



Эффективность ингибиторов циклооксигеназы, этилметилгидроксипиридина сукцината и их комбинаций на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей BALB/c

Иванова Е. А., Васильчук А. Г., Золотов Н. Н., Воронина Т. А.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. При воспалении интенсифицируется перекисное окисление липидов, повреждаются мембраны клеток, поэтому применение средств с антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами совместно с широко назначаемыми нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) может усилить эффективность терапии. Обладающий антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) повышает антиэкссудативный эффект диклофенака натрия (ДН) и эторикоксиба (ЭТ) при однократном пероральном (п/о) введении в опытах на крысах и мышах.

Цель. Изучение действия ЭМГПС, ДН, ЭТ и комбинаций этих НПВС с ЭМГПС при курсовом п/о введении на модели коллаген-индуцированного артрита (КИА) у мышей BALB/c.

Методы. КИА моделировали двукратной инъекцией бычьего коллагена II типа (БК), эмульгированного с полным адьювантом Фрейнда, в основание хвоста мышей BALB/c с интервалом 21 сутки. Регистрировали тяжесть артрита, отёк лап, гипералгезию и моторный дефицит. На 21-е сутки после 2-й инъекции БК получена сыворотка крови, в которой определяли концентрацию маркера распада коллагена оксипролина, активность ферментов антиоксидантной защиты каталазы и глутатионпероксидазы. НПВС в дозе 1 мг/кг, ЭМГПС в дозе 25 мг/кг и комбинации ЭМГПС с НПВС вводили ежедневно п/о, начиная со дня 2-й инъекции БК, 21 сутки.

Результаты. У мышей с КИА развился отёк лап, максимум которого наблюдали на 4–17 сутки после 2-й инъекции БК, после чего более выраженной была деформация суставов, и в сыворотке крови повышалась концентрация оксипролина. ДН оказывал антиэкссудативный эффект на 7-е сутки введения. ЭТ замедлял манифестацию симптомов артрита, оказывал антиэкссудативный эффект на 7-е сутки введения, но повышал уровень оксипролина в сыворотке крови. ЭМГПС замедлял манифестацию симптомов артрита и снижал уровень оксипролина в сыворотке крови. ЭМГПС с ДН или ЭТ оказывал корригирующее влияние на тяжесть артрита и снижал отёк на 7-е сутки введения. ЭМГПС совместно с ДН и ЭТ, но не НПВС и ЭМГПС *per se*, уменьшал гипералгезию на 7-е сутки введения. ЭМГПС с ДН снижал уровень оксипролина, а при введении с ЭТ — предупреждал вызываемое ЭТ повышение концентрации оксипролина в сыворотке крови.

Заключение. Применение ЭМГПС с ДН и ЭТ повышает эффективность этих НПВС на модели КИА у мышей BALB/c.

Ключевые слова: ингибиторы циклооксигеназы; диклофенак натрия; эторикоксиб; этилметилгидроксипиридина сукцинат; коллаген-индуцированный артрит; оксипролин; мыши BALB/c

Для цитирования:

Иванова Е. А., Васильчук А. Г., Золотов Н. Н., Воронина Т. А. Эффективность ингибиторов циклооксигеназы, этилметилгидроксипиридина сукцината и их комбинаций на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей BALB/c. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):38–48. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-38-48>. EDN: NAOQWV

Поступила: 25.01.2026. **В доработанном виде:** 25.02.2026. **Принята к печати:** 21.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Effect of cyclooxygenase inhibitors, ethylmethylhydroxypyridine succinate and their combinations in a collagen-induced arthritis model in BALB/c mice

Elena A. Ivanova, Anastasia G. Vasilchuk, Nikolay N. Zolotov, Tatyana A. Voronina

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Inflammation intensifies lipid peroxidation and damages cell membranes. Therefore, the use of antioxidant and membrane-protective agents in combination with widely prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can enhance the effect of the therapy. Ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS), which has antioxidant and membrane-stabilizing properties, enhances the antiexudative effect of diclofenac sodium and etoricoxib after a single oral administration in rats and mice.

Objective. Evaluation of the effect of EMGPS, diclofenac sodium, etoricoxib and combinations of these NSAIDs with EMGPS with a course of oral administration in a collagen-induced arthritis model (CIA) in BALB/c mice.

Methods. CIA was modeled by double injection of bovine collagen type II (BC) emulsified with complete Freund's adjuvant into the base of the tail of BALB/c mice, 21 days apart. Arthritis severity, paw edema, hyperalgesia, and motor deficits were recorded. On day 21 after the 2nd BC injection, serum was obtained for evaluation of the concentration of the collagen degradation marker oxyproline and the activity of the antioxidant enzymes catalase and glutathione peroxidase. NSAIDs at a dose of 1 mg/kg, EMHPS at a dose of 25 mg/kg, and combinations of EMHPS with NSAIDs were administered orally daily, starting on day of the 2nd BC injection for 21 days.

Results. Mice with CIA developed swelling of the paws, the maximum of an exudative inflammation was observed on days 4–17 after the 2nd injection of BC, then joint deformation was more pronounced, and the concentration of oxyproline in the serum increased. Diclofenac sodium had an antiexudative effect on the 7th day of its administration. Etoricoxib delayed the manifestation of symptoms of arthritis in animals, had an antiexudative effect on the 7th day of its administration, but increased the concentration of oxyproline in serum. EMHPS delayed the manifestation of symptoms of arthritis and reduced the concentration

of oxyproline in serum. EMHPS when administered together with diclofenac sodium or etoricoxib had a corrective effect on the severity of symptoms of arthritis and reduced swelling on the 7th day of its administration. EMHPS when administered together with diclofenac sodium or etoricoxib but not NSAIDs and EMHPS *per se* reduced hyperalgesia on the 7th day of its administration. EMHPS when administered together with diclofenac sodium reduced the level of oxyproline, and when administered with etoricoxib, it prevented the increase in oxyproline level in the serum caused by etoricoxib.

Conclusion. The combined use of EMHPS with diclofenac sodium and etoricoxib increases the effect of these NSAIDs in the collagen-induced arthritis model in BALB/c mice.

Keywords: cyclooxygenase inhibitors; diclofenac sodium; etoricoxib; ethylmethylhydroxypyridine succinate; collagen-induced arthritis; oxyproline; BALB/c mice

For citations:

Ivanova EA, Vasilchuk AG, Zolotov NN, Voronina TA. Effect of cyclooxygenase inhibitors, ethylmethylhydroxypyridine succinate and their combinations in a collagen-induced arthritis model in BALB/c mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(1):38–48. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-38-48>. EDN: NAOKWV

Received: 25.01.2026. **Revision received:** 25.02.2026. **Accepted:** 21.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — эффективные средства для терапии боли и воспаления, показаны к применению при широком круге патологических состояний, среди которых остеоартрит, ревматоидный артрит, спондилоартрит, подагра и другие метаболические артропатии. Для НПВС характерны дозозависимые класс-специфические побочные эффекты, обусловленные механизмом действия препаратов этой фармакотерапевтической группы — ингибированием 1 и 2 изоформы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), к которым относятся гастроинтестинальные, кардиоваскулярные и нефротоксические нежелательные явления (НЯ), ограничивающие назначение этих препаратов [1].

При воспалении происходит ферментативная и неферментативная деструкция мембранных фосфолипидов, липопротеидов, гликолипидов с высвобождением из них высших жирных кислот, арахидоновой в частности, и свободных липидов. Вследствие повышения образования арахидоновой кислоты значительно увеличивается образование простагландинов (под действием ЦОГ) и лейкотриенов (под действием 5-липооксигеназы). При воспалении интенсифицируется свободнорадикальное перекисное окисление липидов (ПОЛ), продукты которого повышают проницаемость мембран, что приводит к цитолизу и нарушению регуляции тканевых процессов [2]. Способность НПВС вызывать митохондриальную дисфункцию с избыточным образованием активных форм кислорода рассматривается в качестве механизма повреждающего действия НПВС на желудочно-кишечный тракт и сердечно-сосудистую систему [3, 4]. Поэтому одним из подходов к повышению эффективности и безопасности применения НПВС может рассматриваться их использование в комбинации с антиоксидантными и мембранопротекторными средствами.

Ранее нами было показано, что обладающий антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) [5] усиливает эффекты диклофенака натрия и эторикоксиба: антиэкссудативный — на модели каррагинанового

отёка у мышей и крыс [6–8], противоболевой — на моделях острой висцеральной боли у мышей, острой соматической боли, вызванной формалином и каррагинаном, и послеоперационной боли у крыс [7, 9, 10]. Наряду с повышением противовоспалительной и противоболевой эффективности при применении НПВС совместно с ЭМГПС повышается и безопасность НПВС. Так, ЭМГПС при введении с эторикоксибом предупреждает вызываемое эторикоксибом повышение артериального давления [11] и при введении с диклофенаком натрия или эторикоксибом ослабляет выраженность ulcerогенного действия НПВС на модели гастротоксичности у крыс [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение действия ЭМГПС, неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия, селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба и комбинаций этих НПВС с ЭМГПС при курсовом пероральном введении на модели коллаген-индуцированного артрита (КИА) у мышей BALB/c.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Исследование выполнено на половозрелых самцах мышей линии BALB/c массой 21–26 г ($n = 53$) из питомника лабораторных животных филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Московская область). Животных содержали в соответствии со стандартными условиями вивария при свободном доступе к корму и воде при 12-часовом световом режиме. Организацию и проведение работ осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур». Проведение эксперимента одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБУН «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (Протокол № 01 от 18 января 2023 г.).

Коллаген-индуцированный артрит (КИА) является наиболее изученной моделью РА [13]. У животных с этой моделью развивается аутоиммунный процесс с экссудативным воспалением на начальных этапах его формирования, выраженность которого снижают НПВС. Эффективность ЭМГПС, диклофенака натрия, эторикоксиба и комбинаций этих НПВС с ЭМГПС на модели КИА у мышей BALB/c оценивали по способности этих средств снижать выраженность симптомов патологического процесса: тяжесть КИА, отёк задних лап, гипералгезию и локомоторные нарушения. В сыворотке крови животных с КИА регистрировали концентрацию продукта гидролиза коллагена — оксипролина и активность ферментов антиоксидантной защиты каталазы и глутатионпероксидазы.

КИА моделировали у мышей BALB/c по [14]. Иммунизацию проводили дважды, первую осуществляли введением мышам внутрикожно в основание хвоста 100 мкг бычьего коллагена II типа, эмульгированного с полным адьювантом Фрейнда (ПАФ) в объёме 50 мкл. Перед повторной иммунизацией животных с внутрикожно введенным бычьим коллагеном II типа с ПАФ рандомизировали на группы по наличию симптома развивающейся отёчности лап и массе тела. Вторую иммунизацию осуществляли на 21-е сутки после первой таким же способом.

Животных рандомизировали на следующие группы:

1. Контроль — мыши, которым в дни иммунизации внутрикожно в основание хвоста вводили физиологический раствор в объёме 50 мкл и ежедневно перорально вводили физиологический раствор с 21 суток опыта на протяжении 21 суток, $n = 10$.

2. Коллаген-индуцированный артрит (КИА) — мыши, которым внутрикожно вводили коллаген и с 21 суток — ежедневно перорально физиологический раствор, $n = 7$.

3. ЭМГПС 25 мг/кг — мыши с КИА, которым перорально вводили ЭМГПС в дозе 25 мг/кг, $n = 7$.

4. Диклофенак натрия 1 мг/кг — мыши с КИА, которым с 21 суток ежедневно перорально вводили диклофенак натрия в дозе 1 мг/кг, $n = 7$.

5. Эторикоксиб 1 мг/кг — мыши с КИА, которым с 21 суток ежедневно перорально вводили эторикоксиб в дозе 1 мг/кг, $n = 7$.

6. Диклофенак натрия 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг — мыши с КИА, которым с 21 суток ежедневно перорально вводили диклофенак натрия в дозе 1 мг/кг и ЭМГПС 25 мг/кг, $n = 8$.

7. Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг — мыши с КИА, которым с 21 суток ежедневно перорально вводили эторикоксиб в дозе 1 мг/кг и ЭМГПС 25 мг/кг, $n = 7$.

Основанием для выбора доз НПВС и ЭМГПС при применении в комбинации явились результаты ранее проведённых экспериментов [8].

Оценку выраженности артрита проводили визуально для каждой лапы животного отдельно, под-

считывали сумму баллов для каждой мыши [15]: 0 — отсутствие видимых изменений; 0,5 — покраснение и отёк одного сустава пальца; 1 — покраснение и лёгкий отёк подушечки стопы, скакательных суставов или 2–5 пальцев; 2 — покраснение и отёк 2 суставов; 3 — покраснение и отёк лапы полностью; 4 — сниженная отёчность и деформации суставов. То есть, максимальная выраженность проявлений артрита у животного соответствовала 16 баллам.

У мышей BALB/c с КИА оценивали отёк задних лап по увеличению их диаметра в области плюсны (мм), который измеряли с помощью электронного штангенциркуля на 21-е сутки после первой иммунизации (перед второй иммунизацией бычьим коллагеном II типа) и на 7-, 14- и 21-е сутки после второй иммунизации бычьим коллагеном II типа.

На 7-, 14- и 21-е сутки после второй иммунизации бычьим коллагеном II типа у мышей BALB/c оценивали механическую гипералгезию с помощью филаментов фон Фрея массой от 0,06 до 23,96 г (Aesthesio® Ugo Basile, Италия). Мышей помещали по отдельности в пластиковые камеры (20×10×14 см) на возвышенной решетчатой платформе с перфорациями и в течение 15 мин адаптировали в условиях покоя. Филаменты фон Фрея предъявляли перпендикулярно в разных местах подошвенной поверхности задних лап животных, исключая области пальцев и скакательного сустава (длительность воздействия составляла 2 с). Для каждого филамента фон Фрея тестирование проводили 5 раз с интервалом 3 с. Определяли минимальный порог реакции, вызывающий отдергивание лапы [16].

У мышей BALB/c с КИА регистрировали наличие моторного дефицита, оценивая координацию движений в тесте «Вращающийся стержень» (Rota Rod, Ugo Basile, Италия) [17]. Животных адаптировали к условиям методики перед повторной иммунизацией бычьим коллагеном II типа, осуществляя 3 посадки на барабан установки со скоростью вращения 5 оборотов/мин. Тестирование моторного навыка проводили при режиме вращения барабана установки с постоянной скоростью 10 оборотов/мин, регистрируя латентный период (ЛП) падения мышей (с) на 7- и 14-е сутки после второй иммунизации мышей.

На 42-е сутки после первой инъекции бычьего коллагена II типа мыши BALB/c были подвергнуты эвтаназии (декапитация), была получена сыворотка крови для проведения биохимического исследования.

Концентрацию оксипролина определяли колориметрически по образованию окрашенного продукта в реакции с *p*-диметиламинобензальдегидом [18]. Активность каталазы регистрировали спектрофотометрически по убыли её субстрата перекиси водорода [19], активность глутатионпероксидазы — по образованию окрашенного продукта с реактивом Элмана [20].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. с использованием критерия Краскела–Уоллиса с по-

следующим применением критерия Манна–Уитни без/с поправкой Беньямини–Хохберга. Результаты в таблицах представлены в виде медианы, 1 и 3 квартилей. Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

На 3-и сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа в группе мышей «КИА» зарегистрированы проявления воспаления: за исключением одного животного, у остальных были как минимум покраснение и отёк 2 суставов на одной из задних лап. Отёчность конечностей животных в группе «КИА» продолжала нарастать до 14 суток после второй инъекции бычьего коллагена II типа. Тяжесть артрита в этой группе на 14-е сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа соответствовала медиане, равной 10 баллам, и сохранялась на этом уровне до 17 суток, после чего отёк лап уменьшался, и усиливалась деформация суставов (табл. 1). На 21-е сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа (42 сутки опыта) в группе «КИА» у 5 животных зарегистрирована выраженная деформация суставов задних лап.

Введение мышам BALB/c эторикоксиба в дозе 1 мг/кг или ЭМГПС в дозе 25 мг/кг в течение 3 суток после второй инъекции бычьего коллагена II типа задерживало манифестацию симптомов артрита, о чём свидетельствовало снижение их выраженности (до 0 баллов). При последующей регистрации симптомов артрита у мышей BALB/c, которым вводили эторикоксиб или ЭМГПС, их уменьшения по сравнению с группой «КИА» зафиксировано не было. Оценка

тяжести артрита не выявила её снижения у животных, которым вводили диклофенак натрия в дозе 1 мг/кг, на протяжении всего периода регистрации, а при применении комбинации диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг и ЭМГПС в дозе 25 мг/кг у мышей BALB/c было зафиксировано снижение тяжести симптомов артрита на 3-и сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа. Эффективность комбинации эторикоксиба и ЭМГПС была более выраженной: эта комбинация значимо снижала тяжесть КИА у мышей BALB/c с 3 по 17 сутки после 2 инъекции бычьего коллагена II типа (табл. 1).

Через 7 суток после второй инъекции бычьего коллагена II типа в группе мышей «КИА» зарегистрировано значимое увеличение диаметра задних лап в области плюсны: отёк левой лапы соответствовал увеличению медианы её диаметра на 22,7 %, правой — на 28,6 % по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе. С 14 суток после второй инъекции бычьего коллагена II типа отёк задних лап уменьшался. На 14-е сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа зарегистрировано только значимое увеличение медианы диаметра левой плюсны — на 14,3 %. На 21-е сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа значимых различий диаметров задних лап между группами мышей «КИА» и «Контроль» выявлено не было (табл. 2).

На 7-е сутки введения препаратов диклофенак натрия, эторикоксиб и их комбинации с ЭМГПС значимо снижали выраженность экссудативного воспаления правой лапы животных с КИА на 11,1–18,5 %. Значимого влияния на диаметр плюсны задних лап животных на 14 и 21 сутки после второй инъекции

Таблица 1

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината, диклофенака натрия, эторикоксиба и комбинаций НПВС с этилметилгидроксипиридином на тяжесть коллаген-индуцированного артрита у мышей BALB/c (баллы, медиана (Q1; Q3))

Table 1

Effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate, diclofenac sodium, etoricoxib and combinations of NSAIDs with ethylmethylhydroxypyridine succinate on the severity of collagen-induced arthritis in BALB/c mice (scores, median (Q1; Q3))

Группа Group	Сутки после 2-ой инъекции бычьего коллагена II типа, баллы 24 hours after the 2nd injection of bovine collagen type II, scores				
	3 сутки day 3	7 сутки day 7	10 сутки day 10	14 сутки day 14	17 сутки day 17
КИА	4,0 (2,0; 6,5)	8,0 (6,0; 10,0)	8,0 (3,0; 12,0)	10,0 (10,0; 12,0)	10,0 (6,0; 10,0)
ЭМГПС 25 мг/кг	0,0 (0,0; 0,5)*	6,0 (1,0; 7,0)	4,5 (2,0; 8,0)	10,0 (8,0; 12,0)	8,0 (8,0; 10,0)
Диклофенак 1 мг/кг	3,0 (0,0; 4,0)	4,0 (4,0; 6,0)	4,0 (2,0; 6,0)	10,0 (6,0; 10,0)	7,0 (4,0; 8,0)
Эторикоксиб 1 мг/кг	0,0 (0,0; 2,0)*	6,0 (6,0; 10,0)	6,0 (4,0; 9,0)	8,0 (8,0; 12,0)	6,0 (4,0; 14,0)
Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	0,3 (0,0; 1,5)*	6,5 (2,0; 8,0)	4,0 (1,5; 7,5)	10,0 (10,0; 12,0)	7,0 (4,0; 11,0)
Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	0,0 (0,0; 0,0)*	3,0 (2,0; 6,0)*	0,0 (0,0; 2,0)*	8,0 (8,0; 10,0)*	2,0 (2,0; 6,0)*

Примечания: * — $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «КИА», критерий Манна–Уитни с поправкой Беньямини–Хохберга; КИА — коллаген-индуцированный артрит; ЭМГПС — этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Notes: * — $p \leq 0.05$ compared to the CIA group, Mann–Whitney test with Benjamini–Hochberg correction; КИА — CIA — collagen-induced arthritis; ЭМГПС — EMGPS — ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Таблица 2

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината, диклофенака натрия, эторикоксиба и комбинаций НПВС с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на отёк плюсны мышей BALB/c с коллаген-индуцированным артритом (медиана (Q1; Q3))

Table 2

Effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate, diclofenac sodium, etoricoxib and combinations of NSAIDs with ethylmethylhydroxypyridine succinate on the edema of the tarsus in BALB/c mice with collagen-induced arthritis (median (Q1; Q3))

Группа Group	Диаметр задних конечностей, мм Diameter of the hind limbs, mm						
	Сутки после 2-ой инъекции бычьего коллагена II типа 24 hours after the 2nd injection of bovine collagen type II						
	7 сутки day 7		14 сутки day 14		21 сутки day 21		
	левая лапа left paw	правая лапа right paw	левая лапа left paw	правая лапа right paw	левая лапа left paw	правая лапа right paw	
Контроль	2,2 (2,1; 2,3)*	2,1 (1,9; 2,3)*	2,0 (2,0; 2,1)*	2,0 (1,9; 2,2)	2,2 (2,1; 2,4)	2,1 (2,1; 2,2)	
КИА	2,7 (2,5; 2,8)	2,7 (2,5; 2,8)	2,4 (2,2; 2,5)	2,2 (2,1; 2,4)	2,4 (2,2; 2,6)	2,2 (2,2; 2,3)	
КИА +	ЭМГПС 25 мг/кг	2,4 (2,2; 2,5)	2,2 (2,1; 2,7)	2,4 (2,2; 2,5)	2,2 (2,1; 2,4)	2,4 (2,3; 2,7)	2,2 (2,0; 2,2)
	Диклофенак 1 мг/кг	2,3 (2,2; 2,4)	2,2 (1,9; 2,4)*	2,4 (2,2; 2,6)	2,3 (2,1; 2,4)	2,3 (2,1; 2,4)	2,2 (2,0; 2,3)
	Эторикоксиб 1 мг/кг	2,3 (2,1; 2,5)	2,4 (2,3; 2,5)*	2,3 (2,2; 2,5)	2,4 (2,3; 2,5)	2,4 (2,2; 2,5)	2,3 (2,1; 2,4)
	Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	2,3 (2,1; 2,6)	2,2 (2,0; 2,4)*	2,4 (2,2; 2,7)	2,4 (2,2; 2,5)	2,4 (2,2; 2,6)	2,3 (2,1; 2,4)
	Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	2,3 (2,2; 2,5)	2,2 (2,1; 2,5)*	2,4 (2,1; 2,5)	2,3 (2,2; 2,4)	2,3 (2,2; 2,4)	2,2 (2,2; 2,3)

Примечания: * — $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «КИА», критерий Манна–Уитни с поправкой Бенъямини–Хохберга; КИА — коллаген-индуцированный артрит; ЭМГПС — этилметилгидроксипиридина сукцинат.
Notes: * — $p \leq 0.05$ compared to the CIA group, Mann–Whitney test with Benjamini–Hochberg correction; КИА — CIA — collagen-induced arthritis; ЭМГПС — EMGPS — ethylmethylhydroxypyridine succinate.

бычьего коллагена II типа изучаемые средства не оказывали (см. табл. 2).

У мышей BALB/c с КИА на протяжении всего периода наблюдения (21 сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа) фиксировали гипералгезию при стимуляции подошвенной поверхности лап животных филаментами фон Фрея, и её выраженность в этот период не снижалась. Диклофенак натрия, эторикоксиб и ЭМГПС не оказывали значимого влияния на болевую чувствительность животных. Однако применение диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг совместно с ЭМГПС в дозе 25 мг/кг приводило к значимому повышению порога болевой чувствительности мышей на 7-е сутки его регистрации по сравнению с группой мышей с КИА, которым не вводили изучаемые средства. Наиболее выраженный противоболевой эффект зарегистрирован при введении комбинации диклофенака натрия и ЭМГПС. Эта комбинация значимо повышала порог болевой чувствительности животных по сравнению с болевым порогом в группах мышей, которым вводили только ЭМГПС или только диклофенак натрия. На 14- и 21-е сутки регистрации гипералгезии комбинации диклофенака натрия и эторикоксиба с ЭМГПС значимого влияния на болевую чувствительность животных в тесте фон Фрея не оказывали (табл. 3).

На 7-е сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа у животных группы «КИА» зарегистрирован моторный дефицит, о чём свидетельствовало уменьшение ЛП падения мышей этой группы с барабана установки «Вращающийся стержень» в 3 раза по сравнению с контрольной группой. В группах мышей с КИА, которым вводили НПВС в дозе 1 мг/кг, ЭМГПС в дозе 25 мг/кг и их комбинации, ЛП падения животных с барабана установки значимо не отличался от этого параметра в группе мышей без патологии. Значимое увеличение этого параметра по сравнению с группой «КИА» зарегистрировано при введении комбинации эторикоксиба и ЭМГПС, которая восстанавливала координацию движений мышей с КИА практически до уровня контрольных животных. Через 14 суток после второй инъекции бычьего коллагена II типа у мышей группы «КИА» координация движений восстанавливалась до показателя контрольных мышей, и ЭМГПС, комбинации ЭМГПС с НПВС не влияли на координацию движений животных. В отличие от них, диклофенак натрия и эторикоксиб снижали координацию движений, что проявлялось в значимом уменьшении ЛП падения животных с барабана установки соответственно в 2,3 и 2,7 раза по сравнению с контрольной группой/группой «КИА» (табл. 4).

На 42-е сутки развития патологического процесса в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА была по-

Таблица 3

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината, диклофенака натрия, эторикоксиба и комбинаций НПВС с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на порог болевой реакции мышей BALB/c с коллаген-индуцированным артритом в тесте фон Фрея (медиана (Q1; Q3))

Table 3

Effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate, diclofenac sodium, etoricoxib and combinations of NSAIDs with ethylmethylhydroxypyridine succinate on the pain threshold of BALB/c mice with collagen-induced arthritis in the von Frey test (median (Q1; Q3))

Группа Group		Порог болевой чувствительности, г Threshold of pain sensitivity, g					
		Сутки после 2-ой инъекции бычьего коллагена II типа 24 hours after the 2nd injection of bovine collagen type II					
		7 сутки day 7		14 сутки day 14		21 сутки day 21	
		левая лапа left paw	правая лапа right paw	левая лапа left paw	правая лапа right paw	левая лапа left paw	правая лапа right paw
Контроль		2,0 (2,0; 6,0)	2,0 (2,0; 6,0)	4,0 (1,4; 4,0)	4,0 (1,4; 4,0)	3,0 (1,0; 5,0)	3,0 (1,0; 5,0)
КИА		0,4 (0,2; 1,0)*	0,4 (0,2; 1,0)*	0,4 (0,2; 0,6)*	0,4 (0,2; 0,6)*	0,2 (0,2; 0,4)*	0,2 (0,2; 1,0)*
КИА +	ЭМГПС 25 мг/кг	0,4 (0,2; 1,0)*&	0,4 (0,2; 1,0)*&	0,4 (0,2; 1,00)*	0,4 (0,2; 1,0)*	0,4 (0,4; 1,0)*	0,4 (0,4; 1,0)
	Диклофенак 1 мг/кг	0,4 (0,2; 1,0)*&	0,4 (0,2; 1,4)*&	0,4 (0,2; 0,6)*	0,4 (0,1; 0,4)*	0,2 (0,1; 1,0)*	0,2 (0,1; 1,0)*
	Эторикоксиб 1 мг/кг	0,6 (0,2; 1,0)*	0,4 (0,2; 1,0)*	1,0 (0,6; 1,0)*	1,0 (0,4; 1,4)*	0,6 (0,1; 1,4)*	0,6 (0,1; 1,4)
	Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	3,0 (1,2; 6,0)#	3,0 (1,2; 6,0)#	0,8 (0,4; 3,0)*	0,8 (0,5; 1,7)*	1,0 0,4; 1,4)	1,0 (0,5; 1,4)
	Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	1,0 (1,0; 1,0)*	1,00 (1,0; 1,0)*#	0,2 (0,2; 0,4)*	0,4 (0,2; 0,4)*	0,2 (0,2; 0,4)*	0,4 (0,2; 0,4)*

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; # — $p \leq 0,04$ по сравнению с группой «КИА», критерий Манна–Уитни с поправкой Беньямини–Хохберга; & — $p \leq 0,04$ по сравнению с группой «Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг», критерий Манна–Уитни с поправкой Беньямини–Хохберга; КИА — коллаген-индуцированный артрит; ЭМГПС — этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Notes: * — $p < 0.05$ compared with the Control group; # — $p < 0.04$ compared with the CIA group, Mann–Whitney test with Beniamini–Hochberg correction; & — $p < 0.04$ compared with the Diclofenac 1 mg/kg + EMGPS 25 mg/kg group, criterion Mann–Whitney with Beniamini–Hochberg correction; КИА — CIA — collagen-induced arthritis; ЭМГПС — EMHPS — ethylmethylhydroxypyridine succinate.

вышена концентрация маркера распада коллагена оксипролина на 21,1 %. ЭМГПС снижал повышенную при КИА концентрацию оксипролина на 25,7 %, а эторикоксиб, напротив, повышал её ещё на 54,0 %. Применение эторикоксиба совместно с ЭМГПС предупреждало этот эффект селективного ингибитора ЦОГ-2. Концентрация оксипролина в группах мышей BALB/c с КИА была ниже при введении им диклофенака *per se* или совместно с ЭМГПС (табл. 5).

На 42-е сутки развития патологического процесса в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА зарегистрировано снижение активности каталазы в 1,9 раза по сравнению с группой контрольных животных, активность другого антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы, напротив, повышалась в 2,1 раза. Курсовое введение мышам BALB/c с КИА ЭМГПС, диклофенака, эторикоксиба и комбинаций НПВС с ЭМГПС предупреждало снижение активности каталазы в сыворотке крови. Активность глутатионпероксидазы в группах мышей с КИА, которым вводили

препараты, значимо не отличалась от активности фермента в группе животных без патологии (табл. 5).

Результаты проведённого эксперимента свидетельствуют о том, что двукратная внутривенная инъекция бычьего коллагена II типа, эмульгированного с ПАФ, в основание хвоста мышей BALB/c вызвала развитие хронического воспалительного процесса. С 3 по 17 сутки после разрешающей инъекции регистрировали экссудативное воспаление, проявлявшееся отёчностью задних лап животных (максимум отёчности зафиксирован на 4–17 сутки), после чего отёчность лап уменьшалась и более выраженным был процесс деформации и деструкции суставов, при котором в сыворотке крови мышей с КИА повышается уровень оксипролина [21]. Наряду с повышением уровня оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА на 42-е сутки развития патологического процесса зарегистрирован функциональный дисбаланс антиоксидантных ферментов каталазы и глутатионпероксидазы. Активность каталазы, фермента первой

Таблица 4

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината, диклофенака натрия, эторикоксиба и комбинаций НПВС с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на латентный период падения мышей BALB/c с коллаген-индуцированным артритом с установки «Вращающийся стержень» (медиана (Q1; Q3))

Table 4

Effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate, diclofenac sodium, etoricoxib and combinations of NSAIDs with ethylmethylhydroxypyridine succinate on the time spent on rotating rod in BALB/c mice with collagen-induced arthritis (median (Q1; Q3))

Группа Group	Латентный период, с The time spent on rotating rod, sec	
	Сутки после 2-ой инъекции бычьего коллагена II типа 24 hours after the 2nd injection of bovine collagen type II	
	7 сутки day 7	14 сутки day 14
Контроль	180,0 (117,0; 180,0)	180,0 (180,0; 180,0)
КИА	60,0 (53,0; 129,0)*	180,0 (34,0; 180,0)
КИА + ЭМГПС 25 мг/кг	180,0 (70,0; 180,0)	180,0 (49,0; 180,0)
Диклофенак 1 мг/кг	67,0 (37,0; 180,0)	77,0 (51,0; 180,0)*
Эторикоксиб 1 мг/кг	127,0 (47,0; 180,0)	66,0 (25,0; 180,0)*
Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	81,0 (41,0; 180,0)	180,0 (180,0; 180,0)
Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	177,0 (134,0; 180,0)#	180,0 (180,0; 180,0)

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Коллагеновый артрит», критерий Манна–Уитни; КИА — коллаген-индуцированный артрит; ЭМГПС — этилметилгидроксипиридина сукцинат.
Notes: * — $p < 0.05$ compared to the Control group; # — $p < 0.05$ compared to the Collagen Arthritis group, Mann–Whitney test; КИА — CIA — Collagen-Induced Arthritis; ЭМГПС — EMGPS — Ethylmethylhydroxypyridine Succinate.

Таблица 5

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината, диклофенака натрия, эторикоксиба и комбинаций НПВС с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на концентрацию оксипролина, активность каталазы и глутатионпероксидазы в сыворотке крови мышей BALB/c с коллаген-индуцированным артритом (медиана (Q1; Q3))

Table 5

Effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate, sodium diclofenac, etoricoxib, and combinations of NSAIDs with ethylmethylhydroxypyridine succinate on the concentration of oxyproline, activity of catalase and glutathione peroxidase in the serum of BALB/c mice with collagen-induced arthritis (median (Q1; Q3))

Группа Group	Концентрация оксипролина, мкг/мл Concentration of oxyproline, µg/ml	Активность ферментов, ммоль/(мин*мл*см) Enzyme activity, mmol/(min*ml*cm)	
		Каталазы Catalase	Глутатионпероксидазы Glutathioneperoxidase
Контроль	3,29 (2,90; 3,40)	0,0548 (0,0541; 0,0597)	0,8514 (0,5119; 1,2017)
КИА	4,17 (4,17; 4,40)*	0,0296 (0,0178; 0,0411)*	0,4132 (0,3601; 0,7424)*
КИА + ЭМГПС 25 мг/кг	3,10 (2,82; 3,30)#	0,0550 (0,0492; 0,0603)#	0,6848 (0,5964; 0,8300)
Диклофенак 1 мг/кг	2,45 (2,20; 4,10)	0,0576 (0,0541; 0,0657)#	0,3860 (0,0359; 0,6504)
Эторикоксиб 1 мг/кг	6,42 (4,49; 7,53)*#	0,0500 (0,0465; 0,0600)#	0,5513 (0,3806; 0,9095)
Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	3,44 (2,70; 3,92)##	0,0574 (0,0491; 0,0603)#	0,5441 (0,4396; 1,0811)
Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	4,95 (3,67; 5,54)	0,0518 (0,0449; 0,0571)#	0,5347 (0,0786; 0,6120)

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой «КИА», критерий Манна–Уитни с поправкой Бенъямини–Хохберга; ## — $p < 0,05$ по сравнению с группой «КИА», критерий Манна–Уитни; КИА — коллаген-индуцированный артрит; ЭМГПС — этилметилгидроксипиридина сукцинат.
Notes: * — $p < 0.05$ compared to the Control group; # — $p < 0.05$ compared to the CIA group, Mann–Whitney test with Benjamini–Hochberg correction; ## — $p < 0.05$ compared to the CIA — CIA group, Mann–Whitney test; КИА — CIA — collagen-induced arthritis; ЭМГПС — EMGPS — ethylmethylhydroxypyridine succinate.

линии антиоксидантной защиты, предотвращающего накопление в клетке перекиси водорода за счёт её окисления до воды и молекулярного кислорода [22], была значительно снижена, а активность другого фермента антиоксидантной защиты глутатионпероксидазы компенсаторно повышалась. Глутатионпероксидаза «обезвреживает» гидроперекиси и предупреждает образование гидроперекисей жирных кислот за счёт окисления перекиси водорода до воды и молекулярного кислорода [23]. Зарегистрированное компенсаторное повышение активности глутатионпероксидазы при сниженной активности каталазы у мышей BALB/c с КИА свидетельствует о развивающемся параллельно с патологическим защитным процессом, направленным на устранение последствий интенсификации свободнорадикального ПОЛ. Известно, что окислительный стресс приводит к повреждению хондроцитов [24], поэтому повышение уровня оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА может быть следствием цитотоксического действия продуктов ПОЛ, уровень которых повышается при воспалительных процессах.

Диклофенак натрия и эторикоксиб вводили ежедневно в течение 21 суток перорально в малой дозе 1 мг/кг, так как ежедневное курсовое введение этих НПВС в больших дозах 5 и 10 мг/кг, в которых они обладают антиэкссудативным и противоболевым действием [7–10], приводит к развитию выраженных побочных эффектов, проявляющихся снижением массы тела и ухудшением состояния животных вплоть до их гибели (в случае введения диклофенака натрия) [6, 11]. Эторикоксиб в дозе 1 мг/кг при введении с 21 по 24 сутки после первой инъекции коллагена замедляет развитие симптомов артрита у мышей BALB/c, эторикоксиб и диклофенак натрия в дозе 1 мг/кг снижают выраженность отёка задних лап на 7-е сутки после разрешающей инъекции бычьего коллагена II типа.

ЭМГПС в дозе 25 мг/кг замедляет развитие симптомов артрита у мышей BALB/c при введении с 21 по 24 сутки после первой инъекции коллагена и усиливает действие НПВС, что проявляется в увеличении периода снижения тяжести артрита в группах животных, которым вводили комбинации НПВС и ЭМГПС, по сравнению группой животных с КИА, которым не вводили изучаемые средства. Так, усиление эффекта эторикоксиба проявляется в увеличении периода снижения тяжести артрита в сравнении с группой мышей с КИА, которым вводили растворитель ($p \leq 0,05$), до 17 суток против 3 суток при применении только эторикоксиба. Комбинация диклофенака натрия и ЭМГПС задерживала манифестацию симптомов артрита при ежедневном введении в течение 3 суток, тогда как диклофенак натрия такого действия не оказывал. Комбинации НПВС и ЭМГПС значимо повышали порог болевой чувствительности животных с КИА по сравнению с группой мышей с КИА, которым не вводили изучаемые средства, на 7-е сутки введения, тогда как НПВС при курсовом введении в дозе 1 мг/кг

не снижали выраженность гипералгезии у мышей с КИА. При этом порог болевой реакции животных с КИА, которым вводили комбинацию диклофенака натрия и ЭМГПС, был значимо выше, чем болевой порог реакции животных, которым вводили только диклофенак натрия. Необходимо отметить, что у мышей с КИА, которым вводили только НПВС, зарегистрирован локомоторный дефицит, чего не наблюдали в группах животных, которым вводили комбинации НПВС и ЭМГПС.

Со снижением выраженности симптомов КИА у мышей BALB/c, которым вводили НПВС, ЭМГПС и их комбинации, вероятно, связан и меньший дисбаланс активности ферментов антиоксидантной защиты по сравнению с группой мышей с КИА, которым вводили растворитель. Способность ЭМГПС усиливать эффективность НПВС мы объясняем его мембранопротекторным, антиоксидантным действием, а также его влиянием на активность фосфолипазы А₂, так как известно, что ЭМГПС снижает активность фосфолипазы А₂ при панкреатите у собак [25]. Комплексным механизмом цитопротекторного действия ЭМГПС предположительно обусловлен его хондропротекторный эффект, о котором судили по способности изучаемых средств уменьшать повышенный при КИА уровень маркера распада коллагена оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА на 21-е сутки после разрешающей инъекции бычьего коллагена II типа. Диклофенак натрия, в отличие от ЭМГПС, незначимо корригировал этот показатель, а эторикоксиб значимо повышал уровень оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА. Известно, что эторикоксиб влияет на микроструктуру и биомеханические свойства субхондральной кости и способствует потере её массы у мышей с моделью ранней стадии остеоартрита [26]. Применение ЭМГПС совместно с НПВС благоприятно влияет на концентрацию оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА: введение ЭМГПС совместно с диклофенаком натрия приводит к значимому снижению уровня маркера распада коллагена, с эторикоксибом — предупреждает повышение уровня оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА.

Заключение / Conclusion

Таким образом, комбинированное применение ЭМГПС с диклофенаком натрия и эторикоксибом повышает эффективность и безопасность этих НПВС на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей BALB/c. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований эффектов ЭМГПС в комбинации с НПВС в малых дозах при артритах. Уменьшение терапевтических доз НПВС при применении совместно с ЭМГПС обеспечит эффективность НПВС и их большую безопасность, так как НЯ при использовании НПВС снижают качество жизни и даже представляют угрозу здоровью у отдельных категорий пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Иванова Е. А. — выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов, дизайн эксперимента, написание текста; *Васильчук А. Г.* — выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов; *Золотов Н. Н.* — дизайн, анализ и интерпретация результатов биохимической части исследования; *Воронина Т. А.* — постановка задачи, координация работы исследователей, редактирование текста.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

Ivanova EA — performance of experimental work, analysis and interpretation of results, experiment design, writing of the text; *Vasilchuk AG* — performance of experimental work, analysis and interpretation of results; *Zolotov NN* — design, analysis and interpretation of the results of the biochemical part of the study; *Voronina TA* — setting the task, coordination of the researchers' work, editing of the text.

Funding

The work was done without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Иванова Елена Анатольевна — к. фарм. н., в. н. с. лаборатории экспериментальной фармакологии боли ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: ivanova_ea@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>
РИНЦ SPIN-код: 5005-0337

Васильчук Анастасия Геннадьевна — н. с. лаборатории экспериментальной фармакологии боли ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: vasilchuk_ag@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9079-1322>
РИНЦ SPIN-код: 5646-4635

Золотов Николай Николаевич — д. б. н., г. н. с. лаборатории клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация
e-mail: zolotovnn@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3528-4659>
РИНЦ SPIN-код: 6886-3059

Elena A. Ivanova — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Research Scientist of Laboratory of Experimental Pain Pharmacology of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: ivanova_ea@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>
RSCI SPIN code: 5005-0337

Anastasia G. Vasilchuk — Research Scientist of Laboratory of Experimental Pain Pharmacology of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: vasilchuk_ag@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9079-1322>
RSCI SPIN code: 5646-4635

Nikolay N. Zolotov — PhD, Dr. Sci. (Biology), Chief Researcher of Laboratory of Cellular Biology and Developmental Pathology of Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation
e-mail: zolotovnn@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3528-4659>
RSCI SPIN code: 6886-3059

Воронина Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, гл. науч. сотр. лаборатории фармакологии психических заболеваний, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
РИНЦ SPIN-код: 5766-3452

Tatiana A. Voronina — PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Scientific Officer Laboratory of Pharmacology of Mental Diseases, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
RSCI SPIN code: 5766-3452

Список литературы / References

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(приложение 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1-29. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: рук. для врачей, преподавателей, науч. сотр. / под общ. ред. А.А. Баранова. М.: ВЕДИ, 2007. 368 с. [Alekseeva EI, Litvitskii PF. Juvenile Rheumatoid Arthritis: Etiology, Pathogenesis, Clinic, Diagnostic and Treatment Algorithms: A Guide for Physicians, Teachers, and Researchers. Ed by AA Baranova. Moscow: Vedit; 2007. (In Russ.).] ISBN 978-5-94624-035-2
3. Fosslien E. Cardiovascular complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Clin Lab Sci*. 2005 Autumn;35(4):347-85.
4. Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, et al. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *J Clin Biochem Nutr*. 2011 Mar;48(2):107-11. doi: 10.3164/jcbn.10-79.
5. Воронина Т.А. Мексидол: Основные нейрпсихотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009;180(6):35-38. [Voronina TA. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Farmateka*. 2009;180(6):35-38. (In Russ.).]
6. Иванова Е.А., Васильчук А.Г., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Влияние комбинированного применения мексидола с диклофенаком натрия на выраженность экссудативного воспаления у крыс при превентивном десятидневном пероральном введении. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(1):14-19. [Ivanova EA, Vasilchuk AG, Matyushkin AI, Voronina TA. Effect of the combination of mexidol and diclofenac sodium on exudative inflammation in rats after ten-day preventive oral administration. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(1):14-19. (In Russ.).] doi: 10.37489/2587-7836-2022-1-14-19.
7. Иванова Е.А., Васильчук А.Г., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Усиление противовоспалительного и анальгетического эффекта диклофенака натрия при его применении в комбинации с мексидолом в эксперименте на грызунах. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(7):22-26. [Ivanova EA, Vasilchuk AG, Matyushkin AI, Voronina TA. Enhancement of the anti-inflammatory and analgesic effect of diclofenac sodium in combination with mexidol. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(7):22-26. (In Russ.).] doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-7-22-26.
8. Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Васильчук А.Г., Воронина Т.А. Способность мексидола усиливать антиэкссудативное действие диклофенака натрия и этиорикоксиба на модели каррагенанового отека у крыс и мышей. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2021;76(2):61-66. [Ivanova EA, Matyushkin AI, Vasilchuk AG, Voronina TA. Ability of mexidol to enhance antixudative effect of diclofenac sodium and etoricoxib in rats and mice with carrageenan-induced edema. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya. = Moscow university biological sciences bulletin*. 2021;76(2):61-66. (In Russ.).]
9. Иванова Е.А., Васильчук А.Г., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Изучение влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при висцеральной и соматической боли в эксперименте на мышах и крысах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(12):124-132. [Ivanova EA, Vasilchuk AG, Matyushkin AI, Voronina TA. Investigation of the effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate on the effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for visceral and somatic pain in mice and rats. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(12):124-132. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro2023123121124.
10. Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Васильчук А.Г., Воронина Т.А. Анальгетический эффект гимантана в сравнении с диклофенаком при наружном применении и внутривентральном введении на модели послеоперационной боли у крыс. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):5-11. [Ivanova EA, Matyushkin AI, Vasilchuk AG, Voronina TA. Analgesic effect of externally applied and/or intraperitoneal hemantane and diclofenac in rats with postoperative pain. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):5-11. (In Russ.).] doi: 10.17116/pain2024220115.
11. Васильчук А.Г., Иванова Е.А., Матюшкин А.И., и др. Влияние ингибиторов циклооксигеназы этиорикоксиба и диклофенака натрия, а также их комбинаций с мексидолом на артериальное давление и гематологические показатели у крыс. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2022;77(1):22-28. [Vasilchuk AG, Ivanova EA, Matyushkin AI, et al. Effect of cyclooxygenase inhibitors etoricoxib and diclofenac sodium and their combinations with mexidol on arterial pressure and hematological indices in rats. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya. = Moscow university biological sciences bulletin*. 2022;77(1):22-28. (In Russ.).]
12. Иванова Е.А., Васильчук А.Г., Воронина Т.А. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на вызванные ингибиторами циклооксигеназы повреждения слизистой оболочки желудка у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2024;87(5):27-31. [Ivanova EA, Vasilchuk AG, Voronina TA. The effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate on cyclooxygenase inhibitor-induced gastric mucosa damage in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and clinical pharmacology*. 2024;87(5):27-31. (In Russ.).] doi: 10.30906/0869-2092-2024-87-5-27-31.
13. Brand DD, Latham KA, Rosloniec EF. Collagen-induced arthritis. *Nat Protoc*. 2007;2(5):1269-75. doi: 10.1038/nprot.2007.173.
14. Augello A, Tasso R, Negrini SM, et al. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1175-86. doi: 10.1002/art.22511.
15. Yang P, Qian F, Zhang M, et al. Zishen Tongluo formula ameliorates collagen-induced arthritis in mice by modulation of Th17/Treg balance. *J Ethnopharmacol*. 2020 Mar 25;250:112428. doi: 10.1016/j.jep.2019.112428.
16. Mosley GE, Wang M, Nasser P, et al. Males and females exhibit distinct relationships between intervertebral disc degeneration and pain in a rat model. *Sci Rep*. 2020 Sep 15;10(1):15120. doi: 10.1038/s41598-020-72081-9.
17. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. Moscow: Grif and K, 2012. (In Russ.).]
18. Kivirikko KI, Liesmaa M. A colorimetric method for determination of hydroxyproline in tissue hydrolysates. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;11(2):128-133. doi: 10.3109/00365315909060420.
19. Латюшин Я.В., Павлова В.И., Мамылина Н.В. Динамика антиоксидантных ферментов в костном мозге животных на фоне коррекции церулоплазмина при действии эмоционально-болевого и гипокинетического стресса. *Вестник Челябинского государственного педагогического университета*. 2009;12:319-236. [Latyushin YV, Pavlova VI, Mamylyna NV. Antioxidant enzymes dynamics in the bone marrow of animals against the background of the correction of ceruloplasmin by the action of emotional-painful and hypokinetic stress. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta = Chelyabinsk State Pedagogical University*. 2009;12:319-236. (In Russ.).]
20. Разыграев А.В. Метод определения глутатионпероксидазной активности с использованием пероксида водорода и 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислоты). *Клинико-лабораторный консилуим*. 2004;4:

- 19-22. [Razygraev AV. Method of Determination of Glutathione Peroxidase Activity Using Hydrogen Peroxide and 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid). *Kliniko-Laboratornyi Konsilium*. 2004;4:19-22. (In Russ.)].
21. Туш Е.В., Елисеева Т.И., Халецкая О.В., и др. Маркеры состояния экстрацеллюлярного матрикса и методы их исследования (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2019;11(2):133-149. [Tush EV, Eliseeva TI, Khaletskaya OV, et al. Extracellular matrix markers and methods for their study (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2019;11(2):133-149. (In Russ.)]. doi: 10.17691/stm2019.11.2.20.
22. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функций клетки [Текст] : Пер. с англ. / под ред. и с предисл. акад. А. А. Баева и д-ра хим. наук Я. М. Варшавского. Москва : Мир, 1974. 956 с. [Lehninger A. Biochemistry : the molecular basis of cell structure and function. Ed by Baeva AA, Varshavskogo YaM. Moscow: Mir; 1974. (In Russ.)].
23. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма. *Успехи современного естествознания*. 2014;(12 часть 1):20-23. [Lutskii MA, Kuksova TV, Smelyanets MA, Lushnikova YuP. Antioxidant defense system activity in life processes of the organism. *Uspekhii sovremennogo estestvoznaniya*. 2014;(12 часть 1):20-23. (In Russ.)].
24. Liu L, Luo P, Yang M, et al. The role of oxidative stress in the development of knee osteoarthritis: A comprehensive research review. *Front Mol Biosci*. 2022 Sep 20;9:1001212. doi: 10.3389/fmolb.2022.1001212.
25. Власов А.П., Трофимов В.А., Березин В.А., и др. Модификация обмена липидов при панкреатите под влиянием мексидола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003;66(1):40-45. [Vlasov AP, Trofimov VA, Berezin VA, et al. Mexidol modifies lipid metabolism in animals with experimental pancreatitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. = *Experimental and clinical pharmacology*. 2003;66(1):40-45. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2003-66-1-40-45.
26. Liu B, Ji C, Shao Y, et al. Etoricoxib decreases subchondral bone mass and attenuates biomechanical properties at the early stage of osteoarthritis in a mouse model. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:110144. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110144.