

УДК [615.276: 615.322]:57.084.1

<https://doi.org/10.24959/ubphj.20.253>Ю. М. НАБОКА<sup>1</sup>, Н. П. ЗУБИЦЬКА<sup>2</sup>, І. А. ЗУПАНЕЦЬ<sup>1</sup>, С. К. ШЕБЕКО<sup>1</sup>, І. А. ОТРИШКО<sup>1</sup><sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, Україна<sup>2</sup> ТОВ «Зелена планета Земної», Україна

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «АРТРИТАН» НА ІНДУКОВАНУ ТА СПОНТАННУ БОЛЬОВІ РЕАКЦІЇ

**Актуальність.** Впродовж останніх десятиліть традиційні лікарські засоби, зокрема препарати рослинного походження набувають все ширшого застосування в усьому світі, що обумовлено їх полівекторною фармакодинамікою, досить високим рівнем безпеки та доступністю для широких верств населення.

**Мета роботи.** Проведення доклінічного дослідження з вивчення анагетичних властивостей препарату «Артритан» та фітокомпозиції на його основі.

**Матеріали та методи.** Дослідження анагетичних властивостей було проведено за умов розвитку запальної гіпералгезії у 50 щурів обох статей масою 150-180 г, в ході якої інтенсивність больової реакції визначали за методом Рендалла-Селітто. Вплив дослідних об'єктів на перебіг спонтанної больової реакції у 40 щурів оцінено на фоні розвитку гострого артриту колінного суглоба.

**Результати та їх обговорення.** При дослідженні анагетичних властивостей на моделі індукованої больової реакції у щурів із запальною гіпералгезією комбінація препаратів «Артритан», «Неврін» та «Нефролік» проявила найвищий рівень анагетичної активності, яка склала 30,5 %, що вірогідно перевищувало активність інших препаратів. Анагетична активність препаратів «Артритан» та «Неврін» склала 20,8 % та 15,9 % відповідно, препарат «Нефролік» вірогідного анагетичного впливу не чинив. За умов розвитку спонтанної больової реакції у щурів з гострим гонартрисом найвищий рівень анагетичної дії при повторних введеннях проявила дослідна фітокомпозиція, активність якої на 5 добу експерименту склала 41,9 %, що вірогідно перевищує усі інші засоби. Препарати «Артритан» та «Неврін» проявили активність – 19,1 % та 17,9 % відповідно, а препарат «Нефролік» – 7,8 %, що є невірогідним результатом. Високий рівень анагетичної активності дослідної фітокомпозиції обумовлюється потенціуючою взаємодією таких її компонентів, як «Артритан» та «Неврін».

**Висновки.** Результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати подальше вивчення комбінованого препарату, що містить «Артритан», «Неврін» та «Нефролік» у співвідношенні 1 : 1 : 0,5 у якості засобу хондропротекторної, протизапальної та анагетичної дії у хворих ревматологічного профілю.

**Ключові слова:** «Артритан»; анагетична активність; індукований біль; спонтанний біль

Yu. Naboka<sup>1</sup>, N. Zubitska<sup>2</sup>, I. Zupanets<sup>1</sup>, S. Shebeko<sup>1</sup>, I. Otrishko<sup>1</sup><sup>1</sup> National University of Pharmacy, Ukraine<sup>2</sup> LLC "Zemna's Green Planet", Ukraine

### The experimental study of the «Arthritan» drug influence on the induced and spontaneous pain reactions

**Topicality.** Over the past decades, traditional medicines, in particular herbal preparations, have become increasingly widespread worldwide, due to their multivector pharmacodynamics, a high enough level of safety and accessibility to a wide population.

**Aim.** To conduct a preclinical trials to study the analgesic properties of the drug "Arthritan" and phytocomposition based on it.

**Materials and methods.** The study of analgesic properties was carried out under conditions of the development of inflammatory hyperalgesia in 50 rats of both sexes weighing 150-180 g, during which the intensity of the pain reaction was determined according to the Randall-Selitto method. The influence of the studied objects on the course of spontaneous pain response in 40 rats was evaluated in the conditions of acute arthritis in the knee joint.

**Results and discussion.** In the study of analgesic properties in a model of induced pain response in rats with inflammatory hyperalgesia, the combination of "Arthritan", "Nevrin" and "Nephrolik" showed a high level of analgesic activity, amounted to 30.5 %, significantly exceeded the activity of other drugs. The analgesic activity of the "Arthritan" and "Nevrin" preparations was 20.8 % and 15.9 %, respectively; the "Nephrolik" preparation did not have a significant analgesic effect. Under conditions of the development of a spontaneous pain reaction in rats with acute gonarthrit, the studied phytocomposition showed a high level of analgesic effect with repeated administrations, the activity of which on the 5th day of the experiment was 41.9 %, which significantly exceeds all other means. The preparations "Arthritan" and "Nevrin" showed activity – 19.1 % and 17.9 %, respectively, and the drug "Nephrolik" – 7.8 %, which is an unreliable result. The high level of analgesic activity of the studied phytocomposition is due to the potentiating interaction of its components such as "Arthritan" and "Nevrin".

**Conclusions.** The results of the studies allow us to recommend further research of the combined preparation containing "Arthritan", "Nevrin" and "Nephrolik" at a ratio of 1 : 1 : 0.5 as a means of chondroprotective, anti-inflammatory and analgesic action in rheumatological disease profile patients.

**Key words:** "Arthritan"; analgetic activity; induced pain; spontaneous pain

Ю. М. Набока<sup>1</sup>, Н. П. Зубицкая<sup>2</sup>, И. А. Зупанец<sup>1</sup>, С. К. Шебеко<sup>1</sup>, И. А. Отришко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, Україна

<sup>2</sup> ООО «Зеленая планета Земной», Україна

## Експериментальное изучение влияния препарата «Артритан» на индуцированную и спонтанную болевые реакции

**Актуальность.** В течение последних десятилетий традиционные лекарственные средства, в частности препараты растительного происхождения приобретают все более широкое применение во всем мире, что обусловлено их поливекторной фармакодинамикой, достаточно высоким уровнем безопасности и доступности широким слоям населения.

**Цель работы.** Проведение доклинического исследования по изучению анальгетических свойств препарата «Артритан» и фитокомпозиции на его основе.

**Материалы и методы.** Исследование анальгетических свойств было проведено в условиях развития воспалительной гипералгезии у 50 крыс обоих полов массой 150-180 г, в ходе которого интенсивность болевой реакции определяли по методу Рэндалла-Селитто. Влияние исследуемых объектов на ход спонтанной болевой реакции у 40 крыс оценено на фоне развития острого артрита коленного сустава.

**Результаты и их обсуждение.** При исследовании анальгетических свойств на модели индуцированной болевой реакции у крыс с воспалительной гипералгезией комбинация препаратов «Артритан», «Неврин» и «Нефролик» проявила высокий уровень анальгезирующей активности, которая составила 30,5 %, что достоверно превышало активность других препаратов. Анальгетическая активность препаратов «Артритан» и «Неврин» составила 20,8 % и 15,9 % соответственно, препарат «Нефролик» достоверного анальгетического воздействия не оказывал. В условиях развития спонтанной болевой реакции у крыс с острым гонартритом высокий уровень анальгезирующего действия при повторных введениях проявила исследуемая фитокомпозиция, активность которой на 5 сутки эксперимента составила 41,9 %, что достоверно превышает все другие средства. Препараты «Артритан» и «Неврин» проявили активность – 19,1 % и 17,9 % соответственно, а препарат «Нефролик» – 7,8 %, что является недостоверным результатом. Высокий уровень анальгезирующей активности исследуемой фитокомпозиции обуславливается потенцирующим взаимодействием таких ее компонентов, как «Артритан» и «Неврин».

**Выводы.** Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать дальнейшее изучение комбинированного препарата, содержащего «Артритан», «Неврин» и «Нефролик» в соотношении 1 : 1 : 0,5 в качестве средства хондропротекторного, противовоспалительного и анальгезирующего действия у больных ревматоидического профиля.

**Ключевые слова:** «Артритан»; анальгетическая активность; индуцированная боль; спонтанная боль

### ВСТУП

На теперішній час світова фармацевтична промисловість широко використовує рослинну сировину, яка є основою для створення лікарських засобів. Частка препаратів рослинного походження за різними оцінками становить 30-50 % як на європейському, так і на світовому фармацевтичному ринку [1-3].

Застосування комбінованих фітопрепаратів набуває особливого значення як у лікуванні, так особливо і у медичній реабілітації хворих з коморбідною та поліморбідною патологією. Це обумовлено відносно низькою токсичністю фітозасобів та водночас їх полівекторною фармакодинамікою, взаємопідсиленням позитивних рис терапевтичного ефекту різних рослин у складі фітозасобів, можливістю тривалого введення препаратів, у тому числі повторними курсами при відсутності небажаних побічних ефектів [4, 5].

Науковцями ТОВ «Зелена планета Земної» розроблено препарат «Артритан» у формі розчину для внутрішнього застосування, що містить екстракти лікарських рослин із кори верби, квітів ехінацеї, листя берези, квітів бузини та потенційно володіє проти-запальною, анальгетичною, хондропротекторною дією і є засобом, перспективним при ревматичних захворюваннях.

**Метою** роботи стало проведення доклінічного дослідження з вивчення анальгетичних властивостей препарату «Артритан» та фитокомпозиції на його основі.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі дослідження проводились у відповідності до директиви Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються для наукових цілей. 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 [6, 7].

Дослідження анальгетичних властивостей було проведено за умов розвитку запальної гіпералгезії у 50 щурів обох статей масою 150-180 г, в ході якої інтенсивність больової реакції визначали за методом Рендалла-Селітто [8]. У зв'язку з цим на даному етапі досліджень використовували анальгезиметр Ugo Basile 37215 («Ugo Basile», Італія), що дозволяє оцінити вплив дослідних об'єктів на механізми розвитку больової реакції та дуже точно визначити поріг больової чутливості (ПБЧ) шляхом зміни механічного впливу на кінцівку тварини.

На другому етапі дослідження анальгетичних властивостей препаратів «Артритан», «Нефролік», «Неврин» та комбінації на їх основі було вивчено вплив дослідних об'єктів на перебіг спонтанної больової реакції у 40 щурів обох статей масою 150-180 г при одно-

Таблиця 1

**ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ «АРТРИТАН», «НЕВРИН», «НЕФРОЛІК» ТА ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ЇХ ОСНОВІ  
НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ІНДУКОВАНОЇ БОЛЬОВОЇ РЕАКЦІЇ У ЩУРІВ (n = 50)**

Об'єкт дослідження	ПБЧ, ум. од.		ΔПБЧ, %	АА, %
	вихідні дані	через 3 години		
Контрольна патологія	222,0 ± 17,1	86,0 ± 10,0	61,3 ± 2,9	—
Артритан	235,0 ± 13,0	121,0 ± 8,1	48,5 ± 1,7*/**/**	20,8 ± 2,7**/**
Неврин	226,5 ± 26,6	109,0 ± 11,9	51,5 ± 1,0*/**/**	15,9 ± 1,6**/**
Нефролік	240,5 ± 21,3	105,0 ± 8,9	56,2 ± 0,4***	8,3 ± 0,7***
Фітокомпозиція	242,5 ± 16,8	138,0 ± 8,5	42,6 ± 1,4*/**	30,5 ± 2,3**

Примітка. \* – вірогідно відносно тварин групи контрольної патології (p < 0,05); \*\* – вірогідно відносно тварин, які отримували препарат «Нефролік» (p < 0,05); \*\*\* – вірогідно відносно тварин, які отримували фітокомпозицію (p < 0,05).

разовому та повторному введенні на фоні розвитку гострого артриту колінного суглоба [9, 10]. З цієї метою було застосовано прилад «тестер інвалідності» Incapacitance Tester MkV («Linton Instrumentation», Великобританія), що дозволяє визначити перерозподіл маси тіла тварин між здоровою та ушкодженою кінцівками і таким чином об'єктивно оцінити інтенсивність спонтанних больових відчуттів. Для відтворення гострого експериментального артриту колінного суглоба застосовували модель карагенін-індукованого гонартриту у щурів як найбільш оптимальну для вивчення спонтанної больової реакції за допомогою методів, заснованих на перерозподілі маси тіла тварин [11].

Тварини були розподілені на 5 дослідних груп по 10 тварин наступним чином: 1 група – контрольна патологія (для дослідження з вивчення індукованої больової реакції); 2 група – тварини, що в/ш отримували «Артритан» в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг; 3 група – тварини, що в/ш отримували «Нефролік» в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг; 4 група – тварини, що в/ш отримували «Неврин» в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг; 5 група – тварини, що в/ш отримували фітокомпозицію в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг.

Результати обробляли методами описової статистики та представляли як середнє арифметичне ± стандартна помилка середнього (M ± m). Статистичний аналіз проводили методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з використанням критерію Тьюкі для апостеріорних порівнянь, а також за допомогою кутового перетворення Фішера при аналізі виживаності [12]. Обчислення проводили за допомогою програм IBM SPSS Statistics v. 22 (IBM Corp., США) та MS Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Міжгрупові відмінності показників вважали статистично значущими при рівні вірогідності p < 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У представленому дослідженні з метою порівняльного вивчення анальгетичних властивостей препарату «Артритан», а також препаратів «Нефролік», «Неврин»

та комбінації на їх основі було проведено вивчення анальгетичної активності (АА) даних засобів за умов розвитку запальної гіпералгезії у щурів, в ході якої інтенсивність больової реакції визначали за методом Рендалла-Селітто. Результати дослідження наведені у табл. 1.

Дані, наведені у табл. 1, свідчать, що у тварин контрольної групи під впливом механічного подразнення кінцівки на тлі розвитку запальної гіпералгезії виникає виражена больова реакція. Про це свідчить зниження показника ПБЧ з 222 до 86 умовних одиниць, що складає 61,3 % порівняно з вихідними даними.

На відміну від цього під впливом всіх дослідних засобів спостерігається зниження ПБЧ порівняно з контрольною групою різного ступеня виразності, що у разі деяких тест-зразків має вірогідний характер та свідчить про наявність анальгетичних властивостей.

Так, при застосуванні препарату «Артритан» спостерігалось зниження показників ПБЧ з 235 до 121 умовної одиниці, що обумовило показник змінення ПБЧ – 48,5 %. Дані результати дозволили у ході подальших розрахунків отримати показник АА, що склав 20,8 % (табл. 1). Статистичний аналіз свідчить, що рівень АА препарату «Артритан» не має вірогідних відмінностей від препарату «Неврин» та є статистично вищим, ніж при застосуванні препарату «Нефролік», але поступається активності дослідної фітокомпозиції. Все вищеприказане свідчить про помірний рівень анальгетичних властивостей «Артритану» за умов даного експерименту.

Деяко менший рівень АА, але без вірогідних відмінностей від препарату «Артритан» проявив «Неврин». Так, під його впливом показник ПБЧ у тварин знижувався на 51,5 % – з 226,5 до 109,0 умовних одиниць. При цьому рівень АА склав 15,9 %, що статистично перевершує активність препарату «Нефролік», але поступається дослідній комбінації.

У свою чергу, при застосуванні препарату «Нефролік» у щурів спостерігався найнижчий ступінь виразності анальгетичних властивостей. Так, під його впливом

було зафіксовано зниження показника ПБЧ на 56,2 % – з 240,5 до 105,0 умовних одиниць, що не мало вірогідних відмінностей у порівнянні з групою контрольної патології. У зв'язку з цим у результаті розрахунків було отримано показник АА лише 8,3 %, що є вірогідно меншим, ніж при застосуванні усіх інших тестових препаратів – «Артритану», «Неврину» та фітокомпозиції. Даний результат не можна розглядати як експериментально значущий, оскільки для фармакологічного вивчення протизапальних та/або анальгетичних засобів значущим є рівень активності не менше 20 %.

Зовсім інша картина спостерігалась при застосуванні дослідної комбінації, оскільки ступінь виразності анальгетичних властивостей, які вона проявила, був найвищим у даному експерименті. При застосуванні фітокомпозиції показник ПБЧ тварин знижувався з 242,5 до 138,0 умовних одиниць, що склало 42,6 % відносно вихідних значень. У результаті розрахунків це дозволило отримати показник АА для даного засобу 30,5 %, що є найвищим значенням на даному етапі досліджень. Статистичний аналіз свідчить, що за рівнем АА фітокомпозиція вірогідно перевершує всі інші засоби, що є її монокомпонентами, – «Артритан», «Неврин» та «Нефролік».

Аналіз отриманих результатів свідчить, що такий відносно високий ступінь виразності анальгетичних властивостей можна пояснити синергічним впливом таких компонентів комбінації як «Артритан» та «Неврин», що проявили найвищі показники АА серед її компонентів. При цьому найвищий вклад у підсумковий рівень активності робить саме «Артритан». В той же час препарат «Нефролік» значимого впливу на анальгетичні властивості комбінації не чинить на відміну

від протизапальних властивостей у зв'язку з тим, що не володіє фармакологічно значимим рівнем анальгезії.

Таким чином, результати експерименту свідчать про те, що найвищий рівень анальгетичних властивостей на даному етапі досліджень проявила фітокомпозиція, рівень АА якої досягає 30,5 %. В основі даного виду фармакодинаміки дослідної комбінації лежить синергічний вплив таких її компонентів, як «Артритан» та «Неврин», сумуюча взаємодія яких і обумовлює відносно високий рівень активності.

На другому етапі дослідження анальгетичних властивостей препаратів «Артритан», «Нефролік», «Неврин» та фітокомпозиції на їх основі було вивчено вплив дослідних об'єктів на перебіг спонтанної больової реакції у щурів при одноразовому та повторному введенні на фоні розвитку гострого артриту колінного суглоба. Отримані результати наведені у табл. 2.

Аналіз даних, наведених у табл. 2, свідчить, що препарат «Артритан» у випадку дослідження впливу на перебіг спонтанної больової реакції у щурів чинить анальгетичну дію помірного ступеня виразності, оскільки збільшує І впродовж усього періоду спостережень, хоча і у різній мірі. Так, під його впливом станом на 1-у добу дослідження І збільшувався з 0,248 до 0,287 умовних одиниць, на 3-ю – з 0,186 до 0,228, а на 5-у – з 0,295 до 0,351 умовних одиниць. Це обумовило наступні показники АА: станом на 1-у добу досліджень – 15,96 %, на 3-ю добу – 22,98 % та на 5-у добу – 19,14 %.

Дані результати свідчать про посилення анальгетичного впливу «Артритану» на спонтанну больову реакцію при повторних введеннях порівняно з одноразовим застосуванням, що позитивно характеризує

Таблиця 2

#### ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ «АРТРИТАН», «НЕВРИН», «НЕФРОЛІК» ТА ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ЇХ ОСНОВІ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ СПОНТАННОЇ БОЛЬОВОЇ РЕАКЦІЇ У ЩУРІВ З ГОСТРИМ ГОНАРТРИТОМ (n = 40)

Об'єкт дослідження	Індекс інвалідності, ум. од.		Анальгетична активність, %
	вихідні дані	2 години після введення препарату	
1 доба			
Артритан	0,248 ± 0,006	0,287 ± 0,006	15,96 ± 1,35**/***
Неврин	0,253 ± 0,005	0,272 ± 0,005	7,74 ± 1,48*
Нефролік	0,249 ± 0,004	0,273 ± 0,006	9,90 ± 1,24*
Фітокомпозиція	0,250 ± 0,008	0,301 ± 0,008	20,71 ± 1,90*/**/**
3 доба			
Артритан	0,186 ± 0,004	0,228 ± 0,006	22,98 ± 0,85**/***
Неврин	0,187 ± 0,003	0,215 ± 0,005	15,04 ± 1,63*/***
Нефролік	0,190 ± 0,004	0,210 ± 0,005	10,66 ± 0,57*/**
Фітокомпозиція	0,189 ± 0,005	0,263 ± 0,005	39,10 ± 2,79*/**/**
5 доба			
Артритан	0,295 ± 0,006	0,351 ± 0,007	19,14 ± 1,09***
Неврин	0,285 ± 0,005	0,336 ± 0,007	17,94 ± 1,00***
Нефролік	0,297 ± 0,006	0,321 ± 0,008	7,95 ± 0,68*/**
Фітокомпозиція	0,291 ± 0,004	0,414 ± 0,008	41,90 ± 1,58*/**/**

Примітка. \* – вірогідно відносно тварин, які отримували препарат «Артритан» (p < 0,05); \*\* – вірогідно відносно тварин, які отримували препарат «Неврин» (p < 0,05); \*\*\* – вірогідно відносно тварин, які отримували препарат «Нефролік» (p < 0,05).

даний об'єкт, як засіб для купірування хронічного больового синдрому. Слід відмітити, що за рівнем АА «Артритан» вірогідно перевершував препарат «Нефролік» впродовж усього дослідження, а препарат «Неврин» – тільки на 1-у та 3-ю добу спостережень. Що стосується статистичного порівняння з активністю дослідної фітокомпозиції, то тут «Артритан» впродовж усіх періодів спостережень вірогідно поступався за рівнем фармакологічної дії даному об'єкту досліджень.

Аналогічна картина, але при дещо меншому ступені виразності спостерігалась під впливом препарату «Неврин». Так, даний засіб підвищував ІІ у 1-у добу досліджень – з 0,253 до 0,272 умовних одиниць, у 3-ю добу – з 0,187 до 0,215 умовних одиниць та у 5-у добу – з 0,285 до 0,336 умовних одиниць, що обумовило наступні показники АА: станом на 1-у добу досліджень – 7,74 %, на 3-ю добу – 15,04 % та на 5-у добу – 17,94 %. Слід відмітити, що повторні введення даного засобу сприяли стійкому підвищенню рівня його активності, але все ж таки кінцевий її показник є дещо меншим 20 %, тому рівень дії «Неврину» за умов даного дослідження не слід вважати фармакологічно значимим. Статистичний аналіз застосування «Неврину» свідчить, що за рівнем активності він поступався впродовж усього дослідження дослідній комбінації та у 1-у та 3-ю добу препарату «Артритан», але у 3-ю та 5-у добу експерименту він перевершував препарат «Нефролік». Окрім того, на 5-у добу спостережень «Неврин» проявив фармакологічну активність на рівні «Артритану».

Під впливом препарату «Нефролік» спостерігався значно менший рівень АА, який можна охарактеризувати як наявність аналгетичної дії на рівні статистичної похибки, або взагалі її відсутність. Індекс інвалідності тварин під впливом даного засобу змінювався статистично не значимо у порівнянні з вищезгаданими даними: 1-у добу – з 0,249 до 0,273, у 3-ю добу – з 0,190 до 0,210 та у 5-у добу – з 0,297 до 0,321 умовних одиниць. При цьому рівень його АА на 1-у добу спостережень склав 9,90 %, на 2 добу – 10,66 % та на 5 добу – 7,95 %. Як видно з цих даних, «Нефролік» не тільки практично не проявляє аналгетичного впливу на спонтанну больову реакцію за умов одноразового введення, а й не виявляє аналгетичної дії навіть при повторному тривалому застосуванні. За рівнем активності даний препарат поступився всім іншим дослідним об'єктам на цьому етапі вивчення. Результат препарату «Нефролік» у даному досліді можна розглядати як експериментально не значущий, оскільки для фармакологічного вивчення протизапальних та/або аналгетичних засобів значущим є рівень активності не менше 20 %.

Зовсім інша ситуація спостерігалась при застосуванні дослідної фітокомпозиції. Даний засіб проявив виражений аналгетичний вплив на спонтанну

больову реакцію у тварин з гонартритом, що посилювався з кожним повторним введенням і у 5-й день спостережень досяг свого максимуму; при цьому були зафіксовані максимальні показники АА у всьому дослідженні. Так, показник ІІ під впливом фітокомпозиції збільшувався у 1-у добу з 0,250 до 0,301 умовних одиниць, у 3-ю добу – з 0,189 до 0,263 та у 5-у добу – 0,291 до 0,414 умовних одиниць. При цьому у результаті розрахунків АА були отримані наступні показники: станом на 1-у добу дослідження – 20,71 %, на 3-ю добу – 39,10 % та на 5-у добу – 41,90 %, що є найвищим показником, отриманим на даному експериментальному етапі. Статистичний аналіз даних результатів свідчить, що впродовж усього дослідження фітокомпозиція за рівнем АА вірогідно перевищувала активність препаратів «Артритан», «Неврин» та «Нефролік», що є її монокомпонентами.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що фітокомпозиція має виражено прогресуючий аналгетичний вплив на спонтанну больову реакцію у щурів з гострим гонартритом за умов повторного застосування, що робить даний засіб перспективним при необхідності пригнічення хронічного больового синдрому у хворих ревматологічного профілю. Подібні особливості фармакодинаміки даного дослідного об'єкту безумовно пов'язані з синергічною взаємодією таких його компонентів, як «Артритан» та «Неврин». При цьому вид даного синергізму можна ідентифікувати як потенціювання, оскільки підсумковий рівень АА композиції вище за суму показників активностей її компонентів. Як і на попередньому етапі вивчення аналгетичних властивостей препарат «Нефролік» не чинив значимого аналгетичного впливу впродовж експерименту, що обумовлює відсутність з його боку вкладу у підсумковий рівень аналгетичної дії фітокомпозиції.

Таким чином, результати експерименту доводять, що фітокомпозицію можна розглядати як перспективний засіб для корекції больового синдрому у хворих із запально-деструктивними та дегенеративно-дистрофічними захворюваннями суглобів. Поєднання у дослідній комбінації «Артритану» та «Неврину» дозволило не тільки покращити показники протизапальної дії, а й отримати високий рівень АА як за умов впливу на індуковану больову реакцію, так і на спонтанний біль не тільки при одноразовому застосуванні, а ще й при повторних введеннях. Все вищезазначене дозволяє зробити висновок, що з урахуванням особливостей фармакодинамічного профілю дослідної фітокомпозиції саме цей препарат серед усіх інших об'єктів дослідження слід вважати найперспективнішим у плані застосування з метою оптимізації лікування хворих ревматологічного профілю, зокрема з остеоартрозом, особливо із суглобовим синдромом, а отже доцільним для вивчення у подальших експериментальних дослідженнях.

## ВИСНОВКИ

1. При дослідженні аналгетичних властивостей на моделі індукованої больової реакції у щурів із запальною гіпералгезією комбінація препаратів «Артритан», «Неврин» та «Нефролік» проявила найвищий рівень аналгетичної активності, яка склала 30,5 %, що вірогідно перевищувало активність інших препаратів. Аналгетична активність препаратів «Артритан» та «Неврин» склала 20,8 % та 15,9 % відповідно, препарат «Нефролік» вірогідного аналгетичного впливу не чинив.
2. За умов розвитку спонтанної больової реакції у щурів з гострим гонартритом найвищий рівень аналгетичної дії при повторних введеннях проявила дослідна фітокомпозиція, активність якої на 5 добу

експерименту склала 41,9 %, що вірогідно перевищує всі інші засоби. Препарати «Артритан» та «Неврин» проявили активність 19,1 % та 17,9 % відповідно, а препарат «Нефролік» – 7,8 %, що є невірогідним результатом. Високий рівень аналгетичної активності дослідної фітокомпозиції обумовлюється потенціуючою взаємодією таких її компонентів, як «Артритан» та «Неврин».

3. 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 аналгетичної дії у хворих ревматологічного профілю.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. – Х. : «Друкарня Мадрид», 2016. – 580 с.
2. Фітотерапія : сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку (огляд літератури та результати власних досліджень) / Т. П. Гарник, В. А. Туманов, В. В. Поканевич та ін. // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 1. – С. 4–11.
3. Bone, K. Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine / K. Bone, S. Mills. – 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. <https://doi.org/10.5897/ijbc11.163>
6. 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 J. of the European Union. – 2010. – L. 276. – P. 33–79.
7. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
8. Randall, L. O. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue / L. O. Randall, J. J. Selitto // Arch. Int. Pharmacodyn. – 1957. – Vol. 111, No. 4. – P. 409–419.
9. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays / Ed. H. G. Vogel. – 3rd edition. – Berlin : Springer-Verlag, 2008. – 2071 p.
10. Techniques for assessing knee joint pain in arthritis / V. Neugebauer, J. S. Han, H. Adwanikar et al. // Molecular Pain. – 2007. – Vol. 3 (8). – P. 13. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-8>
11. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
12. Islam, M. A. Foundations of Biostatistics / M. A. Islam, A. Al-Shiha. – Singapore : Springer, 2018. – 474 p. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-8627-4>

## REFERENCES

1. Harna, S. V., Vladymyrova, I. M., Burd, N. B., Heorhiants, V. A., Kotov, A. H., Prokopenko, T. S., Vasylieva, O. A. (2016). *Suchasna fitoterapiia navchalnyi posibnyk*. Kharkiv, 580.
2. Harnyk, T. P., Tumanov, V. A., Pokanevych, V. V., Frolov, V., Peresadin, M. (2012). *Fitoterapiia. Chasopys*, 1, 4–11.
3. Bone, K., Mills, S. (2012). *Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine*. Hardbound, 1056.
4. Heinrich, M. (2012). *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. UK: Elsevier Health Sciences, 336.
5. Kunle, O. (2012). Standardization of herbal medicines – A review. *International Journal of Biodiversity and Conservation*, 4 (3), 101–112. <https://doi.org/10.5897/ijbc11.163>
6. 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*, L. 276, 33–79.
7. *Guide for the care and use of laboratory animals (8th ed.)*. (2011). Washington : The National Academies Press.
8. Randall, L. O., Selitto, J. J. (1957). A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch. Int. Pharmacodyn*, 111 (4), 409–419.
9. Vogel, H. G. (ed.). (2008). *Drug discovery and evaluation: pharmacological assays*. Berlin: Springer-Verlag, 2071.
10. Neugebauer, V., Han, J. S., Adwanikar, H., Fu, Y., & Ji, G. (2007). Techniques for Assessing Knee Joint Pain in Arthritis. *Molecular Pain*, 3, 1744–8069–3–8. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-8>
11. Stephanov, A. V. (2002). *Doklinicheskie issledovaniia lekarstvennyh sredstv*. Kiev: Avitcena, 528.
12. Islam, M. A., Al-Shiha, A. (2018). *Foundations of Biostatistics*. Singapore: Springer, 474. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-8627-4>

**Відомості про авторів:**

Набока Ю. М., аспірант кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: clinpharm@nu-ph.edu.ua

Зубицька Н. П., генеральний директор, ТОВ «Зелена планета Земної»

Зупанець І. А., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: igorzupanets@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1253-9217>

Шебеко С. К., канд. фармацев. наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: shebeko.sk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9350-7588>

Отришко І. А., канд. фармацев. наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: innaotrishko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9089-8576>

**Information about authors:**

Naboka Yu., postgraduate student, of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy.

E-mail: clinpharm@nu-ph.edu.ua

Zubitska N., General Director, LLC "Zemna's Green Planet".

Zupanets I., Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: igorzupanets@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1253-9217>

Shebeko S., PhD in Pharmacy, Associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv. E-mail: shebeko.sk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9350-7588>

Otrishko I., PhD in Pharmacy, Associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: innaotrishko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9089-8576>

**Сведения об авторах:**

Набока Ю. М., аспирант кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: clinpharm@nu-ph.edu.ua

Зубицкая Н. П., генеральный директор, ООО «Зеленая планета Земной»

Зупанец И. А., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: igorzupanets@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1253-9217>

Шебеко С. К., канд. фармацев. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: shebeko.sk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9350-7588>

Отришко И. А., канд. фармацев. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: innaotrishko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9089-8576>

Надійшла до редакції 09.11.2019 р.