



Дослідження впливу фітокомпозиції на основі препарату «Артритан» на ультраструктуру хряща щурів із системним стероїдним артрозом

Ю. М. Набока^{1,A-E}, Н. П. Зубицька^{2,A,F}, І. А. Зупанець^{ID 1,A,E,F}, С. К. Шебеко^{ID 1,A,E,F}, І. А. Отришко^{ID *1,A,E}

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, ²ТОВ «Зелена планета Земної», м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Останнім часом відзначають тенденцію до ширшого застосування лікарських засобів рослинного походження, що пов'язано з їхньою фармакодинамічною політропністю, доволі високим рівнем безпеки та економічною доступністю.

Мета роботи – вивчення хондропротекторних властивостей фітокомпозиції на основі препарату «Артритан» для оцінювання ультраструктури хрящової тканини щурів з експериментальним артрозом.

Матеріали та методи. Дослідження хондропротекторних властивостей фітокомпозиції на основі препарату «Артритан» здійснили за умов моделювання системного стероїдного артрозу в щурів. Тварини отримували фітокомпозицію в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг. Ефективність фітокомпозиції оцінювали за результатами дослідження ультраструктури суглобового хряща щурів.

Результати. Результати дослідження ультраструктури хрящової тканини щурів з експериментальним артрозом під впливом фітокомпозиції свідчать, що цей препарат має позитивний вплив на перебіг системного стероїдного артрозу в щурів. За ступенем впливу на біосинтетичні процеси в хондроцитах і структуру хрящового матриксу він не поступається активності референс-препарату «Артрон Флекс». Фітокомпозиція викликає позитивні зміни, що проявляються посиленням біосинтетичних процесів у клітинах. Насамперед, про це свідчить збільшення вмісту мембранних структур (довгих профілів гранулярної ендоплазматичної сітки і пластинчастих комплексів Гольджі) та зникнення в мікропрепаратах хондроцитів, що перебувають на різних етапах клітинної загибелі.

Висновки. На моделі системного стероїдного артрозу в щурів встановлено позитивний лікувальний вплив досліджуваної фітокомпозиції на рівні з відомим хондропротектором «Артрон Флекс», що підтверджено поліпшенням ультраструктури суглобових тканин.

Study of the effect of phyto composition based on the drug “Arthritan” on the ultrastructure of cartilage in rats with systemic steroid arthritis

Yu. M. Naboka, N. P. Zubytska, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, I. A. Otrishko

Recently, there has been a trend towards wider use of herbal medicines, which is associated with their pharmacodynamic polytropy, a fairly high level of safety and economic affordability.

The aim of the work is the study chondroprotective properties of phyto composition based on the drug “Arthritan” under the conditions of evaluation of the ultrastructure of the cartilage tissue of rats with experimental arthritis.

Materials and methods. The study of chondroprotective properties of the investigated phyto composition based on the drug “Arthritan” was conducted under the conditions of systemic steroid arthritis modeling in rats. Animals received phyto composition at a conditional therapeutic dose of 0.1 ml/kg. The effectiveness of the phyto composition was evaluated by the results of the rats’ articular cartilage ultrastructure study.

Results. The results of the cartilage tissue ultrastructure study in rats with experimental arthritis under the influence of phyto composition indicate that this drug has a positive effect on the course of systemic steroid arthritis in rats. Moreover, in terms of the degree of influence on the biosynthetic processes in chondrocytes and the structure of the cartilage matrix, it is not inferior to the activity of the reference drug “Arthron Flex”. Phyto composition causes positive changes, which are manifested by increased biosynthetic processes in the cells. First of all, this is evidenced by the increase in the content of membrane structures in the form of long profiles of granular endoplasmic reticulum and Golgi plate complexes and the disappearance of chondrocytes at different stages of cell death in micropreparations.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198176>

УДК [615.276:615.322]:57.084.1
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198176

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 91–97

Ключові слова: «Артритан», хондропротекторна активність, ультраструктура хряща, системний стероїдний артроз.

*E-mail: innaotrishko@gmail.com

Надійшла до редакції: 18.11.2019 // Після доопрацювання: 05.12.2019 // Прийнято до друку: 09.12.2019

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

Key words: "Arthritan", chondroprotective activity, cartilage, arthritis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 91–97

Исследование влияния фитокомпозиции на основе препарата «Артритан» на ультраструктуру хряща крыс с системным стероидным артрозом

Ю. М. Набока, Н. П. Зубицкая, И. А. Зупанец, С. К. Шебеко, И. А. Отришко

В последнее время отмечается тенденция к более широкому применению лекарственных средств растительного происхождения, что связано с их фармакодинамической политропностью, достаточно высоким уровнем безопасности и экономической доступностью.

Цель работы – изучение хондропротекторных свойств фитокомпозиции на основе препарата «Артритан» в условиях оценки ультраструктуры хрящевой ткани крыс с экспериментальным артрозом.

Материалы и методы. Исследование хондропротекторных свойств исследуемой фитокомпозиции на основе препарата «Артритан» проведено в условиях моделирования системного стероидного артроза у крыс. Животные получали фитокомпозицию в условно-терапевтической дозе 0,1 мл/кг. Эффективность фитокомпозиции оценивали по результатам исследования ультраструктуры суставного хряща крыс.

Результаты. Результаты исследования ультраструктуры хрящевой ткани крыс с экспериментальным артрозом под влиянием фитокомпозиции свидетельствуют, что этот препарат оказывает положительное влияние на течение системного стероидного артроза у крыс. По степени влияния на биосинтетические процессы в хондроцитах и структуру хрящевого матрикса он не уступает активности референс-препарата «Артрон Флекс». Фитокомпозиция вызывает положительные изменения, которые проявляются усилением биосинтетических процессов в клетках. Прежде всего, об этом говорит рост содержания мембранных структур в виде длинных профилей гранулярной эндоплазматической сети и пластинчатых комплексов Гольджи и исчезновение в микропрепаратах хондроцитов, находящихся на разных этапах клеточной гибели.

Выводы. На модели системного стероидного артроза у крыс установлено положительное лечебное воздействие исследуемой фитокомпозиции наравне с известным хондропротектором «Артрон Флекс», что подтверждено улучшением ультраструктуры суставных тканей.

Ключевые слова: «Артритан», хондропротекторная активность, ультраструктура хряща, системный стероидный артроз.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 91–97

Спостерігають суттєве підвищення попиту на лікарські засоби, що виготовлені на основі фітосубстанцій. Позитивними ознаками фітотерапевтичного лікування є полівекторність фармакологічної дії, системність, ефективність і фізіологічність, відносна нешкідливість тривалої терапії, доступність та економічна привабливість тощо [1–5].

Багатогранність дії лікарських рослинних препаратів зумовлює можливість їх використання в різних галузях клінічної медицини [6]. Наприклад, у ревматологічній практиці, де більшість захворювань мають прогресуючий перебіг і потребують тривалого або постійного використання протизапальних та анагетичних засобів. Тому питання безпеки лікарської терапії постають на першому плані та потребують пошуку альтернативних підходів до корекції ускладнень терапії, насамперед гастроінтестинальних подій [7].

У зв'язку з цим, у межах пошуку «нетрадиційних» хондропротекторів спеціалісти ТОВ «Зелена планета Земної» розробили фитокомпозицію «Артритан» у формі розчину для внутрішнього застосування, що містить екстракти лікарських рослин із кори верби, квітів ехінацеї, листя берези, квітів бузини, та потенційно має протизапальну, анагетичну, хондропротекторну дію та

є перспективним засобом для лікування ревматичних захворювань.

Мета роботи

Вивчення хондропротекторних властивостей фитокомпозиції на основі препарату «Артритан» для оцінювання ультраструктури хрящової тканини щурів з експериментальним артрозом.

Матеріали і методи дослідження

Хондропротекторні властивості досліджуваної фитокомпозиції на основі препарату «Артритан» вивчили на моделі системного стероидного артрозу (ССА) у щурів. У дослідження включені 50 білих нелінійних щурів обох статей вагою 250–300 г, яких поділили на 4 дослідні групи: 1 – інтактний контроль (n = 10); 2 – контрольна патологія (n = 20); 3 – тварини з патологією, які отримували фитокомпозицію в умовно-терапевтичній дозі 0,1 мл/кг, що розрахована за константами біологічної активності за Ю. Р. Риболовлевим, виходячи з того, що у клінічній практиці ці засоби використовують у дозах по 5 крапель 4 рази на добу (n = 10); 4 група – тварини з патологією, які отримували референс-препарат «Артрон Флекс» у

дозі 50 мг/кг, що відповідає ED_{50} за протизапальною активністю ($n = 10$) [7].

Дослідна фітокомпозиція є екстемпоральною сумішшю фітозасобів «Артритан», «Неврин» і «Нефролік» у співвідношенні (1,0 : 1,0 : 0,5). Препарат «Неврин» – розчин для внутрішнього застосування, що містить екстракти лікарської рослинної сировини: трави вербени, листя кропиви, трави фіалки трилистої, листя м'яти перцевої, трави підмаренника. Препарат «Нефролік» – розчин для внутрішнього застосування, що містить екстракти лікарської рослинної сировини: квітів бузини чорної, бруньок берези, кукурудзяних рилець, листя мучниці.

Дослідження виконали відповідно до директиви Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС із питань захисту тварин, яких використовують із науковими цілями, та дотримуючись біоетичних принципів здійснення експериментальних досліджень (експертний висновок комісії з біоетики НФаУ № 10 від 18.10.2017 р.).

Піддослідних тварин утримували у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету, яка сертифікована ДП «ДЕЦ МОЗ України» як база досліджень з експериментальної фармакології, відповідно до стандартних санітарних норм на необхідному харчовому раціоні [8,9].

Модель ССА відтворювали шляхом внутрішньом'язового трикратного введення дексаметазону (розчин для ін'єкцій 4 мг/мл в ампулах по 1 мл, KRKA, Словенія) у дозі 7 мг/кг з інтервалом в 1 тиждень [10,11] у нашій модифікації, що полягала у підвищенні дози глюкокортикостероїду [12]. Починаючи з 28 дня дослідження і протягом 4 тижнів, здійснювали внутрішньошлункове введення досліджуваних об'єктів 1 раз на добу. Після завершення введення препаратів (на 56 добу експерименту) тварин виводили з експерименту та брали біоматеріал для морфологічних досліджень.

Ультраструктуру суглобового хряща досліджували за допомогою стандартних методів електронної мікроскопії [13,14]. Колінні суглоби щурів обережно відсепарували та негайно фіксували в 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,2–7,4). Потім без попередньої промивки суглоби поміщали для декальцинації в 10 % розчину ЕДТА натрію, який готували на забуференому нейтральному формаліні й доводили його рН до значення 7,2–7,4 додаванням 40 % розчину NaOH. Тривалість декальцинації в середньому становила 3 тижні за умови щоденної зміни розчину, остаточно визначали за допомогою голкового тесту. Після декальцинації матеріал піддавали дегідратації у спиртах концентрації, що зростає, і далі заливали в парафін за стандартною методикою. З блоків виготовляли зрізи завтовшки 6–8 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином. Мікроскопічне дослідження виконали під мікроскопом «БІМАМ Р-12» (ВО «ЛОМО», РФ) і мікроскопом із системою цифрового виведення зображень мікропрепаратів «ВХ-41» «Olympus», Японія).

Результати

Електронно-мікроскопічне дослідження мікропрепаратів суглобового хряща інтактних тварин показало відмінне збереження хрящової тканини, ультраструктурна організація якої відповідала сучасним уявленням (рис. 1А, 1Б).

Досліджуючи ультраструктуру суглобового хряща щурів групи контрольної патології, в мікропрепаратах спостерігали виражені дегенеративно-дистрофічні зміни суглобової тканини, що відповідають сучасним уявленням про ультраструктурні особливості формування остеоартрозу (рис. 2А, 2Б). У більшості мікропрепаратів у поверхневому шарі хряща ідентифікували молоді хондроцити з деформованим, надлишково гетерохроматизованим ядром, порушеною структурою цитоплазматичних ніжок, темною цитоплазмою нерівномірної електронної щільності, що містить велику кількість різних електроннощільних включень (рис. 2А). Загалом це свідчить про виражені порушення біосинтетичних процесів. Хрящовий матрикс поверхневої зони зберігав свою електронну щільність, але в ньому спостерігали як ділянки волокнистої будови, що містять щільні пучки колагенових волокон, так і ділянки аморфної структури з помірною кількістю зон просвітлення (рис. 2А).

У проміжній зоні суглобового хряща найбільш виражені зміни спостерігали у хрящовому матриксі. Так, електронна щільність матриксу порівняно з інтактним хрящем була суттєво знижена, з більшою кількістю нерівномірно забарвлених зон. Структура колагенових волокон на більшості ділянок порушена, з вираженими ознаками деструкції (рис. 2Б). Крім того, в матриксі встановили наявність темних включень різної електронної щільності (рис. 2Б).

Під час електронно-мікроскопічного дослідження хрящової тканини тварин під впливом досліджуваної фітокомпозиції в дозі 0,1 мл/кг спостерігали ультраструктурну картину з наявністю помірного ступеня ознак дегенеративно-дистрофічного ураження хряща (рис. 3А, 3Б).

Привертає на себе увагу наявність у мікропрепаратах хрящового матриксу з помірною електронною щільністю, рівномірно забарвленого, що свідчить про вміст достатньої кількості колагенових волокон і протеогліканів із добре впорядкованою структурою (рис. 3А, 3Б). Тільки в деяких мікропрепаратах структура матриксу порушена, з переважанням аморфної будови та наявністю зон низької електронної щільності або темних щільних включень.

У проміжній зоні хряща також визначили добре збережений матрикс, висока та рівномірна електронна щільність якого свідчить про наявність фібрил колагену та протеогліканів із добре впорядкованою структурою (рис. 3А, 3Б). Основною особливістю більшості хрящових клітин у цій групі є наявність у цитоплазмі яскраво виражених мембранних структур гранулярної ЕПС, що формують довгі профілі, усаджені рибосомами, а також вакуолізовані пластинчасті комплекси Гольджі (рис. 3А, 3Б). Поверхня клітин покрита добре вираженими цитоплазматичними виростами. Крім цього, в

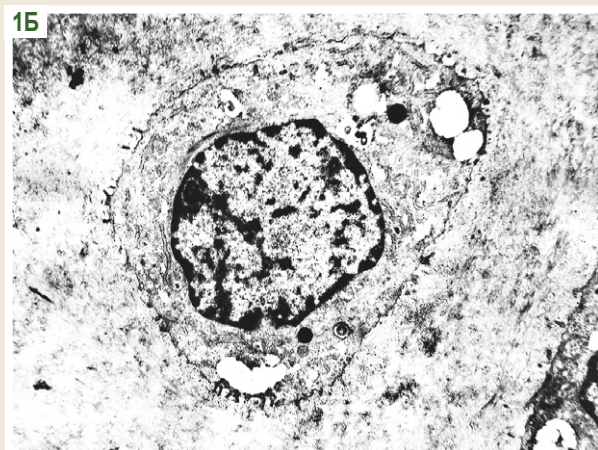
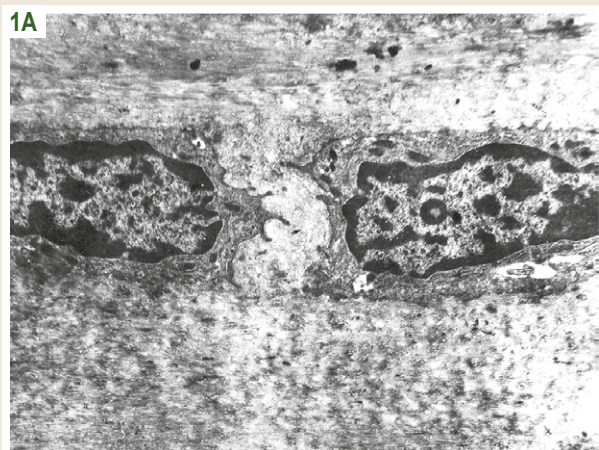


Рис. 1. Ультраструктура суглобового хряща інтактних щурів.

А. Поверхнева зона. Типовий хондроцит. Ядро витягнутої форми з темною облямівкою гетерохроматину. Добре розвинені цитоплазматичні ніжки. У цитоплазмі багато рибосом, короткі профілі гранулярної ендоплазматичної сітки (ЕПС). Упорядкована волокниста структура хрящового матриксу. Зб. х8000.

Б. Середня зона. Типовий хондроцит. Ядро округлої форми з темною смужкою гетерохроматину. Наявність виростів і мікрворсинок на поверхні. У цитоплазмі розширені профілі гранулярної ЕПС із білковим вмістом, багато рибосом, везикул, секреторних пухирців. Зб. х12000.

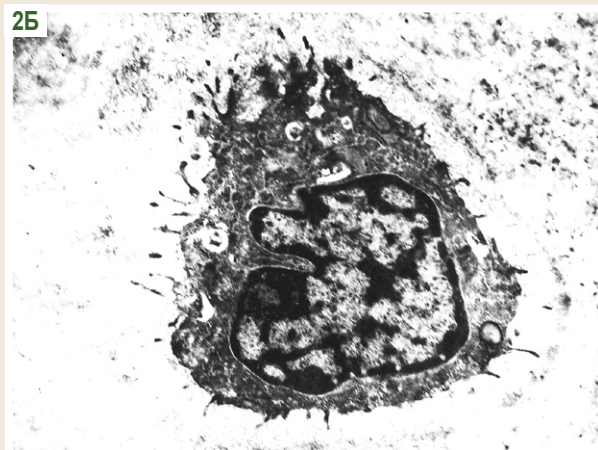


Рис. 2. Ультраструктура суглобового хряща щурів із ССА.

А. Хондроцити поверхневої зони. Ядра з високим вмістом гетерохроматину. В цитоплазмі багато електроннощільних включень, коротких профілів ЕПС, скупчень глікогену. Цитоплазматичні ніжки деформовані. Зб. х8000.

Б. Деструкція хондроциту середньої зони. У цитоплазмі включення ліпідів, багато лізосом, короткі профілі гранулярної ЕПС, скупчення глікогену. Деструкція хрящового матриксу. Зб. х12000.

цитоплазмі спостерігали багато секреторних пухирців із тропоколагеном, вакуолі; майже відсутні включення ліпідів, скупчення глікогенових зерен, темні волокна, а також різні електроннощільні включення. У багатьох клітинах виявили скупчення невеликих вакуолей, які можуть набувати надлишкового характеру, що є ознакою дистрофії (рис. 3Б). У клітинних ядрах виявили низький вміст конденсованого хроматину, високий – диспергованого. Така ультраструктурна картина свідчить про високу біосинтетичну активність хрящових клітин, що намагаються компенсувати негативний вплив дегенеративно-дистрофічних процесів.

Під час вивчення впливу референтного препарату «Артрон Флекс» у дозі 50 мг/кг на ультраструктуру хряща щурів із ССА спостерігали нормалізацію ультра-

структурної картини хрящової тканини з формуванням помірних дегенеративно-дистрофічних проявів у хондроцитах.

Ультраструктурна організація хрящового матриксу була в доброму стані в усіх зонах хряща, які вивчили. У ньому спостерігали волокнисту будову рівномірної електронної щільності, в якій ідентифікували колагенові фібрили різної величини і нитки протеогліканів (рис. 4А, 4Б).

У зовнішній зоні спостерігали гладеньку поверхню, утворену безклітинною колагеновою пластинкою, що відповідала хрящу інтактної групи. У товщі матриксу виявили сплюснені хондроцити з затемненою цитоплазмою нерівномірної щільності, в якій визначили велику кількість дрібних вакуолей, ліпідних включень і коротких профілів гладкої ЕПС (рис. 4А).

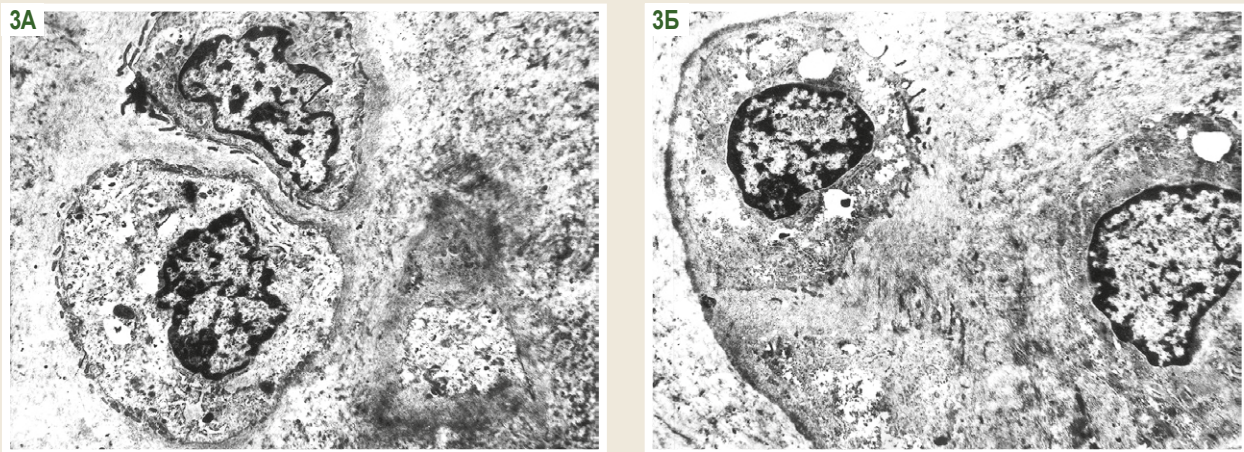


Рис. 3. Ультраструктура суглобового хряща щурів із ССА під впливом фітокомпозиції.

А. Типові хондроцити проміжної зони. Цитоплазматичні вирости на поверхні клітин. У цитоплазмі багато вакуолей, лізосом, коротких профілів гранулярної ЕПС. Добра збереженість хрящового матриксу. Зб. х8000.

Б. Проміжна зона, типова ділянка. Надлишкова вакуолізація цитоплазми хондроцитів. Зб. х8000.

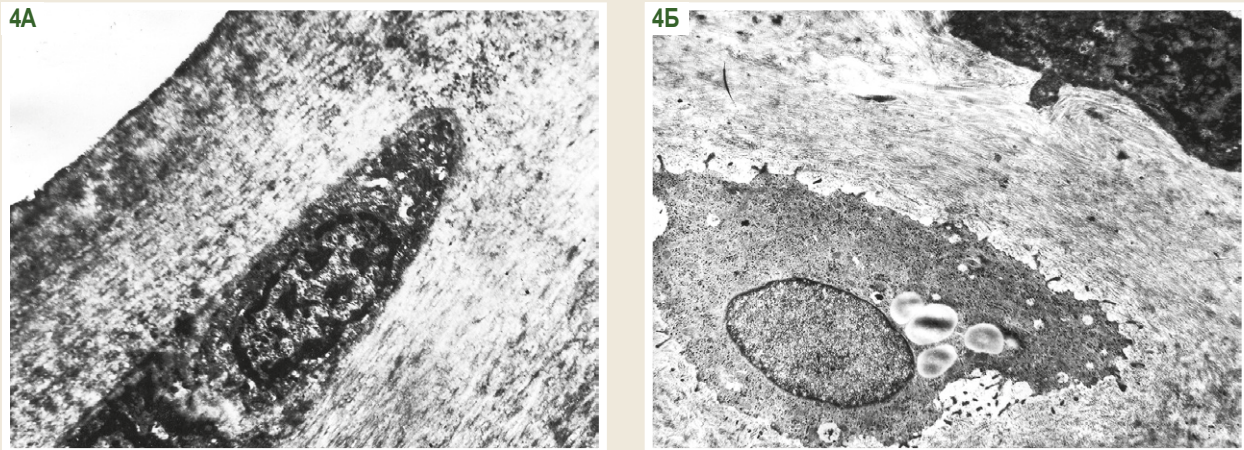


Рис. 4. Ультраструктура суглобового хряща щурів із ССА під впливом препарату «Артрон Флекс».

А. Типова ділянка поверхні хряща. Матрикс високої електронної щільності з потужними пучками колагену. Зб. х8000.

Б. Хондроцит проміжної зони. У цитоплазмі багато вільних рибосом і мітохондрій, великі включення ліпідів, короткі профілі гранулярної ЕПС. Упорядкована волокниста структура хрящового матриксу. Зб. х8000.

У частини хондроцитів у цитоплазмі виявили чималі скупчення глікогену й ліпідних включень. Колагенові волокна навколо клітин зібрані в щільні пучки і розташовувалися в різних напрямках (рис. 4Б).

Деякі хондроцити проміжної зони відрізнялися підвищеною секреторною і синтетичною активністю, що визначали за наявністю в цитоплазмі великої кількості секреторних пухирців (рис. 4Б).

Отже, в ультраструктурній організації хрящової тканини щурів під впливом трикратного введення дексаметазону виникають усі морфологічні прояви ранніх стадій остеоартрозу, що полягають переважно в порушенні біосинтетичної активності хондроцитів, розвитку в ній дегенеративно-дистрофічних змін, посиленні клітинної загибелі шляхом апоптозу (хондроптозу), а також деструкції хрящового матриксу.

Введення тваринам як хондропротекторного препарату фітокомпозиції викликає позитивні зміни, які

виявляються посиленням біосинтетичних процесів у клітинах. Передусім про це свідчить збільшення вмісту мембранних структур (довгих профілів гранулярної ЕПС і пластинчастих комплексів Гольджі) та зникнення в мікропрепаратах хондроцитів, що перебувають на різних етапах клітинної загибелі.

У деяких клітинах спостерігали яскраво виражені мембрани гранулярної ЕПС, засіяні рибосомами, що свідчить про пік біосинтетичної активності, і це стосується саме синтезу експортних білків. Це підтверджується доброю ультраструктурною організацією хрящового матриксу як упорядкованих колагенових фібрил.

Отже, результати дослідження ультраструктури хрящової тканини щурів з експериментальним артрозом під впливом фітокомпозиції свідчать, що цей препарат впливає на перебіг системного стероїдного артрозу в щурів. За ступенем впливу на біосинтетичні процеси

в хондроцитах і структуру хрящового матриксу він не поступається активності референс-препарату «Артрон Флекс».

Експериментальні дані дають змогу зробити висновок, що лікувально-профілактичне застосування досліджуваної фітокомпозиції сприяє зниженню дегенеративно-дистрофічних процесів у щурів із системним стероїдним артрозом, що підтверджено результатами вивчення структурної організації суглобового хряща.

Висновки

1. На моделі системного стероїдного артрозу в щурів встановлено позитивний лікувальний вплив досліджуваної фітокомпозиції на рівні з відомим хондропротектором «Артрон Флекс», що підтверджено покращенням ультраструктури суглобових тканин.

2. Результати досліджень дають змогу рекомендувати вивчення надалі комбінованого препарату, що містить «Артритан», «Неврин» і «Нефролік» у співвідношенні 1,0 : 1,0 : 0,5 як засобу хондропротекторної, протизапальної та анагетичної дії у хворих ревматологічного профілю.

Фінансування

Дослідження виконали в межах НДР «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин і лікарських засобів» (№ 0114U000956, термін виконання – 2014–2023 рр.).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Набока Ю. М., аспірант каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

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

Зупанець І. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1253-9217

Шебеко С. К., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9350-7588

Отришко І. А., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9089-8576

Information about authors:

Naboka Yu. M., Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Zubyttska N. P., General Director, LLC "Zemna's Green Planet", Kyiv, Ukraine.

Zupanets I. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Shebeko S. K., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Otrishko I. A., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Набока Ю. М., аспирант каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

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

Зупанец И. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Шебеко С. К., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Отришко И. А., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Список літератури

- [1] Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
- [2] Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку (огляд літератури та результати власних досліджень) / В. А. Туманов, В. В. Поканевич, Т. П. Гарник та ін. *Фітотерапія*. 2012. № 1. С. 4-11.
- [3] Bone K., Mills S. Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine. 2nd ed. 2012. 1056 p. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-48725-7>
- [4] Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy /M. Heinrich, J. Barnes, S. Gibbons, E. M. Williamson. 2nd ed. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2012. 336 p.
- [5] Kunle O. F., Egharevba H. O., Ahmadu P. O. Standardization of herbal medicines: A review. *International Journal of Biodiversity and Conservation*. 2012. Vol. 4, Iss. 3. P. 101-112. <https://doi.org/10.5897/IJBC11.163>
- [6] Бачурин Г. В. Фитотерапия – составная часть в комплексном лечении патологии нижних мочевых путей. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 2. С. 84-87. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45155>
- [7] Корж Н. А., Дедух Н. В., Зупанець І. А. Остеоартроз: консервативная терапия. Харьков : Золотые страницы, 2007. 424 с.
- [8] Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010. Vol. L276. P. 33-79.
- [9] Guide for the care and use of laboratory animals / National Research Council. 8th ed. Washington : The National Academies Press, 2011. 246 p.
- [10] Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противоартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств / И. А. Зупанец, Н. А. Корж, Н. В. Дедух и др. Киев, 1999. 56 с.
- [11] Носивец Д. С. Экспериментальные модели патологии хрящевой ткани. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 21, № 4. С. 554-560. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173362>
- [12] Зупанець К. О., Шебеко С. К., Отришко І. А. Дослідження впливу композиції на основі кверцетину та похідних глюкозаміну на процеси апоптозу хондроцитів в умовах розвитку експериментального остеоартрозу. *Ліки України плюс*. 2010. № 3. С. 47-50.
- [13] Кузнецов С. Л., Мушамбаров Н. Н. Гистология, цитология и эмбриология : учебник для медицинских вузов. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 600 с.
- [14] Саркисова Д. С., Перова Ю. Л. Микроскопическая техника. Москва: Медицина, 1996. 544 с.

References

- [1] Harna, S. V., Vladymyrova, I. M., Burd, N. B., Heorhijants, V. A., Kottov, A. H., Prokopenko, T. S., ... Bondarieva, L. V. (2016). *Suchasna fitoterapia [Modern phytotherapy]*. Kharkiv: Madrid Printing House. [in Ukrainian].
- [2] Tumanov, V. A., Pokanevich, V. V., Garnik, T. P., Frolov, V. M., & Peresadin, M. O. (2012). *Fitoterapiia: suchasni tendentsii do vykorys-*

- tannia v likarskii praktytsi ta perspektyvy podalshoho rozvytku (ohliad literatury ta rezultaty vlasnykh doslidzhen) [Phytotherapy: application modern lines in medical practice and perspectives of the further development]. *Fitoterapiia*, 1, 4-11. [in Ukrainian].
- [3] Bone, K., & Mills, S. (2012). Principles and practice of phytotherapy: Modern herbal medicine. *Principles and practice of phytotherapy: Second edition* (pp. 1-1051) <https://doi.org/10.1016/C2009-0-48725-7>
- [4] Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., & Williamson, E. M. (2012). *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy* (2nd ed.). London: Churchill Livingstone Elsevier.
- [5] Kunle, O. F., Egharevba, H. O., & Ahmadu, P. 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] Bachurin G. V. (2015). Fitoterapiya – sostavnaya chast' v kompleksnom lechenii patologii nizhnikh mochevykh putei [Phytotherapy as the part of the complex treatment of lower urinary tract diseases]. *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*, (2), 84-87. [in Russian]. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45155>
- [7] Korzh, N. A., Dedukh, N. V., & Zupanets, I. A. (2007). *Osteoartroz: konservativnaya terapiya* [Osteoarthritis: conservative therapy]. Khar'kov: Zolotyie stranitsy. [in Russian].
- [8] Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. (2010). *Official Journal of the European Union*, L276, 33-79.
- [9] National Research Council. (2011). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (8th ed.). Washington, DC: The National Academies Press.
- [10] Zupanets, I. A., Korzh, N. A., Dedukh, N. V., Kovalenko, V. N., Mal'tsev, V. I., Efimtseva, T. K., ... Khvisyuk, A. N. (1999). *Metodicheskie rekomendatsii po eksperimental'nomu issledovaniyu i klinicheskomu izucheniyu protivoartroznykh (khondromoduliruyushchikh) lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for the experimental investigation and clinical study of anti-arthritis (chondromodulative) drugs]. Kiev. [in Russian].
- [11] Nosivets, D. S. (2018). Eksperimental'nye modeli patologii khryashchevoi tkani. [Experimental models of cartilage tissue pathology]. *Zaporozhye medical journal*, 21(4), 554-560. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173362>
- [12] Zupanets, K. O., Shebeko, S. K., & Otrishko, I. A. (2010). Doslidzhennia vplyvu kompozytsii na osnovi kvvertsetynu ta pokhidnykh hliukozaminu na protsesy apoptozu khondrotsytiv v umovakh rozvytku eksperymentalnoho osteoartrozu [Research of Influence of Composition Containing Quercetine and the Derivates of Glucosamine on Chondrocyte Apoptosis Processes at the Conditions of Experiment-Tal Osteoarthritis Development]. *Liky Ukrainy plus*, 3, 47-50. [in Ukrainian].
- [13] Kuznetsov, S. L., & Mushkambarov, N. N. (2007). *Gistologiya, tsitologiya i embriologiya* [Histology, cytology and embryology]. Moscow: Meditsinskoe informatsionoe agentstvo. [in Russian].
- [14] Sarkisova, D. S., & Perova, Yu. L. (1996). *Mikroskopicheskaya tehnika* [Microscopic technology]. Moscow: Meditsina. [in Russian].