

На правах рукописи



Васильчук Анастасия Геннадьевна

**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА С НЕСТЕРОИДНЫМИ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Научный руководитель:

Иванова Елена Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии боли

Официальные оппоненты:

Сидоров Александр Вячеславович – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии

Кирова Юлия Игоревна – доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «8» сентября 2026 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.183.02 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Министерства образования и науки Российской Федерации (125315, Москва, Балтийская ул. д.8).

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 125315, Москва, Балтийская ул. д.8, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» по адресу: 125315, Москва, Балтийская ул. д.8 и на сайте www.academpharm.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.183.02**

кандидат биологических наук



Васильева Екатерина Валерьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одними из наиболее назначаемых и востребованных лекарственных препаратов являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (Бибик И.В. и др. // Вятск. мед. вестн. 2023. Т. 79, № 3. С. 37-44), используемые для лечения острой и хронической боли и воспаления (Каратеев А.Е. и др. // Клини. рек. Науч.-практ. ревматол. 2018. Т. 56, № 1. С. 1-29). Однако их применение ограничивают нежелательные побочные эффекты, которые, как и эффективность НПВС, носят дозозависимый характер и обусловлены, прежде всего, ингибированием 1 и 2 изоформы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) (Каратеев А.Е. и др. // Клини. рек. Науч.-практ. ревматол. 2018. Т. 56, № 1. С. 1-29). К основным вызываемым НПВС нежелательным явлениям (НЯ) относят нарушение работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включающее кровотечения (Fosslien E. // Ann. Clin. Lab. Sci. 1998. Vol. 28, № 2. P. 67-81; Petersen S.R. et al. // Eur. Heart J. 2025. Vol. 46, № 1. P. 58-68); кардиоваскулярные осложнения (Antman E.M. // Circulation. 2017. Vol. 135, № 21. P. 2062-2072; Nowakowski J. et al. // Pol. Arch. Intern. 2025. Vol. 135, № 2. P. 16911; Tacconelli S. et al. // EODS. 2017. Vol. 16, № 7. P. 791-807; Walker C., Biasucci L.M. // J. Postgrad. Med. 2018. Vol. 130, № 1. P. 55-71); негативное влияние на функцию почек, вплоть до почечной недостаточности (Deray G. // Presse Med. 2004. Vol. 33, № 7. P. 483-489; Lamarque D. // Bull. du Cancer. 2004 Vol. 91, Suppl. 2. P. S117-S124; Xu H. et al. // Int. Urol. Nephrol. 2025. Vol. 57, № 3. P. 957-963). Регулярный прием большинства НПВС (неселективных ингибиторов ЦОГ) повышает риск гастродуоденальных кровотечений примерно в 2-4 раза (Brooks J., Warburton R., Beales I.L. // Ther. Adv. Chronic Dis. 2013. Vol. 4, № 5. P. 206-222). Применением НПВС обусловлены не менее 40-50% случаев кровотечений в верхних отделах ЖКТ, требующих эндоскопического или хирургического гемостаза (Каратеев А.Е. и др. // Клини. рек. Науч.-практ. ревматол. 2018. Т. 56, № 1. С. 1-29). Курсовой прием НПВС приводит к повышению артериального давления (АД) (Walker C., Biasucci L.M. // J. Postgrad. Med. 2018. Vol. 130, № 1. P. 55-71) и увеличению риска гибели пациентов, перенесших инфаркт миокарда (Gislason G.H. et al. // Circulation. 2006. Vol. 113, № 25. P. 2906-2913). Накопившиеся данные об эффектах и НЯ НПВС отражены в клинических рекомендациях по их рациональному использованию, включающих медикаментозную профилактику осложнений НПВС-ассоциированных НЯ и противопоказания к их применению (Каратеев А.Е. и др. // Клини. рек. Науч.-практ. ревматол. 2018. Т. 56, № 1. С. 1-29), и являются основанием для разработки новых подходов повышения эффективности и безопасности применения НПВС. Снижение доз НПВС с сохранением их эффективности может быть достигнуто при совместном применении НПВС с антиоксидантными средствами, так как при воспалении происходит активация перекисного окисления липидов, развивается метаболический ацидоз, приводящий к повреждению мембран клеток (Парахонский А.П. // Успехи соврем. естествозн. 2004. № 10. С.

47-48); активные формы кислорода являются альгогенами, участвующими в развитии воспалительной гипералгезии (Wang Z.Q. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004. Vol. 309, № 3. P. 869-878).

Степень разработанности проблемы. В качестве средства с антиоксидантным действием для комбинированного применения с НПВС с целью повысить их эффективность и безопасность в диссертационном исследовании использован этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС). ЭМГПС обладает антиоксидантным и мембранопротекторным действием, способствует улучшению микроциркуляции (Воронина Т.А. // Фарматека. 2009. Т. 6. С. 28-31) и широко применяется в комплексной терапии цереброваскулярных, сердечно-сосудистых и ряда других заболеваний (Воронина Т.А., Иванова Е.А. // Журн. неврол. и психиатр. 2019. Т. 119. № 4. С. 115-124; Воронина Т.А. // Фарматека. 2009. Т. 6. С. 28-31). Показано, что ЭМГПС при применении совместно с НПВС, вазоактивными препаратами, миорелаксантами, витаминами группы В ускоряет темп снижения боли у пациентов с радикулопатиями (Андреев В.В. // Бюл. экспер. биол. и мед. 2012. № S1. С. 63–68; Лихачева Е.Б., Шоломов И.И. // Журн. неврол. и психиатр. 2006. Т. 106, № 10. С. 52-57; Лихачева Е.Б. // Фарматека. 2012. Т. 6, № 239. С. 83-87; Синченко О.Г. // Бюл. экспер. биол. и мед. 2012. Прил. 1. С. 60-62; Шатрова В.П., Месхи К.Т. // Журн. неврол. и психиатр. 2008. Т. 108, № 7. С. 79-81) и остеохондрозом разных отделов позвоночника (Хужахметова Д.Х. // Бюл. экспер. биол. и мед. 2012. Прил. 1. С. 219-225), а также повышает эффективность антигипертензивной терапии (Громова О.А. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2018. Т. 118, № 10. С. 97-107). Экспериментально установлено, что ЭМГПС проявляет гастропротекторные свойства при курсовом введении крысам на модели ulcerogenesis, вызванного ацетилсалициловой кислотой (Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Новиков А.С. // Экспер. и клин. фармакол. 2010. Т. 73, № 5. С. 15-18). Таким образом, известные данные о механизме действия и эффективности ЭМГПС позволяют рассматривать его в качестве средства для использования совместно с НПВС с целью снижения их доз, ослабления побочных эффектов и, следовательно, повышения безопасности применения НПВС с сохранением их эффективности.

Целью исследования является изучение противоболевого и противовоспалительного действия и сопутствующих эффектов этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) и НПВС – селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба и неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия – при их комбинированном применении.

Задачи исследования:

1. Изучить противоболевое действие этилметилгидроксипиридина сукцината и НПВС диклофенака натрия и эторикоксиба при их комбинированном применении при однократном пероральном введении на моделях острой ноцицептивной боли у мышей и крыс.

2. Изучить противоболевое действие этилметилгидроксипиридина сукцината и НПВС диклофенака натрия и эторикоксиба при их комбинированном применении при курсовом пероральном введении на модели послеоперационной гипералгезии у крыс.

3. Оценить выраженность антиэкссудативного действия этилметилгидроксипиридина сукцината и НПВС диклофенака натрия и эторикоксиба при их комбинированном применении при однократном пероральном введении на моделях острого экссудативного воспаления у мышей и крыс.

4. Оценить эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината и НПВС диклофенака натрия и эторикоксиба при их комбинированном применении при курсовом пероральном введении на модели коллагенового артрита у мышей BALB/c.

5. Оценить безопасность комбинированного применения диклофенака натрия с этилметилгидроксипиридина сукцинатом и эторикоксиба с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на модели вызванной ацетилсалициловой кислотой гастротоксичности у крыс.

6. Оценить безопасность комбинированного применения диклофенака натрия с этилметилгидроксипиридина сукцинатом и эторикоксиба с этилметилгидроксипиридина сукцинатом в отношении физиологических показателей у крыс.

Научная новизна. Проведено комплексное экспериментальное исследование влияния ЭМГПС на основные и побочные эффекты диклофенака натрия и эторикоксиба. На моделях ноцицептивной боли у мышей и крыс установлено, что ЭМГПС при однократном и курсовом пероральном введении в дозе 25 мг/кг усиливает противоболевой эффект селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба и неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг. При этом спектр противоболевого действия НПВС при комбинированном применении с ЭМГПС шире, чем НПВС *per se*, так как ЭМГПС (25 мг/кг) и НПВС (1 мг/кг), в отличие от НПВС, снижают боль в острую фазу в формалиновом тесте у крыс, обусловленную действием альгогена на первичные ноцицепторы. На модели каррагинанового отека у крыс и мышей показано, что применение ЭМГПС в дозе 25 мг/кг совместно с диклофенаком натрия или эторикоксибом в дозе 1 мг/кг позволяет снизить дозу НПВС в 10 раз с сохранением выраженности антиэкссудативного эффекта. На модели коллагенового артрита у мышей BALB/c ЭМГПС при курсовом пероральном введении в дозе 25 мг/кг усиливает противоболевое и антиэкссудативное действие диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг, а также замедляет манифестацию клинических признаков артрита при применении *per se* и совместно с НПВС. ЭМГПС (25 мг/кг) и диклофенак натрия (1 мг/г) при ежедневном пероральном введении животным в течение 21 дня *per se* и совместно снижают повышенную концентрацию маркера распада коллагена оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с коллагеновым артритом. Эторикоксиб при ежедневном пероральном введении мышам BALB/c в дозе 1 мг/кг, напротив, усиливает повышение уровня оксипролина в сыворотке

крови животных с коллагеновым артритом, а ЭМГПС при совместном введении с эторикоксибом не влияет на этот показатель.

Эторикоксиб в дозе 10 мг/кг и диклофенак натрия в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг (в зависимости от длительности опыта) проявляют ulcerогенное действие, повышают АД (эторикоксиб – еще и при пероральном введении в течение 21 дня в дозе 1 мг/кг), влияют на гематологические показатели (диклофенак натрия при введении в течение 14 дней в дозе 5 мг/кг вызывает анемию и увеличивает содержание лейкоцитов; эторикоксиб в дозе 10 мг/кг – повышает уровень гранулоцитов), снижают массу тела (еще и в дозе 1 мг/кг) и двигательную активность крыс. ЭМГПС (25 мг/кг) и диклофенак натрия или эторикоксиб (1 мг/кг) при курсовом комбинированном пероральном применении не вызывают повышения АД, изменения гематологических показателей и нарушения ориентировочно-исследовательской реакции крыс. ЭМГПС (25 мг/кг) при комбинированном пероральном применении с диклофенаком натрия или эторикоксибом в дозах 1 и 10 мг/кг не оказывает влияния на слизистую оболочку желудка крыс с вызванной ацетилсалициловой кислотой гастротоксичностью.

Теоретическая и практическая значимость работы. Показано, что препарат с антиоксидантным действием ЭМГПС в дозе 25 мг/кг, в которой он не оказывает влияния на боль и воспаление *per se*, усиливает противоболевой и противовоспалительный эффект ингибиторов ЦОГ диклофенака натрия и эторикоксиба и предупреждает их побочные эффекты. Использование ЭМГПС в дозе 25 мг/кг совместно с диклофенаком натрия и эторикоксибом позволяет снизить дозы НПВС до 10 раз при сохранении их эффективности.

Полученные в ходе диссертационного исследования данные свидетельствуют о целесообразности клинического исследования эффектов ЭМГПС и НПВС в малых дозах при комбинированном применении при ноцицептивной висцеральной и соматической боли и воспалении, в частности, 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.

Методология и методы исследования. Исследование выполнено в три этапа. На первом этапе оценивали влияние ЭМГПС на противоболевое действие эторикоксиба и диклофенака натрия и осуществляли выбор доз НПВС и ЭМГПС при их комбинированном применении; на втором – изучали влияние ЭМГПС на противовоспалительное действие ингибиторов ЦОГ. Третий этап работы включал эксперименты, задачей которых явилась оценка влияния ЭМГПС на выраженность побочного действия эторикоксиба и диклофенака натрия.

В исследовании использовали методы оценки фармакологической активности соединений в соответствии с рекомендациями «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Воронина Т.А., Гузевых Л.С. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под общ. ред. А.Н. Миронова. Часть 1. Москва: Гриф и К, 2012. С. 197-218; Шварц Г.Я., Сюбаев Р.Д. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под общ. ред. А.Н. Миронова. Часть первая. Москва: Гриф и К, 2012. С. 746-758) и не включенные в него валидированные методы, применяемые зарубежными и отечественными исследователями (Augello A. et al. // *Arthritis Rheum.* 2007. V. 56, № 4. P. 1175-1186; Bae D.K. et al. // *Lab. Anim. Res.* 2011. Vol. 27, № 1. P. 47-52; Brennan T.J., Vandermeulen E.P., Gebhart G.F. // *Pain.* 1996. Vol. 64, № 3. P. 493-501; Yang P. et al. // *J. Ethnopharmacol.* 2019. V. 250. P. 112428; Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Новиков А.С. // *Экспер. и клин. фармакол.* 2010. Т. 73, № 5. С. 15-18).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Усиление противоболевого действия диклофенака натрия и эторикоксиба этилметилгидроксипиридина сукцинатом на модели острой висцеральной боли.
2. Усиление противоболевого действия диклофенака натрия и эторикоксиба этилметилгидроксипиридина сукцинатом на моделях послеоперационной гипералгезии и острой соматической боли, вызванной химической стимуляцией ноцицепторов.
3. Усиление антиэкссудативного действия диклофенака натрия и эторикоксиба этилметилгидроксипиридина сукцинатом на модели каррагинанового отека.
4. Повышение эффективности диклофенака натрия и эторикоксиба этилметилгидроксипиридина сукцинатом на модели коллагенового артрита.
5. Безопасность комбинированного применения диклофенака натрия (1 и 10 мг/кг) с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (25 мг/кг) и эторикоксиба (1 и 10 мг/кг) с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (25 мг/кг) у крыс с моделью гастротоксичности.
6. Безопасность комбинированного применения диклофенака натрия (1 мг/кг) с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (25 мг/кг) и эторикоксиба (1 мг/кг) с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (25 мг/кг) в отношении физиологических показателей.

Степень достоверности. Экспериментальная работа выполнена в соответствии с поставленными задачами; количество животных в группах было достаточным для обеспечения адекватного объема выборок при статистической обработке, которая проведена согласно общепринятым методам математической статистики.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы были представлены на Всероссийской научной конференции молодых ученых, посвященной 95-

летию со дня рождения профессора А.А. Никулина «Достижения современной фармакологической науки» (Рязань, 2018 г.); на II научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные исследования в фармакологии» (Москва, 2021 г.); на IV Съезде фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций, новые идеи – новые лекарства» (Московская обл., 2023 г.); на Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Young people and science: results and perspectives» (Саратов, 2025 г.).

Личный вклад автора. Автором выполнен поиск и анализ источников литературы, при активном участии автора проведены эксперименты, обработка и интерпретация данных, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и подготовлены публикации по результатам диссертационного исследования.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 работ, из них 9 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России, и 6 тезисов в материалах научных съездов и конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 150 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, главы обсуждения результатов исследования и выводов. Содержит 36 таблиц и 13 рисунков. Список литературы включает 76 отечественных и 231 зарубежный источник.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные. Исследование выполнено на половозрелых самцах белых аутбредных крыс (n=661, 220-240 г), самцах мышей ICR (n=242, 24-29 г) и самцах мышей BALB/c (n=97, 21-26 г), полученных из питомника лабораторных животных «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Московская область). 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 экспериментов одобрено независимым этическим комитетом ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Препараты и вещества, используемые в экспериментах. Препараты исследования: диклофенак натрия (ДН), раствор (р-р) для инъекций (Вольтарен®; Новартис Фарма АГ, Швейцария); эторикоксиб (ЭТ), таблетки (Аркоксиа®; Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды); этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), р-р для внутривенного/внутримышечного введения (Мексидол®, ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия); растворителем служил

физиологический р-р для инфузий 0,9% (Натрия хлорид, ОАО НПК «ЭСКОМ»). При комбинированном применении ЭМГПС вводили животным за 10 мин до введения НПВС. Вещества для моделирования патологических состояний: каррагинан (Sigma-Aldrich, США); коллаген II типа бычий (Eurofins, Люксембург), растворяли с добавлением 0,1 н. уксусной кислоты и смешивали с полным адьювантом Фрейнда (ПАФ, Sigma-Aldrich, США) в соотношении 100 мкг/50 мкл; формалин («БиоВитрум», Россия); ледяная уксусная кислота («Спектр-Хим» х.ч.); ацетилсалициловая кислота (АСК), таблетки (Фармстандарт, Россия).

Методы исследования. Исследование противоболевой активности осуществляли согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Часть.1. М.: Гриф и К, 2012). *Тест «Уксусные корчи»* проводили на мышах ICR: внутривентриально (в/б) вводили 0,9% уксусную кислоту (0,1 мл/10 г массы тела), что вызывало сокращение абдоминальной мускулатуры – корчи. Их число подсчитывали на протяжении 15 мин. *Формалиновый тест* проводили на крысах: им вводили 0,1 мл 2% формалина в заднюю лапу и оценивали болевую чувствительность (баллы) по фазам боли (Gouin O. et al. // Protein Cell. 2017. Vol. 8, № 9. P. 664-661; Fischer M. et al. // Pain. 2014. Vol. 155, № 3. P. 511-521), а также регистрировали отек поврежденной лапы. *Тест механической гипералгезии при воспалении* проводили на крысах. Воспаление вызвали введением 0,1 мл 1% р-ра каррагинана в заднюю лапу. Порог тактильной чувствительности оценивали с помощью волосков фон Фрея массой от 0,06 до 23,96 г (Aesthesio® Ugo Basile, Италия). *Послеоперационную гипералгезию* моделировали на крысах. Поверхность задней лапы наркотизированных этиминал-натрием (45 мг/кг, в/б) крыс разрезали на 1 см, выделяли короткий сгибатель пальцев и разрезали продольно, оставляя связки неповрежденными. После возвращали мышцу в исходное положение и зашивали разрез кожи (Brennan T.J. et al. // Pain. 1996. Vol. 64, № 3. P. 493-501). Механическую гипералгезию в области операционного шва и плюсны регистрировали с помощью волосков фон Фрея. В эти же дни фиксировали массу тела крыс. *Каррагинановый отек* моделировали на мышах ICR и крысах. Мышам субплантарно вводили 0,05 мл 2,5% р-ра каррагинана в заднюю лапу (Kuedo Z. et al. // Molecules. 2016. Vol. 21, № 3. P. 382), отек регистрировали по толщине в области плюсны (мм) через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ч. Крысам субплантарно вводили 0,1 мл 1% р-ра каррагинана в заднюю лапу (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть.1. М.: Гриф и К, 2012), отек регистрировали через 1, 2, 3 и 4 ч. *Коллагеновый артрит* моделировали у мышей BALB/c (Augello A. et al. // Arthritis Rheum. 2007. V. 56, № 4. P. 1175-1186). Первую иммунизацию осуществляли введением внутривенно в основание хвоста 100 мкг бычьего коллагена II типа, эмульгированного в ПАФ. Вторую иммунизацию осуществляли на 21 сутки после первой. Регистрировали тяжесть артрита в баллах (Yang P. et al. // J. Ethnopharmacol. 2019. V. 250. P. 112428), отек задних лап, механическую гипералгезию

(с помощью волосков фон Фрея). Моторный дефицит у мышей регистрировали в тесте «Вращающийся стержень». **Биохимическое исследование**¹ сыворотки крови мышей BALB/c (получена на 42 сутки после первой иммунизации) включало спектрофотометрическое определение концентрации оксипролина (по методике с пара-диметиламинобензальдегидом), активности антиоксидантных ферментов каталазы (по убыли субстрата – перекиси водорода) и глутатионпероксидазы (по образованию окрашенного продукта с реактивом Элмана) и концентрации малонового диальдегида (МДА, по образованию продукта с солью Мора). **Гастротоксичность** моделировали трехдневным (один раз в день) пероральным (п/о) введением АСК в дозе 150 мг/кг крысам (Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Новиков А.С. // Экспер. и клин. фармакол. 2010. Т. 73, № 5. С. 15-18), вызывающим умеренно выраженные повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ). Ульцерогенное действие препаратов регистрировали по усугублению гастротоксичности при их однократном п/о введении за 1 ч до третьего введения АСК и при трехкратном п/о (один раз в день) введении. Повреждения СОЖ оценивали визуально в баллах по модифицированной нами шкале (Bae D.K. et al. // Lab. Anim. Res. 2011. Vol. 27, № 1. P. 47-52). **Регистрацию АД** проводили у крыс до введения препаратов, на 14 и 21 сутки их введения с помощью окклюзионной хвостовой манжеты, используя систему Kent Scientific CODA Non-Invasive Blood Pressure System (Kent Scientific Corporation, США). **Регистрацию гематологических показателей**² (абсолютное содержание лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, эритроцитов и тромбоцитов; гемоглобин) проводили до введения препаратов и на 14 сутки после их введения на гематологическом анализаторе Mindray BC-2800Vet (Китай). **Поведение крыс** оценивали при однократном и курсовом п/о (ежедневно, 15 дней) введении препаратов в установках «Открытое поле» (круглое) и «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ООО «НПК Открытая Наука», Россия). **Статистическую обработку** результатов осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Нормальность распределения данных проверяли критерием Шапиро-Уилка с последующей оценкой межгруппового равенства дисперсий критерием Левена. При дальнейшей статистической обработке использовали однофакторный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена-Кейлса, Даннета и t-критерий Стьюдента; критерий Краскела-Уоллиса с последующим множественным сравнением с помощью критерия Данна или метода сравнения средних рангов для всех групп, критерий Манна-Уитни без/с поправкой Бонферрони или

¹ Эксперименты проводили совместно с сотрудником отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» д.б.н., проф. Золотовым Н.Н.

² Эксперимент проводили совместно с сотрудниками отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Алексеевой С.В. и Качаловым К.С.

поправкой Бенъямини-Хохберга. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Влияние ЭМГПС на эффективность ингибиторов ЦОГ при висцеральной и соматической боли в экспериментах на мышцах и крысах

3.1.1 Влияние ЭМГПС на эффективность ингибиторов ЦОГ при однократном п/о введении на моделях висцеральной и соматической боли

Влияние на висцеральную боль в тесте «Уксусные корчи» у мышей ICR. ДН значимо снижал болевую реакцию в дозах 1-10 мг/кг, но не в дозе 0,5 мг/кг. ДН (1 мг/кг) и ЭМГПС (25 мг/кг) при комбинированном применении значимо снижали боль на 48%. ДН (1 мг/кг) и ЭМГПС (100 мг/кг) при комбинированном применении подавляли боль на 40%. ДН в дозе 0,5 мг/кг, в которой препарат не оказывал значимого влияния на висцеральную боль, при комбинированном применении с ЭМГПС в дозах 25 мг/кг и 12,5 мг/кг оказывал значимый противоболевой эффект. ЭТ при п/о введении в дозах 1-20 мг/кг дозозависимо подавлял боль. ЭМГПС в дозах 25-100 мг/кг усиливал противоболевой эффект ЭТ (1 мг/кг). При этом ЭМГПС (25-100 мг/кг) значимо не влиял на висцеральную боль у мышей (таблица 1).

Таблица 1. Влияние ЭМГПС и НПВС ДН и ЭТ при комбинированном применении на боль в тесте «Уксусные корчи» у мышей ICR, среднее \pm СОС (СО)

Группа, количество животных в группе	Число корчей, ед.	Примечания:
Влияние диклофенака натрия и его комбинированного применения с ЭМГПС		
Контроль, физ. р-р, n = 9	48,29 \pm 1,74 (4,61)	1. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,005$, *** – $p < 0,0005$ vs контрольной группы, критерий Ньюмена-Кейлса. 2. # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,005$ vs «Диклофенак 0,5 мг/кг», критерий Ньюмена-Кейлса. 3. ^ – $p < 0,05$ vs «Диклофенак 5 мг/кг», критерий Ньюмена-Кейлса. 4. @ – $p < 0,05$ vs «Диклофенак 10 мг/кг», критерий Ньюмена-Кейлса. 5. Здесь и далее физ. р-р – физиологический раствор. 6. Здесь и далее НПВС и ЭМГПС вводили п/о.
Диклофенак 0,5 мг/кг, n = 8	39,71 \pm 5,12 (13,54)	
Диклофенак 1 мг/кг, n = 8	27,25 \pm 2,14 (6,04)**	
Диклофенак 5 мг/кг, n = 9	20,78 \pm 2,04 (6,12)***/#	
Диклофенак 10 мг/кг, n = 9	17,11 \pm 2,30 (6,90)***/##	
Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 100 мг/кг, n = 6	28,83 \pm 4,09 (10,03)**	
Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 8	25,25 \pm 3,74 (10,57)***	
Диклофенак 0,5 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 9	33,88 \pm 5,49 (15,53)*/^	
Диклофенак 0,5 мг/кг + ЭМГПС 12,5 мг/кг, n = 6	36,17 \pm 3,10 (7,60)*/^/@	
Влияние эторикоксиба и его комбинированного применения с ЭМГПС		
Контроль, физ. р-р, n = 8	50,5 \pm 2,36 (6,68)	
Эторикоксиб 1 мг/кг, n = 9	39,13 \pm 3,52 (9,95)*	
Эторикоксиб 5 мг/кг, n = 9	33,38 \pm 5,25 (14,84)*	
Эторикоксиб 10 мг/кг, n = 9	32,12 \pm 5,2 (14,72)*	
Эторикоксиб 20 мг/кг, n = 7	28,67 \pm 3,92 (9,61)**	
Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 100 мг/кг, n = 6	28,17 \pm 3,18 (7,78)**	
Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 50 мг/кг, n = 10	30,27 \pm 1,96 (6,5)*	
Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 6	29,17 \pm 3,68 (9,02)**	
Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 12,5 мг/кг, n = 6	36,83 \pm 3,72 (9,11)*	
Влияние ЭМГПС		
Контроль, физ. р-р, n = 9	62,0 \pm 6,2 (17,5)	
ЭМГПС 25 мг/кг, n = 9	49,3 \pm 5,3 (14,0)	
ЭМГПС 50 мг/кг, n = 11	49,7 \pm 3,2 (10,7)	
ЭМГПС 100 мг/кг, n = 8	47,5 \pm 4,1 (11,5)	

Влияние препаратов на соматическую боль и отек в формалиновом тесте у крыс. Боль у крыс после введения 2% формалина регистрировали в баллах каждые 5 мин 60 мин: 0 –

отсутствие реакции; 1 – лапа остается на горизонтальной поверхности, но крыса на нее не опирается; 2 – лапа поднята; 3 – лапа облизывается, грызется или встряхивается (Gouin O. et al. // Protein Cell. 2017. Vol. 8, № 9. P. 664-661, 2017; Fischer M. et al. // Pain. 2014. Vol. 155, № 3. P. 511-521). ДН и ЭТ (1 и 10 мг/кг) дозозависимо снижали боль. ДН в дозе 1 мг/кг значимо подавлял боль в тоническую фазу (20-60 мин после введения формалина), в дозе 10 мг/кг – в острую (0-5 мин после введения формалина) и тоническую фазы боли. ЭТ значимо снижал боль только в дозе 10 мг/кг в тоническую фазу. ЭМГПС (25 мг/кг) не влиял на боль, но усиливал действие ДН и ЭТ (1 мг/кг) за счет появления эффекта в острую фазу боли. Через 4 ч после введения формалина у крыс развивался отек лапы, который снижали НПВС в дозах 1 и 10 мг/кг *per se* и НПВС в дозе 1 мг/кг при комбинированном применении с ЭМГПС; максимальный эффект зарегистрирован при комбинированном введении НПВС (1 мг/кг) с ЭМГПС (таблица 2).

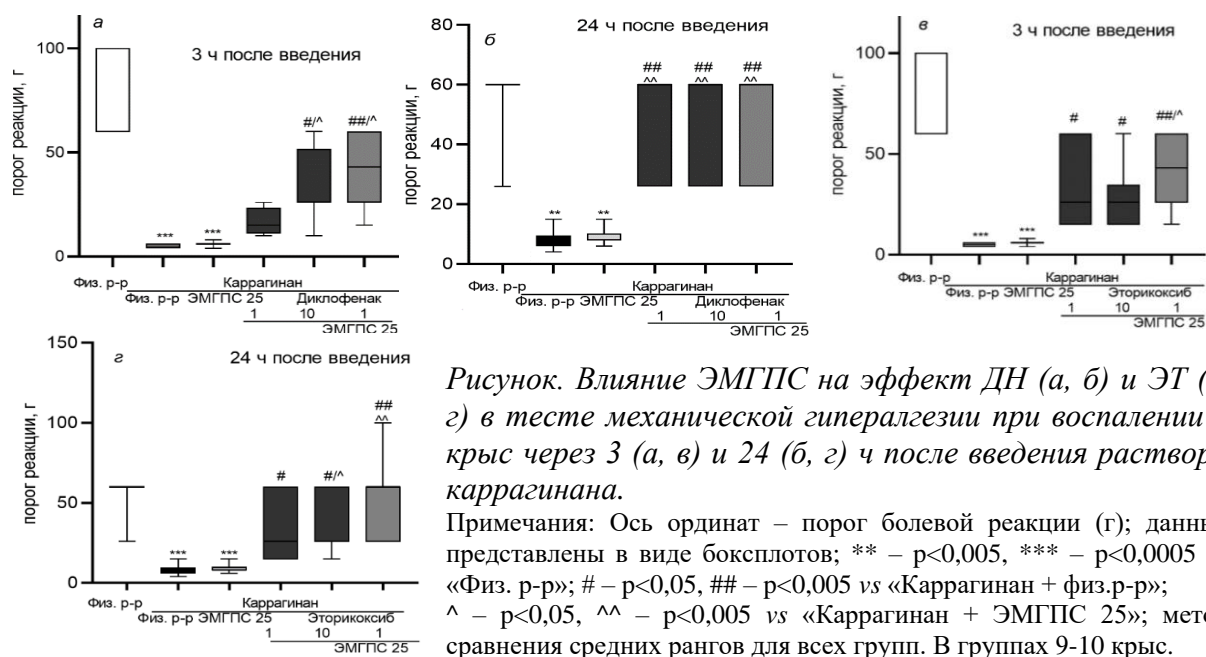
Таблица 2. Влияние ЭМГПС и НПВС ДН и ЭТ при комбинированном применении на боль и отек у крыс после введения 2% формалина в лапу, медиана (Q1; Q3)

Группа, количество животных в группе	Формалиновая боль, суммарный балл:		Формалиновый отек: увеличение диаметра лапы, мм
	острая фаза (0-5 мин)	тоническая фаза (20-60 мин)	
Контроль, физ. р-р, n = 9	6,0 (4,0; 6,0)	20,5 (19,0; 23,5)	1,9 (1,5; 2,5)
ЭМГПС 25 мг/кг, n = 9	5,0 (4,0; 5,0)	19,0 (16,0; 20,0)	1,7 (1,5; 2,0)
Диклофенак натрия 1 мг/кг, n = 10	4,5 (4,0; 5,0)	15,0 (13,0; 17,0)*	1,3 (1,0; 1,3)*
Диклофенак натрия 10 мг/кг, n = 10	3,0 (3,0; 3,75)*	14,0 (14,0; 15,0)*	1,2 (0,9; 1,4)*
Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 10	3,0 (3,0; 3,5)*	17,0 (12,0; 17,0)*	1,1 (0,8; 1,3)*
Эторикоксид 1 мг/кг, n = 9	3,5 (3,0; 4,0)	16,0 (14,0; 18,0)*	1,0 (0,9; 1,5)*
Эторикоксид 10 мг/кг, n = 9	4,0 (3,0; 4,75)	16,0 (14,0; 18,0)*	1,1 (1,0; 1,2)*
Эторикоксид 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 9	3,0 (3,0; 3,0)*^	13,0 (12,0; 15,0)*	0,6 (0,6; 1,3)*

Примечания: * – $p < 0,05$ vs контрольной группы, ^ – $p < 0,05$ vs «ЭМГПС 25 мг/кг», критерий Краскела-Уоллиса с последующим анализом методом сравнения средних рангов для всех групп.

Влияние препаратов на соматическую боль в тесте механической гипералгезии при воспалении у крыс. Гипералгезию у крыс регистрировали через 3 и 24 ч после инъекции р-ра каррагинана в заднюю лапу с помощью нитей фон Фрея. Порог чувствительности крыс с каррагинановым отеком, которым вводили растворитель, через 3 ч после введения флогогена составил 5 г, через 24 ч – 8 г против порога чувствительности, равного 60 г, у крыс, которым р-р каррагинана не вводили.

ДН (1 и 10 мг/кг) проявил дозозависимый эффект: через 3 ч после индукции воспаления он значимо увеличил порог чувствительности крыс только в дозе 10 мг/кг; через 24 ч – в обеих дозах. ЭТ в дозах 1 и 10 мг/кг значимо снижал боль через 3 и 24 ч после индукции воспаления. ЭМГПС в дозе 25 мг/кг не влиял на порог чувствительности крыс, но повышал эффект ДН в дозе 1 мг/кг через 3 ч после введения флогогена (рисунок).



Таким образом, на модели висцеральной боли у мышей ЭМГПС в дозе 25 мг/кг усиливает эффект ДН и ЭТ в дозах 0,5 мг/кг и 1 мг/кг, соответственно. На моделях соматической боли у крыс ЭМГПС в дозе 25 мг/кг усиливает эффект ДН и ЭТ в дозе 1 мг/кг. При этом ЭМГПС в дозе 25 мг/кг не оказывает значимого влияния на моделях острой висцеральной и соматической боли.

3.1.2 Влияние ЭМГПС на эффективность ингибиторов ЦОГ при курсовом п/о введении на модели послеоперационной гипералгезии у крыс

Несколько дней после операции у крыс наблюдается механическая гипералгезия, что свидетельствует о подобию регистрируемых в опыте проявлений клинической картине в послеоперационном периоде у людей (Brennan T.J., Vandermeulen E.P., Gebhart G.F. // Pain. 1996. Vol. 64, № 3. P. 493-501). Препараты и растворитель (контроль) вводили п/о дважды в день (в 9.00 и 16.00), начиная со дня операции (0 день), и 3 дня после нее. Гипералгезию регистрировали по увеличению числа отдергиваний прооперированных левых задних лап в ответ на 10-кратное воздействие волоском фон Фрея с калиброванной силой на сгибание, равной 10 г (Seymour T.L. et al. // JAALAS. 2016. Vol. 55, № 3. P. 300-305). Медиана отдергиваний левых задних лап за день до операции была равна 0.

В 1 день после операции у контрольных крыс число отдергиваний лап при стимуляции в области операционного шва соответствовало 9; в области плюсны прооперированной лапы – 5. Во 2 день чувствительность увеличилась до 10 отдергиваний лап при стимуляции области операционного шва, 7 отдергиваний – области плюсны. В 3 и 4 дни чувствительность к механическому раздражению в области шва соответствовала 7,5 отдергиваниям. Чувствительность левой плюсны на 3 день после операции характеризовалась значением медианы, равным 3,5, на 4 день – 2,5 отдергиваниям лапы.

ДН и ЭТ в дозе 1 мг/кг не оказывали значимого влияния на болевую чувствительность крыс с моделью послеоперационной гипералгезии. ЭТ в дозе 10 мг/кг уменьшал гипералгезию, значимо снижая только чувствительность крыс в области плюсны на 1, 2 и 3 день после операции. Повышение дозы ДН до 10 мг/кг привело к ухудшению состояния крыс, поэтому после 3-го введения его дозу снизили до 5 мг/кг. Значимого противоболевого влияния ДН в дозе 10 мг/кг с переходом на 5 мг/кг не зафиксировано, что связываем с его побочным действием, так как в этой группе к 4 дню после операции регистрировали снижение массы тела и гибель (5 из 10 крыс). В остальных группах животных снижения массы тела и гибели не было.

ЭМГПС в дозе 25 мг/кг значимо не влиял на болевую чувствительность крыс, но усиливал эффект НПВС, так как НПВС в дозе 1 мг/кг при комбинированном применении с ЭМГПС (25 мг/кг) значимо снижали гипералгезию у животных. ДН (1 мг/кг) с ЭМГПС (25 мг/кг) уменьшал ($p < 0,05$) число отдергиваний лапы при воздействии в области операционного шва в 2,6; 5,0 и 7,5 раза соответственно на 1, 2 и 3 день после операции. ДН (1 мг/кг) с ЭМГПС (25 мг/кг) значимо снижал число отдергиваний лапы при стимуляции плюсны на 1 и 2 день после операции: до значения медианы, равного 0,5, в 1 день; до полного устранения повышенной чувствительности во 2 день. ЭТ (1 мг/кг) с ЭМГПС (25 мг/кг) снижал чувствительность в области операционного шва на 33% в 1 день после операции, в 2,9 раза – во 2 день и полностью устранил ее на 3 день. На 1, 2 и 3 день после операции у крыс, которым вводили ЭТ (1 мг/кг) с ЭМГПС (25 мг/кг), болевая чувствительность плюсны прооперированной задней лапы не повышалась по сравнению с днем до операции.

Таким образом, на модели послеоперационной гипералгезии у крыс ЭМГПС в дозе 25 мг/кг не проявляет противоболевого эффекта, но усиливает эффект ДН и ЭТ в дозе 1 мг/кг.

3.2 Влияние ЭМГПС на эффективность ингибиторов ЦОГ при экссудативном воспалении в экспериментах на мышцах и крысах

3.2.1 Влияние ЭМГПС на эффективность ингибиторов ЦОГ при остром экссудативном воспалении на модели каррагинанового отека у крыс и мышей

Влияние ЭМГПС (25 мг/кг) на эффективность ДН и ЭТ в дозе 1 мг/кг при однократном п/о введении на модели каррагинанового отека у крыс и мышей

У контрольных крыс отек лапы нарастал в течение 3 ч после введения каррагинана и снижался к 4 ч. ДН в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг оказывал дозозависимое действие, а ЭТ в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг проявлял сопоставимый антиэкссудативный эффект. ЭМГПС в дозе 25 мг/кг не снижал отек, но значимо усиливал действие ДН в дозе 1 мг/кг через 4 ч после введения каррагинана (таблица 3).

Максимальный отек лапы у мышей зарегистрирован через 2 ч после введения каррагинана; с 3 по 6 ч он постепенно снижался. ДН в дозе 1 мг/кг значимо уменьшал отек

только через 1 ч, в дозе 10 мг/кг – через 1, 3, 4, 5 и 6 ч после введения флогогена. Эффект ДН (1 мг/кг) при совместном введении с ЭМГПС (25 мг/кг) не отличался от эффекта этого НПВС в дозе 10 мг/кг. ЭТ в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг оказывал сопоставимое антиэкссудативное действие. ЭМГПС (25 мг/кг) повышал эффект ЭТ. Отек у мышей, получавших ЭТ и ЭМГПС, был значимо менее выраженным по сравнению отеком лапы у животных, которым вводили ЭТ в дозе 1 мг/кг, через 2 и 3 ч и ЭТ в дозе 10 мг/кг – через 1 и 2 ч после введения каррагинана (таблица 4).

Таблица 3. Влияние ЭМГПС на эффективность ДН и ЭТ на модели каррагинанового отека у крыс, среднее \pm СОС (СО)

Группа, количество животных в группе	Изменение диаметра лапы после введения раствора каррагинана, мм:			
	1 час	2 час	3 час	4 час
Контроль, физ. р-р, n = 10	1,28 \pm 0,08(0,25)	1,99 \pm 0,18(0,57)	2,10 \pm 0,13(0,42)	1,32 \pm 0,08(0,25)
ЭМГПС 25 мг/кг, n = 10	1,28 \pm 0,13(0,41)	2,23 \pm 0,17(0,54)	2,00 \pm 0,14(0,45)	1,56 \pm 0,07(0,22)*
Диклофенак 1 мг/кг, n = 10	0,95 \pm 0,11(0,35)*	1,58 \pm 0,20(0,62)	1,32 \pm 0,17(0,54)*	0,98 \pm 0,14(0,44)*#
Диклофенак 10 мг/кг, n = 9	0,62 \pm 0,13(0,40)*	1,34 \pm 0,17(0,51)*	1,04 \pm 0,18(0,54)*	0,79 \pm 0,17(0,52)*#
Диклофенак 1 + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 9	0,81 \pm 0,15(0,44)*	1,31 \pm 0,15(0,46)*	0,84 \pm 0,17(0,52)*	0,33 \pm 0,11(0,33)*
Эторикокиб 1 мг/кг, n = 9	0,87 \pm 0,09(0,27)*	1,24 \pm 0,12(0,37)*	1,26 \pm 0,16(0,47)*	0,99 \pm 0,12(0,36)
Эторикокиб 10 мг/кг, n = 9	0,77 \pm 0,13(0,38)*	1,41 \pm 0,14(0,42)*	1,39 \pm 0,16(0,48)*	0,82 \pm 0,10(0,30)*
Эторикокиб 1 + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 9	0,62 \pm 0,15(0,46)*	1,42 \pm 0,14(0,43)	1,18 \pm 0,23(0,70)*	0,67 \pm 0,19(0,56)*

Примечания: * – $p \leq 0,05$ vs контроль; # – $p \leq 0,05$ vs соответств. комбинации НПВС и ЭМГПС, критерий Даннета.

Таблица 4. Влияние ЭМГПС на эффективность ДН и ЭТ на модели каррагинанового отека у мышей, среднее \pm СОС (СО)

Группа, количество животных в группе	Изменение диаметра лапы после введения раствора каррагинана, мм:					
	1 час	2 час	3 час	4 час	5 час	6 час
Контроль, физ. р-р, n = 8	1,32 \pm 0,15 (0,42)	1,75 \pm 0,17 (0,48)	1,70 \pm 0,18 (0,51)	1,36 \pm 0,15 (0,42)	1,18 \pm 0,16 (0,47)	0,99 \pm 0,13 (0,36)
ЭМГПС 25 мг/кг, n = 8	1,01 \pm 0,15 (0,42)	1,47 \pm 0,13 (0,37)	1,53 \pm 0,11 (0,32)	1,19 \pm 0,11 (0,30)	1,00 \pm 0,13 (0,36)	0,66 \pm 0,14 (0,40)
Диклофенак 1 мг/кг, n = 10	0,90 \pm 0,09 (0,30)*	1,35 \pm 0,09 (0,28)#	1,55 \pm 0,14 (0,43)	1,26 \pm 0,11 (0,36)	1,10 \pm 0,12 (0,37)	0,86 \pm 0,12 (0,39)#
Диклофенак 10 мг/кг, n = 9	0,82 \pm 0,16 (0,50)*	1,32 \pm 0,12 (0,37)	1,11 \pm 0,14 (0,41)*	0,89 \pm 0,14 (0,41)*	0,68 \pm 0,13 (0,38)*	0,50 \pm 0,11 (0,34)*
Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 10	0,72 \pm 0,05 (0,17)*	1,00 \pm 0,08 (0,24)*	0,93 \pm 0,07 (0,22)*	0,83 \pm 0,09 (0,29)*	0,59 \pm 0,11 (0,36)*	0,39 \pm 0,11 (0,32)*
Эторикокиб 1 мг/кг, n = 9	0,59 \pm 0,10 (0,29)*	1,37 \pm 0,08 (0,23)#	1,40 \pm 0,14 (0,43)#	0,99 \pm 0,14 (0,41)	0,81 \pm 0,12 (0,36)	0,62 \pm 0,12 (0,36)*
Эторикокиб 10 мг/кг, n = 9	0,99 \pm 0,13 (0,38)#	1,30 \pm 0,11 (0,34)#*	1,25 \pm 0,15 (0,45)	1,01 \pm 0,13 (0,40)	0,83 \pm 0,09 (0,27)	0,55 \pm 0,10 (0,29)*
Эторикокиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 10	0,59 \pm 0,08 (0,25)	0,90 \pm 0,08 (0,26)	1,01 \pm 0,10 (0,33)	0,82 \pm 0,09 (0,28)	0,70 \pm 0,09 (0,27)	0,44 \pm 0,06 (0,19)

Примечания: * – $p \leq 0,05$ vs контроль; # – $p \leq 0,05$ vs соответств. комбинации НПВС и ЭМГПС, критерий Даннета.

Влияние ЭМГПС (100 мг/кг) на эффект ДН в дозе 5 мг/кг на модели каррагинанового отека у крыс

ДН при однократном в/б введении в дозе 5 мг/кг значимо не влиял на каррагинановый отек лап крыс, а в дозе 10 мг/кг значимо снижал его через 3 и 4 ч после индукции соответственно на 39% и 41%. ЭМГПС в дозе 100 мг/кг усиливал действие ДН в дозе 5 мг/кг: ДН (5 мг/кг) совместно с ЭМГПС (100 мг/кг) значимо снижал отек лап на 48%, 57% и 47% через 2, 3 и 4 ч после введения флогогена, соответственно.

ЭМГПС в дозе 100 мг/кг усиливал эффект ДН в дозе 5 мг/кг и при ежедневном п/о введении в течение 10 дней: ДН (5 мг/кг) совместно с ЭМГПС (100 мг/кг) значимо снижал

отек через 1 и 2 ч после введения флогогена соответственно на 59% и 48%, а ДН в дозе 5 мг/кг не оказывал значимого влияния. Однако на 10 день комбинированного введения ДН и ЭМГПС у крыс так же, как и в группе животных, которым вводили ДН в бóльшей дозе 10 мг/кг, значимо снизилась масса тела; ЭМГПС в дозе 100 мг/кг *per se* усилил выраженность отека через 4 ч после введения каррагинана. Это явилось основанием для использования ЭМГПС в меньшей дозе при комбинированном применении с НПВС.

3.2.2 Влияние ЭМГПС на эффективность ингибиторов ЦОГ при курсовом п/о введении на модели коллагенового артрита у мышей

У мышей BALB/c с артритом, вызванным двукратной инъекцией коллагена с интервалом 21 сутки, развивается аутоиммунный процесс с нарастающим экссудативным воспалением в начале его формирования. Препараты и физ. р-р (группы «Мыши без патологии» и «Коллагеновый артрит») вводили ежедневно, начиная со дня введения второй инъекции коллагена. На 3 сутки после второй инъекции коллагена в группе «Коллагеновый артрит» зарегистрированы клинические проявления артрита: за исключением одной мыши, у остальных были как минимум покраснение и отек 2 суставов на одной из задних лап. Тяжесть артрита в группе «Коллагеновый артрит» нарастала до 10 баллов на протяжении 14 суток после второй инъекции коллагена и до 17 суток сохранялась на этом уровне (таблица 5). У мышей группы «Коллагеновый артрит» наблюдали отек плюсны задних лап на протяжении 14 суток (таблица 6) и гипералгезию на протяжении 21 суток (таблица 7) после второй инъекции коллагена.

Таблица 5. Влияние ЭМГПС и НПВС ДН и ЭТ при комбинированном применении на тяжесть артрита у мышей BALB/c с коллагеновым артритом, медиана (Q1; Q3)

Группа, количество животных в группе	Сутки после 2 инъекции бычьего коллагена II типа				
	3	7	10	14	17
Коллагеновый артрит, n = 7	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, n = 7	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, n = 7	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)
Эторикокиб 1 мг/кг, n = 7	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 + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 8	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)
Эторикокиб 1+ ЭМГПС 25 мг/кг, n = 7	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: * – $p \leq 0,05$ vs «Коллагеновый артрит», критерий Манна-Уитни с поправкой Бенъямини-Хохберга; клиническую оценку тяжести артрита проводили визуально по шкале, описанной Yang P. и соавторами (Yang P. et al., 2019): 0 – отсутствие видимых изменений; 0,5 – покраснение и отек одного сустава пальца; 1 – покраснение и легкий отек подушечки стопы, скакательных суставов или 2-5 пальцев; 2 – покраснение и отек 2 суставов; 3 – покраснение и отек лапы полностью; 4 – сниженная отечность и деформации суставов; для каждой мыши подсчитывали сумму баллов, зарегистрированных для всех лап по отдельности.

ЭТ (1 мг/кг) и ЭМГПС (25 мг/кг) *per se*, но не ДН (1 мг/кг) задерживали манифестацию симптомов артрита, о чем свидетельствовало значимое снижение их выраженности на 3 сутки после второй инъекции коллагена. ЭМГПС (25 мг/кг) усиливал эффект ЭТ (1 мг/кг): ЭМГПС (25 мг/кг) и ЭТ (1 мг/кг) значимо снижали тяжесть артрита в течение 17 суток наблюдения (таблица 5). ДН, но не ЭТ или ЭМГПС *per se* значимо снижал отек правой плюсны мышей с

коллагеновым артритом на 7 сутки после второй инъекции коллагена. ЭМГПС (25 мг/кг) усиливал антиэкссудативный эффект НПВС (1 мг/кг): ЭМГПС (25 мг/кг) и НПВС (1 мг/кг) значительно уменьшали отек обеих плюсен на 7 сутки после второй инъекции коллагена (таблица 6). ДН, ЭТ и ЭМГПС *per se* не оказывали значимого влияния на механическую гипералгезию у мышей VALB/c с коллагеновым артритом, однако введение ЭМГПС совместно с ДН или ЭТ приводило к появлению противоболевого действия на 7 сутки регистрации гипералгезии (таблица 7).

Таблица 6. Влияние ЭМГПС и НПВС ДН и ЭТ при комбинированном применении на отек плюсны мышей VALB/c с коллагеновым артритом, среднее \pm СОС (СО)

Группа, количество животных в группе	Диаметр задних конечностей, мм							
	Показатели через 3 недели после 1 инъекции коллагена		Сутки после 2 инъекции коллагена					
			7 суток		14 суток		21 сутки	
левая	правая	левая	правая	левая	правая	левая	правая	
Мыши без патологии, n = 10	2,17 \pm 0,04 (0,11)	2,13 \pm 0,05 (0,15)	2,20 \pm 0,04 (0,10)	2,08 \pm 0,07 (0,21)	2,09 \pm 0,07 (0,23)	2,01 \pm 0,08 (0,26)	2,23 \pm 0,07 (0,17)	2,11 \pm 0,05 (0,16)
Коллагеновый артрит, n = 7	2,27 \pm 0,09 (0,23)	2,25 \pm 0,09 (0,23)	2,66 \pm 0,12 (0,29)*	2,62 \pm 0,08 (0,22)*	2,42 \pm 0,06 (0,16)*	2,25 \pm 0,07 (0,18)*	2,42 \pm 0,08 (0,21)	2,21 \pm 0,04 (0,09)
ЭМГПС 25 мг/кг, n = 7	2,22 \pm 0,03 (0,08)	2,12 \pm 0,02 (0,06)	2,32 \pm 0,06 (0,16)	2,37 \pm 0,15 (0,39)	2,37 \pm 0,07 (0,18)	2,28 \pm 0,07 (0,19)	2,46 \pm 0,09 (0,23)	2,16 \pm 0,06 (0,15)
Диклофенак 1 мг/кг, n = 7	2,16 \pm 0,07 (0,17)	2,14 \pm 0,09 (0,24)	2,31 \pm 0,08 (0,21)	2,13 \pm 0,11 (0,28)#	2,41 \pm 0,09 (0,24)	2,34 \pm 0,14 (0,36)	2,31 \pm 0,09 (0,23)	2,22 \pm 0,09 (0,24)
Эторикоксиб 1 мг/кг, n = 7	2,28 \pm 0,05 (0,13)	2,22 \pm 0,07 (0,19)	2,31 \pm 0,12 (0,32)	2,37 \pm 0,04 (0,11)	2,32 \pm 0,07 (0,18)*	2,40 \pm 0,07 (0,19)*	2,38 \pm 0,07 (0,19)	2,33 \pm 0,08 (0,20)
Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 8	2,22 \pm 0,03 (0,10)	2,16 \pm 0,07 (0,19)	2,33 \pm 0,11 (0,30)#	2,22 \pm 0,10 (0,27)#	2,48 \pm 0,10 (0,28)	2,36 \pm 0,07 (0,20)	2,40 \pm 0,10 (0,27)	2,24 \pm 0,06 (0,17)
Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 7	2,19 \pm 0,05 (0,14)	2,15 \pm 0,04 (0,12)	2,34 \pm 0,09 (0,24)#	2,25 \pm 0,07 (0,18)#	2,36 \pm 0,09 (0,24)	2,29 \pm 0,05 (0,13)	2,28 \pm 0,05 (0,14)	2,24 \pm 0,05 (0,12)

Примечания: * – $p < 0,05$ vs «Мыши без патологии»; # – $p < 0,05$ vs «Коллагеновый артрит», критерий Ньюмана-Кейлса.

Таблица 7. Влияние ЭМГПС и НПВС ДН и ЭТ при комбинированном применении на порог реакции мышей VALB/c с коллагеновым артритом в тесте фон Фрея, медиана (Q1; Q3)

Группа, количество животных в группе	Порог болевой чувствительности задних конечностей, г					
	7 суток		14 суток		21 сутки	
	левая	правая	левая	правая	левая	правая
Мыши без патологии, n = 10	2,00 (2,00; 6,00)	2,00 (2,00; 6,00)	4,00 (1,40; 4,00)	4,00 (1,40; 4,00)	3,00 (1,00; 5,00)	3,00 (1,00; 5,00)
Коллагеновый артрит, n = 7	0,40 (0,16; 1,00)*	0,40 (0,16; 1,00)*	0,40 (0,16; 0,60)*	0,40 (0,16; 0,60)*	0,16 (0,16; 0,40)*	0,16 (0,16; 1,00)*
ЭМГПС 25 мг/кг, n = 7	0,40 (0,16; 1,00)*	0,40 (0,16; 1,00)*	0,40 (0,16; 1,00)*	0,40 (0,16; 1,00)*	0,40 (0,40; 1,00)*	0,40 (0,40; 1,00)
Диклофенак 1 мг/кг, n = 7	0,40 (0,16; 1,00)*	0,40 (0,16; 1,40)*	0,40 (0,16; 0,60)*	0,40 (0,10; 0,40)*	0,16 (0,07; 1,00)*	0,16 (0,07; 1,00)*
Эторикоксиб 1 мг/кг, n = 7	0,60 (0,40; 1,00)*	0,40 (0,16; 1,00)*	1,00 (0,60; 1,00)*	1,00 (0,40; 1,40)*	0,60 (0,07; 1,40)*	0,60 (0,07; 1,40)
Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 8	3,00 (1,20; 6,00)#	3,00 (1,20; 6,00)#	0,80 (0,40; 3,00)*	0,80 (0,50; 1,70)*	1,00 (0,40; 1,40)	1,00 (0,50; 1,40)
Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 7	1,00 (1,00; 1,00)*	1,00 (1,00; 1,00)*#	0,16 (0,16; 0,40)*	0,40 (0,16; 0,40)*	0,16 (0,16; 0,40)*	0,40 (0,16; 0,40)*

Примечания: * – $p < 0,05$ vs «Мыши без патологии»; # – $p \leq 0,04$ vs «Коллагеновый артрит», критерий Манна-Уитни с поправкой Беньямини-Хохберга.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови мышей BALB/c с коллагеновым артритом показали, что на 42 сутки после первой инъекции коллагена в группе «Коллагеновый артрит» на 21% значимо повышена концентрация маркера распада коллагена оксипролина. Медиана (Q1; Q3) концентрации оксипролина в сыворотке крови группы «Мыши без патологии» составляла 3,3 (2,9; 3,4) мкг/мл, а группы «Коллагеновый артрит» – 4,2 (4,2; 4,4) мкг/мл. Активность глутатионпероксидазы в сыворотке крови мышей группы «Коллагеновый артрит» была в 2,1 раза выше, чем в группе «Мыши без патологии», а активность каталазы и уровень МДА снижены соответственно в 1,9 раза и на 26%. ЭМГПС (25 мг/кг), ДН (1 мг/кг), ЭТ (1 мг/кг) *per se*, НПВС (1 мг/кг) совместно с ЭМГПС (25 мг/кг) при п/о введении в течение 21 суток препятствовали снижению активности каталазы. ЭМГПС, ДН *per se* и при комбинированном введении снижали повышенный уровень оксипролина, а ЭТ, напротив, его повышал. По сравнению с группой «Коллагеновый артрит» у мышей, которым вводили ЭТ, уровень оксипролина значимо увеличился на 52% (до концентрации 6,4 (4,5; 7,5) мкг/мл), а ЭМГПС при введении совместно с ЭТ не оказывал влияния на этот показатель.

Таким образом, ЭМГПС при однократном и курсовом превентивном п/о введении усиливает антиэкссудативное действие ингибиторов ЦОГ. При однократном введении этот эффект зарегистрирован при комбинированном применении ЭМГПС в дозе 25 мг/кг и ДН и ЭТ в дозе 1 мг/кг, при курсовом превентивном – при введении ЭМГПС в дозе 100 мг/кг совместно с ДН в дозе 5 мг/кг (10 дней) на модели каррагинанового отека. На модели коллагенового артрита у мышей BALB/c ЭМГПС (25 мг/кг) при курсовом п/о введении, начиная со дня второй иммунизации мышей, усиливает противовоспалительный и противоболевой эффект НПВС (1 мг/кг).

3.3 Безопасность комбинированного применения ингибиторов ЦОГ с ЭМГПС в экспериментах на мышах и крысах

3.3.1 Безопасность комбинированного применения ингибиторов ЦОГ с ЭМГПС у крыс с моделью гастротоксичности

АСК (150 мг/кг) при п/о введении (три дня) крысам вызывает повреждения СОЖ, характеризующиеся точечными эрозиями и язвами размером менее 3 мм. При однократном п/о введении ЭМГПС 25 мг/кг, ЭТ (1 и 10 мг/кг) *per se* и ЭТ с ЭМГПС (25 мг/кг) значимо не влияли на вызванную АСК гастротоксичность. ДН в дозе 10 мг/кг, но не в дозе 1 мг/кг значимо усиливал вызванные АСК повреждения СОЖ. Применение ДН (1 и 10 мг/кг) с ЭМГПС (25 мг/кг) не усугубляло вызванную АСК гастротоксичность (таблица 8). При трехкратном п/о введении НПВС в дозе 10 мг/кг, но не в дозе 1 мг/кг значимо усиливали вызванную АСК гастротоксичность. ЭМГПС (25 мг/кг) не влиял на СОЖ крыс с моделью гастротоксичности. ЭМГПС (25 мг/кг) при совместном применении с ДН или ЭТ в дозах 1 и

10 мг/кг не оказывал значимого влияния на СОЖ у крыс с моделью гастротоксичности, вызванной трехкратным введением АСК (таблица 8).

Таблица 8. Влияние ЭМГПС и НПВС ДН и ЭТ при комбинированном применении на вызванную АСК гастротоксичность у крыс, медиана (Q1; Q3)

Группа	Суммарный балл, характеризующий повреждения СОЖ	
	при однократном введении	при трехкратном введении
АСК, 150 мг/кг, n = 10	5,8 (3,0; 7,5)	6,8 (2,0; 8,0)
ЭМГПС 25 мг/кг, n = 8	0,5 (0,5; 6,0)	6,5 (4,0; 11,5)
Диклофенак 1 мг/кг, n = 9	4,3 (3,5; 5,5)	6,0 (5,0; 6,0)
Диклофенак 10 мг/кг, n = 11	8,5 (7,0; 12,5)*#	12,0 (10,3; 13,0)*#@
Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 9	5,5 (4,0; 11,0)	8,0 (5,5; 10,5)
Диклофенак 10 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 11	6,0 (4,8; 6,5)	6,3 (6,0; 8,5)
Эторикокиб 1 мг/кг, n = 8	5,0 (0,5; 7,0)	7,5 (6,8; 8,3)
Эторикокиб 10 мг/кг, n = 8	7,0 (6,3; 7,3)	10,5 (9,8; 12,5)*#@
Эторикокиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 8	5,5 (3,8; 6,3)	8,0 (5,0; 10,5)
Эторикокиб 10 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 8	4,5 (1,5; 4,0)	10,5 (7,3; 10,8)

Примечания: * – $p < 0,05$ vs «АСК, 150 мг/кг»; # – $p < 0,05$ vs соответств. НПВС в дозе 1 мг/кг, критерий Манна-Уитни; @ – $p < 0,05$ vs «ДН 1 мг/кг + АСК, 150 мг/кг», критерий Краскела-Уоллиса с последующим сравнением с помощью критерия Данна; выраженность повреждений СОЖ оценивали по следующей шкале: 0 – нет повреждений; 0,5 – диффузная гиперемия; 1 – точечные эрозии – от 1 до 2 шт.; 1,5 – точечные эрозии – от 3 до 6 шт.; 2 – точечные эрозии – от 7 до 10 шт.; 2,5 – более 10 точечных эрозий; 3 – 2 и более сливающиеся точечные эрозии; 3,5 – 1 выраженная эрозия + от 0 до 4 шт. точечных эрозий; 4 – 2 выраженных эрозий + от 0 до 4 шт. точечных эрозий; 4,5 – 2 выраженных эрозий + 5 шт. и более точечных эрозий; 5 – выраженные эрозии – 3 или более шт.; 5,5 – язвы менее 3 мм - от 1 до 10 шт.; 6 – язвы менее 3 мм - от 10 до 20 шт.; 6,5 – язвы размером более 3 мм.

3.3.2 Влияние ингибиторов ЦОГ и их комбинированного применения с ЭМГПС на АД и гематологические показатели у крыс

Показатели АД у крыс, зарегистрированные до начала курсового (ежедневно, п/о) введения препаратов, были в пределах 126-134 мм рт. ст. для систолического давления и 86-104 мм рт. ст. для диастолического давления. Через две недели показатели АД в контрольной группе (п/о введение физ. р-ра) остались на том же уровне. ДН в дозах 1 и 5 мг/кг при двухнедельном введении значимо не влиял на АД по сравнению с контролем, однако при трехнедельном введении в дозе 5 мг/кг значимо увеличивал диастолическое давление на 25%. ЭТ в дозах 1 и 10 мг/кг при введении две недели вызывал у животных незначимое повышение АД, а через три недели повышал его: ЭТ в дозе 1 мг/кг повышал диастолическое давление на 22%, систолическое – на 19%; в дозе 10 мг/кг – соответственно на 28% и 18%. ЭМГПС в дозе 25 мг/кг значимого влияния на АД у крыс не оказывал, но его применение совместно с ЭТ в дозе 1 мг/кг предупреждало вызываемое селективным ингибитором ЦОГ-2 повышение АД. Введение ЭМГПС совместно с ДН (1 мг/кг) не вызывало изменения АД (таблица 9).

Гематологические показатели крыс, которым две недели вводили растворитель, соответствовали следующим значениям (медиана (Q1; Q3)): лейкоциты – 12,2 (11,1; 13,4) $\times 10^9$ /л; лимфоциты – 8,3 (7,6; 9,3) $\times 10^9$ /л; моноциты – 0,3 (0,23; 0,4) $\times 10^9$ /л; гранулоциты – 3,4 (3,0; 3,8) $\times 10^9$ /л; эритроциты – 7,0 (6,6; 7,3) $\times 10^9$ /л; тромбоциты – 535,5 (499; 753) $\times 10^9$ /л; гемоглобин – 130,5 (124,5; 136,5) г/л. ДН в дозе 5 мг/кг и ЭТ в дозе 10 мг/кг при двухнедельном п/о введении вызывали значимые изменения гематологических показателей у

крыс. ДН в дозе 5 мг/кг вызывал анемию – снижал содержание эритроцитов (на 27%) и гемоглобина (на 26%), – и повышал содержание тромбоцитов (на 69%), что является проявлением НПВС-ассоциированной энтеропатии, и увеличивал содержание лейкоцитов на 74% за счет моноцитов (повышались на 50%) и гранулоцитов (повышались на 159%). ЭТ повышал уровень гранулоцитов на 85%. Повышение уровня гранулоцитов при введении НПВС в дозе 10 мг/кг, более выраженное при применении ДН, вероятно, является следствием вызываемых НПВС повреждений ЖКТ. ДН и ЭТ в дозе 1 мг/кг и ЭМГПС в дозе 25 мг/кг значимого влияния на гематологические показатели не оказывали. ЭМГПС в дозе 25 мг/кг при комбинированном применении с ДН или ЭТ в дозе 1 мг/кг не усиливал негативных эффектов НПВС на гематологические показатели.

Таблица 9. Влияние ЭМГПС и НПВС ДН и ЭТ при комбинированном применении на АД (мм рт. ст.) у крыс, медиана (Q1; Q3)

Группа	14 сутки введения препаратов		21 сутки введения препаратов	
	Систолическое	Диастолическое	Систолическое	Диастолическое
Контроль, физ. р-р, n = 10	132,7 (125,3; 141,8)	94,67 (82,50; 110,25)	130,3 (126,3; 135,5)	90,5 (81,42; 96,83)
ЭМГПС 25мг/кг, n = 10	135,2 (129,2; 138,6)	97,58 (88,08; 99,75)	133,0 (125,0; 140,0)	94,33 (79,50; 105,00)
Диклофенак 1 мг/кг, n = 10	139,3 (126,0; 144,0)	99,00 (97,00; 106,58)	151,0 (133,0; 164,3)	111,33 (99,50; 117,42)
Диклофенак 5 мг/кг, n = 10	134,0 (123,5; 143,5)	88,17 (85,00; 96,08)	141,9 (134,8; 154,1)	113,3 (106,7; 130,7)*
Диклофенак 1 мг/кг+ ЭМГПС 25 мг/кг, n = 10	138,8 (120,1; 144,7)	94,67 (86,00; 103,88)	126,7 (125,3; 141,5)	101,00 (89,33; 105,67)
Эторикокиб 1 мг/, n = 10кг	153,5 (131,9; 169,9)	109,0 (95,58; 124,88)	155,3 (143,2; 165,5)*#	110,00 (107,8; 114,7)*#
Эторикокиб 10 мг/кг, n = 10	146,7 (135,7; 150,0)	102,33 (89,33; 109,17)	154,0 (148,1; 166,8)*#	116 (99,67; 130,67)*#
Эторикокиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг, n = 10	131,3 (129,0; 146,0)	99,67 (90,58; 104,92)	133,3 (119,7; 140,3)	93,83 (89,17; 96,42)

Примечания: * – $p < 0,05$ vs «Контроль»; # – $p < 0,05$ vs соответств. комбинации НПВС и ЭМГПС, критерий Данна.

У крыс, которым п/о вводили ДН в дозе 5 мг/кг, на протяжении 3 недель был снижен прирост массы тела, причем в первые 19 суток введения препарата он был отрицательным. При введении ДН (1 мг/кг) животным их прирост массы тела (24,0 г) был значимо ниже, чем в контрольной группе (41,0 г), на протяжении первых 6 суток введения. ЭМГПС (25 мг/кг) значимого влияния на массу тела крыс не оказывал, при комбинированном применении ЭМГПС (25 мг/кг) с ДН (1 мг/кг) сниженную динамику прироста массы тела (28,5 г) наблюдали в течение первых 6 суток введения препаратов. Такая же динамика набора массы тела зафиксирована и при введении ЭТ: ЭТ в дозе 10 мг/кг значимо уменьшал прирост массы тела животных в течение первых 15 суток введения, в дозе 1 мг/кг – в течение 10 суток. ЭТ (1 мг/кг) и ЭМГПС (25 мг/кг) при комбинированном применении не оказывали значимого влияния на прирост массы тела крыс.

Таким образом, ДН (5 мг/кг) и ЭТ (1 и 10 мг/кг) *per se* при курсовом (три недели, ежедневно) п/о введении повышают АД у крыс. Курсовое п/о введение НПВС негативно

влияет на прирост массы тела крыс. Курсовое двухнедельное введение ДН (5 мг/кг) и ЭТ (10 мг/кг) приводит к изменениям гематологических показателей у крыс: в крови животных увеличивается содержание отдельных групп лейкоцитов. ДН в дозе 5 мг/кг, кроме того, вызывает анемию. ЭМГПС (25 мг/кг) значимо не влияет на АД, гематологические показатели и прирост массы тела крыс. ЭМГПС (25 мг/кг) при комбинированном применении с ЭТ (1 мг/кг) предупреждает вызываемое ЭТ повышение АД. ЭМГПС (25 мг/кг) при комбинированном применении с НПВС (1 мг/кг) не усиливает их негативного действия на гематологические показатели и прирост массы тела.

3.3.3 Влияние ингибиторов ЦОГ и их комбинированного применения с ЭМГПС на поведение крыс

3.3.3.1 Влияние ингибиторов ЦОГ и их комбинированного применения с ЭМГПС при однократном п/о введении на поведение крыс

В тесте «Открытое поле» ДН, ЭТ в дозе 1 мг/кг и ЭМГПС в дозе 25 мг/кг не оказывали значимого влияния на ориентировочно-исследовательское поведение крыс. Однако повышение дозы НПВС до 10 мг/кг приводило к двукратному снижению горизонтальной двигательной активности крыс на периферии установки. ДН и ЭТ (1 мг/кг) при комбинированном применении с ЭМГПС (25 мг/кг) значимо повышали горизонтальную двигательную активность крыс соответственно на 32% и 23%.

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» ДН, ЭТ в дозах 1 и 10 мг/кг, ЭМГПС в дозе 25 мг/кг; НПВС в дозе 1 мг/кг и ЭМГПС в дозе 25 мг/кг при комбинированном применении не оказывали значимого влияния на поведение крыс.

3.3.3.2 Влияние ингибиторов ЦОГ и их комбинированного применения с ЭМГПС при курсовом п/о введении (15 дней) на поведение крыс

ДН (1 мг/кг), ЭТ (1 и 10 мг/кг), ЭМГПС (25 мг/кг); НПВС (1 мг/кг) и ЭМГПС (25 мг/кг) при совместном применении не вызывали значимого изменения коэффициента ориентировочно-исследовательского поведения ($K_{оир}$), рассчитанного как сумма показателей горизонтальной, вертикальной двигательной активности и числа обследованных отверстий крысами в тесте «Открытое поле» (Калинина Т.С. и др. // Экспер. и клин. фармакол. 2014. Т. 77, №2. С. 3-7) по сравнению с контрольной группой. Однако ДН в дозе 5 мг/кг значимо снижал $K_{оир}$ в 2 раза.

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» ДН (1 и 5 мг/кг), ЭТ (1 и 10 мг/кг), ЭМГПС (25 мг/кг); НПВС (1 мг/кг) и ЭМГПС (25 мг/кг) при комбинированном применении при курсовом введении не вызывали тревожного поведения у крыс. ЭМГПС (25 мг/кг), ЭТ (1 и 10 мг/кг); НПВС (1 мг/кг) и ЭМГПС (25 мг/кг) при комбинированном применении увеличивали время нахождения животных на центральной площадке лабиринта, которое рассматривают как показатель принятия решения.

Таким образом, результаты исследования безопасности комбинированного применения ДН с ЭМГПС и ЭТ с ЭМГПС свидетельствуют о том, что ЭМГПС в дозе 25 мг/кг не усугубляет негативное влияние ДН и ЭТ на слизистую оболочку желудка, АД, гематологические показатели, массу тела и ориентировочно-исследовательскую реакцию крыс.

ВЫВОДЫ

1. Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) при однократном пероральном введении в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг усиливает противоболевой эффект эторикоксиба (1 мг/кг) и в дозах 12,5 мг/кг и 25 мг/кг – противоболевой эффект диклофенака натрия (0,5 мг/кг) на модели острой висцеральной боли у мышей; при однократном пероральном введении в дозе 25 мг/кг повышает противоболевой эффект диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг в формалиновом тесте у крыс, обеспечивая появление противоболевого эффекта в острую фазу боли, и усиливает эффект диклофенака натрия (1 мг/кг) в тесте механической гипералгезии при воспалении у крыс.

2. ЭМГПС (25 мг/кг, перорально, ежедневно, 4 дня, 2 раза в день) усиливает противоболевое действие диклофенака натрия и эторикоксиба (1 мг/кг, перорально, ежедневно, 4 дня, 2 раза в день) на модели послеоперационной гипералгезии у крыс.

3. ЭМГПС (25 мг/кг, перорально, однократно) усиливает антиэкссудативный эффект диклофенака натрия и эторикоксиба (1 мг/кг, перорально, однократно) у крыс и мышей. ЭМГПС при однократном и превентивном курсовом (10 дней) внутрибрюшинном введении в дозе 100 мг/кг крысам усиливает антиэкссудативный эффект диклофенака натрия (5 мг/кг) на модели каррагинанового отека.

4. На модели коллагенового артрита у мышей BALB/c ЭМГПС (25 мг/кг, перорально) усиливает антиэкссудативный и противоболевой эффект диклофенака натрия и эторикоксиба (1 мг/кг, перорально) и вызывает снижение клинических признаков артрита. В отличие от эторикоксиба, повышающего уровень оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с коллагеновым артритом, ЭМГПС, диклофенак натрия *per se* и при комбинированном применении снижают его, ЭМГПС при комбинированном введении с эторикоксибом не влияет на концентрацию оксипролина.

5. ЭМГПС (25 мг/кг) при комбинированном пероральном применении с диклофенаком натрия или эторикоксибом в дозах 1 и 10 мг/кг не влияет на слизистую оболочку желудка крыс с вызванной ацетилсалициловой кислотой гастротоксичностью.

6. ЭМГПС (25 мг/кг) и диклофенак натрия (1 мг/кг) при комбинированном пероральном применении не вызывают изменений гематологических показателей и артериального давления у крыс. ЭМГПС (25 мг/кг) и эторикоксиб (1 мг/кг) при

комбинированном пероральном применении не влияют на гематологические показатели и массу тела животных и, в отличие эторикоксиба (1 мг/кг) *per se*, не повышают артериальное давление у крыс.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные в ходе диссертационного исследования данные свидетельствуют о целесообразности клинического исследования комбинированного применения этилметилгидроксипиридина сукцината и НПВС в малых дозах при ноцицептивной висцеральной и соматической боли и воспалении, в частности при артритах, с целью оценки способности этилметилгидроксипиридина сукцината повышать терапевтический эффект и снижать побочные эффекты НПВС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление	НЯ – нежелательные явления
АСК – ацетилсалициловая кислота	ПАФ – полный адьювант Фрейнда
в/б – внутрибрюшинное	п/о – пероральное
ДН – диклофенак натрия	СО – стандартное отклонение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	СОЖ – слизистая оболочка желудка
МДА – малоновый диальдегид	СОС – стандартная ошибка среднего
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства	ЦОГ – циклооксигеназа

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России:

1. Иванова, Е.А. Усиление противовоспалительного и анальгетического эффекта диклофенака натрия при его применении в комбинации с мексидолом в эксперименте на грызунах / Е.А. Иванова, А.Г. Васильчук, А.И. Матюшкин, Т.А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83. – № 7. – С. 22-26.
2. Иванова, Е.А. Способность мексидола усиливать антиэкссудативное действие диклофенака натрия и эторикоксиба на модели каррагенанового отека у крыс и мышей / Е.А. Иванова, А.И. Матюшкин, А.Г. Васильчук, Т.А. Воронина // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. – 2021. – Т. 76. – № 2. – С. 61-66.
3. Иванова, Е.А. Влияние ингибиторов циклооксигеназы эторикоксиба и диклофенака натрия, а также их комбинаций с мексидолом на поведение крыс / Е.А. Иванова, А.И. Матюшкин, А.Г. Васильчук, Т.А. Воронина // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. – 2021. – Т. 76. – № 3. – С. 148-154.
4. Васильчук, А.Г. Влияние ингибиторов циклооксигеназы эторикоксиба и диклофенака натрия, а также их комбинаций с мексидолом на артериальное давление и гематологические показатели у крыс / А.Г. Васильчук, Е.А. Иванова, А.И. Матюшкин, С.В. Алексеева, К.С. Качалов, Т.А. Воронина // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. – 2022. – Т. 77. – № 1. – С. 22-28.
5. Иванова, Е.А. Влияние ингибиторов циклооксигеназы и их комбинаций с мексидолом при курсовом применении на поведение половозрелых крыс / Е.А. Иванова, А.Г. Васильчук, А.И. Матюшкин, Т.А. Воронина // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – №1. – С. 33-40.
6. Иванова, Е.А. Изучение влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при висцеральной и соматической боли в эксперименте на мышах и крысах / Е.А. Иванова, А.Г. Васильчук,

А.И. Матюшкин, Т.А. Воронина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 12. – С. 1-9.

7. Иванова, Е.А. Этилметилгидроксипиридина сукцинат усиливает противоболевой эффект ингибиторов циклооксигеназы при послеоперационной боли в эксперименте на крысах / Е.А. Иванова, **А.Г. Васильчук**, Т.А. Воронина // Российский журнал боли. – 2024. – Т. 22. – № 3. – С. 5-11.

8. Иванова, Е.А. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на вызванные ингибиторами циклооксигеназы повреждения слизистой оболочки желудка у крыс / Е.А. Иванова, **А.Г. Васильчук**, Т.А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2024. – Т. 87. – № 5. – С. 27-31.

9. Иванова, Е.А. Эффективность ингибиторов циклооксигеназы, этилметилгидроксипиридина сукцината и их комбинаций на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей BALB/c / Е.А. Иванова, **А.Г. Васильчук**, Н.Н. Золотов, Т.А. Воронина // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2026. – № 1. – С. 38-48.

Статьи в рецензируемых научных журналах входящих в РИНЦ:

1. Иванова, Е.А. Влияние комбинированного применения мексидола с диклофенаком натрия на выраженность экссудативного воспаления у крыс при превентивном десятидневном пероральном введении / Е.А. Иванова, **А.Г. Васильчук**, А.И. Матюшкин, Т.А. Воронина // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2022. – № 1. – С. 14-19.

Тезисы докладов в материалах научных съездов и конференций:

1. **Васильчук, А.Г.** Исследование противовоспалительного действия мексидола при однократном внутрибрюшинном введении на модели укусного перитонита у мышей / **А.Г. Васильчук**, Е.А. Иванова, Т.А. Воронина // Материалы Всероссийской научной конференции молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина «Достижения современной фармакологической науки». – 2018. – С. 27-28.

2. **Васильчук, А.Г.** Влияние диклофенака в комбинации с мексидолом на острое экссудативное воспаление у грызунов / **А.Г. Васильчук**, Е.А. Иванова, Т.А. Воронина // В приложении к научно-практическому журналу: II научной конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные исследования в фармакологии». – 2021. – С. 200-201.

3. Иванова, Е.А. Влияние мексидола, диклофенака натрия и их комбинации на выраженность термической гипералгезии у крыс с каррагенановым отеком / Е.А. Иванова, **А.Г. Васильчук**, А.И. Матюшкин, Т.А. Воронина // В приложении к научно-практическому журналу: II научной конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные исследования в фармакологии». – 2021. – С. 219-220.

4. **Васильчук, А.Г.** Влияние антиоксидантного препарата мексидола на ulcerогенное действие нестероидных противовоспалительных препаратов / **А.Г. Васильчук**, Е.А. Иванова, Т.А. Воронина // IV Съезд фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций, новые идеи – новые лекарства». – 2023. – Т. 86. – №11s. – С. 26.

5. **Васильчук, А.Г.** Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов и их комбинации с мексидолом на артериальное давление у крыс / **А.Г. Васильчук**, Е.А. Иванова // IV Съезд фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций, новые идеи – новые лекарства». – 2023. – Т. 86. – №11s. – С. 26а.

6. **Васильчук, А.Г.** Эффект комбинаций ингибиторов циклооксигеназы и этилметилгидроксипиридина сукцината на модели коллагениндуцированного артрита у мышей BALB/c / **А.Г. Васильчук**, Е.А. Иванова // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Young people and science: results and perspectives». – 2026. – С. 159-161.