

1 – Независимый  
испытательный центр  
ООО «ОЛФАРМ», 117105, Россия,  
г. Москва, ул. Нагатинская, 3А

1 – Independent Testing  
Center «OLPHARM», 3A,  
Nagatinskaya str., Moscow,  
117105, Russia

\* адресат для переписки:  
E-mail: juravleva@olpharm.ru

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ГИОСКАПИН» ПРОИЗВОДСТВА ООО «В-МИН» (РОССИЯ) И ЕГО МОНОКОМПОНЕНТОВ НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ФОРМАЛИНОВОГО АРТРИТА У КРЫС

М.С. Журавлева<sup>1\*</sup>, Т.Я. Померанцева<sup>1</sup>, Е.Д. Борисова<sup>1</sup>,  
Н.В. Шадрина<sup>1</sup>, Т.Н. Смирнова<sup>1</sup>

**Резюме.** В статье приведены результаты изучения специфической активности комбинированного лекарственного средства «Гиоскапин» на модели экспериментального формалинового артрита коленного сустава у крыс. Целью исследования являлся сравнительный анализ преимуществ комбинированного состава перед монокомпонентами (мелоксикам, дексаметазон, эхинацеи экстракт сухой). Была установлена высокая эффективность жаропонижающего и противовоспалительного действия «Гиоскапина» по сравнению с отдельными лекарственными компонентами. Макроскопический и гистологический анализ выявил благоприятное воздействие исследуемого средства на компоненты сустава.

**Ключевые слова:** «Гиоскапин», капсулы, дексаметазон, мелоксикам, экстракт эхинацеи, формалиновый артрит.

**DRUG «GEOSCAPE» PRODUCED BY «B-MIN» (RUSSIA) AND ITS MONOCOMPONENTS ON THE MODEL OF EXPERIMENTAL FORMALIN ARTHRITIS IN RATS**

M.S. Zhuravleva<sup>1\*</sup>, T.Y. Pomerantseva<sup>1</sup>, E.D. Borisova<sup>1</sup>, N.V. Shadrina<sup>1</sup>, T.N. Smirnova<sup>1</sup>

**Abstract.** The article presents the results of studying of specific activity of the combined drug «Geoscape» on the model of experimental formalin arthritis of the knee joint in rats. The aim of the study was the comparative analysis of the benefits of the combined composition on monocomponents (meloxicam, dexamethasone, Echinacea dry extract). Was installed high efficiency antipyretic and anti-inflammatory action «Geoscape» compared to the individual drug components. Macroscopic and histological analysis revealed a beneficial effect of the investigated tools to components of the joint.

**Keywords:** Geoscape, capsules, dexamethasone, meloxicam, Echinacea extract, formalin arthritis.

### ВВЕДЕНИЕ

Артриты объединяют группу воспалительных поражений суставов различного генеза, в которые вовлекаются синовиальные оболочки, капсула, хрящ и другие суставные элементы. Главным симптомом заболевания является артралгия – болевые ощущения от незначительных до крайне сильных, не проходящих длительное время. Клиническая картина артрита также дополняется локальным повышением температуры тела и покраснением, припухлостью суставной области, ощущениями скованности и ограничением подвижности [1].

Основной задачей при лечении артрита в первую очередь является уменьшение боли и воспаления, что позволит восстановить функциональную способность больного. Для достижения этой цели чаще

используют группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВП) и глюкокортикостероиды [2].

Риск развития побочных явлений данных фармакологических групп значителен, что послужило поводом для поисков нового комбинированного препарата противовоспалительного и анальгезирующего действия при острой фазе артропатий с минимизацией нежелательных реакций.

В связи с вышеизложенным было проведено доклиническое изучение специфической активности нового комбинированного лекарственного средства «Гиоскапин» производства ООО «В-МИН» (Россия) на модели экспериментального формалинового артрита у крыс с целью сравнительного исследования преимуществ комбинации над монокомпонентами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали конвенциональных белых аутбредных крыс-самцов массой  $210,4 \pm 4,3$  г. Производитель животных – Филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России (Московская область).

Работа была выполнена с соблюдением требований Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010, приказа Минздрава РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики», международного стандарта ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Эксперименты на животных проводились с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

Животных содержали по 6 особей в клетках в контролируемых условиях окружающей среды: при температуре воздуха 20–26 °C и относительной влажности 30–70% (СП 2.2.1.3218-14). Освещение в комнатах – естественно-искусственное (12 ч – день, 12 ч – ночь).

Крысам давали стандартный комбикорм ПК-120, гранулированный полнорационный (экструдированный), производства ООО «Лабораторкорм» (Россия). Корм давали *ad libitum* в кормовое углубление клетки или в кормушку. Водопроводную воду давали *ad libitum* в стандартных поилках.

Оценку специфической активности изучали на модели формалинового артрита у крыс. Модель экспериментального формалинового артрита коленного сустава вызывали введением 0,1 мл 20% раствора формалина (Panreac, CAS-No. 50-00-0, Испания) в суставную полость правой лапы на основании «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (главы 12, 48) под редакцией А.Н. Миронова, а также литературных источников [3–5] в нашей модификации.

Через 24 ч получали модель острого артрита, сопровождающуюся выраженным болевым синдромом (вокализация при пальпации) и отеком области сустава.

Введение исследуемых лекарственных средств (ЛС) крысам проводили внутрижелудочно с использованием игл для кормления № 10 («Аналитик-лаб», Россия).

Лечение животных начинали на следующие сутки после внутрисуставного введения раствора формалина и продолжали в течение 10 дней.

Животных разделили на 16 групп по 6 особей в каждой. Исследуемое ЛС изучали в комбинации ак-

тивных веществ и в монокомпонентном составе. Взятые для изучения дозы были эквивалентны 0,5, 1 и 10 терапевтическим дозам (ТД) для крысы [6]. В качестве эталонного препарата использовали современный и эффективный НПВП – «Диклофенак», таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, производства ООО «Хемофарм», Россия (серия 010475, срок годности до 10.2017), в аналогичных дозах.

Для анализа противовоспалительной активности изучаемого ЛС и его монокомпонентов оценивали массу тела животных, ректальную температуру, динамику изменения объема конечностей, общее состояние и поведение животных.

Измерение ректальной температуры у крыс проводили электронным цифровым термометром GT-131 (Германия) согласно инструкции производителя с точностью 0,1 °C. Взвешивание осуществляли на электронных весах (ПВм-3/6-ЖКИ, Россия). С помощью штангенциркуля (тип 1, диапазон измерений 0–150 мм, погрешность 0,2 мм) проводили измерение отека (диаметр) суставов опытной и контрольной лап у крыс.

При проведении патологоанатомического вскрытия экспериментальных животных макроскопически оценивали состояние слизистой оболочки желудка и тонкого отдела кишечника, а также осуществляли гистологический анализ суставной полости коленного сустава.

Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (Stat Soft, США). Результаты измерения исследованных показателей были усреднены по экспериментальным группам и представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее по группе,  $m$  – стандартное отклонение. Достоверность различий между группами определяли с помощью параметрического  $t$ -критерия Стьюдента при  $p \leq 0,05$  при нормальном распределении выборки и непараметрического  $U$ -критерия Манна – Уитни при  $p \leq 0,05$  при ненормальном распределении.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Внешний осмотр крыс, проведенный в течение периода формирования патологии, показал, что у животных была несколько снижена двигательная активность, отмечалось изменение походки – животные оберегали поврежденную конечность, избегая наступать на нее. Аппетит животных в группах с максимальными дозами комбинированного ЛС «Гиоскапин», ЛС с монокомпонентом дексаметазон и препарата сравнения «Диклофенак» был снижен, наблюдали размягчение болюсов и диарею.

В данных экспериментальных группах отмечали гибель по одному животному в период 6–9 дней эксперимента.

Таблица 1.

Дизайн исследования

Группа №	Вид, пол животных	Кол-во животных	Лекарственное средство	Доза мг/кг	Режим введения
1	Крысы (♂)	6	«Гиоскапин» в комбинации	25	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
2	Крысы (♂)	6		50	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
3	Крысы (♂)	5*		500	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
4	Крысы (♂)	6	«Гиоскапин» (с мелоксикамом)	25	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
5	Крысы (♂)	6		50	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
6	Крысы (♂)	6		500	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
7	Крысы (♂)	6	«Гиоскапин» (с дексаметазоном)	25	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
8	Крысы (♂)	6		50	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
9	Крысы (♂)	5*		500	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
10	Крысы (♂)	6	«Гиоскапин» (с экстрактом эхинацеи сухим)	25	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
11	Крысы (♂)	6		50	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
12	Крысы (♂)	6		500	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
13	Крысы (♂)	6	«Диклофенак»	6,5	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
14	Крысы (♂)	6		13	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
15	Крысы (♂)	5*		130	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней
16	Крысы (♂)	6	Контроль (1% крахмальный гель)	–	Внутрижелудочно 1 раз в день в течение 10 дней

Примечание: \*уменьшение количества животных обусловлено их гибелью в группах максимальной дозы.

Динамика массы тела экспериментальных животных в период формирования патологии и лечения приведена в таблице 2.

Таблица 2.

Динамика массы тела животных

Препарат, доза	Изменение массы тела животных (в % от исходной) через:					
	Исходная (г)		4 дня		10 дней	
	М	m	М	m	М	m
Контроль	209,3	3,6	108,8	1,0	114,6	2,6
<b>Исследуемое ЛС «Гиоскапин»</b>						
0,5 ТД	211,2	5,3	106,9	0,6	114,3	2,1
1 ТД	215,7	4,8	105,1	3,9	108,8	4,6
10 ТД	208,8	1,6	95,8*	1,4	92,2*	1,2
<b>Исследуемое ЛС «Гиоскапин» (монокомпонент – мелоксикам)</b>						
0,5 ТД	207,2	2,8	106,5	2,6	115,2	4,0
1 ТД	209,7	3,3	107,3	2,5	115,1	3,3
10 ТД	207,8	3,2	108,6	2,4	116,3	3,5
<b>Исследуемое ЛС «Гиоскапин» (монокомпонент – дексаметазон)</b>						
0,5 ТД	207,8	4,6	108,3	2,4	115,2	4,7
1 ТД	208,5	4,2	105,6	2,0	111,6	3,9
10 ТД	208,0	4,5	94,7*	2,8	91,0*	2,9
<b>Исследуемое ЛС «Гиоскапин» (монокомпонент – эхинацеи экстракт сухой)</b>						
0,5 ТД	207,8	4,3	105,4	1,8	116,5	4,4
1 ТД	206,8	2,8	106,0	2,3	115,7	5,4
10 ТД	208,2	3,5	105,0	0,9	113,1	2,8
<b>Препарат сравнения «Диклофенак»</b>						
0,5 ТД	206,3	3,4	104,9	1,1	111,4	1,4
1 ТД	211,3	2,7	105,8	3,2	111,4	1,2
10 ТД	209,7	3,1	98,8*	4,5	103,0*	4,1

Примечание: \*статистически значимое отличие по сравнению со значениями терапевтической дозы (расчеты были произведены с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна – Уитни при p<0,05).

Согласно полученным данным (таблица 2) животные, которых лечили исследуемым ЛС как в комбинации компонентов, так и в виде моновеществ в дозах 0,5 ТД и 1 ТД, сохраняли положительную динамику массы тела на протяжении всего периода исследования [7].

В группах максимального введения комбинированного ЛС «Гиоскапин», монокомпонента дексаметазон и препарата сравнения «Диклофенак» (10 ТД) отмечали достоверное снижение прироста массы тела крыс через 4 и 10 дней эксперимента в пределах 20%.

Динамика массы тела крыс-самцов при внутрижелудочном введении в терапевтических дозах испытуемых образцов оставалась положительной.

В период формирования формалинового артрита и лечения у всех опытных животных измеряли ректальную температуру. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3.

### Динамика ректальной температуры животных

Препарат, доза	Изменение ректальной температуры (°C) тела животных после внутрисуставного введения формалина через:							
	Исходная		1 день		4 дня		10 дней	
	М	m	М	m	М	m	М	m
Контроль	37,2	0,3	38,1*	0,4	38,6*	0,4	38,9*	0,5
<b>Исследуемое ЛС «Гиоскапин»</b>								
0,5 ТД	37,4	0,4	38,5*	0,3	38,4*	0,5	38,2*	0,3
1 ТД	37,4	0,4	38,9*	0,5	38,1*	0,3	37,6**	0,3
10 ТД	37,5	0,2	38,7*	0,3	39,3*	0,3	39,1*	0,5
<b>Исследуемое ЛС «Гиоскапин» (монокомпонент – мелоксикам)</b>								
0,5 ТД	37,4	0,4	38,1*	0,3	38,0*	0,3	38,0*	0,5
1 ТД	37,1	0,3	38,3*	0,4	38,1*	0,2	37,9**	0,4
10 ТД	37,3	0,3	38,5*	0,4	37,8**	0,3	37,6**	0,4
<b>Исследуемое ЛС «Гиоскапин» (монокомпонент – дексаметазон)</b>								
0,5 ТД	37,4	0,4	38,6*	0,4	38,5*	0,6	38,6*	0,3
1 ТД	37,2	0,3	38,7*	0,5	38,2*	0,6	38,0*	0,3
10 ТД	37,1	0,3	38,7*	0,5	38,3*	0,3	38,2*	0,3
<b>Исследуемое ЛС «Гиоскапин» (монокомпонент – эхинацеи экстракт сухой)</b>								
0,5 ТД	37,4	0,3	38,7*	0,8	38,1*	0,5	38,0*	0,3
1 ТД	37,4	0,5	38,9*	0,8	38,6*	0,4	38,4*	0,5
10 ТД	37,3	0,3	38,7*	0,3	38,2*	0,6	38,1*	0,5
<b>Препарат сравнения «Диклофенак»</b>								
0,5 ТД	37,2	0,5	38,4*	0,3	37,9**	0,4	37,9**	0,4
1 ТД	37,4	0,3	38,2*	0,4	37,7**	0,5	37,5**	0,4
10 ТД	37,5	0,2	38,8*	0,5	38,5*	1,0	39,0*	0,6

**Примечания:** \*статистически значимое отличие по сравнению с исходной температурой; \*\*статистически значимое отличие по сравнению с температурой тела крыс через 24 ч после внутрисуставного введения формалина (расчеты были произведены с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна – Уитни при  $p < 0,05$ ).

Из данных таблицы 3 видно, что через 24 ч после внутрисуставного введения 0,1 мл 20% формалина у животных всех экспериментальных групп отмечено достоверное повышение ректальной темпера-

туры. В контрольной группе без лечения через 4 и 10 дней температура оставалась значимо выше исходного показателя.

В группе комбинированного ЛС «Гиоскапин» в дозах 0,5 ТД и 10 ТД достоверного снижения температуры не выявлено. При внутрижелудочном введении изучаемого ЛС в терапевтической дозе на 4-й день лечения отмечен жаропонижающий эффект. К 10-му дню эксперимента ректальная температура крыс была статистически ниже показателя острой фазы артрита и сопоставима с исходной.

Применение монокомпонента мелоксикам в дозе 1 ТД вызвало значимое снижение температуры на 10-й день исследования. Увеличение дозы до 10 ТД способствовало развитию жаропонижающего эффекта с 4-го дня лечения.

Изучение монокомпонентов дексаметазон и эхинацеи экстракт сухой не выявило достоверных отличий от контроля.

Препарат сравнения «Диклофенак» проявил достоверное жаропонижающее действие в дозах 0,5 ТД и 1 ТД. Показатели жаропонижающего эффекта приведены в таблице 3. За наличие жаропонижающего действия принимали достоверное снижение температуры либо по сравнению с исходной температурой, либо после формирования патологии.

Таким образом, комбинация компонентов ЛС «Гиоскапин» в ТД имела преимущество по сравнению с монокомпонентами аналогичной дозы по характеру снижения ректальной температуры у крыс при моделировании экспериментального формалинового артрита.

В период формирования и лечения формалинового артрита у крыс вычисляли длину окружности коленного сустава опытной и контрольной лап. Результаты приведены в таблице 4.

Согласно данным таблицы 4 обхват правой (опытной) конечности у крыс всех экспериментальных групп был достоверно выше через 24 ч после внутрисуставного введения раздражающего агента при моделировании формалинового артрита. В контрольной группе (без лечения) отек конечности оставался выраженным через 4 и 10 дней эксперимента.

Внутрижелудочное введение комплексного ЛС «Гиоскапин» в дозе 0,5 ТД вызвало достоверное снижение отека конечности на 4-й и 10-й дни исследования. Введение ЛС в терапевтической дозе способствовало уменьшению обхвата воспаленного сустава конечности, показатели которого уже на 4-й день исследования не имели достоверных отличий от исходного. Увеличение дозы в 10 раз снижало отек, но общее состояние животных и результаты патологоанатомического вскрытия показали отрицательное влияние максимальной дозы на организм животных.

Моноконпоненты мелоксикам и дексаметазон в терапевтических дозах вызывали достоверное снижение отека на 10-й день эксперимента. Максималь-

Таблица 4.

Динамика изменения длины окружности коленных суставов у крыс

Препарат, доза	Изменение обхвата конечностей крыс (см) после внутрисуставного введения формалина через:															
	Исходный				1 день				4 дня				10 дней			
	Левая лапка (контроль)		Правая лапка (опыт)		Левая лапка (контроль)		Правая лапка (опыт)		Левая лапка (контроль)		Правая лапка (опыт)		Левая лапка (контроль)		Правая лапка (опыт)	
	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
Контроль	4,9	0,2	4,9	0,1	4,9	0,1	6,5*	0,4	4,9	0,1	6,5*	0,6	5,0	0,1	6,7*	0,6
<b>Исследуемое ЛС «Гиоскапин»</b>																
0,5 ТД	5,0	0,1	5,0	0,1	5,0	0,1	6,9*	0,3	5,0	0,1	5,5**	0,2	5,0	0,1	5,4**	0,2
1 ТД	4,8	0,1	4,8	0,1	4,8	0,1	6,4*	0,5	4,7	0,2	5,1**	0,3	4,8	0,1	4,9**	0,2
10 ТД	4,7	0,2	4,8	0,2	6,0	0,2	6,0*	0,3	4,7	0,2	5,0**	0,2	4,7	0,2	4,9**	0,2
<b>Исследуемое ЛС «Гиоскапин» (монокомпонент – мелоксикам)</b>																
0,5 ТД	4,8	0,3	4,8	0,3	4,8	0,2	6,4*	0,7	4,8	0,2	6,1	0,6	4,9	0,1	6,0	0,6
1 ТД	4,7	0,2	4,7	0,2	4,8	0,3	6,5*	0,5	4,7	0,3	6,0	0,5	4,7	0,2	5,6**	0,6
10 ТД	4,8	0,2	4,8	0,3	4,8	0,3	6,6*	0,5	4,8	0,2	5,5**	0,7	4,8	0,2	5,2**	0,6
<b>Исследуемое ЛС «Гиоскапин» (монокомпонент – дексаметазон)</b>																
0,5 ТД	4,8	0,3	4,8	0,2	4,8	0,3	6,5*	0,5	4,8	0,3	6,2	0,4	4,8	0,2	5,6	0,4
1 ТД	4,8	0,2	4,8	0,2	4,9	0,2	6,4*	0,6	4,8	0,2	5,8	0,6	4,9	0,2	5,2**	0,4
10 ТД	4,8	0,3	4,8	0,2	4,8	0,2	6,6*	0,4	4,8	0,2	5,9	0,4	4,7	0,3	5,0**	0,3
<b>Исследуемое ЛС «Гиоскапин» (монокомпонент – эхинацеи экстракт сухой)</b>																
0,5 ТД	4,9	0,2	4,8	0,2	4,9	0,1	6,7*	0,5	4,8	0,1	6,4	0,6	4,8	0,2	6,2	0,7
1 ТД	4,7	0,2	4,7	0,2	4,7	0,2	6,5*	0,6	4,8	0,2	6,1	0,6	4,8	0,2	5,9	0,7
10 ТД	4,7	0,2	4,8	0,2	4,7	0,2	6,3*	0,5	4,7	0,2	6,0	0,6	4,7	0,2	5,7	0,5
<b>Препарат сравнения «Диклофенак»</b>																
0,5 ТД	4,7	0,1	4,7	0,2	4,8	0,1	6,2*	0,6	4,7	0,1	5,1**	0,2	4,7	0,1	5,0**	0,1
1 ТД	4,6	0,2	4,6	0,3	4,7	0,3	6,1*	0,4	4,6	0,2	5,1**	0,2	4,6	0,2	4,7**	0,2
10 ТД	4,7	0,1	4,8	0,1	4,7	0,1	6,0*	0,4	4,7	0,1	5,3**	0,2	4,7	0,1	4,8**	0,1

**Примечания:** \*статистически значимое отличие по сравнению с исходным обхватом конечности; \*\*статистически значимое отличие по сравнению с обхватом конечностей крыс через 24 ч после внутрисуставного введения формалина (расчеты были произведены с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна – Уитни при  $p < 0,05$ ).

ная доза 10 ТД сопровождалась снижением обхвата пораженной конечности, патологоанатомическое вскрытие животных данных экспериментальных групп выявило отрицательное воздействие максимальной дозы.

Внутрижелудочное введение монокомпонента эхинацеи экстракт сухой не оказало достоверного противовоспалительного эффекта во всех исследуемых дозах, но тенденция к снижению обхвата пораженной конечности была выражена.

Препарат сравнения «Диклофенак» во всех исследуемых дозах оказал положительное влияние на отек воспаленного сустава уже с 4-го дня лечения. Доза 10 ТД вызвала изменения во внутренних органах животных.

Установлено, что в исследовании динамики величины отека пораженной конечности комбинация ЛС «Гиоскапин» показала преимущество противовоспалительного действия по сравнению с монокомпонентами.

### Макроскопическое исследование

После эвтаназии проводили патологоанатомическое вскрытие опытных и контрольных животных.

При вскрытии установлено, что во всех экспериментальных группах введения монокомпонентов и комбинированного ЛС в дозах 0,5 ТД и 1 ТД расположение внутренних органов оставалось правильным. Свободной жидкости в плевральной и брюшной полостях не обнаружено.

У контрольной группы наблюдали сглаженность контуров сустава правой (опытной) конечности, отечность околосуставных тканей и мутность синовиальной жидкости. Схожая картина была в группах введения монокомпонентов и комбинированного ЛС в дозах 0,5 ТД. Слизистая оболочка желудка и тонкого отдела кишечника оставалась без изменений.

Применение терапевтической дозы мелоксикама и дексаметазона показало уменьшение степени отечности тканей и размера суставной щели (за счет уменьшения выпота). Слизистая оболочка желудка блестящая, складчатая, бледно-розовая. Просвет кишок тонкого отдела равномерный, слизистая блестящая, гладкая.

Введение комбинированного ЛС «Гиоскапин» в дозе 1 ТД способствовало устранению признаков воспаления сустава на 10-й день лечения. Отек околосуставных поверхностей не выявлен, контуры сустава в норме, синовия прозрачная.

Лечение формалинового артрита у крыс препаратом «Диклофенак» во всех исследуемых дозах показало положительный эффект без макроскопических изменений суставных поверхностей.

Отмечено, что при десятикратной дозе применения монокомпонентов мелоксикам и дексаметазон, а также комбинированного ЛС «Гиоскапин» выявлена гиперемия слизистой оболочки желудка и тонкого отдела кишечника.

Применение «Диклофенака» в дозе 10 ТД вызвало осветление печени и селезенки, мозаичность их окраски, изъязвление и анемичность слизистой оболочки желудка, спайки кишок тонкого отдела.

### **Гистологическое исследование**

При гистологическом исследовании воспаленных суставов крыс контрольной группы (без лечения) наблюдали полнокровие и отек околосуставных тканей, лимфоидную инфильтрацию рыхлой соединительной ткани и полнокровие ворсинок синовиальной оболочки.

Гистологическая картина пораженных суставов у крыс в группах применения дексаметазона и мелоксикама в дозах 0,5 ТД, а также во всех экспериментальных группах применения экстракта эхинацеи сухого имела схожий характер.

В опытных группах применения комбинированного ЛС «Гиоскапин» и препарата «Диклофенак» в дозах 1 ТД суставные поверхности были покрыты слоем нормального гиалинового хряща. Граница между хрящом и костью четко выражена. Внутренняя зона хряща была однородна и содержала полости с хрящевыми клетками. Наблюдаемое количество фибрилл и их расположение в норме. Наружная поверхность хряща ровная. Внутренний синовиальный слой капсулы без изменений. Поверхность синовиальной оболочки, обращенная в полость сустава, ровная и гладкая. Отме-

чены выросты в виде складок и ворсинок, в основе которых жировая ткань. Поверхность образована одним слоем плотно сомкнутых плоских клеток с неправильно очерченными границами. Ядра клеток круглые или овальные. Встречались многоядерные клетки большого размера. Полнокровия или лимфоидной инфильтрации не наблюдали.

Отмечено, что комбинация компонентов ЛС «Гиоскапин» в гистологическом исследовании показала более выраженный положительный эффект при лечении экспериментального формалинового артрита у крыс по сравнению с монокомпонентами.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В результате проведенного нами эксперимента было установлено, что комбинация компонентов (дексаметазон, мелоксикам, экстракт эхинацеи сухой) в ЛС «Гиоскапин» имела преимущество по сравнению с монокомпонентами в характере жаропонижающего и противовоспалительного действия в терапевтической дозе на крысах при моделировании экспериментального формалинового артрита. Введение ЛС «Гиоскапин» не вызвало отрицательного воздействия на динамику массы тела животных, а макроскопическое и гистологическое описание пораженных суставов подтвердило благоприятное воздействие изучаемого ЛС на суставные компоненты после снятия болевого синдрома и отека.

Полученные результаты являются основой для возможности дальнейшего изучения взаимодействия «Гиоскапина» с организмом человека в клинических испытаниях.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. В.Ф. Гладенин, В.Н. Шилов, Т.В. Гитун, А.Г. Елисеев. Большая медицинская энциклопедия. – М.: Эксмо, 2009. 864 с.
2. Р.М. Балабанова. Диклофенак – оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата для семейного врача // Русский медицинский журнал. 2002. № 15. С. 654–656.
3. А.В. Рыдловская, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, С.В. Тесакова, В.А. Иванова, О.Н. Пожарицкая, В.П. Тихонов. Противовоспалительная активность и механизм действия препарата «Артро-Актив» // Фармация. 2007. № 1. С. 38–41.
4. Н.Н. Каркищенко. Основы биомоделирования. – М.: Изд-во ВПК, 2004. 607 с.
5. Патент №2266748 РФ. Средство, обладающее противовоспалительной активностью / В.П. Тихонов, В.Г. Макаров, Л.К. Гавровская. 2005.
6. Т.А. Гуськова. Токсикология лекарственных средств. – М.: МДВ, 2008. 196 с.
7. А.П. Линева. Физиологические показатели нормы животных. – М.: Аквариум; ФГУИПВ, 2003. 256 с.