітини, там переважають сполучнотканинні волокна (рис. 1, Б).

При морфологічному дослідженні колінних суглобів щурів з контрольною патологією виявляли ознаки патології, що характеризуються розвитком гіперпластичних, запальних і деструктивно-дистрофічних процесів, що відповідає загальним уявленням про патофізіологічні особливості розвитку остеоартриту.

При цьому відзначалося ураження не тільки хрящової тканини, а й м'якотканинних структур суглобів – синовіальних оболонок. У частині спостережень відзначені ранні тканинні зміни синовіальних оболонок, у яких переважали циркуляторні

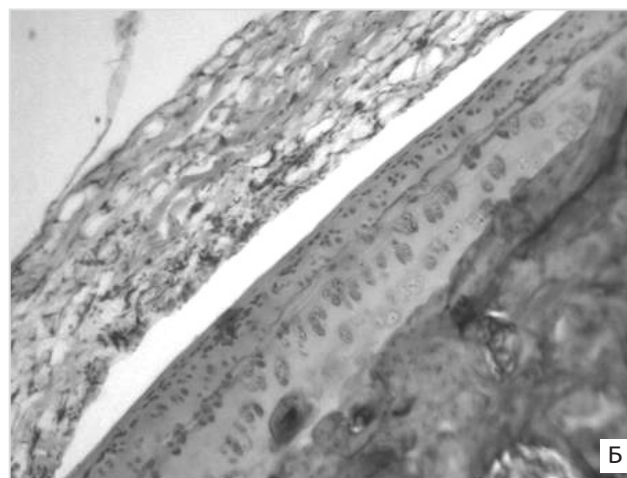
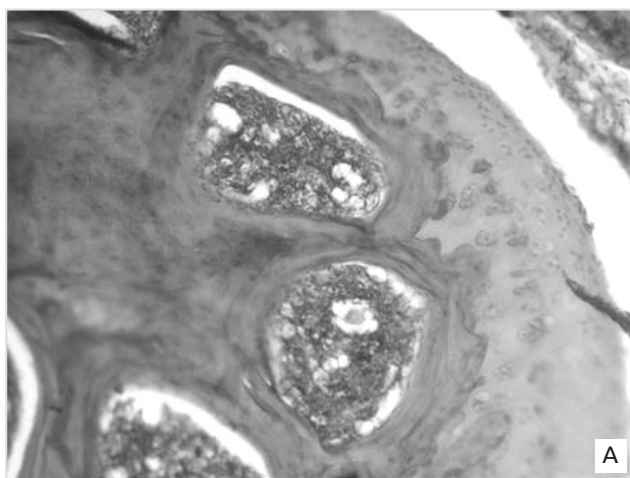


Рис. 1. Морфоструктура колінного суглоба інтактних щурів. Гіаліновий хрящ суглобової поверхні у стані норми: А – виразно прослідковується зональність розташування хрящових клітин; Б – рівномірність фарбування хрящового матриксу. Синовіальна оболонка нормальної будови, клітинність помірна. Гематоксилін-еозин. Зб. 200.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

порушення – поява в субсиновіальному шарі численних новостворених судин, часто розширених, кровонаповнених, що містять у просвіті значну кількість лейкоцитів, а також клітинна проліферація з переважанням в інфільтраті гістіоцитів і фібробластів різного ступеня зрілості. У ряді спостережень було відмічено проліферативний синовіт: оболонки і навколишні тканини густо інфільтровані лейкоцитарними клітинами (рис. 2, А).

У всіх тварин цієї групи відмічається деструктивно-дистрофічне ураження суглобового хряща. Привертає увагу стертість зональної структури хрящової тканини: поділ на шари відсутній, хондроцити розташовані безладно. Іноді можна відмітити зміни фенотипу поверхневих хондроцитів, що характеризується перетворенням у хондроподібні клітини, які розташовані у декілька шарів на хрящовій поверхні (рис. 2, Б).

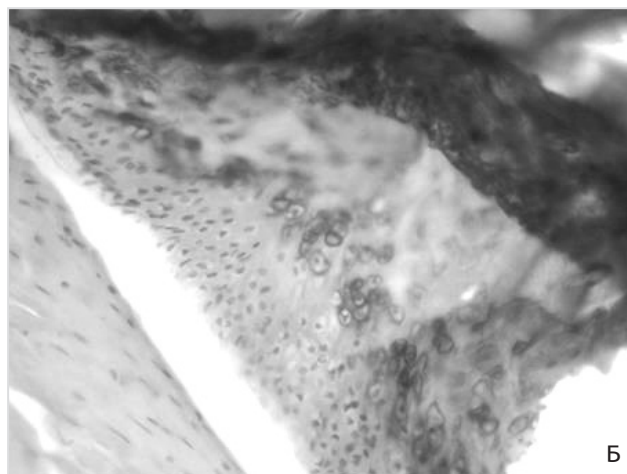
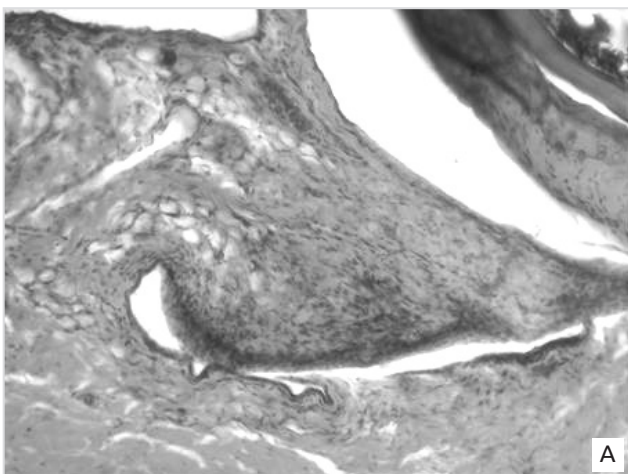


Рис. 2. Морфоструктура колінного суглоба щурів з ССО: А – проліферація синовіоцитів у синовіальній оболонці ареолярного типу; Б – порушення зональної будови хряща. Хондроподібні клітини у поверхневому шарі. Гематоксилін-еозин. Зб. 150.

При гістологічному вивченні суглобів щурів з експериментальним остеоартритом під впливом дослідної фітокомпозиції в дозі 0,1 мл/кг спостерігалася цитологічна картина зі слабо вираженими патологічними проявами.

У цих випадках були відзначені порушення характерної зональності, зрізаність поверхневого контуру, поява малоклітинних і безклітинних ді-

лянок (рис. 3, А, рис. 3, Б). У таких зразках часто спостерігалися виражені ізогенні групи (рис. 3, Б), що свідчить про посилення в хрящовій тканині компенсаторних процесів. Типова для хряща колончаста структура не завжди добре виражена (рис. 3, Б), клітинність знижена. Виразність цих явищ була значно нижчою, ніж у групі нелікованих тварин. Забарвлення матриксу більш рівно-

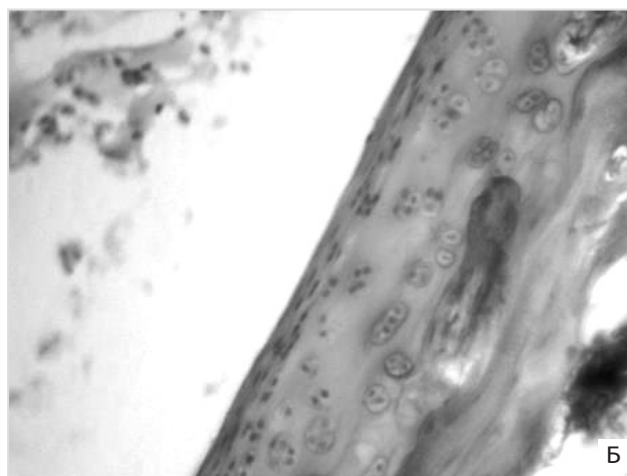
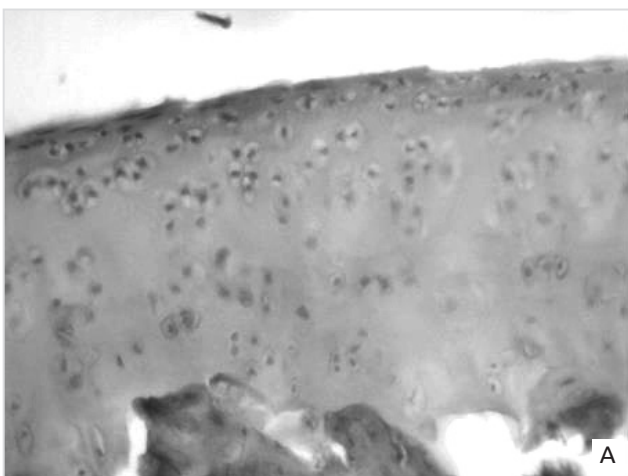


Рис. 3. Морфоструктура колінного суглоба щурів з ССО під впливом фітокомпозиції: А – роз'їдений контур суглобової поверхні, втрата характерної зональності; Б – стоншення хряща, численні ізогенні групи на малоклітинних ділянках. Гематоксилін-еозин. Зб. 250.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
мірне, хондроцити з мінімальними проявами дистрофічних змін. У деяких випадках зустрічалися клітини у стані мітотичного ділення.

При аналізі мікропрепаратів суглобів щурів, які отримували монотерапію препаратом Артрон Флекс у дозі 50 мг/кг, спостерігалася морфологічна картина зі слабо вираженими ознаками патологічних змін.

У половині випадків суглобові поверхні були вражені тією чи іншою мірою. У даних мікропре-

паратах виявлялися безклітинні ділянки і пануси (рис. 4, А). Проте під впливом референтного препарату патологічний процес уповільнювався, тому дефекти і нерівності суглобової поверхні, глибокі узури, клітинні кластери, втрата характерної структури не спостерігалися. У багатьох тварин з патологічними відхиленнями відзначався проліферативний синовіт з вираженою клітинною інфільтрацією товщі синовію і судинною проліферацією (рис. 4, Б).

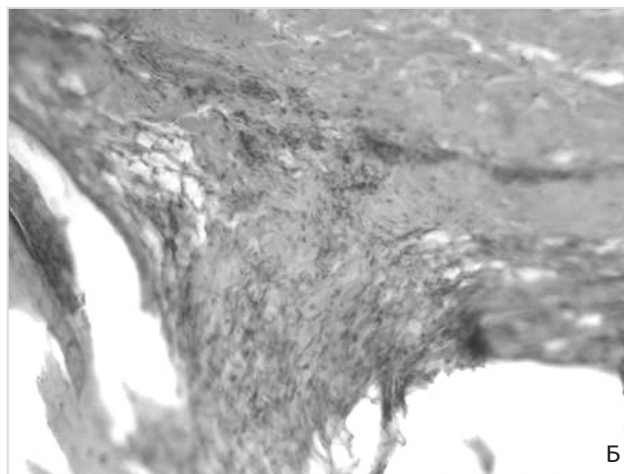


Рис. 4. Морфоструктура колінного суглоба щурів з ССО під впливом препарату Артрон Флекс: А – безклітинна ділянка (коло), панус на поверхні хряща; Б – проліферативний синовіт з клітинною проліферацією. Гематоксилін-еозин. 36. 200.

Аналіз отриманих результатів дозволяє зробити висновок про те, що у суглобах щурів під впливом дексаметазону виникають всі морфологічні маркери ранніх стадій деформуючого остеоартриту: зниження клітинної щільності; дистрофічні зміни хондроцитів; багатоклітинні ізогенні групи, що чергуються зі спустошеними ділянками; нерівномірне забарвлення матриксу; патологічна васкуляризація та осифікація хряща в місцях, де є зміни; узурованість суглобової поверхні; зміни у синовіальних оболонках; осередковий лізис кісткової й фіброз мієлоїдної тканин.

Оцінюючи дію дослідної фітокомпозиції в цілому, можна сказати, що вона чинить помірний лікувальний ефект. Як наслідок цього, поверхня хряща стає більш рівною, без ознак розволокнення, стан цитоархітекtonіки нормалізується, забарвлення матриксу стає більш рівномірним, з мінімальними проявами деструкції та дистрофічних змін у хондроцитах.

Таким чином, застосування дослідної фітокомпозиції у лікуванні тварин з експерименталь-

ним остеоартритом приводить до нормалізації морфоструктури суглобових тканин з наявністю слабо виражених порушень у структурах хряща й капсулі суглоба. За рівнем цієї активності фітокомпозиція не поступається референс-препарату Артрон Флекс, відомому засобу хондропротекторної дії, що широко застосовується в клінічній практиці для лікування хворих на остеоартрит.

Висновки. 1. На моделі системного стероїдного остеоартриту у щурів встановлено позитивний лікувальний вплив дослідної фітокомпозиції на основі препарату Артритан на рівні з відомим хондропротектором Артрон Флекс, що підтверджено нормалізацією маркерів деструкції сполучної тканини й покращенням морфоструктури суглобових тканин.

2. Результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати подальше вивчення комбінованого препарату, що містить Артритан, Неврин та Нефролік у співвідношенні 1:1:0,5 у якості засобу хондропротекторної, протизапальної та анальгетичної дії у хворих ревматологічного профілю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд [та ін.]. – Харків : Друкарня Мадрид, 2016. – 580 с.
2. Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку (огляд літератури та результати власних досліджень) / В. А. Туманов, В. В. Поканевич, Т. П. Гарник, В. М. Фролов, М. О. Пересадін // Фітотерапія. – 2012. – № 1. – С. 4–11.
3. Bone K. Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine. Hardbound, 2012. – 1056 p.
4. Heinrich M. Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy / M. Heinrich. – UK : Elsevier Health Sciences, 2012. – 336 p.
5. Kunle O. F. Standardization of herbal medicines: A review / O. F. Kunle, H. O. Egharevba, P. O. Ahmadu // Int. J. Biodivers. Conserv. – 2012. – Vol. 4 (3). – P. 101–112.
6. Корж Н. А. Остеоартроз: консервативная терапия / Н. А. Корж, Н. В. Дедух, И. А. Зупанец. – Харьков : Золотые страницы, 2007. – 424 с.
7. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Union. – 2010. – L276. – P. 33–79.
8. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8th ed. Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
9. Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противоартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств / И. А. Зупанец, Н. А. Корж, Н. В. Дедух [и др.]. – Киев., 1999. – 56 с.
10. Зупанець К. О. Дослідження впливу композиції на основі кверцетину та похідних глюкозаміну на процеси апоптозу хондроцитів в умовах розвитку експериментального остеоартрозу / К. О. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко // Ліки України плюс. – 2010. – № 3 (12). – С. 47–50.
11. Кузнецов С. Л. Гистология, цитология и эмбриология : учебник для медицинских вузов / С. Л. Кузнецов, Н. Н. Мушкваров. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 600 с.
12. Саркисова Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.

REFERENCES

1. Harna, S.V., Vladymyrova, I.M., & Burd, N.B. (2016). *Suchasna fitoterapiia [Modern phytotherapy]*. Kharkiv: Madrid Printing House [in Ukrainian].
2. Tumanov, V.A., Pokanevych, V.V., Harnyk, T.P., Frolov, V.M., Peresadin, M.O. (2012). *Fitoterapiia: suchasni tendentsii do vykorystannia v likarskii praktytsi ta perspektyvy podalshoho rozvytku (ohliad literatury ta rezultaty vlasnykh doslidzhen)* [Phytotherapy: current trends in medical practice and prospects for the further development (literature review and research results)]. *Fitoterapiia – Phytotherapy, 1, 4-11* [in Ukrainian].
3. Bone, K., & Mills, S. (2012). *Principles and practice of phytotherapy: Modern herbal medicine*. Hardbound.
4. Heinrich, M. (2012). *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy*. UK: Elsevier Health Sciences., 336.
5. Kunle, O.F., Egharevba, H.O., & Ahmadu, P.O. (2012). Standardization of herbal medicines: A review. *Int. J. Biodivers. Conserv.*, 4 (3), 101-112.
6. Korzh, N.A., Dedukh, N.V., & Zupanets, I.A. (2007). *Osteoartroz: konservativnaya terapiya [Osteoarthritis: conservative therapy]*. Kharkiv: Zoloti storinky [in Russian].
7. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). *Official Journal of the European Union*, L276, 33-79.
8. Guide for the care and use of laboratory animals (8th ed.). (2011). Washington: The National Academies Press.
9. Zupanets, I.A., Korzh, N.A., & Dedukh, N.V. (1999). *Metodicheskie rekomendatsii po eksperimentalnomu issledovaniyu i klinicheskomu izucheniyu protivooartroznykh (hondromoduliruyushchikh) lekarstvennykh sredstv [Guidelines for the experimental investigation and clinical study of antiarthritic (chondromodulative) drugs]*. Kyiv [in Ukrainian].
10. Zupanets, K.O., Shebeko, S.K., & Otrishko, I.A. (2010). *Doslidzhennia vplyvu kompozitsii na osnovi kvercetynu ta pokhidnykh hliukozaminu na protsesy apoptozu khondrotsytiv v umovakh rozvytku eksperymentalnoho osteoartrozu* [Investigation of the composition based on quercetin and glucosamine derivatives influence on the processes of chondrocyte apoptosis under the conditions of experimental osteoarthritis]. *Liky Ukrainy plus – Drugs of Ukraine Plus*, 3 (12), 47-50 [in Ukrainian].
11. Kuznetsov, S.L., & Mushkambarov, N.N. (2007). *Gistologiya, tsitologiya i embriologiya [Histology, cytology and embryology]*. Moscow: LLC "Medical Information Agency" [in Russian].
12. Sarkisova, D.S., & Perova, Yu.L. (1996) *Mikroskopi-cheskaya tekhnika [Microscopic technology]*. Moscow: Meditsina [in Russian].

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СУСТАВНЫХ ТКАНЕЙ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ОСТЕОАРТРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ФИТОКОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ПРЕПАРАТА «АРТРИТАН»

©Ю. М. Набока¹, Н. П. Зубицкая², И. А. Зупанец¹, С. К. Шебеко¹, И. А. Отришко¹

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

²ООО «Зеленая планета Земной», г. Киев

Резюме. Актуальной проблемой медицинской и фармацевтической отрасли сегодня является производство качественных фитопрепаратов для удовлетворения потребностей населения нашей страны.

Цель – изучение хондропротекторных свойств фитоконпозиции на основе препарата Артритан в условиях оценки морфоструктуры суставной ткани крыс с экспериментальным остеоартритом.

Материал и методы. Исследование хондропротекторных свойств исследуемой фитоконпозиции на основе препарата Артритан было проведено в условиях моделирования системного стероидного остеоартрита у крыс. Животные получали фитоконпозицию в условно-терапевтической дозе 0,1 мл/кг. Эффективность фитоконпозиции оценивали по результатам исследования морфоструктуры суставного хряща крыс.

Результаты. При гистологическом изучении суставов крыс с экспериментальным остеоартритом под влиянием исследуемой фитоконпозиции в дозе 0,1 мл/кг наблюдалась цитологическая картина со слабо выраженными патологическими проявлениями. Применение исследуемой фитоконпозиции в лечении животных с экспериментальным остеоартритом приводит к нормализации морфологической структуры суставных тканей, с наличием слабо выраженных нарушений в структурах хряща и капсуле сустава. Как следствие этого, поверхность хряща становится более ровной, без признаков разволокнения, состояние цитоархитектоники нормализуется, окраска матрикса становится более равномерной, с минимальными проявлениями деструкции, и дистрофических изменений в хондроцитах. По уровню данной активности фитоконпозиция не уступает референс-препарату Артрон Флекс, известному средству хондропротекторного действия, который широко применяется в клинической практике для лечения больных остеоартритом.

Выводы. На модели системного стероидного остеоартрита у крыс установлено положительное лечебное воздействие исследуемой фитоконпозиции наравне с известным хондропротектором Артрон Флекс, что подтверждено улучшением морфоструктуры суставных тканей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Артритан; хондропротекторная активность; морфоструктура хряща; системный стероидный остеоартрит.

MORPHOLOGICAL STUDY OF JOINT TISSUES IN RATS WITH EXPERIMENTAL ARTHRITIS UNDER THE INFLUENCE OF PHYTOCOMPOSITION BASED ON ARTHRITAN DRUG

©Yu. M. Naboka¹, N. P. Zubitska², I. A. Zupanets¹, S. K. Shebeko¹, I. A. Otrishko¹

¹National University of Pharmacy, Kharkiv

²LLC "Zemna's Green Planet", Kyiv

SUMMARY. An urgent problem of the medical and pharmaceutical industry today is the production of high-quality herbal drugs to meet the needs of the population of our country.

The aim – to study chondroprotective properties of phytocomposition based on the drug Arthritan under the conditions of evaluation of the morphostructure of the cartilage tissue of rats with experimental arthritis.

Material and Methods. The study of chondroprotective properties of the investigated phytocomposition based on the drug Arthritan was conducted under the conditions of systemic steroid arthritis modeling in rats. Animals received phytocomposition at a conditional therapeutic dose of 0.1 ml/kg. The effectiveness of the phytocomposition was evaluated by the results of the rats articular cartilage morphostructure study.

Results and Discussion. During the histological study of the rats joints with experimental arthritis under the influence of the studied phytocomposition at a dose of 0.1 ml/kg, a cytological picture with mild pathological manifestations was observed. The use of the studied phytocomposition in the treatment of animals with experimental arthritis leads to the normalization of the morphological structure of articular tissues, with the presence of mild disorders in the structures of the cartilage and capsule of the joint. As a result of this, the cartilage surface becomes more even, with no signs of fibrillation, the state of cytoarchitectonics normalizes, the color of the matrix becomes more uniform, with minimal manifestations of destruction, and dystrophic changes in chondrocytes. By the level of this activity, the phytocomposition is not inferior to the reference drug Arthron Flex, a well-known chondroprotective agent that is widely used in clinical practice for the treatment of patients with osteoarthritis.

Conclusions. On the model of systemic steroid arthritis in rats, a positive therapeutic effect of the studied phytocomposition was established along with the well-known chondroprotector Arthron Flex, which is confirmed by the improvement of the articular tissues ultrastructure.

KEY WORDS: Arthritan; chondroprotective activity; morphostructure of the cartilage; systemic steroid arthritis.

Отримано 23.10.2019