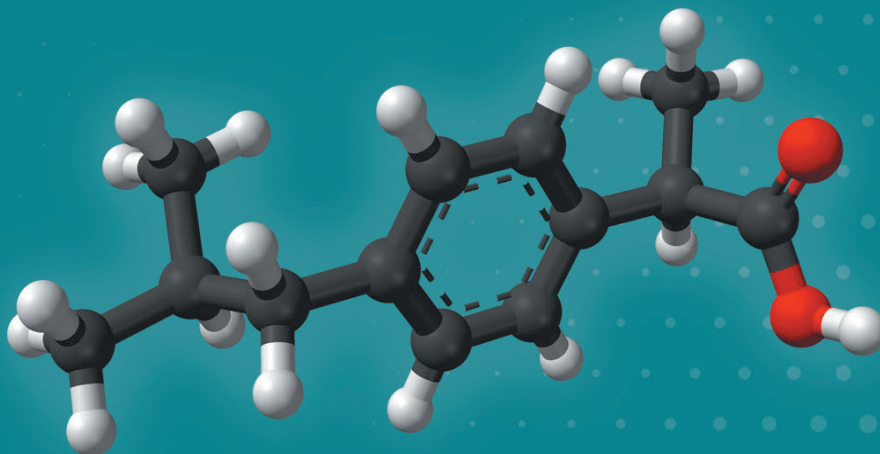


ГЛАДКИХ Ф.В.
СТЕПАНЮК Н.Г.
СТЕПАНЮК Г.І.

ФАРМАКОДИНАМІКА ІБУПРОФЕНУ КРІЗЬ ПРИЗМУ ПОЛІТРОПНОСТІ ВІНБОРОНУ

Монографія



Вінниця
2022

Гладких Ф.В.
Степанюк Н.Г.
Степанюк Г.І.

**ФАРМАКОДИНАМІКА
ІБУПРОФЕНУ КРІЗЬ ПРИЗМУ
ПОЛІТРОПНОСТІ ВІНБОРОНУ**

МОНОГРАФІЯ

ВІННИЦЯ
2022

УДК: 615.212.015
DOI: 10.46879/2022.2
Г 52

- Г 52 **Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г., Степанюк Г. І.**
Фармакодинаміка ібупрофену крізь призму політропності
вінборону. Вінниця: ТВОРИ, 2022. – 120 с.
- Г 52 **Hladkykh F.V., Stepaniuk N.H., Stepaniuk H.I.**
**Pharmacodynamics of ibuprofen in the light of pleiotropic
effects of Vinboron. Vinnitsia: TVORY, 2022. – 120 p.**

ISBN 978-617-552-016-1
DOI: 10.46879/2022.2

Монографія присвячена узагальненню експериментальних досліджень впливу лікарського засобу з політропними фармакологічними властивостями вінборону на фармакодинаміку широкоживаного нестероїдного протизапального засобу – ібупрофену. Представлено дані про вплив ібупрофену та його комбінації з вінбороном на шлункову секрецію, проліферацію та апоптоз епітеліоцитів шлунку. Проведено оцінку ефективності комбінованого застосування ібупрофену та вінборону в лікуванні експериментального ревматоїдного артриту за даними гематологічних, біохімічних та патоморфологічних досліджень.

Монографія буде корисною для широкого кола лікарів-клініцистів, фармакологів, біохіміків, патофізіологів та здобувачів закладів вищої освіти медичного, фармацевтичного та біологічного профілів.

Таблиць – 10, рисунків – 40, бібліографія – 144 посилань.

This monograph summarizes the experimental studies on the pleiotropic effects of vinboron on pharmacodynamics of ibuprofen which is a widely used non-steroidal anti-inflammatory drug. Data on the effect of ibuprofen and its combination with vinboron on gastric secretion, proliferation and apoptosis of gastric epitheliocytes are presented. The effectiveness of the combined use of ibuprofen and vinboron in the treatment of experimental rheumatoid arthritis was evaluated in hematological, biochemical and pathomorphological studies.

The monograph will be of interest for clinicians, pharmacologists, biochemists, pathophysiologicals as well as for medical, pharmacy and biology students.

Tables – 10, figures – 40, bibliography – 144 references.

УДК: 615.212.015

ISBN 978-617-552-016-1
DOI: 10.46879/2022.2

© Гладких Ф.В., Степанюк Н.Г.,
Степанюк Г.І., 2022
© ТОВ «ТВОРИ», 2021

ПЕРЕДМОВА

Незважаючи на багаторічний досвід застосування в клінічній практиці нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) їх терапевтична цінність суттєво обмежується різними за ступенем виразності та характером перебігу побічними реакціями. Традиційно перше місце серед небажаних ефектів посідають ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а саме НПЗЗ-індукована гастропатія. З метою вирішення зазначеної проблеми вченими-фармакологами було запропоновано комбіноване застосування антифлогістиків нестероїдної природи з препаратами інших фармакологічних груп, які здатні нівелювати ульцерогенну дію НПЗЗ - H₂-гастаміноблокаторами (фамотидин, ранітидин), інгібіторами протонної помпи (омепразол, лансопразол, пантопразол, езомепразол), антиоксидантами (мексидол, гіпоксен), синтетичними аналогами простагландинів (мізопропол, цитотек), антацидами (алюмінію фосфат, магнію гідроксид, алюмінію гідроксид), стимуляторами синтезу простагландинів (ребаміпід), сукральфатом, пентоксифіліном, солкосерилом, токоферолу ацетатом та ін.

З метою профілактики розвитку НПЗЗ-індукованої гастропатії нами запропоновано комбіноване застосування перевіреного часом похідного пропіонової кислоти - ібупрофену ((RS)-2-(4-ізобутилфеніл) пропіонова кислота) та нового вітчизняного лікарського засобу з політропними фармакологічними ефектами вінборону (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид), якому притаманний цілий ряд цінних фармакологічних властивостей.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПОСЛАБЛЕННЯ УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ДІЇ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ: ДОСЯГНЕННЯ, НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ

1.1 Патогенетичні основи НПЗЗ-індукованих гастропатій

На сьогоднішній день НПЗЗ відносяться до найуживаніших симптоматичних лікарських засобів (ЛЗ), а аналіз фармацевтичного ринку показав, що знеболюючі засоби виступають однією з найпопулярніших груп фармацевтичних препаратів [54, 70]. Вони займають перше місце за показами до застосування, що пов'язано з широким колом захворювань, при лікуванні і профілактиці яких вони є ефективними у використанні [53, 54, 65, 81, 82].

Арсенал НПЗЗ нараховує понад 80 препаратів та близько 1000 створених на їх основі лікарських форм. Їх головним ефектом є неспецифічна протизапальна дія – здатність пригнічувати запалення різної етіології [11, 65]. Згідно літературних даних у Європі, Сполучених Штатах Америки (США) та Канаді 10,0–20,0 % населення старіше 65 років регулярно застосовують НПЗЗ для лікування ревматичних захворювань, деформуючого остеоартрозу, невралгій та міалгій, остеохондрозу хребта, серцево-судинної патології, лихоманкових станів інфекційно-запального генезу, головної та зубної болів та ін. [58, 65]. Проте необхідно враховувати й те, що широка реклама, загальнодоступність ЛЗ (безрецептурний відпуск в аптечній мережі), швидкий та відчутний анальгезуючий ефект, простота у використанні та наявність широкого спектру лікарських форм дозволяють пацієнтам

самостійно приймати рішення про їх застосування без необхідної консультації лікарів. Як наслідок це призводить до безконтрольного використання даної групи препаратів [65].

Незважаючи на понад столітню історію використання НПЗЗ у клінічній практиці, ще й досі залишається не до кінця вирішеним питання усунення побічних ефектів, які значно обмежують потенційні можливості у використанні. Основними серед них є гастро-, нефро- і гепатотоксичність. Так у США смертність від НПЗЗ-індукованих уражень ШКТ займає 15 місце серед основних причин смерті та близька за рівнем до смертності від СНІДу [81, 82].

Відомо, що провідним механізмом як ефективності, так і токсичності НПЗЗ є інгібування синтезу простагландинів (ПГ), обумовлене зниженням активності циклооксигенази (ЦОГ) – головного ферменту метаболізму арахідонової кислоти (АК). Фізіологічно в складі фосфоліпідів клітинних мембран під впливом фосфоліпази А2 утворюється АК, яка шляхом ліпооксигеназного (ЛОГ) або ЦОГ-опосередкованого шляхів окислення перетворюється відповідно на лейкотрієни (ЛТ) або ПГ. У 1993 р. було встановлено існування двох ізоферментів ЦОГ – структурного ферменту ЦОГ-1, який постійно є присутнім в ендоплазматичному ретикулумі клітин (за виключенням еритроцитів) [11] та регулює фізіологічні процеси в організмі, зокрема каталізує утворення простагланіну, гастропротекторних ПГ, а також ПГ, що підвищують нирковий кровотік, клубочкову фільтрацію та виведення іонів і води.

Індуцибельна ЦОГ-2 виконує роль структурного ферменту тільки в головному мозку, нирках, кістках та репродуктивній системі у жінок. Активність ЦОГ-2 зростає під впливом інтерлейкіну-1, фактору некрозу пухлин α (TNF- α), бактеріальних ліпополісахаридів та відповідно майже втричі збільшує рівень ПГ в запальній тканині. В свою чергу ПГ окрім прямого забезпечення ексудативної фази запалення (ПГ E_2 , ПГ F_{2a}) ще й активують медіатори – гістамін, серотонін, брадикінін, збільшують вихід ферментів лізосом, активують ферменти резорбції кісткової тканини – колагеназу та металопротеїназу. З літературних даних [129] відомо також про існування ЦОГ-3, котра як зазначається, на відміну від ЦОГ-1 та ЦОГ-2 не приймає участі в розвитку запалення, однак відіграє певну роль у синтезі ПГ.

Розрізняють: 1) неселективні інгібітори ЦОГ-1 (диклофенак, ібупрофен (ІБП), напроксен, кетопрофен та ін.); 2) селективні інгібітори ЦОГ-2 (німесулід, мелоксикам, набуметон та ін.); 3) специфічні

(високоселективні) інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб та ін.). Переважне пригнічення НПЗЗ однієї із форм ЦОГ є селективністю, специфічністю – це перевага вибірковості дії на ЦОГ-2 [66, 110].

НПЗЗ переривають ЦОГ-опосередкованих шлях метаболізму АК, порушуючи цим синтез ПГ в слизовій оболонці (СО) дванадцятипалої кишки (ДПК) та слизовій оболонки шлунка (СОШ) за рахунок пригнічення ПГ-синтаз, виснажуючи тим самим їх запаси в тканинах та викликаючи ятрогенну «простагландинову недостатність» [110]. В шлунку та ДПК синтезуються переважно ПГЕ₂, ПГІ₂ (простациклін) та ПГF_{2a}.

У фізіологічних умовах ПГЕ₂ гальмують утворення Н⁺-іонів, знижуючи об'єм та активність шлункового соку, покращують слизово-бікарбонатний бар'єр, стимулюють фізіологічну регенерацію та клітинну проліферацію епітеліального покриву, підвищуючи захисний потенціал СО [63, 110]. Простацикліни покращують регіонарний кровообіг та мікроциркуляцію, регулюють функції судин епітелію. При системному використанні НПЗЗ та блокуванні ЦОГ-1 всі функції ПГ пригнічуються, що призводить до гіперсекреції шлункового соку і підвищення його агресивності з одного боку та ослабленню слизово-бікарбонатного бар'єру і підвищення проникності СО – з іншого.

Внаслідок послаблення слизово-бікарбонатного бар'єру, зниження клітинної проліферації та фізіологічної регенерації епітелію та погіршення мікроциркуляції і регіонарного кровообігу вражаються одночасно всі рівні захисту СО, відповідно – передепітеліальний, епітеліальний та постепітеліальний захист [110, 111]. Це створює передумови для пошкодження СОШ та СО ДПК.

Запальний механізм утворення НПЗЗ-індукованих гастропатій пов'язаний із «шунтуванням» метаболізму АК на 5-ЛОГ шлях. В результаті цього збільшується синтез ЛТВ₄ та пептидолейкотрієнів – ЛТС₄, ЛТД₄, ЛТЕ₄, що провокують інфільтрацію СО запальними клітинами. Підтвердженням слугують літературні дані про ефективність зілеутону (інгібітор 5-ЛОГ) та монтелукасту натрію (антагоніст сульфідопептидних ЛТ рецепторів) з метою протекторної дії на СО шляхом зниження грануляційної інфільтрації СО та послаблення агресії шлункового соку шляхом пригнічення продукції пепсиногену [65, 81].

Другим механізмом виникнення НПЗЗ-індукованих гастропатій є активація перикисного окислення ліпідів (ПОЛ), внаслідок якого в тканинах накопичуються вільні радикали, у знешкодженні яких

важливу роль відіграє система глутатіону. Припускається, що НПЗЗ, порушуючи цикл відновлення глутатіону, призводять до ушкодження системи антиоксидантного захисту клітин СО [81].

Третім патогенетичним механізмом ушкодження СО є здатність НПЗЗ пригнічувати синтез оксиду азоту (NO), який фізіологічно підтримує регіонарний кровотік, інгібує адгезію та активацію нейтрофілів, «ловить» вільні радикали. Внаслідок активації індущибельної NO-синтази (iNOS) з NO в присутності супероксидрадикала утворюється пероксинітрат, який володіє місцевоушкоджуючою активністю на СО [81]. Окрім цього, за рахунок впливу на внутрішньоклітинну концентрацію кальцію відмічається дисфункція гастродуодинального комплексу [56, 77, 117,].

Крім порушення утворення NO до ЦОГ-незалежних механізмів токсичної дії НПЗЗ відноситься й блокада фосфоліпази С, пригнічення активності фактору транскрипції (NFκB), який приймає участь у регуляції синтезу протизапальних цитокінів та молекул адгезії. Послаблення експресії та посилення виділення молекул адгезії, пригнічення синтезу протизапальних цитокінів та комплементу при стимуляції пошкоджуючої дії TNF-α, призводять до пошкодження ендотелію судин, порушення агрегації тромбоцитів, розладу мікроциркуляції, стазу крові та підвищенню ризику розвитку геморагічних ускладнень [65].

Слід також зазначити, що НПЗЗ, виступаючи слабкими органічними кислотами, легко проникають через фосфоліпідну мембрану до цитоплазми, викликаючи тим самим локальне пошкодження клітин покривного епітелію. Одночасно НПЗЗ знижують синтез ліпоксину, що володіє цитопротекторною дією, поглиблюючи тим самим ушкодження СО [65, 77, 110].

Довгий час в літературі дискутується питання зв'язку НПЗЗ-гастропатій та *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-інфекції. Існує думка, що обидва фактори є синергістами, проте було встановлено, що вони незалежні один від одного з причини різних патогенетичних механізмів. Результати європейського дослідження HELP NSAID продемонстрували, що частота рецидивів виразок та ерозій після курсу антихелікобактерної терапії не нижче, ніж у хворих, які отримували виключно противиразкове лікування інгібіторами протонної помпи [65]. Howkey С.І. та співавтори відмічають, що ерадикація *H.pylori* у хворих НПЗЗ-гастропатіями не тільки не має клінічного ефекту, але й навпаки,

погіршує результати лікування, та обґрунтували гіпотезу про стимулюючий вплив *H.pylori* на синтез ПГ. Ці дані свідчать про те, що *H.pylori* та хронічний *H.pylori*-асоційований гастрит є фоном, але не етіологічним фактором розвитку НПЗЗ-гастропатій [10, 65, 119].

За даними Rodrigues Garcia E.A. неселективні НПЗЗ володіють високою ульцерогенною дією на СО гастродуоденальної зони (ГДЗ). Серед них оксиками (піроксикам), кетопрофен, толметин, індометацин володіють найбільшою пошкоджуючою дією, а похідні пропіонової кислоти (ІБП) – найменшою [65]. Застосування високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 (целекоксибу, рофекоксибу та ін.) знижує частоту гастроінтестинальних ускладнень, проте, інгібуючи утворення простагліцину, вони здатні зрушувати баланс між вмістом простагліцину і тромбоксану (ТхА₂) на користь останнього, котрий виступає протромботичним фактором, в результаті чого й розвиваються кардіоваскулярні порушення, включаючи інфаркт міокарду. [46, 108, 120]. Селективні ж інгібітори ЦОГ-2 збільшують ризик розвитку ниркової недостатності, через зниження клубочкової фільтрації та уповільнення реабсорбції натрію [71].

При призначенні терапії важливо зробити вибір на користь перевіреного часом засобу. На нашу думку таким препаратом виступає ІБП. Розроблений британським фармакологом Adams S. та хіміком Nicholson J. у 1962 р., як альтернатива ацетилсаліцилової кислоти, у 1968 р. він був зареєстрований у Великобританії, як засіб з протизапальним, жарознижуючим та анальгетичним ефектами [18]. Наочним прикладом його ефективності та безпечності є понад 40-річний досвід застосування у широкій клінічній практиці майже у 80-ти країнах світу [71].

ІБП в низьких дозах (800–1200 мг/добу) в багатьох країнах схвалений до безрецептурного застосування. Збільшення рекомендованих доз (до 1800–2400 мг/добу) використовується при довготривалому лікуванні ревматичних та деяких інших захворювань опорно – рухового апарату [71].

ІБП, як препарат з добре вивченими фармакологічними властивостями вважається «золотим стандартом» безпечності [72, 100]. У 1999 р. у Франції було проведено широкомасштабне дослідження PAIN (Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen New tolerability) по вивченню переносимості трьох найуживаніших безрецептурних анальгетиків – парацетамолу (3 г/добу), аспірину (3 г/добу) та ІБП (1,2 г/добу). Воно

продемонструвало, що кількість побічних ефектів при використанні парацетамолу та ІБП було значно нижче, ніж при прийомі аспірину.

Перевагою ІБП над парацетамолом є більш низький ризик важких наслідків передозування. У випадку передозування токсичність ІБП дозозалежна. При дозі менше 200 мг/кг спостерігаються незначні побічні реакції; при дозі більше 400 мг/кг відмічається нудота, блювота, біль в животі, шум у вухах, сплутаність свідомості, в'ялість, головні болі, зорові розлади.

Доведеною є ефективність ІБП в лікуванні нейрогенних больових синдромів – головних болів напруги, мігрень, вертеброгенних та міофасціальних больових синдромів, фіброміалгій.

Отже, навіть призначення препаратів з низькою токсичністю, таких як ІБП в низьких дозах, звісно допоможе зменшити вираженість ускладнень, але не позбавитись їх. Тому, є актуальною потреба у пошуках нових способів усунення побічної дії НПЗЗ, зокрема ІБП.

1.2 Сучасні шляхи послаблення гастротоксичності НПЗЗ

На жаль, при НПЗЗ-індукованих гастропатіях лікування рідко направлене на розробку комплексу превентивних заходів, що попереджують розвиток та небажані ефекти цієї групи ЛЗ. Лікарі зустрічаються, переважно, з гастропатіями, що вже розвинулись [65].

На сьогоднішній день доведена ефективність наступних профілактичних підходів при НПЗЗ-терапії [46, 77]:

1. Зміна тактики застосування НПЗЗ (зниження дозування, перехід на парентеральне, ректальне чи місцеве введення, використання кишковорозчинних форм, використання проліків). Проте враховуючи, що НПЗЗ-гастропатія є не стільки місцевою, скільки системною реакцією, ці підходи не вирішують проблему.
2. Одночасне призначення НПЗЗ та ЛЗ, що здатні захищати СО ШКТ. Комбінація з гастропротекторними агентами частково вирішує завдання усунення побічної дії неспецифічних інгібіторів ЦОГ при тому, що ці агенти не відтворюють, втрачені при пригніченні активності ЦОГ-1, конституційні функції тканин [88, 124].

При виникненні у хворих, що отримують НПЗЗ-терапію, ерозій та виразок шлунка або ДПК, якщо це можливо, доцільною є відміна цих

препаратів та призначення «противиразкового» лікування. У тих випадках, коли неможливо повністю відмінити ці ЛЗ через стан хворих, доцільно зменшити дозування або перевести пацієнтів на менш «ульцерогенні» препарати (останнім часом з цією метою нерідко рекомендують використовувати парацетамол) [9, 29, 31, 30].

Для лікування та профілактики шлунково-кишкових ушкоджень, індукованих прийомом НПЗЗ, на сьогодні застосовують препарати, які можна розділити на дві групи: ЛЗ з цитопротекторною дією на СО – синтетичні аналоги ПГ (ПГЕ₁ та ПГЕ₂) і препарати вісмуту; та сучасні антисекреторні препарати, здатні тривало підтримувати в шлунку високий рівень рН (більше 4), – блокатори H₂-рецепторів гістаміну та інгібітори протонної помпи (ІПП) [29, 30, 65, 110].

З препаратів першої групи найширше використання отримав мізопростол (сайтотек) – синтетичний аналог ПГЕ₂. Мізопростол в дозуванні 200 мкг 3 р/д та на ніч (800 мг/добу) призначають протягом 4–6 тижнів з наступним переходом на підтримуючу дозу (400 мг/добу) Мізопростол пригнічує базальну, нічну та стимульовану секрецію H⁺-іонів та пепсиногену (пригнічує ацидопептичний фактор), стимулює утворення шлункового слизу та бікарбонатів (укріплюючи слизово-бікарбонатний бар'єр шлунку), покращує регіонарний кровотік та мікроциркуляцію СОШ та СО ДПК, посилюючи клітинну проліферацію та фізіологічну регенерацію епітеліального покриву, перешкоджає ретродифузії H⁺-іонів та утворенню ерозій та виразок, регулює місцеві імунні процеси. Лікування мізопростолом безумовно є патогенетичною терапією ерозивно-виразкових ушкоджень, індукованих НПЗЗ-терапією. При цьому ризик ускладнень знижується на 40,0 % [80, 110].

В подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні (MUCOSA), проведеному в США та Канаді, вивчали здатність мізопростолу знижувати частоту ускладнень виразок у пацієнтів, що приймали НПЗЗ. Було встановлено, що ризик розвитку клінічно значущих ускладнень при прийомі мізопростолу та плацебо в цілому знижувався на 26,6 %, а у пацієнтів з ідентифікованими факторами ризику – на 38,3–87,3 % [116]. Здатність мізопростолу знижувати частоту рецидивування виразок, яка вивчалась у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, проявилась тим, що у 15,0 % хворих, які отримували мізопростол, та у 31,0 % які отримували плацебо по закінченню дослідження було виявлено рецидиви виразок. [116].

Однак, слід зауважити, що частина хворих погано переносять лікування мізопростолом, а у 20,0–25,0 % з них спостерігаються побічні ефекти: діарея, абдомінальні болі, метеоризм, нудота та блювота, кров'янисті виділення з піхви у жінок. Ще одним недоліком мізопростолу є короткотривалість його дії та необхідність чотирикратного прийому препарату впродовж дня [75, 110, 117, 118].

На думку дослідників [54, 65] препаратом вибору для проведення гастропротекторної терапії при лікуванні індукованих НПЗЗ гастропатій є де-нол (колоїдний субцитрат вісмуту), особливістю якого є добра переносимість хворими, обумовлена практичною відсутністю системного впливу на організм. Доведена залежна від дози здатність де-нолу стимулювати утворення ПГ та їх секрецію СО шлунка, що в значному ступені визначається часом контакту препарату з СО. Вже при одноразовому прийомі ЛЗ відмічається підвищення рівня ПГЕ₂ у шлунковому соці у здорових добровольців, а при тривалому прийомі (впродовж 20 днів) – підвищення рівня ПГ у здорових добровольців та у хворих з виразковими дефектами ДПК. На фоні підвищення ПГЕ₂ відмічали підвищення секреції шлункового слизу та якісні зміни її складу зі збільшенням кількості нейтральних муцинів, що свідчить про підвищення її захисних властивостей. Встановлено, що колоїдний субцитрат вісмуту здатний зв'язуватись з епідермальним фактором росту, захищаючи його від руйнуючої дії пепсину. Де-нол, завдяки своїй хімічній структурі та високій розчинності, розповсюджується переважно по ушкодженим ділянкам СО ГДЗ, підвищуючи таким чином концентрацію епідермального фактору росту саме в місцях дефекту СО, що сприяє їх швидкому загоєнню [65].

Антисекреторна терапія може проводитись як з профілактичною метою для попередження виникнення НПЗЗ-індукованих гастропатій, так і для її лікування. Виправданим є використання з цією метою Н₂-гістаміноблокаторів. Їх дія обумовлена дієвим інгібуванням продукції соляної кислоти (НСІ) шляхом впливу на гістамінорецептори другого типу, які локалізуються в парієнтальних клітинах дна й тіла шлунка, та блокуванням мембранної аденілатциклази парієнтальних та головних клітин шлунку та панкреоцитів. Останнє сприяє зниженню утворення цАМФ, який разом із Ca²⁺ та кальмодуліном відповідає за синтез H⁺ та панкреатичних ферментів. Н₂-гістаміноблокатори знижують кислотоутворення до клінічно необхідного рівня, не викликаючи, на відміну від ІПП, надмірного пригнічення шлункової секреції та пригнічують синтез травних панкреатичних ензимів. Крім того Н₂-

гістаміноблокаторам притаманна цитопротекторна дія на СОШ шляхом підвищення продукції шлункового слизу та підвищення синтезу ПГ [46].

Заслужує уваги й те, що на відміну від ІПП, резистентність до H₂-гістаміноблокаторів зустрічається значно рідше, а частота побічної дії не перевищує 0,8 % (при використанні фамотидину (квामантелу) [46].

За даними досліджень [4, 5, 76] для профілактики НПЗЗ-індукованих гастропатій свою ефективність показали саме високі дози H₂-блокаторів рецепторів гістаміну. Так прийом ранітидину в дозуванні 150 мг 2 р/д супроводжувався підвищенням інтрагастрального рН вище 4 до 6 годин на добу; а в дослідженні превентивного ефекту фамотидину в дозуванні 40 та 80 мг/добу в порівнянні з плацебо частота виразкового ураження СОШ в цих групах становила відповідно 13,8 та 20,0 %.

Загальноновизнаною є ефективність ІПП (омепразол, пантопразол, лансопразол, езомепразол, рабепразол) з метою захисту СОШ та СО ДПК під час прийому НПЗЗ. Ці препарати пригнічують H⁺/K⁺-АТФазу шлунка шляхом ковалентного зв'язування з цистеїновими залишками протонної помпи і, таким чином різко знижують шлункову секрецію.

Stupnicki T. та співавтори порівнювали пантопразол в дозуванні 20 мг/добу (n=257) з мізопростолом в дозуванні 400 мг/добу (n=258), котрі приймалися для попередження НПЗЗ-асоційованих ушкоджень та симптомів у пацієнтів високого ризику з ревматоїдним артритом (РА). Після 6 міс. терапії частота відсутності ушкоджень, що контролювалось ендоскопічно, при застосуванні пантопразолу була значно вища, ніж при застосуванні мізопростолу, відповідно – 95,0 % та 86,0 %, p=0,005).

У рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях VENUS (США, n=844) та PLUTO (міжнародне, n=585) оцінювався ступінь виразкування за 6 міс. серед пацієнтів високого ризику (вік ≥ 65 років або виразковий анамнез в межах 5 років) без наявності пептичних виразок, котрі продовжували приймати неселективні НПЗЗ або інгібітори ЦОГ-2 на постійній основі. Пацієнти отримували езомепразол в дозуванні 20 або 40 мг/добу. Частота ремісії по закінченню дослідження становила 79,6 % в групі плацебо, 94,7 % в групі езомепразолу в дозуванні 20 мг/добу та 95,3 % в групі езомепразолу 40 мг/добу (обидва p < 0,001 в порівнянні з плацебо [102]. Обидва дослідження продемонстрували ефективність ІПП в попередженні гастроінтестинальних ушкоджень при довготривалому застосуванні неселективних НПЗЗ та інгібіторів ЦОГ-2 в популяції високого ризику.

Важливою є вторинна профілактика НПЗЗ-індукованих гастропатій, враховуючи що у пацієнтів, котрі вже мали подібні ушкодження СО та потребують подальшого застосування НПЗЗ відзначається найбільший ризик розвитку подальших ускладнень, в тому числі перфорацій та кровотеч. З огляду на це було проведено ряд досліджень, спрямованих на порівняння ІПП між собою за ефективністю, зокрема дослідження ASTRONAUT, котре виявило перевагу омепразолу в дозуванні 20 мг/кг над ранітидином в дозуванні 300 мг/кг в підтриманні ремісії (72,0 % порівняно з 59,0 %, $p=0,004$).

В іншому рандомізованому клінічному дослідженні [101, 102] було встановлено, що у пацієнтів з виразками, що зарубцювались, котрі продовжили приймати ІППЗЗ, ремісія по проходженні 12 міс. відмічалась в 66,0 % випадків в групі пантопризолу в дозуванні 40 мг/кг, що перевищувало показники групи омепразолу в дозуванні 20 мг/добу (55,0 %, $p=0,07$) або мізопростолу в дозуванні 400 мг/добу (44,0 %, $p=0,02$).

Аналізуючи дані літератури, стосовно порівняння використання ІПП з НПЗЗ або селективні інгібітори ЦОГ-2 варто відмітити дослідження Chan F.K. та співав., котрі рандомізували 287 пацієнтів, які використовували НПЗЗ, з нещодавно виниклою кровотечею, для терапії виключно целекоксибом (400 мг/добу) або диклофенаком (75 мг/добу) в комбінації з омепразолом (20 мг/добу) впродовж 6 міс. Автори не виявили різниці в частоті повторних епізодів виникнення гастродуоденальних виразок між цими двома групами (18,7 % в порівнянні з 25,6 %) [101, 103]. Тими ж дослідниками було встановлено, що стратегія комбінування целекоксибу з ІПП (езомепрозол 20 мг 2 р/д) мала кращі результати порівняно із застосуванням лише целекоксибу (рецидиви кровотеч після 12 міс. лікування – 0,0 % порівняно з 8,9 %, $p < 0,001$) [101, 103].

Hawkey C. та співав. провели два мультицентрових рандомізованих клінічних дослідження з метою оцінки ефективності ІПП, котрі призначались з метою полегшення симптомів, пов'язаних з прийомом НПЗЗ (NASA-1 та SPACE-1). Обстежувані пацієнти мали хронічні захворювання, котрі вимагали прийому неселективних НПЗЗ, інгібіторів ЦОГ-2, високих доз ацетилсаліцилової кислоти (> 325 мг/добу) або комбінацій цих препаратів впродовж понад 7 міс., не мали в минулому виразок або ерозивних езофагітів, а також були *H.pylori*-негативними. Езомепрозол в дозуванні 20 або 40 мг/кг, призначений впродовж 4 тижнів. Порівнювали з плацебо, оцінювали динаміку гастроінтестинальних симптомів. Обидва ці дослідження

продемонстрували значне покращення при застосуванні обох дозувань езомепразолу в порівнянні з плацебо [101, 103]

Стосовно ефективності використання ІПП з метою попередження кровотеч при терапії НПЗЗ (ацетилсаліцилова кислота) Chan F.K. та співав. дослідили 320 пацієнтів з виразковими кровотечами, після вдоволення та ерадикації *H.pylor*, пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання клопідогрелю в дозуванні 75 мг/добу та плацебо або 80 мг/добу езомепразолу в дозуванні 20 мг 2 р/д. Сумарна частота повторних виразкових кровотеч за 12 міс. склала 8,6 % (4,1–13,1 %) а групі клопідогрелю порівняно з 0,7 % (0–2,0 %) в групі ацетилсаліцилової кислоти в поєднанні із езомепразолом. Абсолютна різниця між двома групами була вагомою ($p = 0,001$). Таким чином, встановлено перевагу ацетилсаліцилової кислоти в комбінації із дворазовим прийомом ІПП (езомепразол) над монотерапією клопідогрелем для вторинної профілактики виразкових ускладнень у пацієнтів, котрим необхідне використання антитромботичної терапії для попередження кардіоваскулярних ускладнень [101, 103].

Підсумовуючи наведені дані про можливості ІПП слід сказати, що з позиції доказової медицини є виправданим їх використання з метою як первинної, так і вторинної профілактики ускладнень від прийому НПЗЗ. ІПП перевищують за ефективністю синтетичні аналоги ПГ (мізопростол), а в комбінаціях з неселективними НПЗЗ більш дієві, ніж селективні інгібітори ЦОГ-2. Доведеною є можливість використання ІПП для попередження ризику кровотеч та зменшення симптомів диспепсії.

Проте, привертає увагу недолік омепразолу та лансопразолу, котрий може мати клінічне значення – ризик небажаної взаємодії з ліками, котрі так само метаболізуються в печінковій системі цитохрому P450, при їх одночасному застосуванні, такими як діазепам, фенітоїн, варфарин, β -блокаторами, дигоксин, фенацетин, ацетамінофен, кларитроміцин тощо [101, 103]. Цього недоліку позбавлений перший селективний ІПП – пантопразол.

Іншим недоліком тривалого використання ІПП, на відміну від H₂-гістаміноблокаторів є підвищення ризику бактеріальних гастроентеритів, пов'язаних із *Campylobacter* та *Salmonella*, а також захворювань, пов'язаних з *Clostridium difficile* [101, 103].

В якості альтернативного підходу до терапії НПЗЗ-індукованих гастропатій дослідниками [78, 79] було запропоновано використання мексидолу та гіпоксену. Мексидол володіє антиоксидантними

властивостями основ (похідне 3-оксипіридина) та антигіпоксичною активністю супероксиддисмутази (СОД) та інших антиоксидантних ферментів. Це пояснюється здатністю 3-оскипіридину взаємодіяти з іонами двовалентного заліза (каталізатор вільно радикальних реакцій) за рахунок окислення іонів заліза Fe^{2+} в Fe^{3+} та взаємодією з водорозчинними радикалами (можливо і з супероксидним аніоном).

Гіпоксен є синтетичним поліхіноном, здатен виступати акцептором або донатором протонів та електронів. В умовах гіпоксії підвищує ефективність тканинного дихання, а в постгіпоксичному періоді за рахунок шунтуючого механізму в мітохондріальному ланцюгу переносу електронів сприяє швидкому окисленню відновлених субстратів. Присутність в структурі фенольних сполук сірко- та азотовмісних фрагментів надає їм додаткову антиоксидантну активність. [78, 79]

Дослідження продемонстрували, що за даними морфологічного аналізу, гіпоксен та мексидол зменшують кількість ерозій та геморагій, загальну площину та глибину уражень СО, знижують вираженість гістологічних змін в СОШ [78, 79].

Таким чином, узагальнюючи наведені дані, можна зробити висновок, що існуючі шляхи послаблення гастротоксичності НПЗЗ (зміна тактики застосування, комбінація з гастропротекторними агентами – аналогами ПГ, H_2 -блокаторами рецепторів гістаміну, ІПП, ЛЗ з антигіпоксичною та антиоксидантною активністю) спрямовані лише на окремі патогенетичні ланки розвитку НПЗЗ-гастропатій.

На думку багатьох дослідників [13, 14, 109] з метою послаблення побічної дії НПЗЗ головним є саме пошук шляхів підвищення безпечності препаратів цієї групи ЛЗ.

1.3 Невирішені питання та умови оптимізації підходів до зниження ульцерогенної дії НПЗЗ

Зважаючи на багатогранність патогенезу НПЗЗ-гастропатій та спираючись точку зору інших дослідників ми вважаємо доцільним застосування з метою послаблення побічних ефектів препаратів з політропними фармакологічними ефектами, зокрема вінборону (ВБ).

ВБ являє собою ресинтезований за новою технологією фахівцями Публічного акціонерного товариства «Науково-виробничий центр “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”» (м. Київ, Україна) фенікаберан (лат. *Fenicaberane*), який у свій час був створений

вінницькими фармакологами під керівництвом проф. Столярчука О.О. сумісно з групою хіміків-синтетиків під керівництвом проф. Гриньова О.М. (*Всесоюзний науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут ім. С. Орджонікідзе, м. Москва, СРСР*). Обидва препарати мають однакову хімічну структуру: 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид (рис. 1).

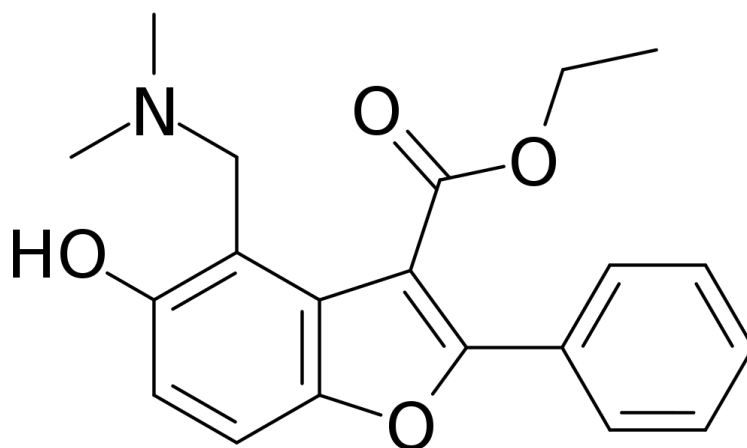


Рис. 1 Структурна формула вінборону (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид)

На кафедрі фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова під керівництвом проф. Степанюка Г.І. було проведене всебічне вивчення фармакологічних властивостей та безпеки нового вітчизняного препарату. При цьому було встановлено, що за показниками специфічної активності та гострої токсичності ВБ практично не відрізняється від фенікаберану, що вказує на ідентичність обох препаратів. ВБ є низькотоксичним препаратом – його ЛД₅₀ для щурів при пероральному введенні в організм становить 800 мг/кг, при внутрішньом'язовому (в/м) – 180 мг/кг.

ВБ притаманний комплекс цінних фармакологічних властивостей: спазмолітична, протизапальна, знеболююча (місцева та центральна), протиішемічна, антиоксидантна, антиагрегантна, імуномоделююча, протимікробна, токолітична, кардіопротекторна, церебропротекторна, стимулюючий вплив на мікроциркуляцію [37, 91, 92, 93, 98]. При одночасному застосуванні ВБ здатен посилювати дію спазмолітиків, антиангінальних, гіпотензивних та антиагрегантних препаратів.

В експериментах на кролях доведено, що ВБ сприяє зниженню внутрішньоочного тиску при тимчасовій експериментальній офтальмогіпертензії. У наркотизованих собак ВБ, на відміну від еуфіліну, покращує гемодинаміку ока в умовах його експериментальної

ішемії: підвищуються швидкість кровотоку у бік її нормалізації, знижується периферичний опір, збільшується перфузія та покращується мікроциркуляція без ознак виникнення «ефекту обкрадання». ВБ ослаблює розвиток периваскулярного та міжклітинного набряку, зменшує пошкоджуючий вплив ішемії на клітинні структури сітківки та зоровий нерв. Лікування ВБ експериментальної тотальної ішемії-реперфузії ока у щурів забезпечує захист від впливу ішемії та реперфузії усіх досліджуваних структур сітківки. Профілактичне застосування ВБ в умовах тотальної одночасової ішемії ока проявляється антиапоптозною та антинекротичною дією [114].

Доведеною є доцільність використання ВБ для попередження передчасних пологів та невиношування вагітності за рахунок його токолітичної дії. Так внутрішньовенне введення ВБ вагітним щурам в сумарних дозі відповідно 18 мг/кг на окситоциновій та естрадіоловій моделях невиношування, сприяло подовженню строків гестації без ознак переношування потомства, запобігав мертвонароджуваності. За вказаними показниками ВБ співставлявся з препаратом порівняння но-шпою. При цьому ВБ сприяв покращенню матково-плацентарного кровотоку у вагітній матці. Механізм токолітичної дії ВБ є ендометрій-залежним, і, в певній мірі, пов'язаний зі спроможністю препарату активізувати NO-залежні механізми релаксації м'язів. Водночас токолітичний ефект ВБ пов'язаний з кальцій-залежними механізмами релаксації. При цьому препарат не впливає на повільні енергозалежні кальцієві канали, активує внутрішньоклітинні енергетичні системи [35].

Встановлено, що ВБ (5 мг/кг, в/м) подібно до мілдронату (50 мг/кг, в/м), чинить виразну лікувальну дію на щурів з експериментальною алкогальною кардіоміопатією (АКМП). Це проявляється позитивною динамікою змін на електрокардіограмі, підвищенням толерантності до фізичного навантаження, відновленням електричної стабільності міокарду, позитивною динамікою морфологічної картини та ультраструктури ушкодженого серцевого м'яза. Кардіопротекторна дія ВБ при експериментальній АКМП реалізується, в першу чергу, за рахунок нормалізації біоенергетичних процесів в ушкодженому серцевому м'язі. Водночас, ВБ проявляє мембраностабілізуючі та цитопротекторні властивості, на що вказує відновлення на фоні дії ВБ оксидантно-антиоксидантного гомеостазу та іонного балансу в міокарді щурів з АКМП, а також нормалізація в крові рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ). Важливу роль в лікувальному ефекті ВБ при експериментальній АКМП

відіграють і інші властивості, притаманні препарату, зокрема, стимулюючий вплив на трофіку та мікрогемодинаміку (за рахунок антиагрегантної дії), спроможність підсилювати репаративні процеси, наявність протигіпоксичної дії. Важливо відзначити, що за величиною кардіопротекторної дії при експериментальній АКМП досліджуваний препарат співставляється з мілдронатом, а за ступенем знеболюючого ефекту при даному патологічному стані переважає референс-препарат [98].

На моделях гострого порушення мозкового кровотоку (двобічна перев'язка сонних артерій) у ненаркотизованих дорослих та старих щурів встановлено, що ВБ (1 та 3 мг/кг) притаманна церебропротекторна дія. 14-денне лікування щурів з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК – одностороння оклюзія загальної сонної артерії) ВБ (3 мг/кг), так само як і пірацетамом (200 мг/кг), послаблювало прояви енергодефіциту, нормалізувало показники окислотно-антиоксидантної рівноваги ішемізованої ділянки мозку. Зазначені зміни метаболічних процесів корелювали із позитивною динамікою морфологічної картини, що проявлялась зменшенням ознак дистрофічних та деструктивних процесів в ішемізованій півкулі головного мозку. Доведено наявність у ВБ антиамнестичних властивостей при ішемії головного мозку та на моделях експериментальних амнезій. Встановлено, що механізм церебропротекторної дії ВБ пов'язаний з його здатністю стимулювати церебральну гемодинаміку, нормалізувати метаболічні процеси в ішемізованому мозку, здатністю частково блокувати N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецептори та покращувати реологічні властивості крові [94].

ВБ, подібно до пентоксифіліну, справляє виразну протигіпоксичну дію на щурів та мишей в умовах гострих гіпоксичних синдромів. Це проявляється подовженням життя тварин, зниженням показника летальності та покращанням клінічної картини протікання гіпоксичних синдромів. Профілактичне одноразове введення ВБ білим мишам та щурам в оптимальних дозах (8 та 16 мг/кг, внутрішньоочеревинно (в/о)) на моделях гіпоксії замкнутого простору та гострої гіпобаричної гіпоксії підвищувало тривалість життя тварин на 58,0 % та 104,0 % відповідно ($p < 0,05$). За показником антигіпоксичної активності (ED_{50}) при гіпоксії замкнутого простору ВБ майже в 17 разів перевершує пентоксифілін. В умовах хронічної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією профілактична дія ВБ проявляється підвищенням толерантності до фізичного навантаження, відновленням електричної стабільності

міокарду; послаблюються розлади кровообігу, дистрофічні, проліферативні та склеротичні процеси в легенях, серці, печінці, нирках та наднирниках щурів. При цьому за рівнем профілактичної ефективності ВБ переважав пентоксифілін [43, 44].

Протигіпоксична дія ВБ реалізується за рахунок нормалізації біоенергетичних процесів та відновлення показників антиоксидантної системи. Водночас, протигіпоксична дія ВБ пов'язана з наявністю судиннорозширюючого ефекту. Вазоділататорна дія ВБ проявляється також зростанням редукованого мозкового кровотоку в умовах тромбоемболії. При цьому ВБ активує метаболічні процеси в головному мозку. Сукупність вказаних фармакологічних властивостей ВБ ймовірно забезпечує достатньо високу антигіпоксичну дію ВБ [43, 44].

Доведено, що ВБ значно покращує морфологічний перебіг пневмонії, зменшує альтеративні зміни в структурних елементах легень, нирок, печінки. Препарат профілактує розвиток феномену «сурфактанторей» та пневмосклеротичних змін в легенях. Під впливом ВБ зменшується імунодепресивна дія антибіотиків. Препарат стимулює легеневий органний імунітет [60].

Високий ступінь ранозагоюючого ефекту 2,0 % ВБ-мазі виявлено на моделях площинних, різаних як асептичних, так і інфікованих, та опікових ран шкіри у щурів. За величиною регенераторної дії досліджувана мазь не поступалась солкосериловій, офлокаїновій та 10,0 % метилурацилової мазям, перевершуючи референс-препарати за показниками повноцінного загоювання (репаративна активність ВБ-мазі на 7 добу експерименту перевершує 10,0 % метилурацилову та солкосериліву мазі відповідно на 119,4 % та 41,8 %, а на моделі інфікованих різаних ран – відповідно в 3,4 та 2 рази; за терміном повного закриття раневого дефекту на моделі дермотомних та опікових ран ВБ-мазь в 1,5-2 рази перевершує дію солкосерилової, офлокаїнової та 10,0 % метилурацилової мазей. Регенераторна дія 2,0 % ВБ-мазі при експериментальних ранах реалізується, в першу чергу, шляхом активації мікроциркуляторних процесів в зоні ушкодження (за рахунок підвищення біотрансформації реактивних форм азоту) наявністю антиексудативної дії, антицитолітичного ефекту, захисним впливом на білковий метаболізм та антиоксидантного захисту. Важливу роль в лікувальному ефекті 2,0 % ВБ-мазі при експериментальних ранах відіграють стимулюючий вплив на проліферативну активність клітин епідермісу та дерми, спроможність підсилювати ангиогенез, нормалізувати функціональні стани нирок та печінки. В хронічному

експерименті (90 діб) у вивчаємої мазі не виявлено ознак токсичної та місцевоподразнюючої дії [38].

В експериментах на щурах доведено, що під впливом ВБ рубцювання «ацетатних» виразок шлунка та ДПК, на відміну від ранітидину, завершується шляхом реституції СО без ознак запальної реакції в кінці лікування. При цьому ВБ викликає знеболюючий ефект. В умовах експериментальної індометацинової гастропатії у щурів ВБ послаблює прояви ульцерогенної дії НПЗП, співставляючись з ранітидином та омепразолом за величиною зазначеного ефекту. Противиразкова дія ВБ чітко проявилась в клінічних умовах. Включення ВБ (40 мг тричі на добу) в комплексну (ранітидин+де-нол+амоксицилін+метронідазол) терапію амбулаторних хворих на виразкову хворобу ДПК сприяло посиленню ступеню лікувального ефекту, що проявлялось, в першу чергу, більш інтенсивним послабленням больового та диспепсичного синдромів. Разом з цим на фоні ВБ прискорювались зворотній розвиток запальної реакції, рубцювання виразок та підвищувалась якість загоювання виразкового дефекту: в кінці курсу лікування в СОШ та ДПК відповідно у 47,0 % та 43,0 % пацієнтів не виявлялись ознаки запальної реакції та на 42,0 % збільшилась кількість хворих, у яких виразка зарубцювалась у вигляді «білого» рубця [95, 96, 97].

Наказом МОЗ України від 01.09.2014 р. № 665 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів» ВБ дозолений до застосування в клініці як спазмолітик з місцевоанастезуючим ефектом при дисфункції жовчного міхура та сфінктера Одді (гіпокінетичній та гіпертонічній типи), холециститах, жовчнокам'яній хворобі, синдромі подразненого кишечника, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки з болями спастичного характеру, у складі комплексного лікування порушень мозкового кровообігу, а також при хронічній вінцевій недостатності, яка протікає з нападами стенокардії. Препарат можна призначати також хворим із порушенням функціонального стану печінки, оскільки йому притаманна гепатопротекторна дія [74, 87].

Серед існуючих НПЗЗ для дослідження нами було обрано похідне пропіонової кислоти – ІБП. У 1958 р. британський фармаколог Adams S. та хімік Nicholson J. почали вивчення властивостей 2-(4-ізобутилфеніл) пропіонової кислоти (рис. 2), яка 12 січня 1962 р. була запатентована як лікарський препарат під назвою «Бруфен» – прототип сучасного ІБП [136].

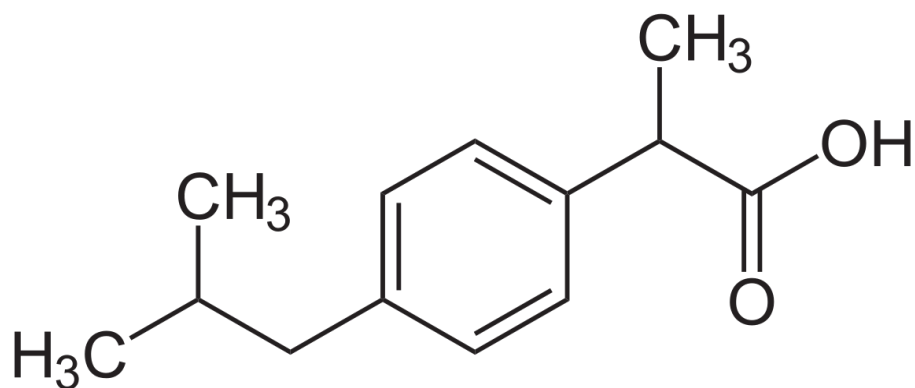


Рис. 2 Структурна формула ібупрофену ((*RS*)-2-(4-ізобутилфеніл) пропіонова кислота)

У 2006 р. його було дозволено призначати дітям від 6 років. Сьогодні ІБП застосовують у дітей старше 6 міс. як безрецептурний засіб, та у віці з 3 міс. – за рекомендацією лікаря, що говорить про найменшу токсичність препарату та мінімальну кількість побічних реакцій [137, 138]. Проте, при тривалому застосуванні (понад 7–14 днів) навіть ІБП в низьких дозах (800 мг/добу) може призвести до ураження ШКТ, що обумовлено системним пригніченням синтезу ПГ [53, 55].

РОЗДІЛ 2

ПРОТИЗАПАЛЬНА ТА ЗНЕБОЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ ІБУПРОФЕНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ВІНБОРОНОМ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ

2.1 Оцінка протизапального ефекту ібупрофену на тлі застосування вінборону

Відомо, що НПЗЗ володіють протизапальною дією широкого спектру – вони здатні зменшувати прояв запальної реакції будь-якої етіології, локалізації та будь-якого характеру протікання, пригнічуючи як процеси ексудації при гострому запаленні, так і проліферативну активність фібробластів при хронічному запаленні [55, 104, 105]. Розвиток запального процесу обумовлюється медіаторами, вільними радикалами та пероксидами, місцевою гіпоксією, ацидозом та підвищенням осмотичного і онкотичного тиску у вогнищі патологічного процесу. Вивільнення АК з фосфоліпідів клітинних мембран та її подальше перетворення за ЦОГ чи ЛОГ-опосередкованим шляхом виступає основним компонентом патогенезу запалення. Саме здатність порушувати каскад АК шляхом інгібування ферменту ЦОГ обумовлює протизапальну дію всіх НПЗЗ [47, 50, 57].

Дослідження проведено на 42 статевозрілих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 180–220 г., які утримувались у віварії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова в умовах природної зміни дня і ночі, на стандартному водно-харчовому раціоні (їжа та вода *ad libitum*). Тварини отримували стандартне харчування у вигляді збалансованого гранульованого корму за встановленими нормами [59].

Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами проводили в атестованій Головною організацією метрологічної служби Міністерства охорони здоров'я України лабораторії кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (Свідоцтво про атестацію № 023/13 від 5 березня 2013 р.) з урахуванням вимог належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice), відображених в настанові «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженої Законом України наказом МОЗ України № 95 від 16 лютого 2009 р. і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [59].

Піддослідні тварини були розділені на 6 групи:

Група I – інтактні щури (n=7);

Група II – контрольна група – щури зі змодельованим ад'ювантним артритом (AA) без лікування (n=7);

Група III – щури з AA (n=7), ліковані ІБП (73 мг/кг, внутрішньошлунково (в/шл));

Група IV – щури з AA (n=7), ліковані ІБП (218 мг/кг, внутрішньошлунково (в/шл));

Група V – щури з AA (n=7) ліковані ІБП в/шл (73 мг/кг) в комбінації з ВБ (11 мг/кг, в/шл);

Група VI – щури з AA (n=7) ліковані ІБП в/шл (218 мг/кг) в комбінації з ВБ (11 мг/кг, в/шл).

Для відтворення умов введення щурам ІБП, відповідних його клінічному застосуванню, нами було обрано модель експериментального РА – AA у щурів, який має всі морфофункціональні ознаки РА та супроводжується типовою реакцією, основною ланкою якої є Т-клітинний імунітет [99, 115]. AA моделювали шляхом субплантарного введення повного ад'юванту Фрейнда (ПАФ; *Thermo scientific, США*; склад: 1 частина ланоліну, 2 частини вазелінової

олії та полісахариди вбитої нагріванням *Mycobacterium tuberculosis* (5 мг/мл) в задню праву лапку з розрахунку 0,1 мл на щура [99]. День введення ад'юванту вважали як «0» день експерименту. Максимальний прояв місцевої запальної реакції, яка супроводжувалась значним збільшенням об'єму кінцівки визначався на 12–14 добу [99], далі активність запального процесу поступово зменшувалась.

Лікування АА проводилось з 14 по 28 день, шляхом в/шл введення досліджуваних препаратів. Початок введення лікарських засобів відповідав максимальній запальній реакції [57]. ІБП (ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна), вводили в/шл у вигляді суспензії на 3,0 % крохмальному слизу двічі на добу. ВБ (ПАТ «НВЦ "Борщагівський ХФЗ"», Україна), розчинений у воді *pro injectionibus* (ПАТ "Галичфарм", Україна), вводився в/шл за 60 хв. до введення ІБП.

Різниця цільової концентрації речовин в крові ссавців, яка залежить від інтенсивності їх надходження та елімінації, обумовлює видові відмінності в дозах ЛЗ для досягнення еквівалентних ефектів. Тому для екстраполяції середньотерапевтичних доз для людини на ізоелективні дози для щурів нами здійснено перерахунок за методом Риболовлева Ю.Р. та співав. (1979 р.) із використанням константи видової витривалості (R), яка обчислюється окремо для кожного виду за

формулою: $R = \sqrt{Q \times V / Kc}$,

де Q – основний обмін, ккал/кг×год;

V – об'єм серцевої діяльності, л/кг×год;

Kc =(маса мозку, г/ маса тіла, кг) – коефіцієнт церебрації [84].

Показник $\sqrt{Q \times V}$ характеризує витривалість організму до дії хімічної речовини, а коефіцієнт церебрації (Kc) дозволяє врахувати можливі зміни у функціонуванні регуляторних механізмів нервової системи в підтримці гомеостазу.

Так для щурів $R = \sqrt{(4,8 \text{ ккал/кг} \cdot \text{год} \times 23,0 \text{ л} \cdot \text{кг/год}) / (1,68 \text{ г} / 0,2 \text{ кг})} = 3,62$;

для людини $R = \sqrt{(1,02 \text{ ккал/кг} \cdot \text{год} \times 6,4 \text{ л} \cdot \text{кг/год}) / (1400 \text{ г} / 70,0 \text{ кг})} = 0,57$ [84].

Згідно методики, доза для щурів (D_2) вираховується згідно пропорції: $D_1/R_1 = D_2/R_2$, де D_1 – доза для людини, мг/кг маси тіла;

D_2 – доза для щура, мг/кг маси тіла;

R_1 – константа видової витривалості для людини;

R_2 – константа видової витривалості для щура.

Відповідно D_2 (мг/кг) = $(D_1(\text{мг/кг}) \times R_2) / R_1 = D_1(\text{мг/кг}) \times 6,35$.

Так доза ІБП (ЗАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"», Україна) для людини 2400 мг (0,8 г по 3 р/д), яка володіє достатньою протизапальною активністю і рекомендована для лікування РА [56, 84], при перерахунку відповідає ізоефективній дозі для щурів **218 мг/кг**: $((2400 \text{ мг} / 70 \text{ кг}) \times 3,62) / 0,57 = 218 \text{ мг/кг}$.

Доза ІБП для людини 800 мг, яка є оптимальною для досягнення анальгетичного ефекту [56, 84], відповідає дозі **73 мг/кг** для щурів: $((800 \text{ мг} / 70 \text{ кг}) \times 3,62) / 0,57 = 73 \text{ мг/кг}$.

Доза ВБ (ПАТ «НВЦ "Борщагівський ХФЗ"», Україна) для людини 120 мг (0,04 г по 3 р/д), яка рекомендована до застосування в лікуванні хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки відповідає дозі для щурів **11 мг/кг** [84, 95, 96]: $((120 \text{ мг} / 70 \text{ кг}) \times 3,62) / 0,57 = 11 \text{ мг/кг}$.

Розвиток запальної реакції оцінювали за динамікою товщини лапки, яку вимірювали за допомогою механічного онкометра за Захаревським О.С. (рис. 3) [48]. Дослідження проводили до введення ПАФ, на 14 та 28 дні експерименту. ІБП вводили в дозі 218 мг/кг.

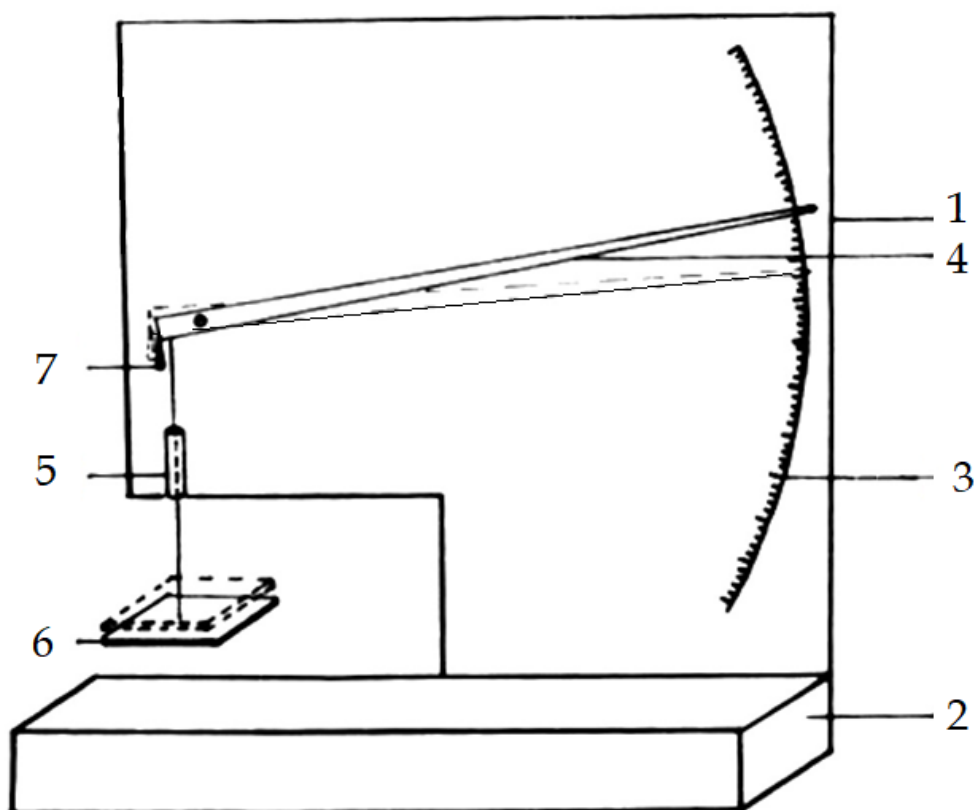


Рис 3. Прилад для вимірювання діаметру кінцівки мілких тварин (схема)

Примітки: 1 - приладовий щит; 2 - основа; 3 - вимірювальна шкала; 4 - стрілка з відношенням плечей 1/10; 5 - трубка, яка попереджає зміщення контактної площадки; 6 - контактна площадка; 7 - противага.

Методи статистичної обробки результатів

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2013» (*Microsoft Corporation, США*). Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро-Вілка (*Shapiro-Wilk test, $n < 50$*). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (*Levene's test*). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників за різних умов експерименту проводили статистичний аналіз з використанням параметричних або непараметричних критеріїв.

При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Ст'юдента. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна-Уїтні (*Mann-Whitney*).

Кількісні показники в декількох (≥ 3) групах порівнювали шляхом однофакторного дисперсійного аналізу (*Analysis of variance – ANOVA*) у разі нормального розподілу величин та аналізу Краскела-Уолліса (*Kruskal-Wallis test*) у разі ненормального розподілу величин. Співставлення показників однієї групи при повторюваних вимірюваннях за різних умов експерименту проводили за непараметричним T-критерієм Вілкоксона (*Wilcoxon T test*). Відмінності частотних величин оцінювали за значенням χ^2 (*Chi – square*) – критерію узгодження Пірсона з поправкою Йетса (*Yates' continuity correction*) на безперервність та точного критерію Фішера (*Fisher's exact test*). Вірогідність відмінностей між відсотковими частками якісних параметрів в альтернативній формі визначали за значенням F-критерію кутового перетворення Фішера (*F-test*). Отримані значення порівнювали з критичними значеннями при рівні вірогідності вище 95,0 % ($p < 0,05$) та вище 99,0 % ($p < 0,01$).

Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або M (95 % ДІ: 5 % – 95 %), де 95 % ДІ: – 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ). При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді $Me [LQ; UQ]$, де Me – медіана, $[LQ; UQ]$ – верхня межа нижнього квантиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього квантиля (upper quartile – UQ). [33, 99].

Проведене дослідження показало (табл. 1), що введення ПАФ тваринам контрольної групи призвело до розвитку виразної запальної реакції, на що вказувало зростання товщини лапки на $69,6 \pm 4,5$ % (95 % ДІ: 60,7-78,4 %) на 14 добу експерименту відносно початкового показника ($4,2 \pm 0,09$ мм (95 % ДІ: 4,1-4,4 мм)). На 28 день в контрольній групі відмічалось незначне зменшення запальної реакції на $6,0 \pm 4,0$ % (95 % ДІ: 1,8-13,9 %) відносно 14 дня експерименту [32].

В III групі (АА, лікований ІБП) про розвиток запальної реакції свідчило статистично вірогідне збільшення на 14 добу товщини ушкодженої кінцівки на $73,3 \pm 4,9$ % (95 % ДІ: 63,7-82,9 %) відносно початкового показника ($4,7 \pm 0,15$ мм (95 % ДІ: 4,4-5,0 мм)). Однак, на 28 добу експерименту введення ІБП тваринам даної групи призвело до значного зменшення запальної реакції в ушкодженій кінцівці на $29,6 \pm 1,1$ % (95 % ДІ: 27,5-31,7 %) відносно 14 дня експерименту ($8,1 \pm 0,07$ мм (95 % ДІ: 8,0-8,3 мм)).

Крім того, про виразну протизапальну активність ІБП свідчило статистично вірогідне зменшення запальної реакції в ушкодженій кінцівці порівняно з контрольною групою (на $22,0 \pm 3,4$ % (95 % ДІ: 15,2-28,7 %) у ті ж терміни лікування (28 день). Це вказує на виразну протизапальну активність вказаного нестероїдного антифлогістика, що співставляється з літературними даними [71, 100].

Лікування АА комбінацією ІБП з ВБ призвело до ще більш виразної протизапальної дії обох препаратів. Про це свідчила більш виразна динаміка протизапальної дії ІБП в комбінації з ВБ в ушкодженій кінцівці на 28 добу лікування порівняно з 14 днем, а саме, відмічалось зменшення товщини ушкодженої кінцівки на $35,6 \pm 2,5$ % (95 % ДІ: 30,8-40,5 %). Крім того, нами було встановлено, що товщина лапки у щурів досліджуваної групи статистично вірогідно зменшилась на 6,3 % відносно монотерапії ІБП та відносно контрольної групи на 29,7 % в той самий термін лікування (28 день). Це свідчить про високу протизапальну активність ВБ та показує доцільність включення його до складу комплексної терапії ІБП в лікуванні хронічних дегенеративних захворювань сполучної тканини з метою потенціювання протизапальної активності обох препаратів.

Таблиця 1

Вплив ібупрофену та його комбінації з вінбороном на величину набряку задньої кінцівки у щурів, зумовленого введенням повного ад'юванта Фрейнда ($M \pm m$ (95 % ДІ), $n=28$)

№ групи	Умови досліджу	n	1 день експерименту		14 день експерименту		28 день експерименту		
			Товщина кінцівки, мм	% відносно 1 дня	Товщина кінцівки, мм	% відносно 1 дня	Товщина кінцівки, мм	% відносно 1 дня	% відносно 14 дня
I	Інтактні щури	7	4,2±0,09 (4,1-4,1)	+5,7±1,0 (3,8-7,6)	4,5±0,11 (4,3-4,7)	+5,7±1,0 (3,8-7,6)	4,6±0,12◆ (4,4-4,9)	+9,8±1,8 (6,3-13,3)	+3,8±0,9 (2,0-5,6)
II	AA без лікування (контроль)	7	5,2±0,26● (4,7-5,7)	+69,6±4,5 (60,7-78,4)	8,7±0,28◆◆ (8,2-9,3)	+69,6±4,5 (60,7-78,4)	8,2±0,38◆◆ (7,4-8,9)	+59,6±8,6 (42,8-76,3)	-6,0±4,0 (-13,9-(+1,8)
III	AA +ІБП (218 мг/кг)	7	4,7±0,15● (4,4-5,0)	+73,3±4,9 (63,7-82,9)	8,1±0,07◆◆ (8,0-8,3)	+73,3±4,9 (63,7-82,9)	5,7±0,07●◆◆ (5,6-5,9)	+22,0±3,4 (15,2-28,7)	-29,6±1,1 (-27,5-31,7)
IV	AA +ІБП (218 мг/кг) +ВБ (11мг/кг)	7	4,6±0,23 (5,1-5,0)	+76,5±7,5 61,7-91,2	8,0±0,18●◆◆ (7,6-8,3)	+76,5±7,5 61,7-91,2	5,1±0,12 ●◆◆◆ (4,9-5,3)	+12,9±4,1 (4,9-20,9)	-35,6±2,5 (-30,8-40,5)

Примітки:

- - $p < 0,05$ відносно інтактних тварин;
- ◆ - $p < 0,05$ відносно тварин контрольної групи;
- ▲ - $p < 0,05$ відносно групи монотерапії ІБП;
- ◆ - $p < 0,05$ відносно початкового показника.

2.2 Вплив вінборону на знеболюючу активність ібупрофену

Біль є незмінним супутником більшості захворювань та часто головною причиною звернення за медичною допомогою. Саме больовий синдром є головною причиною зниження якості життя пацієнта при ряді захворювань та може домінувати у їх клінічній картині – бути провідним, а іноді і єдиним симптомом захворювання [32, 49, 131, 143].

Механізм болю складний і гетерогенний. Порушення охоплює механо- і хеморецептори. Викид медіаторів запалення може викликати тривалу імпульсацію з розвитком сенситизації ноцицептивних нейронів і формуванням гіпералгезії пошкодженої тканини. Сенсорний імпульс, що виникає, по периферичних нервових закінченнях надходить в спинний мозок, на рівні якого можуть формуватись відповідні больові (захисні) рефлекси. Далі висхідний ноцицептивний потік досягає підкірки. На рівні гіпоталамусу і лімбічної субстанції відбувається формування емоційних і поведінкових реакцій, вегетативних і ендокринних зрушень, що супроводжують біль. Остаточний аналіз поступаючої ноцицептивної інформації здійснюється корою головного мозку [32, 127].

В лікування як гострих, так і хронічних больових синдромів різного генезу беззаперечними лідерами впродовж тривалого часу є НПЗЗ та ненаркотичні анальгетики з огляду на свою доступність та високу ефективність [131]. Слід зазначити, що при болях запальної етіології найактивніші НПЗЗ не поступаються за ефективністю опіоїдним (наркотичним) анальгетикам [32, 49].

Дослідження чутливості на спинальному рівні

Аналгетичну активність оцінювали за значенням порогу больової чутливості (ПБЧ). Больову реакцію викликали шляхом електроімпульсного подразнення слизової оболонки прямої кишки від лабораторного електроімпульсного стимулятора «ЕСЛ-1» який генерував імпульси з частотою 100 Гц, тривалістю 5 мсек і затримкою 5 мсек. За ПБЧ приймали таку напругу електричного струму, яка викликала ноцицептивну реакцію у щурів, яку визначали по вокалізації [20, 99, 112].

Дослідження аналгетичної дії ІБП та ВБ за динамікою ПБЧ показало (табл. 2), що введення ПАФ тваринам контрольної групи призвело до статистично вірогідного зменшення ПБЧ на 14 добу експерименту на $18,5 \pm 2,8$ (95 % ДІ: 13,1-23,9 %), а на 28 добу – на $23,8 \pm 3,0$ (95 % ДІ: 18,0-29,6 %) відносно початкового показника ($6,2 \pm 0,38$ В; 95 % ДІ: 5,4-6,9 В).

Подібна картина на 14 добу експерименту відмічалась в III групі тварин (АА, лікований ІБП), де показник ПБЧ статистично вірогідно зменшився відносно початкової величини на $16,0 \pm 4,2$ % (95 % ДІ: 7,8-24,2 %) Однак, лікування тварин III групи, починаючи з 14 доби ІБП призвело до статистично вірогідного збільшення ПБЧ на 28 добу експерименту на $18,3 \pm 4,9$ % (95 % ДІ: 8,7-27,8 %), відносно початкового рівня ($6,0 \pm 0,59$ В (95 % ДІ: 4,8-7,1 В)) та становив відповідно $6,9 \pm 0,47$ (95 % ДІ: 6,0-7,8 В). Отримані результати відповідають літературним даним про виразну аналгетичну активність ІБП в лікуванні хронічних дегенеративних захворювань сполучної тканини [23, 50, 100].

**Вплив ібупрофену та його комбінації з вінбороном
на величину порогу больової чутливості у щурів з ад'ювантним артритом (M ± m (95 % ДІ), n=28)**

№ групи	Умови дослідження	n	1 день експерименту		14 день експерименту		28 день експерименту		
			ПБЧ, В	% відносно 1 дня	ПБЧ, В	% відносно 1 дня	ПБЧ, В	% відносно 1 дня	% відносно 14 дня
I	Інтактні щури	7	5,6±0,39 (4,8-6,4)	-0,7±2,3 -(5,2-(+2,3))	5,6±0,37 (4,9-6,3)	-0,7±2,3 -(5,2-(+2,3))	5,6±0,46 (4,7-6,5)	-0,7±1,9 -(4,5-(+3,1))	-1,2±2,4 -(5,9-(+3,6))
II	АА без лікування (контроль)	7	6,2±0,38 (5,4-6,9)	-18,5±2,8 -(13,1-23,9)	5,0±0,34▲ (4,4-5,7)	-18,5±2,8 -(13,1-23,9)	4,6±0,18▲ (4,3-5,0)	-23,8±3,0 -(18,0-29,6)	-6,4±3,0 -(0,5-12,2)
III	АА +ІБП (218 мг/кг)	7	6,0±0,59 (4,8-7,1)	-16,0±4,2 -(7,8-24,2)	5,1±0,63▲ (3,9-6,3)	-16,0±4,2 -(7,8-24,2)	6,9±0,47■▲ (6,0-7,8)	+18,3±4,9 +(8,7-27,8)	+43,2±10,2 +(23,2-63,2)
IV	АА +ІБП (218 мг/кг) +ВБ (11мг/кг)	7	5,5±0,58 (4,4-6,7)	-79,6±3,4 -(73,0-86,2)	4,3±0,34●▲ (3,6-5,0)	-79,6±3,4 -(73,0-86,2)	7,7±0,77●■▲ (6,2-9,2)	+40,6±5,5 (29,8-51,4)	+77,7±7,3 (63,4-92,0)

Примітки:

- – p < 0,05 відносно інтактних тварин;
- – p < 0,05 відносно тварин контрольної групи;
- ▲ – p < 0,05 відносно групи монотерапії ІБП;
- ▶ – p < 0,05 відносно початкового показника.

Однак, найбільш виразні зміни ПБЧ відмічались в групі тварин, лікованих комбінацією ІБП з ВБ починаючи з 14 доби експерименту. Так, нами встановлено, що на 28 добу експерименту зростання ПБЧ в досліджуваній групі статистично вірогідно перевищувало на 22,3 % аналогічні показники при монотерапії ІБП ($40,6 \pm 5,5$ % (95 % ДІ: 29,8-51,4 %)) і становило відповідно $7,7 \pm 0,77$ В (95 % ДІ: 6,2-9,2 В). Це говорить про здатність ВБ потенціювати аналгетичний ефект ІБП за рахунок наявності у нього протизапальної, знеболюючої та спазмолітичної активності [93, 98].

Дослідження чутливості на супраспинальному рівні

Досліджували на моделі гострого термічного болю, який моделювали в загальноприйнятому поведінковому тесті ноцицепції «Гаряча пластинка» (Hot plate). Латентний період больової реакції (ЛПБР) визначали на початку («0» день), на 7, 14, 21 та 28 добу експерименту [99]. У якості термічного подразника використовували закріплений металевий хірургічний лоток (Surgiwel, розміром $300 \times 220 \times 30$ мм), який знаходився на водяній бані з постійною температурою $55,0 \pm 0,6$ °С, яка підтримувалась за допомогою нагрівального елемента з термостатом [128]. Температура металевієї пластинки контролювалась за допомогою пірометра «Німбус-420».

В якості показника больового подразнення реєстрували ЛПБР – мінімальний час (в секундах) від моменту розміщення щура на гарячій пластинці до моменту першої рухової реакції больового рефлексу (відсмикування лап, облизування подушечок передніх або задніх лап, підстрибування, вокалізація), як прояву поведінкової відповіді на ноцицептивну стимуляцію [128]. При цьому інші поведінкові реакції (пасивне/активне обнюхування, стійки, грумінг, постукування лапами, чистка тіла, завмирання) ігнорувались. Для запобігання термічних уражень під час експерименту час експозиції тварин в тесті «Гаряча пластинка» не перевищував 60 с.

Аналгетичну активність оцінювали на 21 та 28 дні експерименту по зміні ЛПБР в порівнянні з вихідними (фоновими) показниками:

$$\text{Аналгетична активність} = \left(\frac{\text{ЛПБР}_{\text{кінцевий}} - \text{ЛПБР}_{\text{фон}}}{\text{ЛПБР}_{\text{фон}}} \right) \times 100\%$$

Враховуючи той факт, що у гризунів больовий поріг протягом доби варіює, експерименти проводили в один й той самий час світової половини доби (з 9 до 12 годин) [106].

В проведених нами експериментальних дослідженнях в тесті «Гаряча пластинка» (табл. 3) доведено, що на 14 добу експерименту розвиток АА у нелікованих щурів супроводжувався статистично вірогідним зменшенням тривалості ЛПБР на $46,0 \pm 1,0$ % (95 % ДІ: 44,1-47,9 %) та становив $7,4 \pm 0,21$ с (95 % ДІ: 7,0-7,8 с). Це відповідає літературним даним про зниження порогу больової чутливості, а відповідно і зростанню латентного періоду формування захисного рефлексу у відповідь на подразник при розвитку системних запальних захворювань [99].

Досліджуючи супраспинальний компонент антиноцицептивної активності ІБП, нами було встановлено, що на 21 добу експерименту ЛПБР статистично вірогідно збільшився відносно початкових показників на $9,7 \pm 1,4$ % (95 % ДІ: 6,9-12,4 %) при застосуванні ІБП в дозі 73 мг/кг та на $15,3 \pm 1,4$ % (95 % ДІ: 12,6-18,1 %) при застосуванні ІБП в дозі 218 мг/кг (див. табл. 3, рис. 4) та становив відповідно $11,8 \pm 0,75$ с. (95 % ДІ: 10,4-13,3 с). та $14,6 \pm 0,78$ с. (95 % ДІ: 13,1-16,2 с). На 28 добу експерименту анальгетична активність монотерапії АА ІБП в дозі 218 мг/кг становила $19,4 \pm 1,2$ % (95 % ДІ: 17,0-21,9 %) [25].

ЛПБР групи щурів з АА, які отримували ВБ в дозі 11 мг/кг, на 28 добу експерименту статистично вірогідно зріс на $10,9 \pm 2,0$ (95 % ДІ: 7,0-14,8 %) відносно початкових показників та становив $12,7 \pm 0,76$ с (95 % ДІ: 11,2-14,2 с).

Анальгетична активність при комбінованому застосуванні ІБП в дозі 73 мг/кг та ВБ на 28 добу експерименту становила $+31,4 \pm 1,1$ % (95 % ДІ: 29,3-33,5 %). При комбінованому застосуванні ІБП в дозі 218 мг/кг та ВБ анальгетична активність ($+39,8 \pm 2,0$ % (95 % ДІ: 35,8-43,8 %)) статистично вірогідно перевищувала аналогічні показники при монотерапії ІБП ($+19,4 \pm 1,2$ % (95 % ДІ: 17,0-21,9 %)) на 20,4 %. Це слугує підтвердженням спрогнозованої за даними PASS-аналізу полікомпонентності анальгетичної активності ВБ, яка слугує розширенню спектру біохімічних механізмів реалізації антиноцицептивної активності при комбінованому застосуванні ІБП з ВБ та, відповідно, збільшенню знеболюючої активності при АА у щурів [25].

Вплив ібупрофену та його комбінації з вінборном на латентний період больової реакції (секунди)
у щурів з ад'ювантним артритом в тесті «Гаряча пластинка» ($M \pm m$ (95 % ДІ), $n=28$)

№ групи	Умови дослідження	n	День експерименту				
			1 день	7 день	14 день	21 день	28 день
I	Інтактні щурі	7	12,4±0,28 (11,9-13,0)	12,2±0,38 (11,5-13,0)	12,3±0,29 (11,8-12,9)	13,0±0,69 (11,6-14,3)	12,1±0,38 (11,4-12,9)
II	АА без лікування (контроль)	7	13,7±0,43● (12,9-14,6)	11,0±0,3●▶ (10,4-11,6)	7,4±0,21●▶ (7,0-7,8)	8,9±0,28●▶ (8,3-9,4)	10,5±0,36●▶ (9,7-11,2)
III	АА +ІБП (73 мг/кг)	7	10,8±0,6●■ (9,6-11,9)	8,4±0,62●■▶ (7,2-9,6)	5,9±0,41●■▶ (5,1-6,7)	11,8±0,75■▶ (10,4-13,3)	12,5±0,81■▶ (10,9-14,1)
IV	АА +ІБП (218 мг/кг)	7	12,7±0,73▶ (11,3-14,1)	10,4±0,59●▶ (9,3-11,6)	7,1±0,38●▶ (6,4-7,8)	14,6±0,78■▶ (13,1-16,2)	15,2±0,99●■▶ (13,3-17,2)
V	АА +ВБ (11 мг/кг)	7	11,5±0,55■▶ (10,4-12,5)	9,4±0,6●■▶ (8,2-10,6)	6,0±0,38●■▶ (5,3-6,8)	12,2±0,42■ (11,3-13,0)	12,7±0,76■▶ (11,2-14,2)
VI	АА +ІБП (73 мг/кг) +ВБ (11 мг/кг)	7	14,3±0,31 ●▲▶▶ (13,7-14,9)	11,1±0,27 ●▲▶▶ (10,6-11,6)	8,0±0,13 ●■▲▶▶ (7,7-8,3)	17,7±0,37 ●■▲▶▶ (17,0-18,5)	18,7±0,36 ●■▲▶▶ (18,0-19,4)
VII	АА +ІБП (218 мг/кг) +ВБ (11 мг/кг)	7	10,7±0,63●■▶ (9,5-11,9)	8,5±0,65●■▶ (7,2-9,8)	6,2±0,45●■▶ (5,3-7,1)	14,0±0,82■▶ (12,4-16,5)	14,9±0,81●■▶ (13,4-16,5)

Примітки:

- – р < 0,05 відносно інтактних тварин;
- ▲ – р < 0,05 відносно групи монотерапії ІБП у відповідній дозі;
- – р < 0,05 відносно контрольних тварин;
- ▶ – р < 0,05 відносно початкового показника;
- ◆ – р < 0,05 відносно групи монотерапії ВБ.

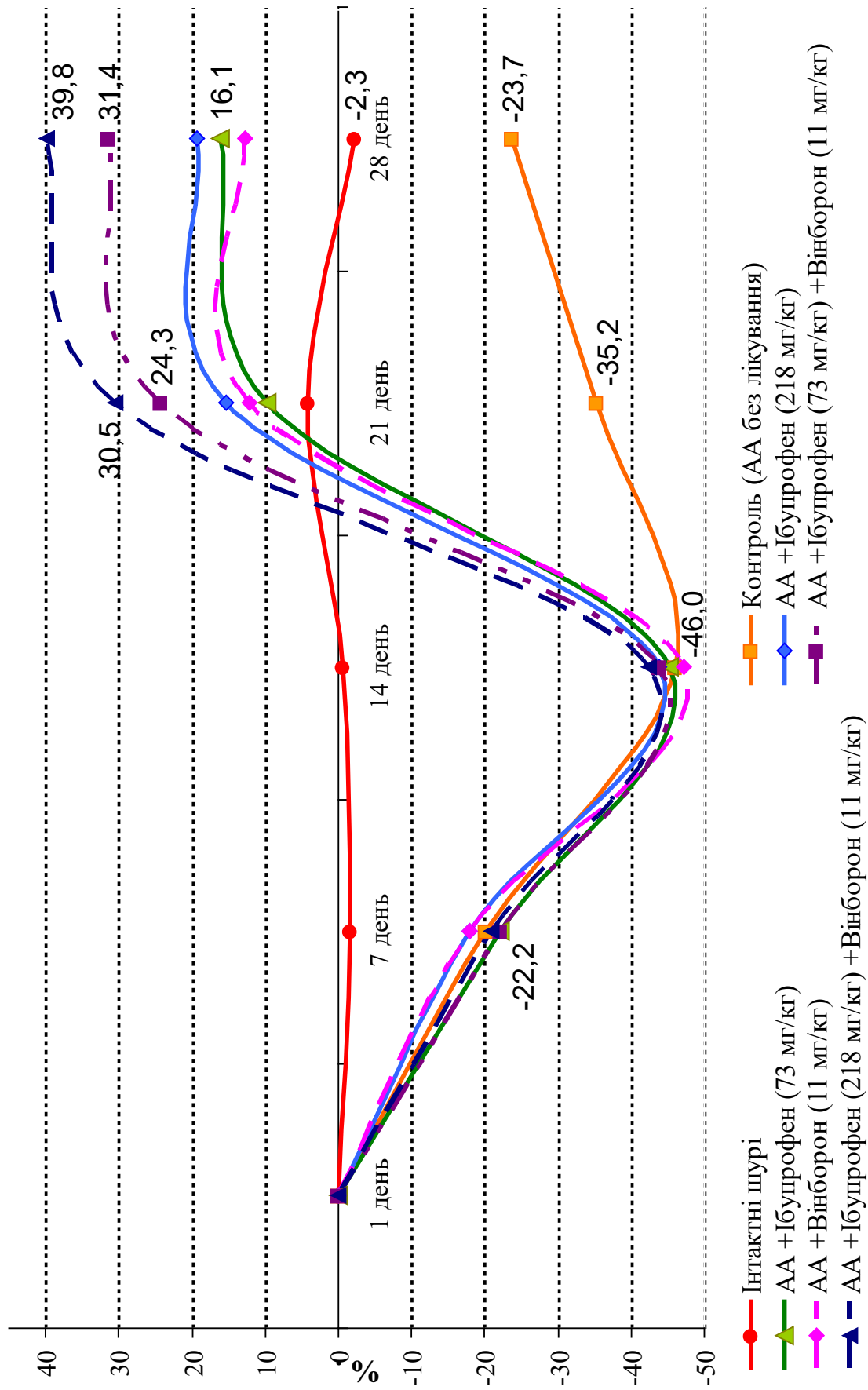


Рис. 4 Вплив монотерапії ІБП, ВБ та їх комбінованого застосування на динаміку ЛПБР (% щодо фонового показника) у щурів з АА в тесті «Гаряча пластинка»

Крім того варто зазначити, що аналгетична активність при комбінованому застосуванні ІБП в дозі 218 мг/кг та ВБ ($+39,8 \pm 2,0$ % (95 % ДІ: 35,8-43,8 %)) перевищувала сумарну аналгетичну активність монотерапії ІБП в тій самій дозі ($+19,4 \pm 1,2$ % (95 % ДІ: 17,0-21,9 %)) та монотерапії ВБ ($+10,9 \pm 2,0$ % (95 % ДІ: 7,0-14,8 %)), що вказує на потенціювання аналгетичного ефекту обох препаратів при їх комбінованому застосуванні.

Спираючись на висновки Філімонова Д.О. та Поройкова В.В. про взаєморозташування в просторі атомів вільної молекули в основному стані, як необхідну і достатню характеристику її структури, яка і визначає результат впливу речовини на біологічний об'єкт, нами було проведено дослідження взаємозв'язку «молекулярна структура – аналгетична активність» вітчизняного спазмолітика ВБ [21, 22].

Дослідження взаємозв'язку «молекулярна структура – аналгетична активність» ВБ було проведено *in silico* за допомогою PASS-аналізу спектру біологічної активності, який проводили використовуючи Marvin JS «PASS Online». Алгоритм роботи програми ґрунтується на аналізі структурних MNA-дескрипторів (Multilevel Neighbourhoods of Atoms), набір яких генерується на основі структурної формули ВБ та являє собою список атомів, що утворюють молекулу та список зв'язків між ними. Прогноз здатен забезпечити кількісне передбачення понад 4 тис. видів біологічної активності (фармакологічні ефекти, біохімічні механізми дії, ефекти взаємодії з системою метаболізму, ефекти впливу на генну експресію, ефекти впливу на білки-транспортери) із середньою точністю 77,0–95,0 %. Він здійснюється шляхом аналізу зв'язків «структура-активність» в навчальній вибірці, яка містить інформацію про структуру та біологічну активність понад 300 тис. органічних сполук [21, 22].

У якості вихідної інформації нами було отримано перелік прогнозованих видів активності з оцінками вірогідності наявності кожного виду активності P_a та вірогідності відсутності кожного виду активності P_i , які можуть приймати значення в діапазоні від нуля до одиниці. Чим більше для конкретного виду активності значення P_a та чим менше значення P_i , тим більше шанс виявити дану активність в експерименті [21, 22].

Якщо обмежитись тільки видами активності з найвищою прогнозованою вірогідністю P_a , то встановлені властивості можуть виявитись лише аналогами відомих фармакологічних препаратів, оскільки вірогідність P_a відображає перш за все схожість структури

молекули досліджуваної сполуки зі структурами молекул найтипівіших «активних» речовин навчальної вибірки [21, 22]. Наприклад, якщо при аналізі прогнозованого спектру активностей для дослідження обрати ті, які мають $P_a > 0,7$, то дуже ймовірно, що досліджувана сполука проявить даний вид активності в експерименті, але майже напевно буде аналогом добре відомих фармацевтичних препаратів. За умови значення $0,5 < P_a < 0,7$ речовина менш ймовірно проявляє дану активність в експерименті, але може не мати аналогів. При вивченні активності зі значенням $P_a < 0,5$ вірогідність прояву активності в експерименті низька, але речовина може бути оригінальною хімічною сполукою та започаткувати новий хімічний клас для досліджуваного виду біологічної активності [130, 132].

PASS-аналіз показав широкий спектр прогнозованої біологічної активності ВБ (більше 170 найменувань з $P_a > 0,3$), що цілком узгоджується з даними літератури про політропність фармакологічних ефектів вітчизняного спазмолітика. Найбільш вірогідні ($P_a > 0,3$) результати прогнозу відносно механізмів болезаспокійливої активності досліджуваного препарату наведено в табл. 4.

Таблиця 4

PASS-прогноз компонентів аналгетичної активності ВБ

№	P_a	P_i	Activity name
1.	0,490	0,008	Vanilloid 1 agonist
2.	0,441	0,014	Anesthetic
3.	0,411	0,007	Anesthetic local
4.	0,323	0,036	Sigma 1 receptor agonist
5.	0,329	0,089	GABA aminotransferase inhibitor
6.	0,239	0,097	Anesthetic general
7.	0,241	0,105	Sigma receptor agonist
8.	0,309	0,175	Antinociceptive

З вірогідністю 49,0 % провідним механізмом аналгетичної активності ВБ може бути агонізм по відношенню до ванілоїдних рецепторів (TRPV₁ – transient receptor potential vanilloid), які відіграють значну роль у формуванні та проведенні больових імпульсів. За даними літератури ванілоїдний компонент антиноцицептивної активності притаманний деяким НПЗЗ, зокрема диклофенаку [25].

TRPV₁ рецептори локалізуються на плазматичній мембрані ноцицептора (на всьому протязі від периферичного нервового закінчення до центрального відрізка), на чутливих нейронах систем блукаючого і трійчастого нервів, в симпатичних нервових сплетеннях кишківника, сечового міхура, в деяких структурах центральної нервової системи (стріатум, гіпокамп, ядра мозочка), а також в клітинах інших тканин (кишковий епітелій, епітелій сечового міхура та ін.). Ванілоїдні рецептори активуються не тільки під дією специфічних лігандів (ванілоїдів), але і здатні до неспецифічної активації під впливом підвищеної температури, ацидозу, змін трансмембранного потенціалу внаслідок іонного дисбалансу, а також під дією ліпідів (ймовірно продуктів метаболізму АК) [21, 22, 25].

Механізм знеболюючої дії ванілоїдних агоністів з аналгетичною активністю ґрунтується на повільному, рідкому та тривалому відкритті іонних каналів, що призводить до відповідного характеру надходження в клітину катіонів (переважно Ca²⁺ та Na⁺). Проте, зміни трансмембранного потенціалу внаслідок надходження позитивно заряджених іонів до цитоплазми ноцицептора не досягають порогового рівня, а відповідно потенціал дії (нервовий імпульс) не генерується та не розповсюджується [25, 69, 129].

За даними літератури агоністи μ (μ) та σ (sigma) рецепторів купують біль, викликаний високою температурою, механічними та хімічними подразниками [25, 129]

Інгібування амінотрансферази γ (gamma)-аміномасляної кислоти (GABA) супроводжується підвищенням концентрації зазначеного медіатора. Вказані зміни призводять до збільшення провідності для іонів хлору, що в свою чергу стабілізує клітинну мембрану до рівня, близького до значення потенціалу спокою [25, 129].

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ШЛУНКОВОЇ СЕКРЕЦІЇ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ІБУПРОФЕНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ВІНБОРОНОМ

Проблема ульцерогенезу тісно пов'язана зі станом секреторної функції шлунка. Важливе значення при цьому багатьма дослідниками надається оцінці впливу НПЗЗ на секреторні процеси в шлунку, нейрогормональній регуляції та дослідженню активності кислотно-пептичного фактору на тлі зниження захисного бар'єру СОШ [3].

Провідне місце в розвитку гастропатій, індукованих НПЗЗ, відіграє інгібування синтезу ПГ. У фізіологічних умовах ПГ притаманний антисекреторний та цитопротективний ефекти, які забезпечують резистентність СОШ до дії подразнюючих та пошкоджуючих факторів, належний рівень мікроциркуляції та, за потреби, репаративні процеси. Антисекреторний ефект ПГ реалізується гальмуванням нічної та стимульованої секреції (зменшення об'єму секрету, кислотності, пептичної активності) [139]. Цитопротективний ефект реалізується дією екзогенного ПГЕ₂: гальмування секреції соляної кислоти, підвищення утворення слизу та збільшення товщини слизового гелю, стимуляція секреції бікарбонатних іонів за рахунок активації натрієвого насоса. Блокування НПЗЗ ЦОГ-1 веде до зменшення утворення слизу і бікарбонатних іонів та збільшення зворотної дифузії іонів водню. Крім того, порушення синтезу простагліну I₂ призводить до порушення капілярного кровообігу та адгезії тромбоцитів, що посилює апоптоз [7, 16]. Все це спричинює послаблення слизово-бікарбонатного бар'єру, зниження клітинної проліферації і фізіологічної регенерації епітелію та погіршення мікроциркуляції і регіонарного кровообігу. Внаслідок вищевказаних процесів вражаються одночасно всі рівні захисту СОШ, відповідно - передепітеліальний, епітеліальний і постепітеліальний [123].

Шлункову секрецію досліджували за методикою Shay H.A. (1945 p.) на 28 добу експерименту [141]. Протягом 24 год. щури були позбавлені доступу до їжі та знаходились у клітках із ґратчастим дном для усунення явища копрофагії. Після лапаротомії по білій лінії живота (*Thiopentali natrii*, 35 мг/кг, 6/0) накладали лігатуру на пілоричний сфінктер шлунка після чого щурам через орогастральний зонд одразу вводили останню дозу ІБП та поширово ушивали операційну рану. Контрольні тварини отримували еквіоб'ємну кількість 3,0 % крохмального слизу. Тварини III-IV груп за 60 хв. до введення ІБП отримували в/шл еквіоб'ємну кількість води *pro injectionibus*. ВБ вводився до проведення оперативного втручання. Через 4 год. тварин повторно наркотизували та накладали лігатуру на кардіальний сфінктер. Після евтаназії тварин шляхом цервікальної дислокації, проводили екстирпацію шлунка та збір його вмісту у градуйовані конічні пробірки [141].

Інтенсивність шлункової секреції оцінювали за об'ємом шлункового соку в мл/100 г маси тіла тварини та загальною кислотністю. Кислотність (концентрацію вільної HCl) визначали титруванням за методикою Michaelis L. та наводили у титрувальних одиницях (1 ТО = 1 мл 0,1N (0,1 Моль) розчину гідроксиду натрію (NaOH), необхідного для нейтралізації шлункового соку, в присутності індикаторів фенолфталеїну та бромтимолового синього) [1, 141]. Визначення величини рН (від'ємний логарифм молярної концентрації в воді іонів водню) шлункового соку здійснювали потенціометричним методом за допомогою чутливих скляних електродів [1, 141].

Проведене дослідження показало, що на 28 добу експерименту у щурів з АА, які не отримували лікування відмічалось статистично вірогідне зниження рівня рН на 18,3 % відносно інтактних тварин ($2,13 \pm 0,12$), що дорівнювало відповідно $1,74 \pm 0,08$ (табл. 5).

Монотерапія ІБП статистично вірогідно призвела до ще більшого зниження значення рН шлункового соку відносно контрольних тварин та становило відповідно $1,34 \pm 0,18$ – при застосуванні вказаного антифлогістика в дозі 73 мг/кг та $1,07 \pm 0,04$ – при застосуванні ІБП в дозі 218 мг/кг. Крім того у щурів з АА на 28 добу показник загальної кислотності підвищився на 5 % відносно інтактних тварин та становив $58,71 \pm 0,81$ ТО. Монотерапія ІБП в дозах 73 мг/кг та 218 мг/кг призвела до зростання кислотності відповідно на 13,0 % та 26,0 % відносно інтактних тварин ($55,86 \pm 1,53$ ТО) та становила відповідно $63,14 \pm 3,27$ ТО та $70,29 \pm 5,33$ ТО [24].

Таблиця 5

Вплив ібупрофену та його комбінації з вінборном на рН шлункового соку та інтенсивність шлункової секреції у щурів з ад'ювантним артритом на 28 добу експерименту ($M \pm m$, $n=28$)

№ групи	Умови досліджу	n	рН ($-\lg[H^+]$)	Загальна кислотність, ГО (V мл 0,1N NaOH на 100 мл шлункового соку)	Об'єм, мл/100 г маси тварини
I	Інтакт	7	2,13±0,12	55,86±1,53	1,94±0,09
II	АА без лікування (контроль)	7	1,74±0,08*	58,71±0,81	2,04±0,07
III	АА +ІБП (73 мг/кг, в/шл)	7	1,34±0,18*	63,14±3,27	2,56±0,14*
IV	АА +ІБП (218 мг/кг, в/шл)	7	1,07±0,04	70,29±5,33*#	2,63±0,13*#
V	АА +ІБП (73 мг/кг, в/шл) +ВБ (11 мг/кг, в/шл)	7	1,96±0,09 μ	57,86±3,84	2,04±0,15 μ
VI	АА +ІБП (218 мг/кг, в/шл) +ВБ (11 мг/кг, в/шл)	7	1,83±0,09*	58,57±1,67	2,13±0,07 μ

Примітки:

- * - $p < 0,05$ відносно інтактних тварин;
- # - $p < 0,05$ відносно тварин контрольної групи;
- μ - $p < 0,05$ відносно групи монотерапії ІБП в дозі 73 мг/кг або 218 мг/кг відповідно.

Також нами було встановлено, що лікування щурів одним ІБП призвело до статистично вірогідного збільшення об'єму шлункового соку, що співставлялось з даними літератури про гіперсекрецію шлункового соку на тлі застосування НПЗЗ [89]. Так, застосування ІБП в дозі 73 мг/кг призвело до зростання об'ємного показника шлункової секреції на 32 %, а в дозі 218 мг/кг – на 36,0 % відносно групи інтактних тварин, що становило відповідно $2,56 \pm 0,14$ та $2,63 \pm 0,13$ мл/100 г. маси тіла тварин.

Слід зазначити, що встановлені зрушення секреторної активності шлунка у щурів з АА узгоджувались із даними літератури, а саме – відомо, що зростання кислотності шлункового соку у хворих на РА обумовлене розвитком активного запального процесу, що призводить до зростання продукції опасистими клітинами СОШ гістаміну, який є безпосередньо причиною підвищення рівня кислотопродукції [133].

Таким чином, найвиразніші зміни з боку шлункової секреції відмічались при застосуванні ІБП в дозі 218 мг/кг, що співставляється з даними літератури про дозозалежність як фармакотерапевтичної активності так і гастротоксичності ІБП [24].

Комбінована терапія АА ІБП та ВБ призвела до статистично вірогідної нормалізації показників рН та кислотності і становили відповідно $1,96 \pm 0,09$ і 57,9 ТО при застосуванні ІБП в дозі 73 мг/кг та $1,83 \pm 0,09$ і 58,6 ТО при застосуванні ІБП в дозі 218 мг/кг, що практично співставлялось з показниками інтактних тварин.

Порівняно з монотерапією кислотність шлункового соку знизилась при комбінованому застосуванні ІБП в дозах 73 мг/кг і 218 мг/кг та ВБ відповідно на 8,4 % та 16,7 %. Отримані результати узгоджуються з літературними даними про здатність ВБ знижувати продукцію НСІ у шлунку, що призводить до підвищення рН та зниження загальної кислотності. [133]. Крім того нами було встановлено, що у щурів при комбінованому лікуванні ІБП та ВБ об'єм шлункового соку статистично вірогідно знизився відносно груп монотерапії ІБП відповідно на 20,3 % в групах ІБП в дозі 73 мг/кг (III та V) та на 19,0 % в групах ІБП в дозі 218 мг/кг (IV та VI). Різниця об'єму шлункового соку між групами комбінованого застосування ІБП та ВБ та показниками інтактних тварин становила 4,9 % при застосуванні ІБП в дозі 73 мг/кг, та 9,8 % при застосуванні ІБП в дозі 218 мг/кг, що вказує на здатність ВБ нормалізувати об'ємні показники секреції шлункового соку у щурів з АА на 28 добу експерименту.

РОЗДІЛ 4

МАКРО- ТА МІКРОСКОПІЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ВІНБОРОНУ НА ГАСТРОТОКСИЧНІСТЬ ІБУПРОФЕНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Клінічно доведено, що НПЗЗ призводять до розвитку гострого гастриту вже через тиждень їх застосування. Геморагії, ерозії та/або виразки СОШ зустрічаються у 50,0–75,0 % пацієнтів, які приймають НПЗЗ не менше трьох місяців [34, 45]. У пацієнтів із ревматологічними захворюваннями, які отримували НПЗЗ не менше 1 міс., найбільш частим клінічним симптомом з боку ШКТ були метеоризм і важкість у шлунку (37,4 %), симптоми рефлюксу (37,3 %), біль в епігастральній ділянці (35,1 %), нудота (28,1 %), розлади стулу (закрепи – 31,7 %, діарея – 11,8 %) [27, 34]. Однак, варто зазначити, що в 40-45 % випадків розвиток НПЗЗ-індукованої гастропатії мав мало- або безсимптомний перебіг, що має велике клінічне значення, оскільки загрожує маніфестацією шлунково-кишковою кровотечею або перфорацією виразкового дефекту СОШ [65, 77].

Пошкодження ШКТ, обумовлені застосуванням НПЗЗ можуть локалізуватись на будь-якому рівні ШКТ: НПЗЗ-асоційовані ураження стравоходу (езофагіт), шлунка (гастропатія), тонкої кишки (ентеропатія) або товстої кишки (колонопатія). Найбільш часто діагностують патологією є НПЗЗ-гастропатія [27, 122]. Аналіз відкритих літературних джерел платформи Google Scholar показав, що щорічно (2000–2016 рр.) публікується 402±11 (95 % ДІ: 380–424) наукових робіт, в яких згадується термін «NSAID-gastropathy».

Дослідження проведено на 42 статевозрілих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 180–220 г. з експериментальним РА.

На 28 добу тварин виводили з експерименту. Після лапаротомії по білій лінії живота (*linea alba abdominis*) оцінювали розміри шлунка (здуття) та наявність спайкових процесів з суміжними органами, як ознаки перфорації. Екстирповані шлунки розкривали по великій кривизні (*curvatura ventriculi major*), промивали у 0,9 % розчині NaCl та робили знімки за допомогою цифрового фотоапарату *Canon PowerShot SX120 IS*. Вплив досліджуваних лікарських засобів на стан шлунка оцінювали макроскопічно за наступними критеріями: наповненість хімусом, складчастість, гіперемія та наявність крововиливів на поверхні слизової оболонки. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх виразності, яку оцінювали за наступною шкалою:

0 балів – ознака відсутня;

1 бал – ознака слабо виражена;

4 бали – ознака помірно виражена;

3 бали – ознака добре виражена.

Крім того, проводили оцінку стану СОШ за бальною шкалою Яковлевої Л.В. (табл. 6) [27, 99]:

Таблиця 6

Бальна шкала оцінки СОШ

Бали	Стан слизової оболонки шлунка
0	Відсутність видимих ушкоджень.
1	Наявність однієї або декількох ознак з переліку: 1.1 набряк (згладженість складок), 1.2 крововилив(и), 1.3 виразка(и) діаметром до 1 мм в кількості не більше трьох.
2	Більше трьох виразок діаметром до 1 мм або одна виразка діаметром до 3 мм
3	Наявність бодай однієї виразки діаметр до 4 мм
4	Декілька виразок діаметром до 4 мм
5	Перфоративна виразка.

Розрахунок інтегрального показника стану СОШ (виразкового індексу (VI)) проводили за наступною формулою [99]:

$$VI = \frac{\text{Середній бал за шкалою Яковлевої Л.В.} \times \% \text{ тварин з виразками}}{100}$$

Патоморфологічні дослідження

Для оцінки морфологічних змін фрагменти внутрішніх органів (шлунка, печінки, нирок і наднирників) експериментальних тварин з АА без лікування та при застосуванні ІБП та його комбінації з ВВ фіксували в 10,0 % розчині нейтрального формаліну. Гомілковостопні суглоби піддавали декальцинації. Препарати готували за стандартною методикою [2]. Гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, основним коричневим за Шубічем, комбінацією основного коричневого та міцного зеленого барвника, ШИК-реакції з альціановим синім [2, 85].

Імуногістохімічні дослідження

Імуногістохімічні (ІГХ) дослідження проведені на базі Вінницького обласного бюро патологічної анатомії.

ІГХ дослідження виконували на парафінових зрізах з використанням стрептавідин-біотинового методу («ДАКО», Данія, LSAB2 Systems, HRP). Демаскування антигену проводили в цитратному буфері з рН 6,0. В якості первинних антитіл застосовували мишачі та кролячі моноклональні антитіла. Ядра клітин дофарбовували гематоксиліном Майєра впродовж 15–60 сек.

Проліфераційну активність клітин оцінювали за допомогою мишачих моноклональних антитіл до ядерного антигену Ki-67 («ДАКО», клон МІВ-1, Данія), як найчутливішого маркера проліферації за методом T. Scholzen [140].

В препаратах при 400-кратному збільшенні мікроскопа визначали індекс проліферації (ядерна мітка Ki-67) та індекс апоптозу (перинуклеарна або цитоплазматична мітка CPP32 – caspase-3) у 5 випадково вибраних полях зору (≥ 500 клітин) як частку у відсотках позитивно забарвлених ядер епітеліоцитів СОШ в трьох компартментах (I – поверхневий та ямковий епітелій; II – перехідна зона, III – основа залоз, середня та нижня третина залоз до базальних відділів). Для оцінки експресії CPP32 у СОШ в аналогічних ділянках використовувалася напівкількісна шкала оцінки інтенсивності забарвлення [125]:

- 0 (відсутня) – відсутність позитивної реакції в клітинах;
- 1 (слабка) – до 30,0 % клітин, що відреагували позитивно;
- 4 (помірна) – 31,0–60,0 %;
- 3 (сильна) – 60,0 % і більше забарвлених клітин.

Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів. Отримували і обробляли знімки, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми «Quick PHOTO MICRO 2.3». Вміст клітинних елементів визначали з розрахунку на одиницю умовної площі (1 мм²). При виконанні морфометричних досліджень керувалися основними засадами, викладеними в керівництві Автандилова Г.Г. (2002 р.) [2].

Проведене дослідження показало, що у 14,3 % щурів виявлене здуття шлунка, яке вказує на порушення моторно-евакуаторної функції шлунка на тлі АА. Характеризуючи стан СОШ варто зазначити, що у 28,6 % щурів з АА на 28 добу експерименту статистично вірогідно було виявлено легку згладженість складок а у 42,9 % тварин – незначну гіперемію (табл. 7, 8).

На тлі монотерапії ІБП АА на 28 добу експерименту приріст маси тіла щурів становив 3 [0; 5,2] % відносно 1 дня експерименту. Рівень летальності тварин при застосуванні ІБП статистично вірогідно становив 28,6 %. Причиною загибелі тварин у всіх випадках була перфорація виразки. Слід зазначити, що виразки СОШ були статистично вірогідно виявлені у 42,9 % тварин, які отримували ІБП.

Нами було встановлено, що у 85,7 % щурів з АА монотерапія ІБП викликала порушення моторно-евакуаторної функції шлунка, що узгоджується з даними літератури [107] про вплив НПЗЗ на пасаж хімусу по верхнім відділам ШКТ.

**Характеристика безпечності та гастротоксичності
ібупрофену та його комбінації з вінбороном
на моделі ад'ювантного артриту у щурів (n=28)**

№ групи	Умови досліджу	Кількість тварин з виразками, абс. (%)	Важкість ураження СОШ, середній бал, Ме [LQ; UQ]	Виразковий індекс, ум.од.	Летальність, абс. (%)
I	Інтактні щури	0/7 (0 %)	0	0	0/7 (0 %)
II	АА без лікування (контроль)	0/7 (0 %)	0	0	0/7 (0 %)
III	АА + ІБП (218 мг/кг)	3/7●■ (42,9 %)	2,29 1[1,0; 3,5]	0,97	2/7●■ (28,6 %)
IV	АА + ІБП (218 мг/кг) + ВБ (11 мг/кг)	1/7 (14,3 %)	0,71 1[0; 1,0]	0,10	0/7▲ (0 %)

Примітки:

- - $p < 0,05$ відносно інтактних тварин;
- - $p < 0,05$ відносно тварин контрольної групи;
- ▲ - $p < 0,05$ відносно групи монотерапії ІБП;
- ◆ - $p < 0,05$ відносно початкового показника.

**Вплив ібупрофену та його комбінації з вінбороном на макроскопічні показники
стану шлунка щурів з ад'ювантним артритом (n=28)**

№ групи	Умови досліджу	Здуття шлунка		Стан слизової оболонки шлунка			
		Згладженість складок		Гіперемія		Геморагії	
		Бали, Ме [LQ;UQ]	абс. (% тварин)	Бали, Ме [LQ; UQ]	абс. (% тварин)	Бали, Ме [LQ;UQ]	абс. (% тварин)
I	Інтактні щури	0 [0; 0]	0/7 (0 %)	0 [0; 0]	0/7 (0 %)	0 [0; 0]	0/7 (0 %)
II	АА без лікування (контроль)	0 [0; 0]	1/7 (14,3 %)	0 [0; 1]	3/7 (42,9 %)	0 [0; 0]	1/7 (14,3 %)
III	АА + ІБП (218 мг/кг)	2 [1; 2]	6/7 (85,7 %)	3 [1; 3]	5/7 (71,4 %)	3 [2; 3]	6/7 (85,7 %)
IV	АА + ІБП (218 мг/кг) + ВБ (11 мг/кг)	0 [0; 0]	0/7 (0 %)	1 [0; 2]	4/7 (57,1 %)	0 [0; 0]	1/7 (14,3 %)

Примітки:

- - $p < 0,05$ відносно інтактних тварин;
- - $p < 0,05$ відносно тварин контрольної групи;
- ▲ - $p < 0,05$ відносно групи монотерапії ІБП.

Макроскопічне дослідження стану СОШ щурів з АА показало, що монотерапія ІБП на 28 добу експерименту призвела до статистично вірогідного розвитку ознак гастропатії. Так помірна (2 [0; 3] бали) згладженість складок СОШ відмічалась у 57,1 % тварин, виразна (3 [1; 3] бали) гіперемія – у 85,7 % щурів (рис. 5Б).

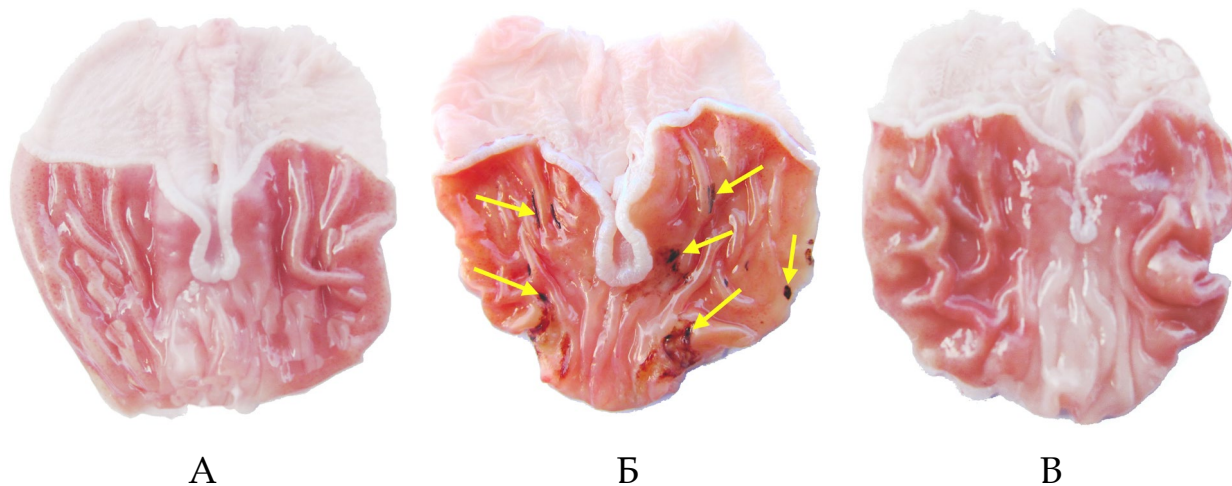


Рис. 5 Макроскопічний стан СОШ щурів з АА на 28 добу експерименту.

Примітки:

А – СОШ інтактних тварин;

Б – СОШ тварин, лікованих ІБП (218 мг/кг);

В – СОШ тварин, лікованих ІБП (218 мг/кг) та ВБ (11 мг/кг).

Нами було встановлено, що переважним місцем локалізації виразкових дефектів була велика кривизна пілоричної частини шлунка щурів. Це співставляється з даними досліджень проф. Ковальчука Л.Я. та співав. (2001 р.) щодо інтенсивності регіонарного кровообігу в різних ділянках СОШ здорових людей. Так по великій кривизні його показники в ділянці кардіального відділу становлять $30,92 \pm 1,2$ мл на 100 г за 1 хв, в ділянці дна – $34,68 \pm 1,4$, у проксимальній ділянці границі тіла шлунка – $52,4 \pm 4,3$, в ділянці середньої третини тіла шлунка $65,72 \pm 2,0$, в дистальній частині шлунка та антральному відділі – $37,83 \pm 1,1$ мл на 100 г за 1 хв. Порівнюючи наведені дані з макроскопічною картиною СОШ у щурів можна стверджувати, що встановлена нами специфіка локалізації дефектів СОШ відповідає найнижчій інтенсивності шлункового кровотоку по великій кривизні антрального відділу шлунка та узгоджується з даними літератури про здатність НПЗЗ викликати порушення регіонарної гемодинаміки та, як наслідок, трофіки СОШ [26, 67].

Комбіноване застосування ІБП та ВБ призвело до послаблення ознак гастротоксичності вказаного антифлогістика. На це вказував значно нижчий ступінь важкості ураження СОШ – виразковий індекс був майже в 10 разів меншим, ніж на тлі монотерапії та становив відповідно 0,10 та 0,97. Приріст маси тіла у щурів з АА на 28 добу експерименту на тлі комбінованого застосування ІБП та ВБ вдвічі перевищував аналогічні показники тварин групи монотерапії і становив відповідно $16,3 \pm 3,19$ % (95 % ДІ: 10,0-22,5 %) відносно 1 дня експерименту. Виразкові ураження СОШ відмічались лише у 14,3 % тварин, що втричі нижче ніж при монотерапії ІБП.

Детальне дослідження стану СОШ у щурів з АА на тлі комбінованого застосування ІБП та вітчизняного спазмолітика супроводжувалось покращенням моторно-евакуаторної функції шлунка, на що вказувала відсутність тварин зі здуттям шлунка. Складчастість СОШ була збережена у всіх тварин.

Слід зазначити, що у 14,3 % тварин, які отримували ІБП та ВБ нами було статистично вірогідно встановлено наявність геморагій, а у 57,1 % щурів – вірогідну гіперемію СОШ легкого ступеня (1 [0; 2] бали). Проте на відміну від змін на тлі монотерапії ІБП, при комбінованому застосуванні ІБП та ВБ гіперемія СОШ на нашу думку мала артеріальний генез, в той час як монотерапія ІБП призводила до венозної гіперемії, зумовленої вазомоторними розладами, які характерні для фармакотерапії НПЗЗ та виступають одним з механізмів формування НПЗЗ-гастропатії.

В ході проведеного дослідження нами виявлено два випадки летальності на 21 та 22 добу експерименту в групі монотерапії ІБП, внаслідок перфорації виразкових дефектів слизової оболонки шлунка. В групі комбінованого застосування ІБП та ВБ загибелі тварин не відмічалось. Проведене дослідження показало, що на 28 добу експерименту у щурів з АА приріст маси тіла (табл. 9) відносно 1 дня становив $10,1 \pm 2,8$ % (95 % ДІ: 4,6-15,6 %), що в 3,6 рази було нижче ніж у інтактних тварин ($35,9 \pm 6,95$ % (95 % ДІ: 22,3-49,5 %)).

**Динаміка маси тіла щурів зі змодельованим ад'ювантним артритом
на тлі застосування ібупрофену та його комбінації з вінбороном (M ± m (95 % ДІ), n=28)**

№ групи	Умови досліду	n	1 день експерименту		14 день експерименту		28 день експерименту		
			Маса, г	%	Маса, г	%	Маса, г	Відносно 1 дня	Відносно 14 дня
I	Інтактні щури	7	145±6,34 (133,3-158,1)		168,6±5,89▲ (157,0-180,1)	+16,0±2,4 (+11,4-20,7)	169,9±9,66▲ (177,9-215,8)	+35,9±6,9 (+22,3-49,5)	+16,8±4,2 (+8,5-25,1)
II	АА без лікування (контроль)	7	163,0±8,25 (146,8-179,2)		171,1±8,72▲ (154,0-188,2)	+5,1±1,2 (+2,7-7,4)	178,9±8,25▲ (162,7-195,0)	+10,1±2,8 (+4,6-15,6)	+4,8±1,7 (+1,3-8,2)
III	АА +ІБП (218 мг/кг)	7	156,4±3,00 (150,6-162,3)		165,4±7,05 (151,6-179,2)	+5,5±3,0 (+0,4-11,4)	167,6±5,2●▲ (157,4-177,8)	+7,1±2,6 (+2,1-12,2)	+1,9±3,5 (+((-5,0)-8,9)
IV	АА +ІБП (218 мг/кг) +ВБ (11 мг/кг)	7	153,3±6,39 (140,8-165,8)		162,0±6,8▲ (148,7-175,3)	+5,7±1,2 (3,3-8,1)	177,6±6,42▲ (165,0-190,1)	+16,3±3,2 (+10,0-22,5)	+9,9±2,1 (+5,8-13,9)

Примітки:

- - p < 0,05 відносно інтактних тварин;
- - p < 0,05 відносно тварин контрольної групи;
- ▲ - p < 0,05 відносно групи монотерапії ІБП;
- ◆ - p < 0,05 відносно початкового показника.

Це узгоджується з даними літератури [73, 113] про морфофункціональні зміни всіх органів та систем організму при ревматоїдному артриті, зокрема – ШКТ, що може проявлятися порушенням процесів травлення. На це вказувало і виявлене нами у 14,3 % щурів здуття шлунка, яке вказує на порушення моторно-евакуаторної функції шлунка на тлі АА. Характеризуючи стан СОШ варто зазначити, що у 28,6 % щурів з АА на 28 добу експерименту статистично вірогідно було виявлено легку згладженість складок а у 42,9 % тварин – незначну гіперемію (див. табл. 8).

На тлі монотерапії ІБП АА на 28 добу експерименту приріст маси тіла щурів становив 3 [0; 5,2] % відносно 1 дня експерименту. Рівень летальності тварин при застосуванні ІБП статистично вірогідно становив 28,6 %. Причиною загибелі тварин у всіх випадках була перфорація виразки. Слід зазначити, що виразки СОШ були статистично вірогідно виявлені у 42,9 % тварин, які отримували ІБП.

В групі інтактних експериментальних тварин та щурів зі змодельованим АА без лікування при мікроскопічному дослідженні СО залозистої частини шлунка (фундальний, кардіальний та пілоричний відділи) була представлена одношаровим циліндричним епітелієм, який вистилав шлункові ямки, в основі яких відкривалися залози шлунка. Шлункові ямки були розташовані щільно одна до одної. Глибина ямок у кардіальній частині, дні та тілі дорівнювала 1/4 товщини СО, в пілоричній частині вона складала 1/3 товщини СО. Клітини покривного епітелію, як правило, мали високопризматичну форму та чітке полярне диференціювання. Місцями, переважно у щурів зі змодельованим АА, виявлялися ділянки десквамації епітеліальних клітин. У більшості гістологічних препаратів добре помітні складки СО, характерним було збереження базальної мембрани, яка визначалася під поверхневим епітелієм навколо залоз та до якої щільно прилягали кровоносні капіляри. Перехід багатошарового плоского епітелію в залозисту частину чітко візуалізувався (рис. 6).

Власна пластинка СОШ була утворена пухкою волокнистою тканиною з великою кількістю кровоносних і лімфатичних судин та заповнена трубчастими залозами. Кардіальні залози займали вузьку зону, що прилягала до багатошарового плоского епітелію і складалася з розгалужених залоз, висланих призматичним епітелієм, який продукує слиз, а також головними і парієтальними екзокриноцитами. Більша кількість клітин, що продукують слиз, знаходилася в ділянці шийки залоз. Залози фундального відділу складалася з головних, парієтальних екзокриноцитів, шийкових мукоцитів, камбіальних та

нейроендокринних клітин. В дні переважали головні та парієтальні екзокриноцити, а в тілі – парієтальні клітини та шийкові мукоцити. Головні залози були у формі компактних груп, які розділені тонкими прошарками сполучної тканини.

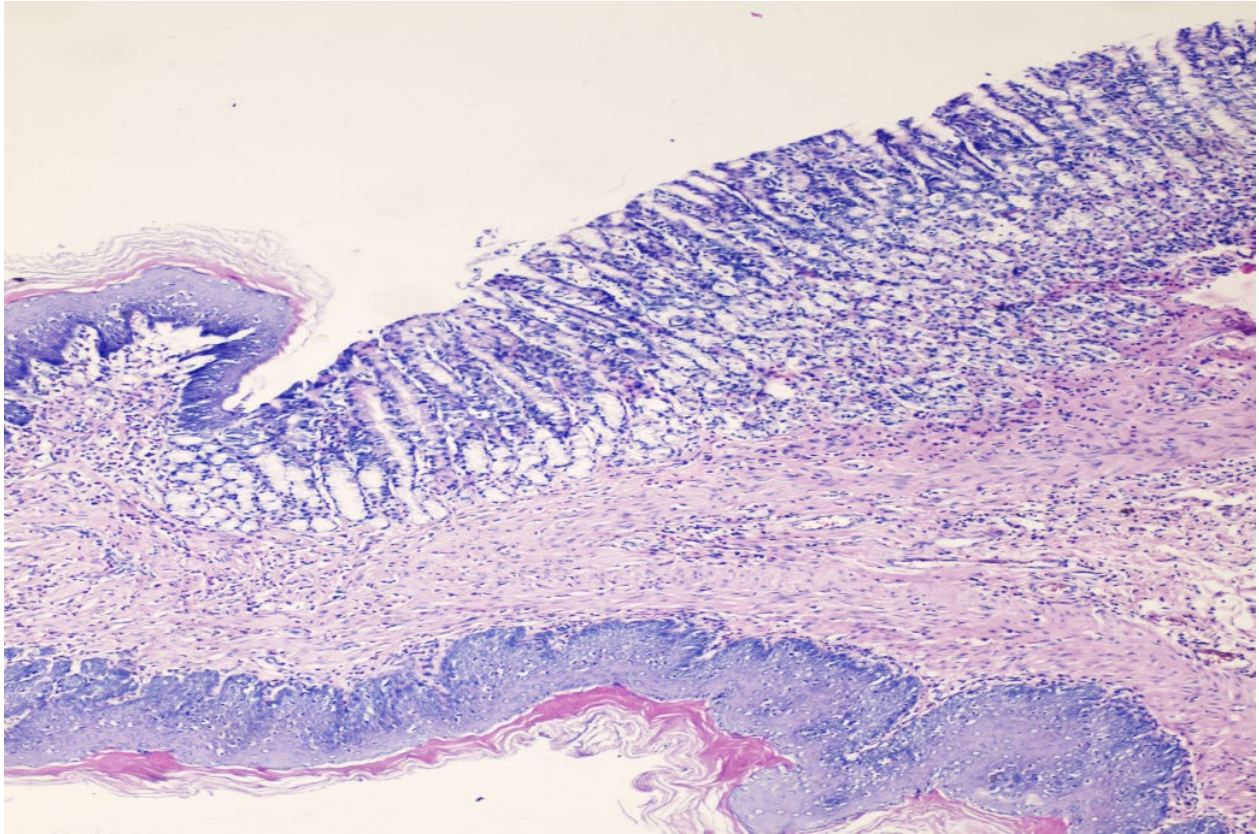


Рис. 6 Слизова оболонка перехідної зони шлунка щура. Збережена гістологічна структура СОШ з чіткою диференціацією багатошарового плоского та призматичного епітелію. Інтактна тварина, 14 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

В цитоплазмі головних екзокриноцитів були чітко помітні базофільні гранули, які забарвлювалися у фіолетовий колір. Цитоплазма парієтальних клітин блідо-рожевого кольору, однорідна. Шийки залоз складалися з малодиференційованих клітин, поряд з якими були помітні парієтальні екзокриноцити та шийкові мукоцити. Останні особливо добре виявлялися при забарвленні за методом періодат-фуксин завдяки світло-малиновому забарвленню секрету. Залози пілоричного відділу шлунка були утворені переважно шийковими мукоцитами і незначною кількістю головних клітин. Пілоричні залози були добре розгалужені, вкриті кубічним епітелієм, який продукує слиз, багатий на нейтральні глікопротеїни, які добре забарвлювалися в малиновий колір при використанні ШИК-реакції.

Нерідко виявляли гістологічні та гістохімічні ознаки різної функціональної активності шийкових мукоцитів СО (гіпер- або гіпосекреція нейтральних глікопротеїнів покривним епітелієм, різний вміст секрету в клітинах залоз, набряк в підепітеліальному і залозистому шарах). У цитоплазмі поверхневих епітеліоцитів визначалися ШИК-позитивні секреторні гранули, які були розташовані переважно в апікальній частині (рис. 7).

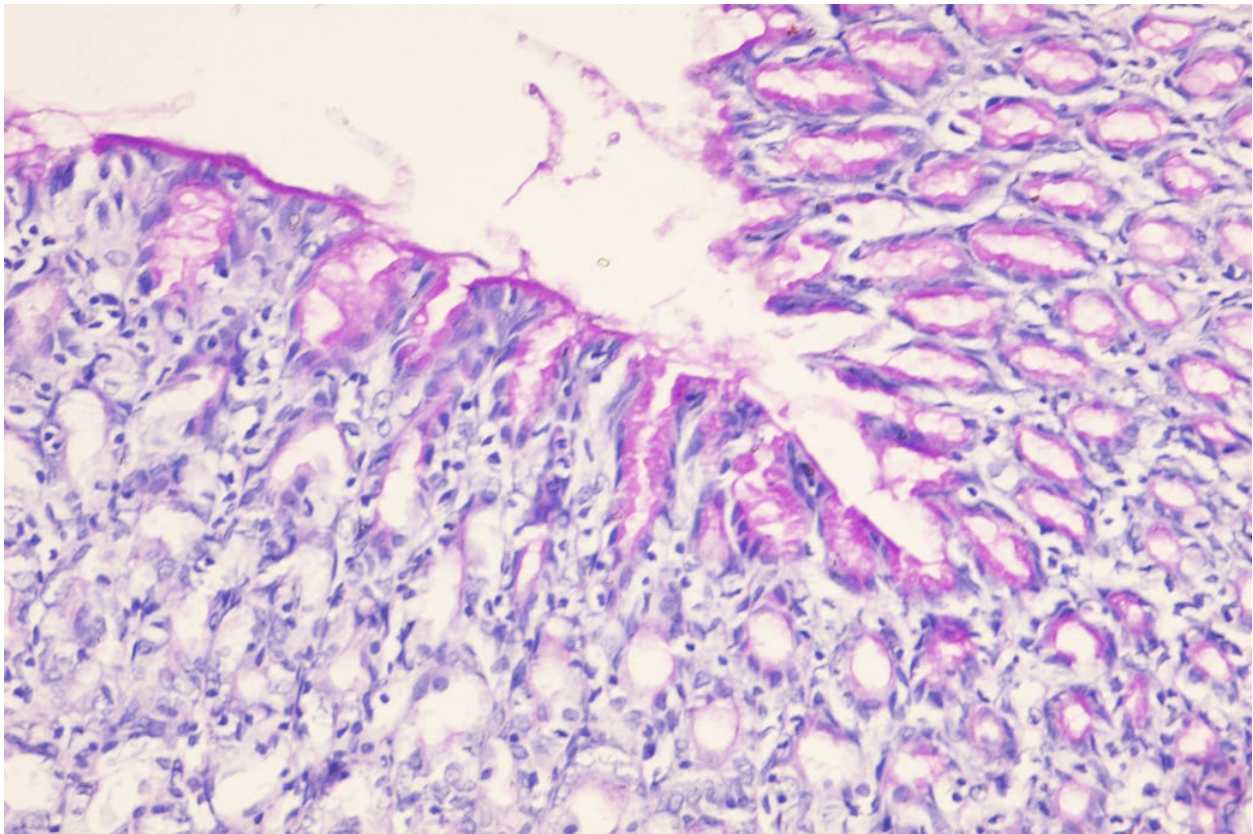


Рис. 7 Нейтральні глікопротеїни (малинового кольору) в апікальних відділах поверхневих епітеліоцитів. Інтактна тварина, 14 доба. ШИК-реакція, $\times 200$

У ямках вони заповнювали всю цитоплазму і відтісняли ядро в базальну частину клітини. Місцями переповнені секреторними гранулами шийкові мукоцити приймали кулясту форму. Клітини, що звільнилися від секреторних гранул були вертикально видовжені, і наче здавлені між сусідніми паріетальними екзокриноцитами. Хімічний склад секрету цих клітин був неоднорідний. У деяких з них реєструвалися ШИК-позитивні гранули, в інших переважали кислі глікопротеїни, які виявлялися при фарбуванні альціановим синім. Паріетальні екзокриноцити варіювали за величиною та інтенсивності забарвлення цитоплазми. Власний шар СОШ був представлений

пухкою сполучною тканиною, в якій окрім фіброblastів, зустрічалися гістіоцити, лімфоцити і тканинні базофіли. Гострих ерозій та виразок не спостерігали в жодній тварини даної групи.

На відміну від щурів контрольної групи у 60,0 % експериментальних тварин, які отримували упродовж двох тижнів окремо ІБП (218 мг/кг, в/шл), при гістологічному аналізі виявили гострі ерозії, у 43,0 % - гострі виразки. За локалізацією виявлені виразки переважали в антральному відділі (80 %). Проте у щурів, яким ІБП комбінували з ВБ (11 мг/кг, в/шл) в СОШ гострі виразки не зустрічалися, а спостерігали тільки поверхневі ерозії у 14,0 % тварин.

В групі піддослідних тварин, які отримували ІБП при мікроскопічному аналізі ерозії та виразки були у вигляді поверхневих дефектів епітелію з серозним набряком строми. Поверхневий епітелій по краям дефекту, як правило, був сплющений, полісахариди виявлялися в ньому в незначній кількості з переважанням кислих глікопротеїнів, які добре візуалізувалися при фарбуванні альціановим синім (рис. 8).

У випадках більш глибокої деструкції тканини, що, як правило, розповсюджувалася не стільки в ширину, скільки вглиб, спостерігалось руйнування частини залоз з некрозом їх стінок. Серед клітинних елементів залоз зростала кількість індіферентних клітин, що утворювали переважно альціан-позитивний слиз, а поверхневий епітелій навпаки, був сплющений з незначною кількістю глікопротеїнів. В апікальних відділах поверхневих епітеліоцитів зменшувалась інтенсивність ШИК-реакції, що вказує на зниження вмісту нейтральних глікопротеїнів.

Епітелій, що вистилає шлункові валики та ямки, в зоні ерозії недиференційований, різної висоти, не містив слизу. Також десквамовані епітеліоцити та їх скупчення виявлялися і в глибині ямок та в просвітах залоз. Такі ознаки альтерації апікальних частин епітеліоцитів на верхівках валиків як десквамація поверхневих епітеліоцитів не завжди могли слугувати прямим діагностичним критерієм пошкоджуючої дії ІБП на СОШ, тому ми застосовували ШИК-реакцію для ідентифікації пошкодження базальної мембрани, що підтверджувало наявність ерозії. Висота і глибина шлункових ямок в зоні ерозії була зменшена. Головні клітини були дрібними, в базофільній цитоплазмі часто визначали вакуолі, фігур мітозу не спостерігалось. Ядра забарвлювалися інтенсивно, більшість з них були

дрібними, трапецієвидної форми, деякі розпадалися на фрагменти неправильної форми.

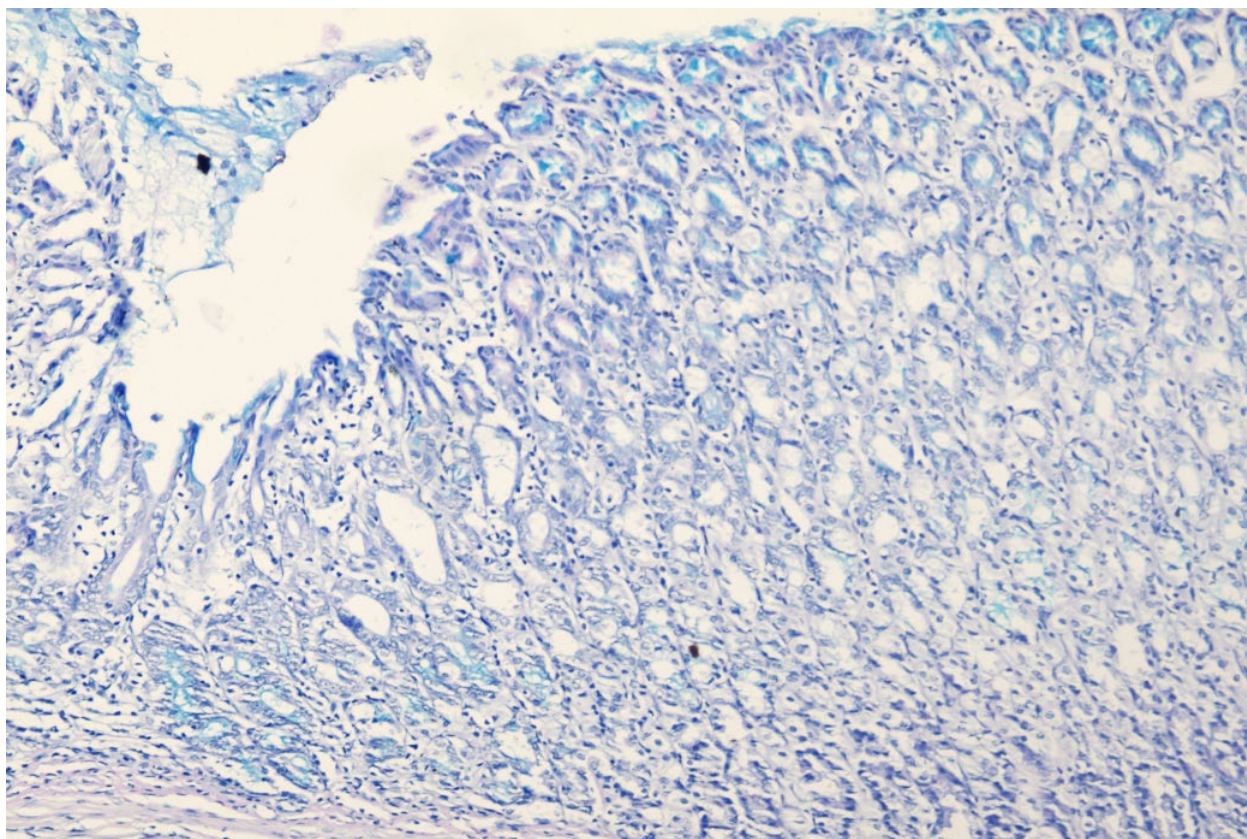


Рис. 8 Кубічної форми поверхневі епітеліоцити, що оточують ерозію з незначною кількістю кислих глікопротеїнів (синього кольору) в цитоплазмі. ІБП, 14 доба. Альціановий синій, $\times 200$

Пошкодження базальної мембрани поверхневих епітеліоцитів, що досить погано діагностувалося при забарвленні гематоксилін-еозином та чітко визначалося при використанні ШИК-реакції – стало однією з характерних морфологічних ознак ерозій, що були виявлені нами при застосуванні ІБП.

У поверхневому епітелії СОШ, що оточував ерозивно-виразкові дефекти як фундального, так і антрального відділів в групі ІБП, виявляли дистрофічні зміни, які характеризувались порушенням полярності клітин, вакуолізацією та прозорістю їхньої цитоплазми, зменшенням міжклітинних контактів. Клітини частіше набували кубічної форми та інколи призматичної, містили світлі ядра, зустрічались клітини з ознаками ущільненням ядер та їх гіпохроматозом. Межі таких клітин були не досить чіткими, недостатньо окресленими. У 40 % тварин даної групи ядра клітин були гіперхромними та збільшеними в діаметрі, відмічали порушення

ядерно-цитоплазматичного відношення і полярність епітелію, з'являлася багатоядерність. Цитоплазма клітин була базофільна, секреторна активність покривно-ямкового епітелію практично відсутня (рис. 9).

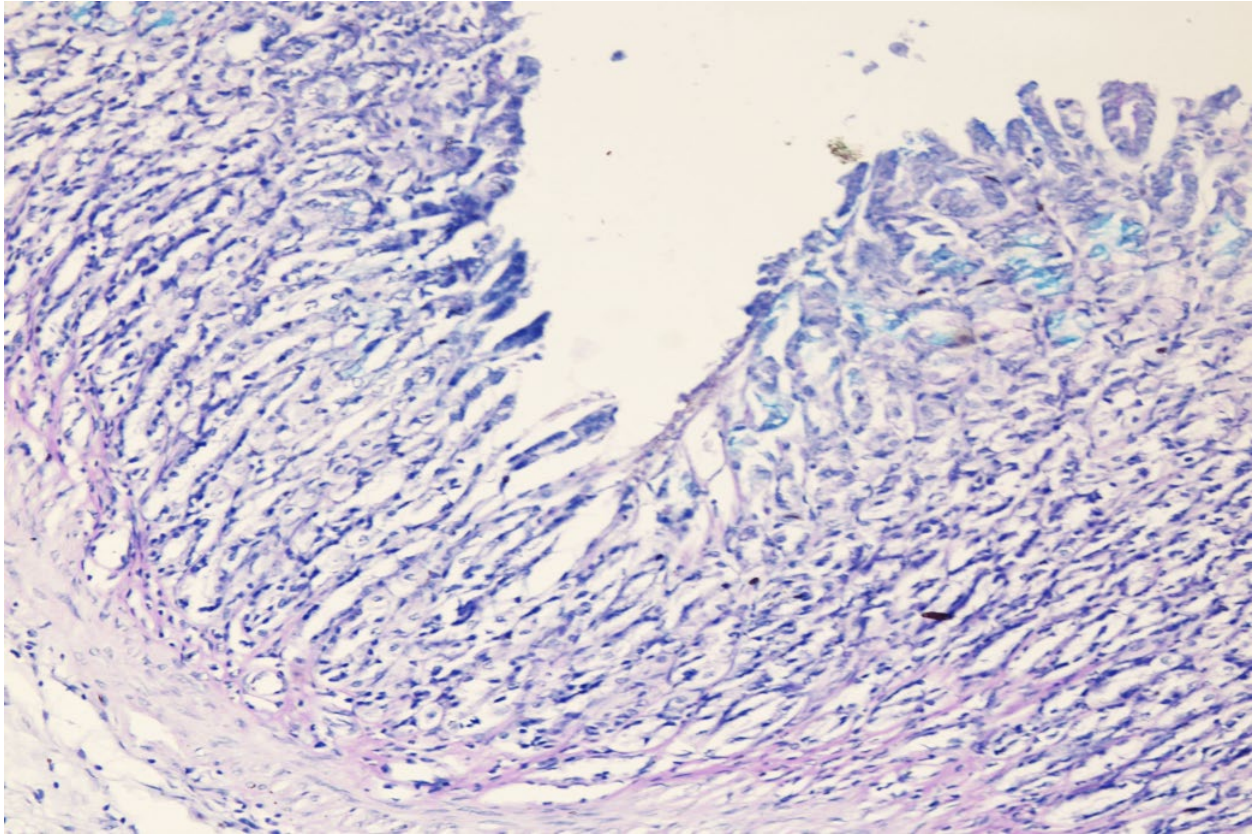


Рис. 9 Поверхнева ерозія СОШ з низькою секреторною активністю епітеліоцитів. ІБП, 14 доба. Комбінована ШИК-реакція - альціановий синій × 200

У разі виникнення гострої виразки при світловій мікроскопії визначався клиноподібний дефект з вершиною, зверненою вглиб стінки. Краї гострих виразок були підриті за рахунок коагуляційного некрозу власної пластинки СОШ та нависали над кратером. Серед клітинного детриту спостерігали скупчення пігменту коричневого кольору – гемосидерину (рис.10). На відміну від класичної морфологічної будови гострих виразок, для яких характерною є поверховість: зовнішній шар в дні і краях виразки представлений фібринозно-гнійним або гнійним ексудатом, потім йде зона фібриноїдного некрозу, глибше якої розташовується шар грануляційної тканини, а ще глибше – фібробласти. При застосуванні ІБП зона гнійного ексудату була відсутня.

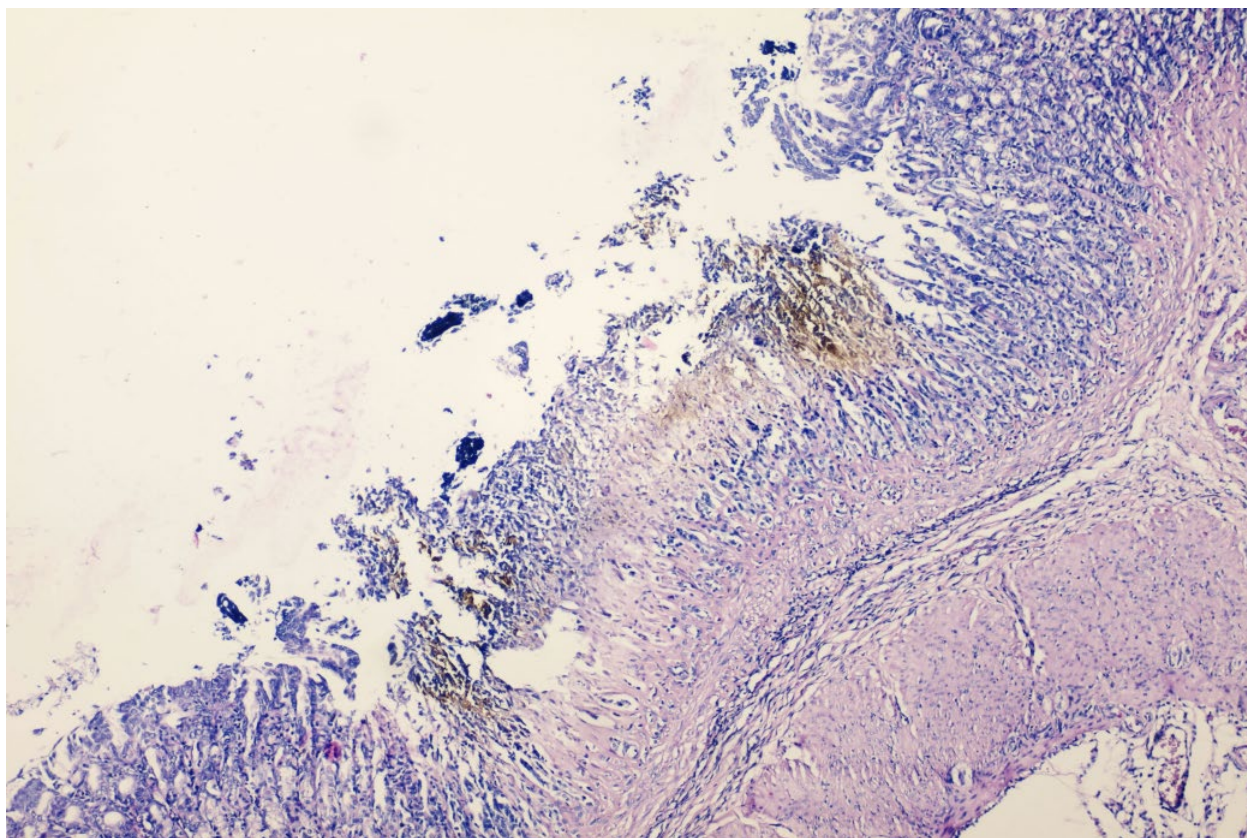


Рис. 10 Гостра виразка з підритими краями та скупченням гемосидерину серед клітинного детриту. ІБП, 14 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

На дні виразок виявлялися безструктурні маси, злуцені епітеліоцити з домішками поодиноких лімфоцитодоподібних клітин. В епітелії як фундальних, так і пілоричних залоз відмічали пригнічення утворення слизу. У власному шарі відмічався набряк, периваскулярні крововиливи і нерівномірне кровонаповнення судин. Некротичні зміни охоплювали як поверхневий епітелій, так і елементи власного шару СО з формування дефектів.

На поверхні СО знаходили фібрин та десквамовані епітеліальні клітини. Гемодинамічні порушення були представлені у вигляді розширення судин мікроциркуляторного русла власної та м'язової пластинки СО з еритроцитарними стазами у просвітах (рис. 11), в окремих як формені елементи, так і плазма були відсутні.

Стінки як венозних, так і артеріальних судин власної пластинки СО були з ознаками набряку, ендотелій місцями з вакуолізацією їх ядер й відторгненням частини клітин в просвіт судин з підвищенням проникності та екстравазатами і плазморагіями. В дні виразки та в прилеглих ділянках судинні стінки були розрихленими,

розволокненими, місцями просочені еозинофільним ексудатом з лейкостазами у просвітах. В оточуючій краї виразок сполучній тканині власної пластинки СО спостерігалися виражений набряк і некробіотичні зміни з порушенням гістоархітекtonіки структур слизового шару: каріорексис, каріопікноз, некробіоз епітеліоцитів залоз і клітин стромы.

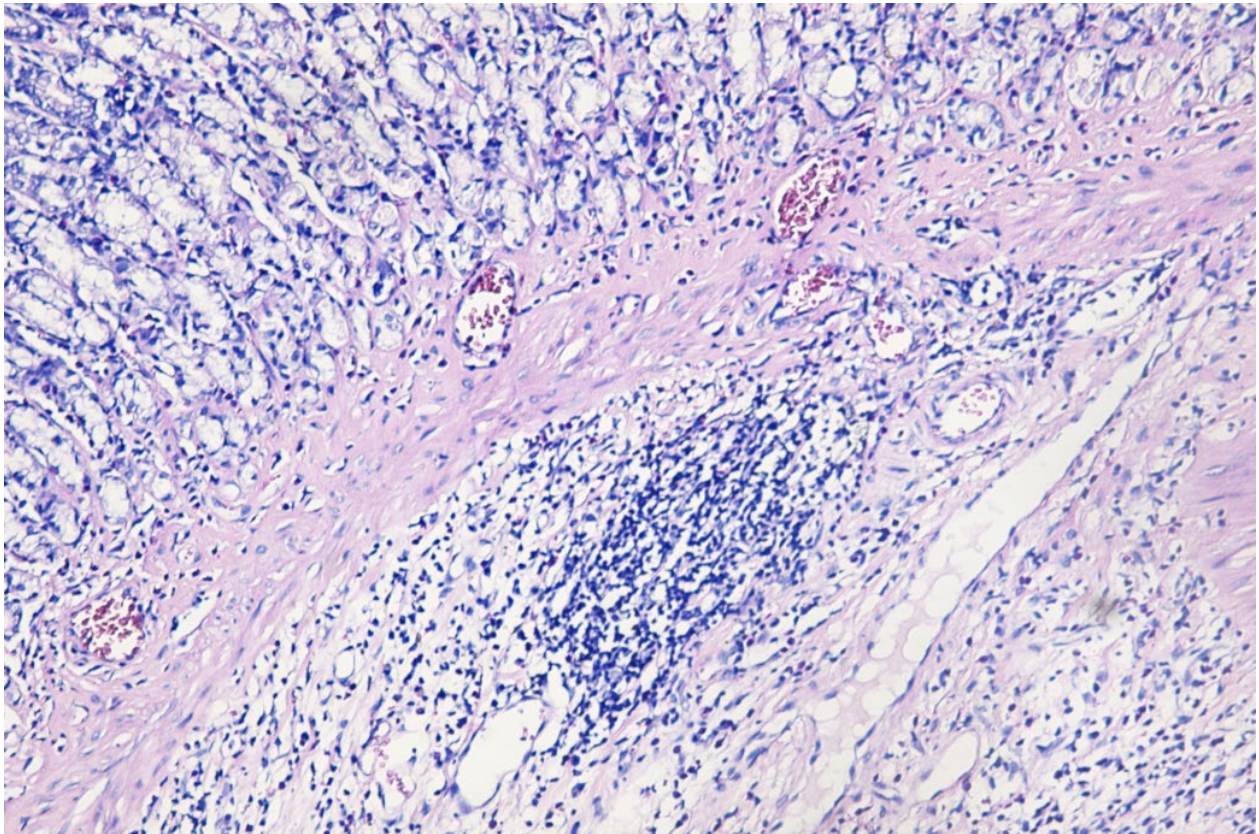


Рис. 11 Розширені судини мікроциркуляторного русла власної пластинки СОШ з еритроцитарними стазами, гіпертрофія м'язової пластинки з лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією. ІБП, 14 доба.
Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 200

При світловій мікроскопії морфологічні зміни СОШ носили вогнищевий або дифузний характер, охоплювали поверхневі і глибокі шари. При наявності гострих ерозій спостерігалися гіпертрофія і набряк м'язового шару власне СО та м'язової пластинки. Навколо кровоносних судин м'язової пластинки відмічали запальну інфільтрацію з домішками еозинофілів (рис. 12).

У залозах фундального відділу визначалася велика кількість паріетальних та головних екзокриноцитів з дистрофічними змінами. Поверхневі епітеліоцити в краях дефектів мали кубічну форму, нейтральні глікопротеїни виявлялися в них в незначній кількості,

переважно в апікальній частині клітин. Варто зазначити, що зміни структури поверхневого та ямкового епітелію, який був значно сплюсненим та характеризувався тенденцією до зниження активності метаболічних процесів у клітинах. Про це свідчили щільна зернистість цитоплазми, порушення полярності, невластива форма клітин, ушкодження контактів між ними.

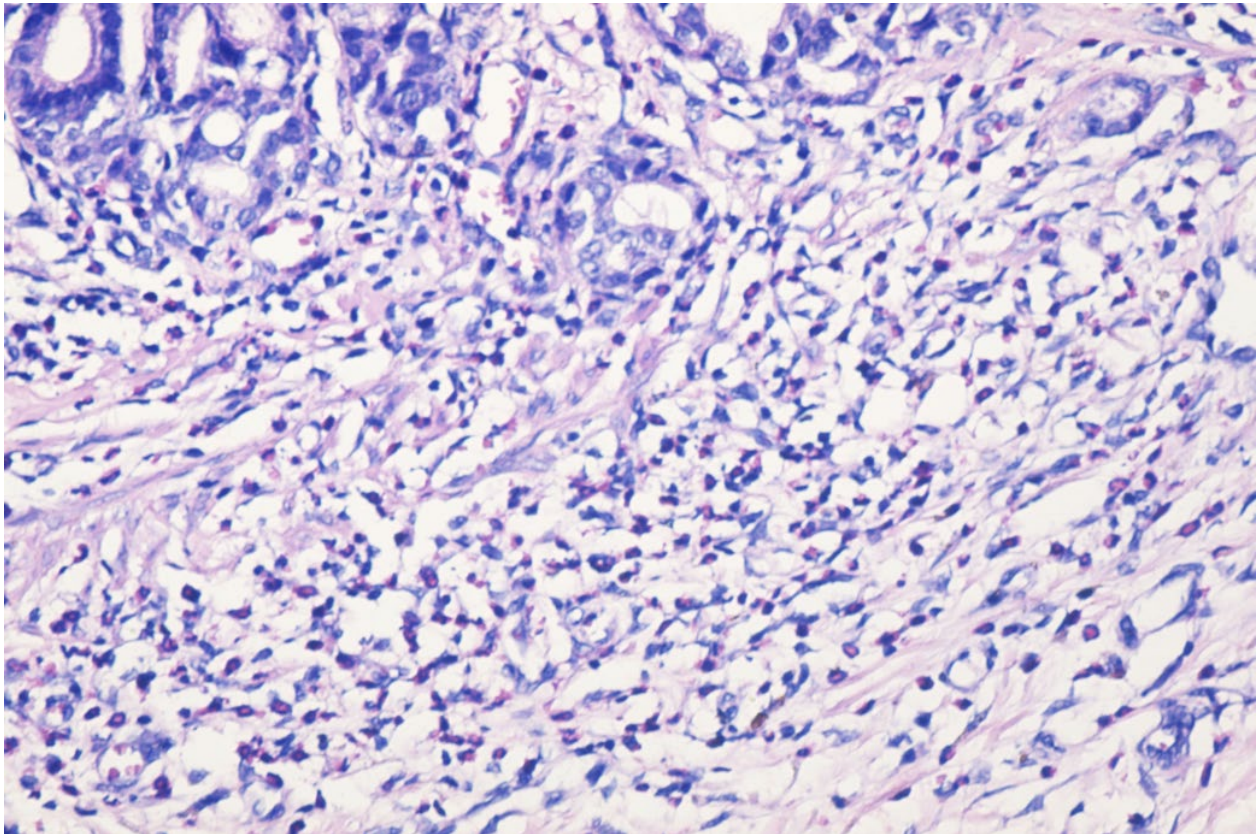


Рис. 12 Осередкова лімфо-гістіоцитарна інфільтрація базальних відділів пілоричних залоз з домішками еозинофільних лейкоцитів. ІБП, 14 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$

Ядра клітин були пікнотичними, з низькою щільністю ядерного хроматину, що свідчило про зниження кількості РНК. Найбільше змін зазнавали спеціалізовані клітини залоз. У фундальних залозах на місці головних та паріетальних екзокриноцитів з'являлися клітини типу шийкових мукоцитів, що не здатні виробляти основні інгредієнти шлункового соку, інколи клітини заповнювалися альціан-позитивним слизом. У головних клітинах, що збереглися, з'являлися невластиві їм включення, часткова вакуолізація. В антральному відділі СОШ піддослідних тварин, що отримували ІБП шлункові ямки поглиблювалися, перетворювалися в довгі епітеліальні кармани, основи яких доходять до власної м'язової пластинки та сліпо закінчуються.

Кінцеві відділи залоз скорочувалися. Кількість парієтальних клітин зменшувалася, останні знаходилися в стані пікнотизації. В частині парієтальних екзокриноцитів цитоплазма ущільнювалась, ставала оксифільною, об'єм клітин зменшувався і вони зморщувалися. В інших клітинах, навпаки, цитоплазма була просвітлена, ставала гідрофільною та погано профарбовувалася. Розмір ядер парієтальних екзокриноцитів на відміну від інших секреторних елементів епітелію шлунка, не змінювався, хоча їх хроматин набував тенденції утворювати великі скупчення. Перегладулярно, переважно в антральному відділі СОШ спостерігалось пошкодження щільних контактів між клітинами, зменшення кількості спеціалізованих клітин тубулярних антральних залоз. Місцями довжина залоз зменшувалася, проте інколи виявляли осередки фовеолярної гіперплазії поверхневого та залозистого епітелію. На всіх рівнях залоз постійно зустрічали незрілі, так звані молоді клітини з ознаками передчасної інволюції. Поряд з цим в групі експериментальних тварин, що отримували ІБП частіше ніж в контрольній групі, зустрічалася неоднакова інтенсивність забарвлення головних та парієтальних екзокриноцитів, що, ймовірно, залежало від різного функціонального стану їх секреторних компонентів. В сполучній тканині базальних відділів власної пластинки СОШ переважав набряк та запальна інфільтрація. Під епітелієм була помітна набрякова рідина, що позбавлена фібрину та яка забарвлювалася в блакитний колір при використанні комбінованої ШИК-реакції з альціановим синім, що свідчило про посилену продукцію кислих глікопротеїнів. Кількість кислих сіаломуцинів збільшувалася і в поверхневих епітеліоцитах.

В групі експериментальних тварин, що отримували ІБП в комбінації з ВБ в епітелії шлункових ямок виявляли дистрофічні зміни, ступінь виразності яких найчастіше мав осередковий характер. У незначної частини експериментальних тварин (14,0 %) помічено посилення злуцнення поверхневого епітелію, що призводило до утворення нечисленних мікродефектів, що зазвичай не виходили за власну м'язову пластину. На їхньому дні реєстрували фібриноїдний некроз, під яким виявляли помірний набряк власної пластинки. Під некротичними масами були розташовані збережені структури СО. Головні залози безпосередньо поблизу дефекту частково були ослизненні, але вже на незначній відстані від дефекту вони мали нормальну структуру, клітинні елементи в них добре визначалися, гранули секрету головних екзокриноцитів були ярко помітні при використанні ШИК-реакції.

Набряк сполучної тканини спостерігався і в міжзалозистій стромі. В поодиноких випадках в глибині СО помітні скупчення лімфоцитів, в яких з трудом розпізнавалися контури шлункових залоз в стані некробіозу. Поверхневі епітеліоцити були сплюснені, місцями відсутні. Інтенсивність накопичення ШИК-позитивних гранул в клітинах шийкових відділів залоз була знижена (рис.13).

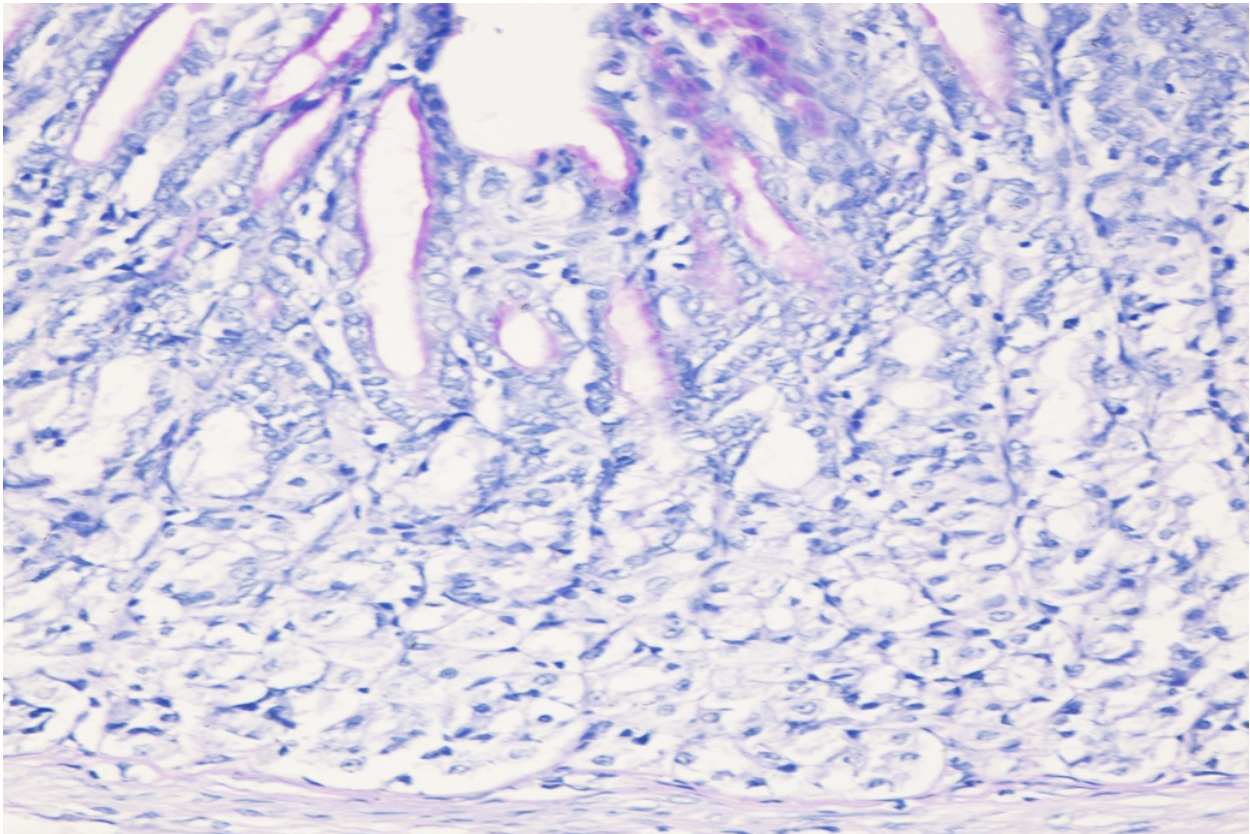


Рис. 13 Поверхнева ерозія СОШ з помірною секрецією нейтральних глікопротеїнів (малинового кольору) в цитоплазмі епітеліоцитів. ІБП+ВБ, 14 доба. Комбінована ШИК-реакція – альціановий синій × 200

Залози ставали більш звивистими (переважно в початкових відділах), проміжки між ними збільшувались за рахунок набряку власної пластинки СОШ. В зоні поверхневих ерозій фундального відділу СОШ зменшувалась кількість головних та паріетальних екзокриноцитів, межі між ними ставали нечіткими, цитоплазма здебільшого забарвлювалася базофільно. В підслизовій основі зустрічалися розширені капіляри з еритроцитарним стазами та периваскулярні дрібновогнищеві крововиливи. Поверхневий епітелій місцями був високий циліндричний з ядрами округлої форми, що розташовувалися в базальній частині клітин. При цьому відмічалось трохи більша, ніж в нормі висота ямкового епітелію та збільшення в клітинах товщини зони

нейтральних глікопротеїнів (за даними ШИК-реакції). При ШИК-реакції окрім дифузного забарвлення апікальної частини клітин визначалися супра- та субнуклеарні гранули. Частіше високий епітелій зустрічався в дистальних ділянках ямок та на верхівках валиків, ядра при цьому були відтіснені до основи великою кількістю мукоїду. Висота епітелію глибоких відділів ямок була менше ніж в іншому покривно-ямковому епітелію, ШИК-реакція характеризувалася зоною вузької смужки в апікальних відділах клітин. Саме в цих відділах характерною особливістю було гістохімічне виявлення сіаломуцинів у вигляді слабкого забарвлення альціановим синім при рН 2,5. У власній пластинці СОШ зустрічалися поодинокі лімфоїдні фолікули, співвідношення клітинних елементів не відрізнялося від групи контролю. Гемодинамічні порушення були представлені у вигляді розширення судин мікроциркуляторного русла власне СО із спустошенням їх просвітів. У гістологічних препаратах на поверхні СОШ часто зустрічався слиз та злущений епітелій.

При корекції ВБ в антральному відділі СОШ були виявлені ознаки, що характеризують процес репаративної регенерації. У просвіті ямок, у глибоких відділах залоз спостерігалось збільшення маси парієтальних екзокриноцитів, деякі з них були з великими ядрами, мали високий ядерно-плазматичний показник, що свідчило про підвищену функціональну активність. Поряд з клітинами, що мали значну кількість слизових гранул, зустрічалися клітини, цитоплазма яких переповнена слизом. Деякі з них втрачали зв'язок з базальною мембраною і злущувалися у просвіт. Інколи було помітно нерівномірне забарвлення цитоплазми головних та парієтальних клітин суміжних залоз, внаслідок чого одні залози в цілому виглядали темніше, а інші світліше. Ймовірно це залежало від неоднакового функціонального стану секреторних елементів. Фігури мітозу в епітелії СОШ зустрічалися подекуди в ділянці шийки залоз. Проте у 20 % щурів, яким був призначений ВБ, мітотичні фігури з'являлися не тільки в області шийки залоз, а й в епітелії ямочок. Головні залози ставали більш короткими, але розташовувалися в більшості полів зору компактно, просвіти їх вузькі, на рівні шийок були виповнені мукоїдним секретом. Будова інших відділів головних та пілоричних залоз в групі тварин, які отримувала ІБП в комбінації з ВБ будь якими особливостями на світлооптичному рівні при забарвленні рутинними методами не відрізнялася. Головні і парієтальні екзокриноцити зберігали свою будову та гістохімічні характеристики. Відмічалось розповсюдження шийкових мукоцитів, які мали апікальну вузьку ШИК-позитивну зону до рівня середньої третини

залоз. Слід також відмітити велику товщину шару ШИК-позитивних муцинів в поверхневому епітелії антрального відділу шлунка та заміну в ряді випадків в фундальних залозах головних і парієтальних клітинах тими, що продукують слиз. Пілоричні залози були збільшені в об'ємі, багато з них набули трубчастого характеру, причому довжина трубок у 5-6 разів перевищувала діаметр. Епітелій залоз дуже високий, надядерна частини клітин багата на мукоїдний секрет, просвіт залоз місцями розширений. Залози примикали щільно одна до одної, утворюючи товстий шар слизової оболонки. Між великими групами пілоричних залоз зустрічалися тонкі сполучнотканинні прошарки та пучки з гладком'язових волокон.

Отже, в групі ІБП без корекції ВБ виявлено виражене зменшення секреторної активності епітелію. В окремих ділянках, прилеглих до мікроерозій навіть повне зникнення секретії. В таких ділянках гістохімічно визначалися лише залишки слизових речовин (переважно кислих глікопротеїнів). В зонах де секретія була збережена, вміст нейтральних муцинів був невеликий у вигляді дрібних гранул, а також смужок на апікальній поверхні епітеліоцитів. Кислі глікопротеїни складали основну масу слизового секрету у вигляді великих крапель в цитоплазмі клітин, особливо шийкових відділів залоз. В групі ВБ залози в оточуючій ерозію СОШ в своїй більшості зберігали нормальну структуру та гістохімічні властивості.

За нашими даними, пошкодження СОШ, що виникало при застосуванні ІБП, призводило до зміни життєвого циклу епітеліоцитів та затримки їх диференціації, тобто, до порушення клітинного оновлення СОШ та її структурної дезорганізації. З метою оцінки клітинного оновлення СОШ як маркер проліферації нами був вибраний ядерний антиген Ki-67, оскільки він реєструється у всі активні фази клітинного циклу (G_1 , S, G_2 та M), але відсутній у фазі спокою (G_0) [13]. Йому надається перевага відносно PCNA, який бере участь у репарації ДНК, що може відбуватися в G_0 -фазі клітинного циклу. Виявилось, що у групі ІБП без корекції ВБ проліфераційна активність СОШ за Ki-67 достовірно зменшувалася у всіх випадках та складала в середньому $0,05 \pm 0,004$, $p < 0,001$, щодо інтактних тварин. Експресія Ki-67 була достовірно ($p < 0,001$) вищою в групі інтактних тварин та з корекцією ВБ, порівняно з групою тварин, яким був призначений тільки ІБП (рис. 14).

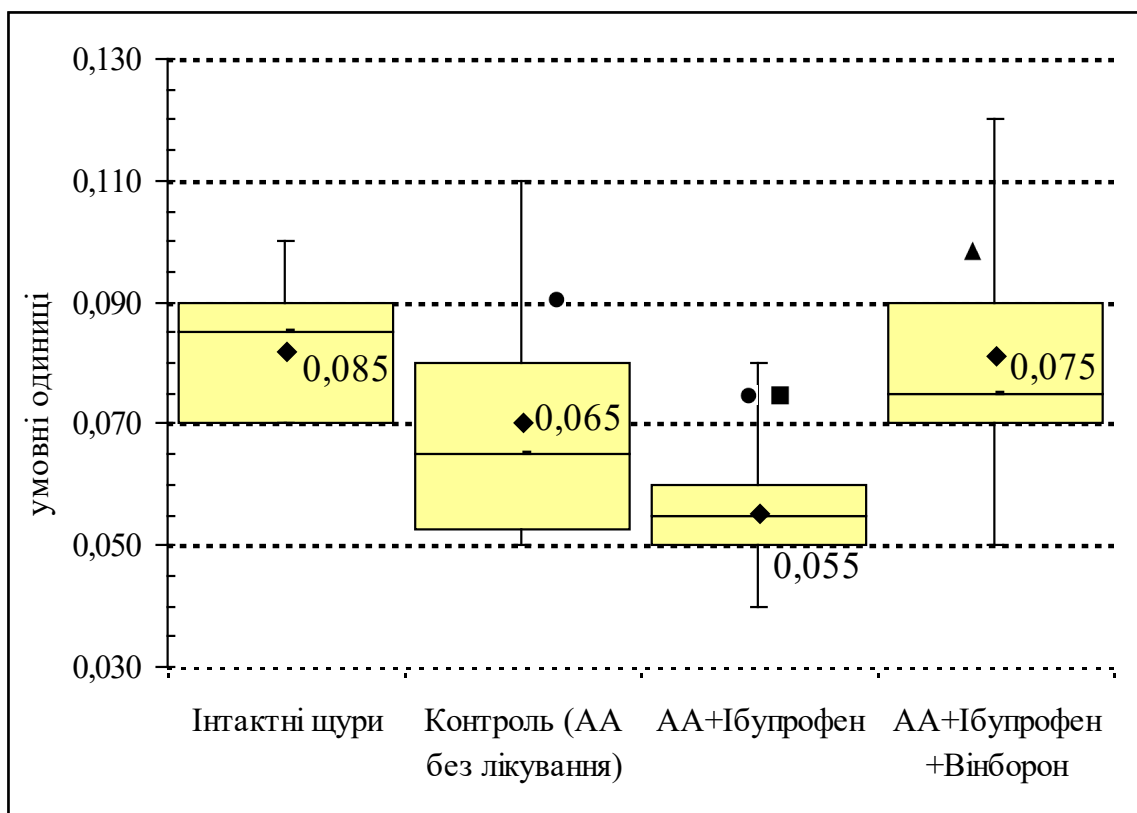


Рис. 14 Проліфераційна активність епітеліоцитів СОШ (за Кі-67) в експериментальних групах

Примітки:

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю,
3. вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
4. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.
5. ♦ – середнє значення;
6. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин,
7. ▲ – $p < 0,05$ відносно показників групи монотерапії ІБП.

В інтактній групі, де індекс проліферації був найвищим, експресія Кі-67 спостерігалася на рівні зони типового проліфераційного компартмента СОШ і переважала саме в гермінативній зоні СОШ та місцями розповсюджувалася на ямковий епітелій (рис. 15). Позитивне маркування Кі-67 в ділянках СОШ в групі корекції ВБ виявлено як в зоні перешийків залоз, так і в ямках та базальних відділах шлункових залоз (рис. 16). В той час як при застосуванні ІБП без корекції спостерігали слабку експресію Кі-67 (рис. 17).

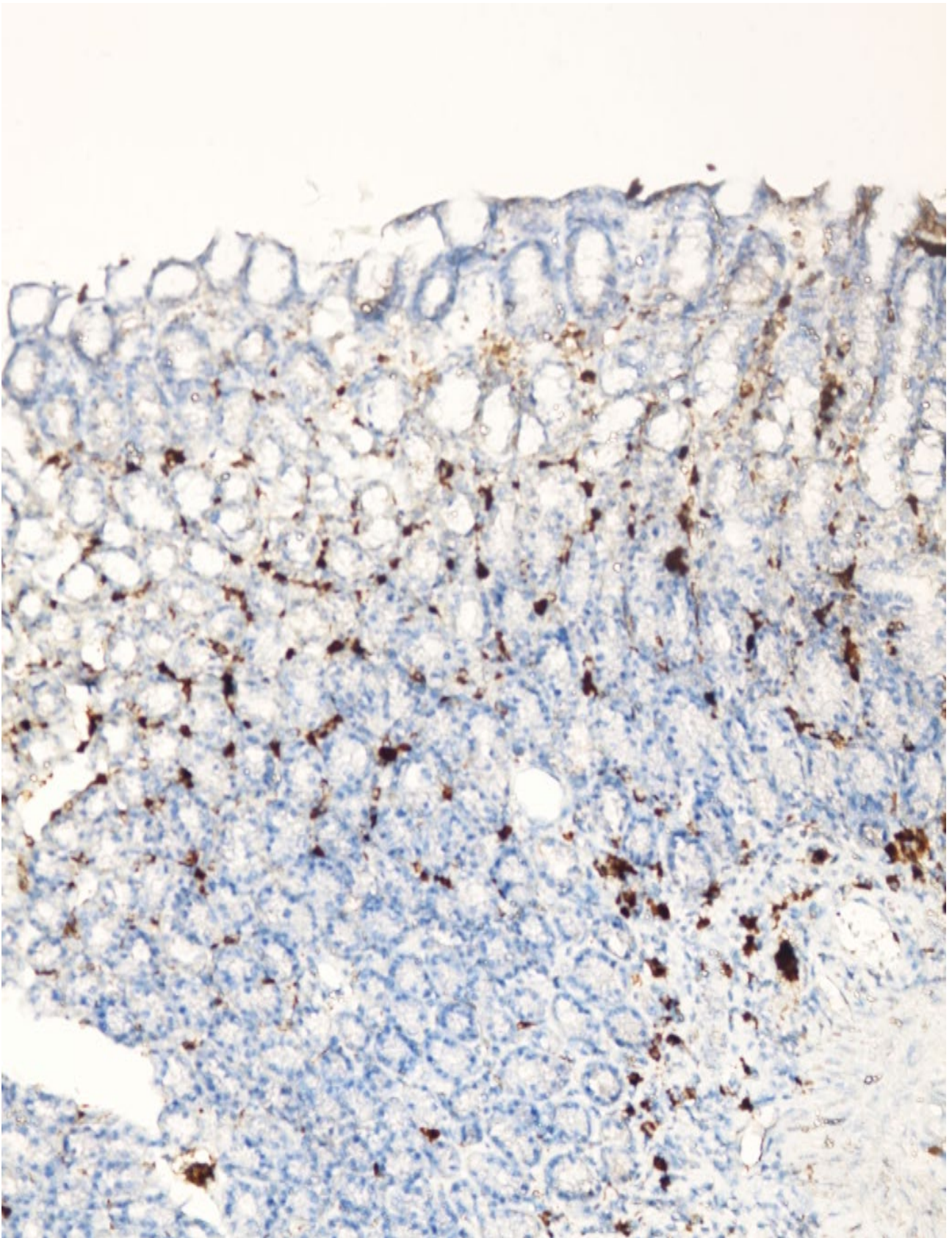


Рис. 15 Виражена експресія Ki-67 в ядрах шлункових епітеліоцитів.
Інтактна тварина, 12 доба. ІГХ-маркування Ki-67, x 100

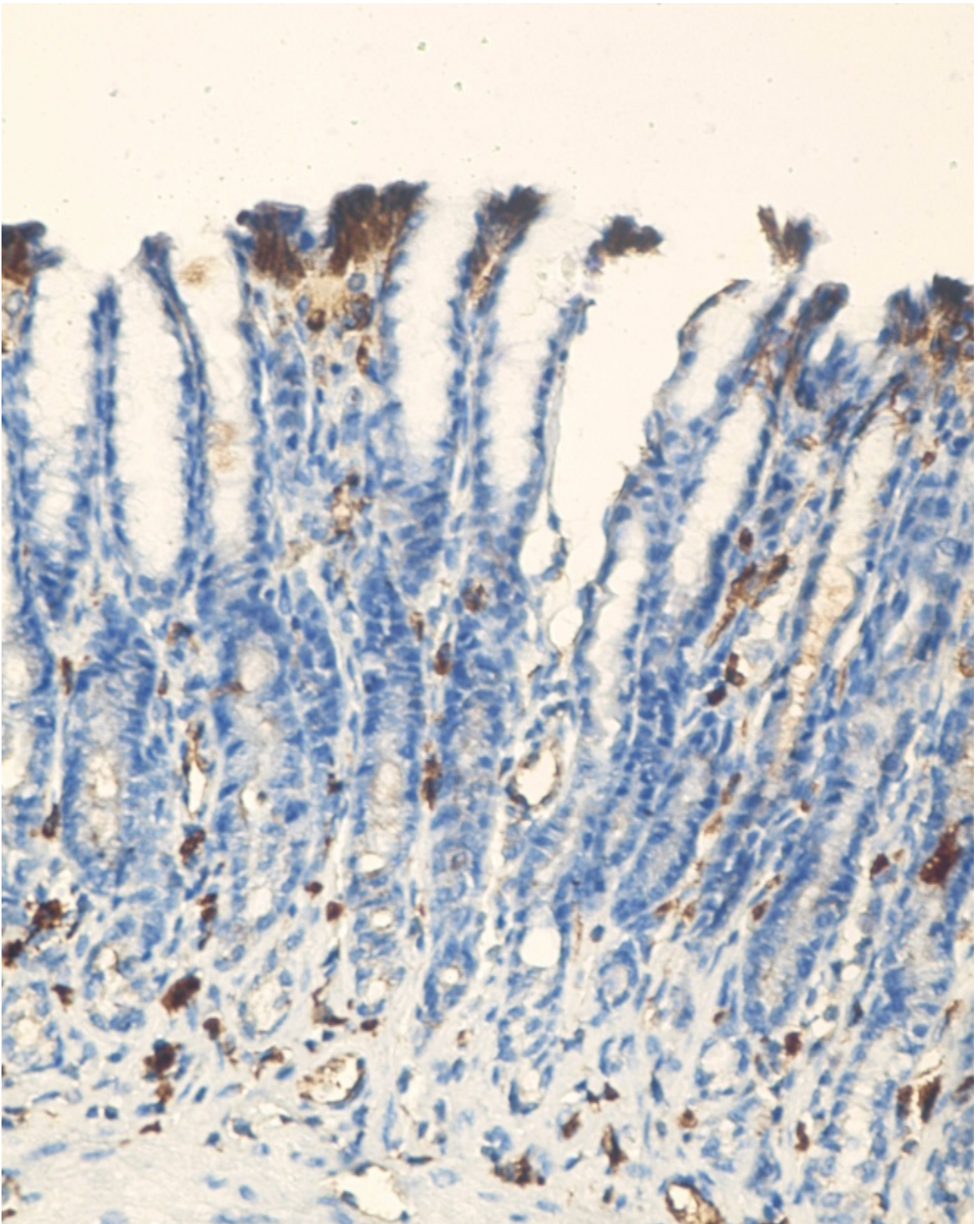


Рис. 16 Помірна експресія Кі-67. ІБП + ВБ, 12 доба.
ІГХ-маркування Кі-67, x 100

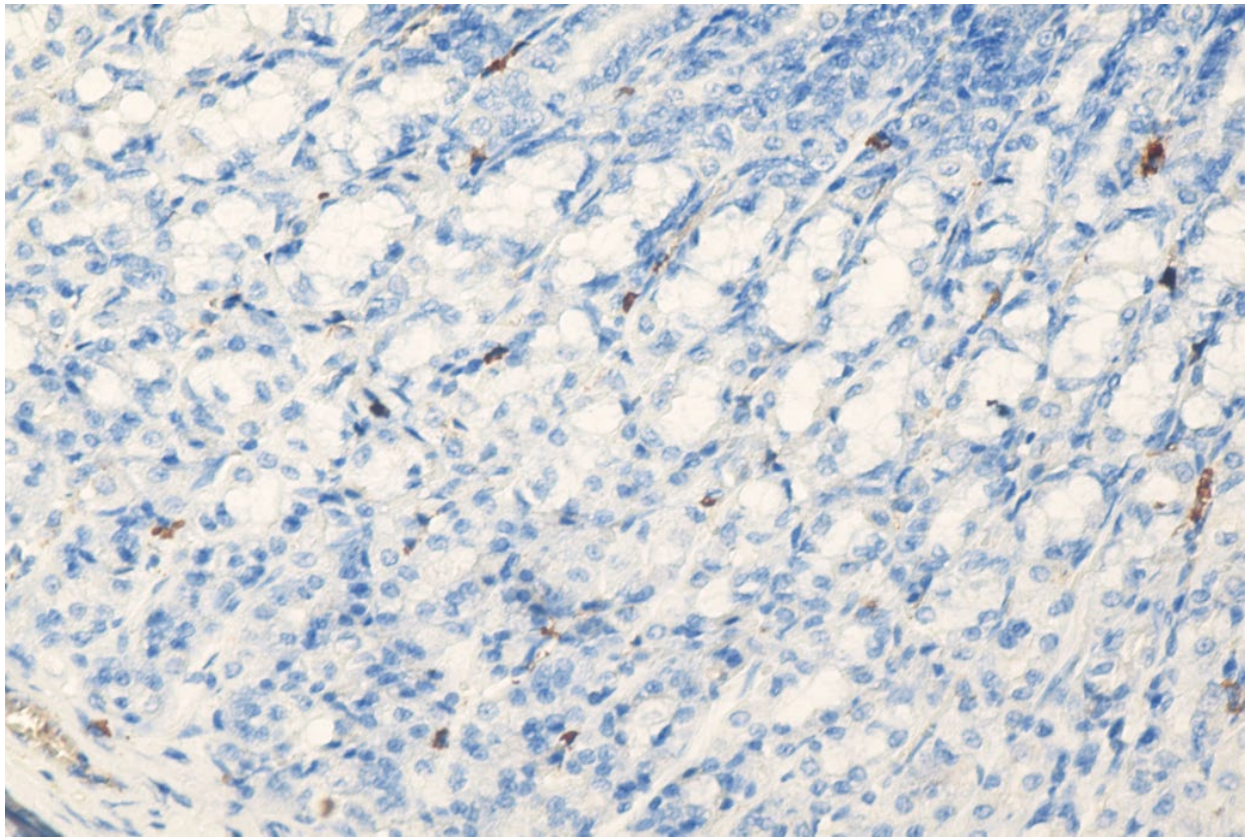


Рис. 17 Слабка експресія Кі-67. ІБП, 12 доба.
ІГХ-маркування Кі-67, x 200

При ІГХ аналізі експресії регуляторного протеїну Кі-67 в СОШ щурів, які отримували ІБП встановлено, що у тварин відзначався низький рівень клітинної проліферації (індекс проліферації в даній експериментальній групі в епітелії СОШ склав $0,05 \pm 0,004$), що узгоджується з літературними даними [12].

Для вивчення апоптозу епітеліоцитів СОШ в якості маркера була вибрана каспаза-3 (*CPP32, Novocastra*), як ефекторна в каскаді каспаз, задіяних в апоптозі. Її активація означає незворотне прямування клітини шляхом програмованої загибелі. Базальна мембрана епітеліального покриву формується з білків, синтезованих епітеліоцитами. У даній ситуації фокальна відсутність базальної мембрани епітелію СОШ може бути пов'язана з незрілістю епітеліоцитів внаслідок їх прискореної загибелі і оновлення, що підтверджувалося нами при використанні каспази-3 (*CPP32*). Експресія каспази-3 (*CPP32*) була виявлена в покривно-ямковому епітелію переважно прилеглого до гострих ерозій та виразок. В групі щурів, які отримували ІБП кількість позитивно забарвлених клітин складала більше 60,0 % (рис. 18). В той же час у інтактних щурів та у щурів, які отримували комбінацію ІБП з ВБ вона коливалася від 10,0 до 30,0 % (рис. 19).

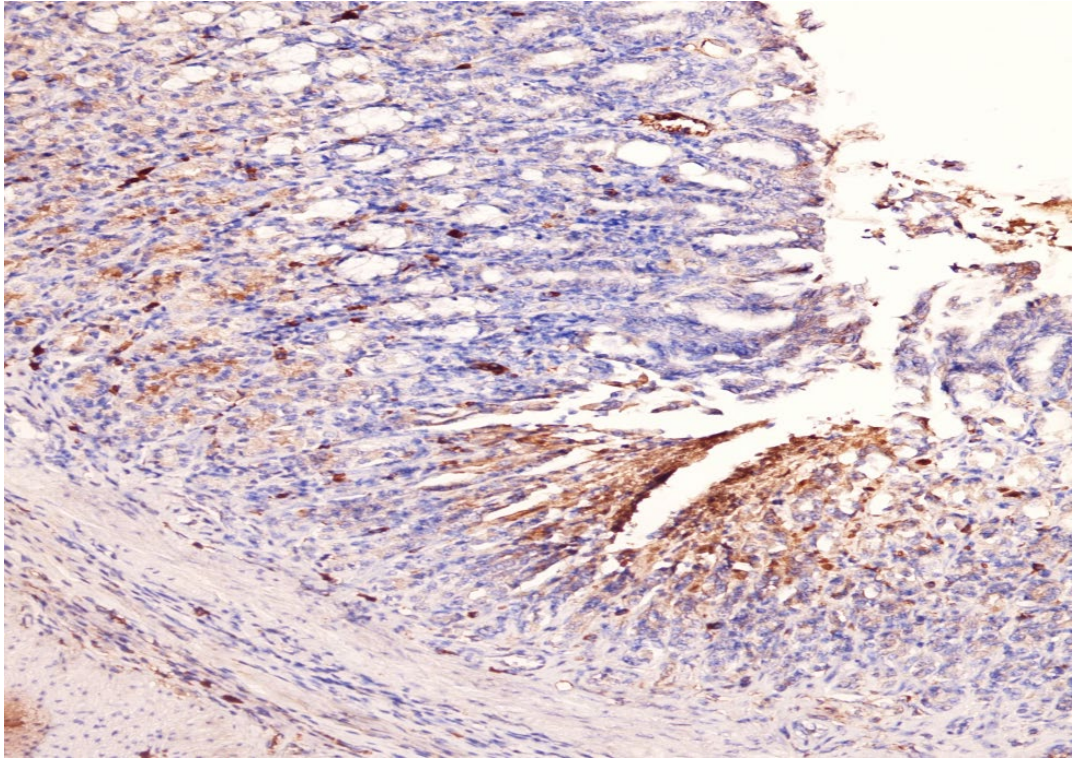


Рис. 18 Гостра виразка СОШ. Сильна експресія каспази-3 (СРР32) переважно в базальних відділах СОШ. ІБП, 14 доба. ІГХ забарвлення СРР32 x 200

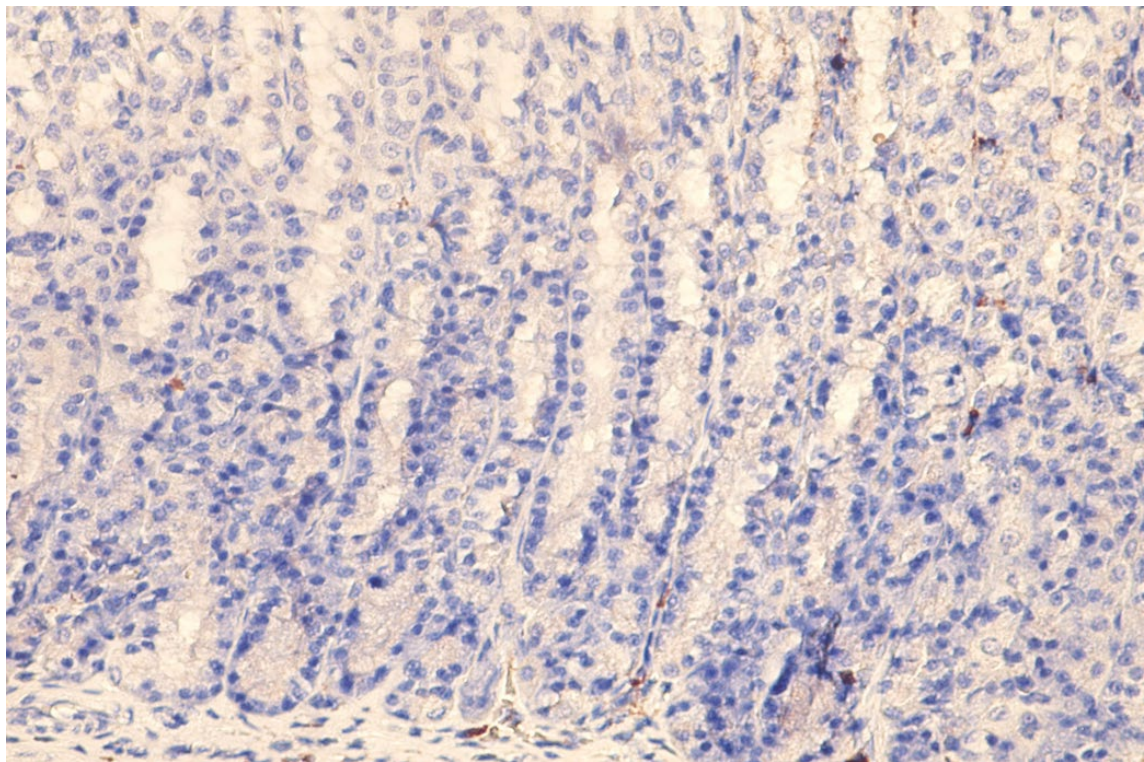


Рис. 19 Слабка експресія СРР32 в перинуклеарних відділах екзокриноцитів головних залоз. ІБП + ВБ, 14 доба. ІГХ забарвлення СРР32 x 200

Порівняльний аналіз наявності каспази-3 в ділянках СОШ, що оточувала ерозії та виразки свідчить про більшу афінність її маркера (СРР32) до шийкових мукоцитів при застосуванні ІБП, ніж до інших різновидів епітелію СОШ (табл. 10).

Отримані дані ІГХ дослідження узгоджуються з результатами Ri Yu et al., (2013) і вказують на глибоке пригнічення регенераторних здібностей СОШ і зниження її захисних функцій з розвитком ерозивно-виразкового ураження [8, 26]. В групі тварин, що отримували ІБП, порушуються основні захисні бар'єри слизової оболонки: зменшується виділення слизового секрету, пошкоджуються клітинні мембрани, порушуються буферні системи, транспорт іонів, процеси проліферації і диференціювання клітин, пошкоджуються сполучнотканинні структури і система мікроциркуляції підслизового шару. Ці механізми значно знижують протекторні властивості СО ШКТ, що сприяє зростанню агресивного впливу на неї соляної кислоти шлункового соку і пепсину. Надалі це може призводити до запальних і деструктивних уражень СОШ з виникненням виразок, ускладнених кровотечею [8].

Таблиця 10

Експресія рецепторів каспази-3 (СРР32) в епітеліоцитах СОШ

Групи	Епітеліоцити	ПЯЕ	ШМ	ГЕ	ПЕ	ПлЕ
	Інтактні	-	-	-	-	+
	АА без лікування	-	+	-	-	-
	АА +ІБП	++	+++	+	+	++
	АА +ІБП +ВБ	-	+	-	-	-

Примітки:

1. ПЯЕ – поверхневі епітеліоцити ямок та валиків;
2. ШМ – шийкові мукоцити;
3. ГЕ – головні екзокриноцити;
4. ПЕ – парієтальні екзокриноцити;
5. ПлЕ – пілоричні екзокриноцити;
6. експресія слабка – (+);
7. помірна – (++);
8. виражена – (+++);
9. відсутня – (-).

Результати ПГХ дослідження підтверджувалися даними гістохімічного дослідження, які показали, що при застосуванні ІБП суттєво знижується синтез нейтральних глікопротеїнів та підвищується синтез кислих глікопротеїнів. Кількість секрету в клітинах зменшувалася, ядра переміщувались до апікального полюсу, а клітини сплющувались. В окремих з них цитоплазма над ядром визначалася у вигляді дуже тонкого шару. Таке сплющення головних клітин і відповідно розширення просвіту залоз, ймовірно пов'язано не тільки зі змінами утворення секрету, але й з апоптозом тих головних клітин, що не здатні до реактивної перебудови [6].

Одним з основних моментів в патогенезі контактної дії НПЗЗ може бути блокування ферментних систем мітохондрій епітеліоцитів, що викликає порушення процесів окисного фосфорилування і призводить до розвитку каскаду некробіотичних процесів в клітинах. Пригнічення синтезу ПГ внаслідок інгібування ЦОГ-1 призводить до зменшення секреції слизового гелю, зниження секреції бікарбонатів, погіршення кровотоку СОШ, у результаті чого відбувається порушення захисних і репаративних властивостей її клітин, а це приводить до утворення ерозій та виразок. Ймовірно, ПГ є пусковим механізмом порушення трофіки СОШ, який веде до індуративних змін і клітинної деструкції з утворенням ерозій [65, 111]. Також препарати цієї групи у кислому шлунковому середовищі мають здатність безпосередньо проникати в клітини СО, порушуючи слизово-бікарбонатний бар'єр і, зумовлюючи зворотну дифузію іонів водню, пошкоджуючи таким чином клітини покривного епітелію. У результаті токсичної дії НПЗЗ утворюються продукти вільнорадикального окислення ліпідів, що беруть участь в ураженні СОШ й руйнуванні мукополісахаридів. Доведено, що деякі НПЗЗ безпосередньо можуть інгібувати синтез муцину і секрецію бікарбонатів, а хімічний зв'язок цих речовин з фосфоліпідами шлункового слизу знижує її гідрофобність. НПЗЗ впливають на проліферацію епітеліоцитів, знижуючи захисні властивості епітелію і здатність до адекватної репарації [125, 134, 135, 142, 144].

Індукція процесів апоптозу – один з головних механізмів порушення тканинного гомеостазу при НПЗЗ-гастропатіях [12]. При цьому має місце підвищення експресії білків-активаторів апоптозу (Бах та Вак) і пригнічення білків-супресорів апоптозу (Всl-2 та ВсlхL). Молекулярні механізми індометацин-індукованого апоптозу припускають два основні шляхи: мітохондріальний (внутрішній) і рецепторний (зовнішній). При мітохондріальному шляху зміна

проникності цитоплазматичної мембрани і подальше підвищення концентрації внутрішньоклітинного Ca^{2+} активізує апоптоз-індуковані транскрипційні фактори, які ініціюють експресію p53 (білка-стимулятора апоптозу), транслокацію і активацію Bax, що веде до дисфункції мітохондрій [134, 135, 142, 144], вивільненню цитохрому C з послідовною активацією каспаз-9 та каспаз-3 – безпосереднього індуктора апоптозу. Зовнішній шлях ініційований при контакті Fas-ліганда апоптозу з відповідним рецептором, олігомеризацією останнього та активацією каспази-8, яка або активує каспазу-3, або знову через мітохондріальний шлях призводить до апоптозної загибелі.

НПЗЗ, блокуючи механізми «виживання» клітини, впливають на проліферацію епітеліоцитів, знижують здатність епітелію до репарації. Про це свідчить зменшення кількості клітин, що знаходяться в S-періоді клітинного циклу і збільшенням числа клітин в періодах G_0/G_1 , що підтверджує зниження експресії PCNA (ядерного антигену проліферуючих клітин), BrdU (бромдеоксіуридинової мітки), зменшення індексу Ki-67 [12, 134, 135, 142, 144].

Аналіз результатів ІГХ дослідження свідчить про властивість ІБП пригнічувати проліферативну активність шлункових епітеліоцитів та індукувати апоптоз за рахунок активації каспази-3. Гастропротекторний ефект ВБ в умовах застосування ІБП зумовлений підвищенням проліферативного потенціалу з відновленням регенеративних властивостей шлункового епітелію, секреції нейтральних глікопротеїнів та послабленням апоптозу.

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЕФЕКТУ ІБУПРОФЕНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ВІНБОРОНОМ ЗА ДАНИМИ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ

Дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, атестованій Головною організацією метрологічної служби МОЗ України (Свідоцтво про переатестацію № 049/15 від 2 березня 2015 р.).

Гематологічний аналіз зразків цільної венозної крові з 2-х заміщеною калійною сіллю етилендіамінотетраоцтової кислоти (K₂ EDTA) проводили на автоматичному гемоаналізаторі Erma PCE-210 (AGD Biomedicals, Японія).

Сироватку крові отримували шляхом центрифугування крові при 1500 g 15 хв. при 18–22°C. В сироватці крові визначали вміст загального білка, ліпідів і фосфоліпідів, сечовини, а також лужної фосфатази – за уніфікованими методами. Сироваткові рівні активності ферментів АлАТ) АсАТ та гама-глутамілтранспептидази (ГГТП) визначали уніфікованим методом за наборами «АЛТ», «АСТ», «ГГТП» (Філісіт-Діагностика, Україна). Вміст серомукоїдів визначали турбидиметричним методом в одиницях оптичної щільності (о.о.щ.) за набором «Серогликоїди» (Філісіт-Діагностика, Україна). Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [36, 40, 52, 64, 68, 90].

Проведене дослідження показало, що у тварин зі змодельованим АА без лікування (контрольна група) на 28 добу експерименту спостерігались зміни показників загального аналізу крові. Так, показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) в контрольній групі (рис. 20) майже на абсолютному рівні статистичної значущості ($p < 0,001$) перевищував значення цього показника у інтактних тварин (2,2 [2,1; 2,4] мм/год) в 2,2 рази та становив відповідно 4,8 [3,7; 12,3] мм/год.

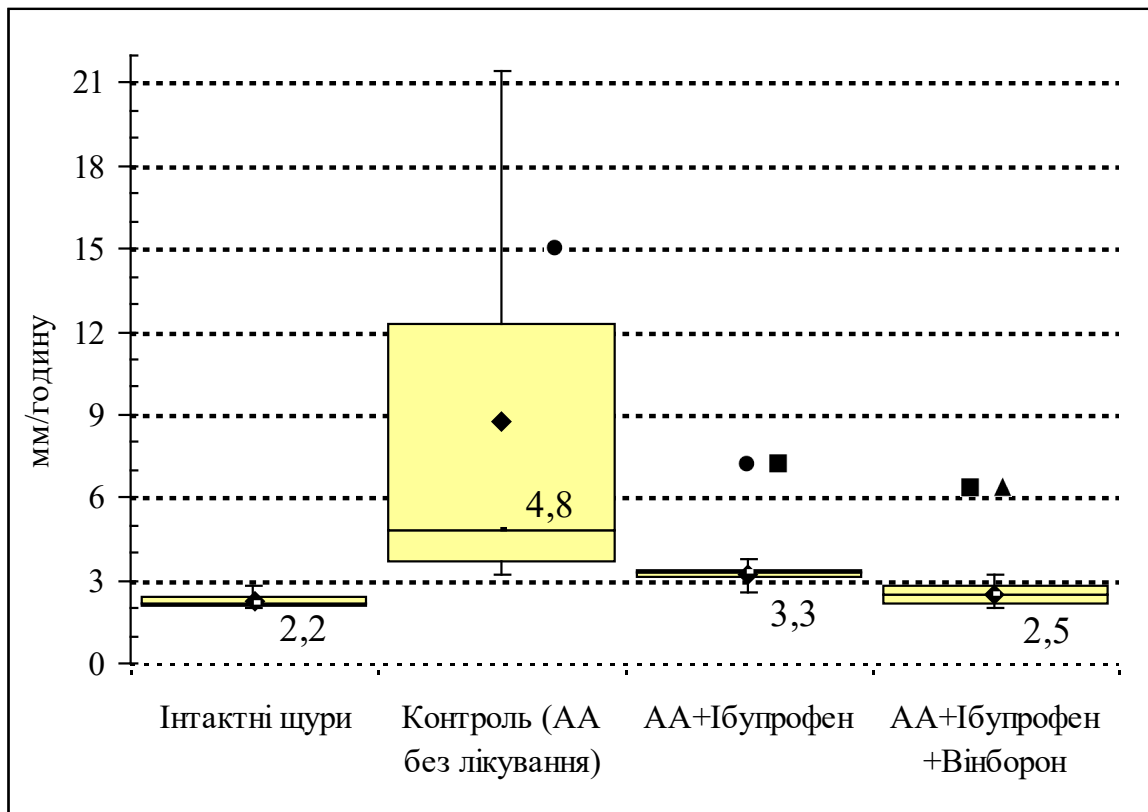


Рис. 20 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на швидкість осідання еритроцитів периферичної крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Кількість лейкоцитів на 28 добу в контрольній групі тварин (9,0 [8,5; 13,6] $\times 10^9$ /л) майже на абсолютному рівні статистичної значущості ($p < 0,001$) на 26,8 % перевищувала аналогічний показник інтактних щурів (7,1 [7,0; 7,5] $\times 10^9$ /л (рис. 21)).

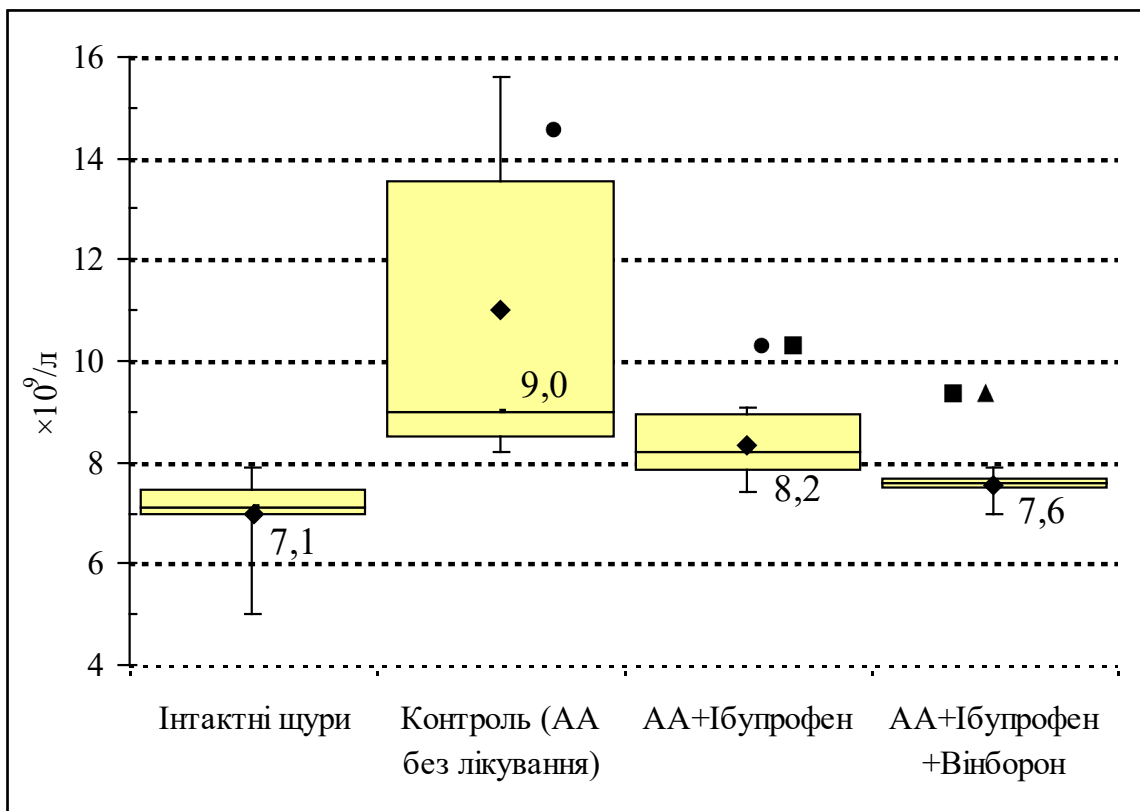


Рис. 21 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на кількість лейкоцитів в периферичній крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Примітки до рис. 20, 21:

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю,
3. вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
4. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.
5. ◆ – середнє значення;
6. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
7. ■ – $p < 0,05$ відносно показників контрольних тварин;
8. ▲ – $p < 0,05$ відносно показників групи монотерапії ІБП.

Аналіз лейкоцитарної формули показав, що на тлі розвитку АА на 28 добу експерименту у щурів контрольної групи відмічався характерний для запальних процесів лейкоцитарний зсув «вліво» – статистично вірогідне ($p < 0,001$) збільшення відносної кількості гранулоцитів на 14,9 % та зниження кількості лімфоцитів на 15,6 % відносно показників інтактних тварин (рис. 22 А, Б, В).

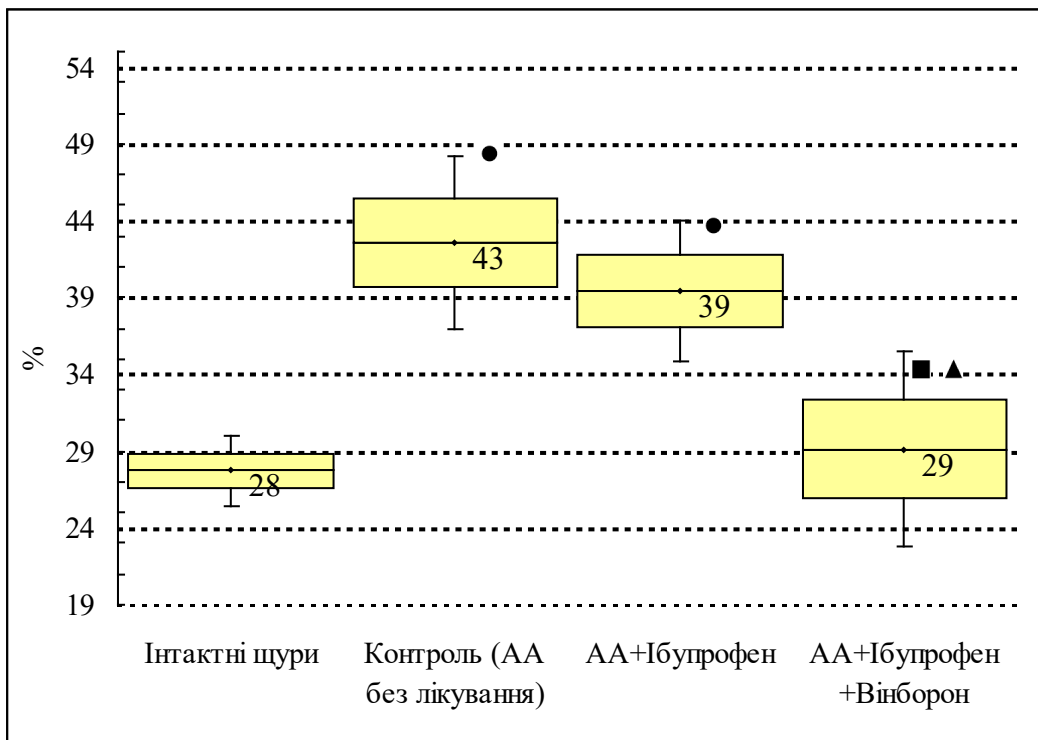


Рис. 22 А Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на питому вагу гранулоцитів в периферичній крові щурів з АА

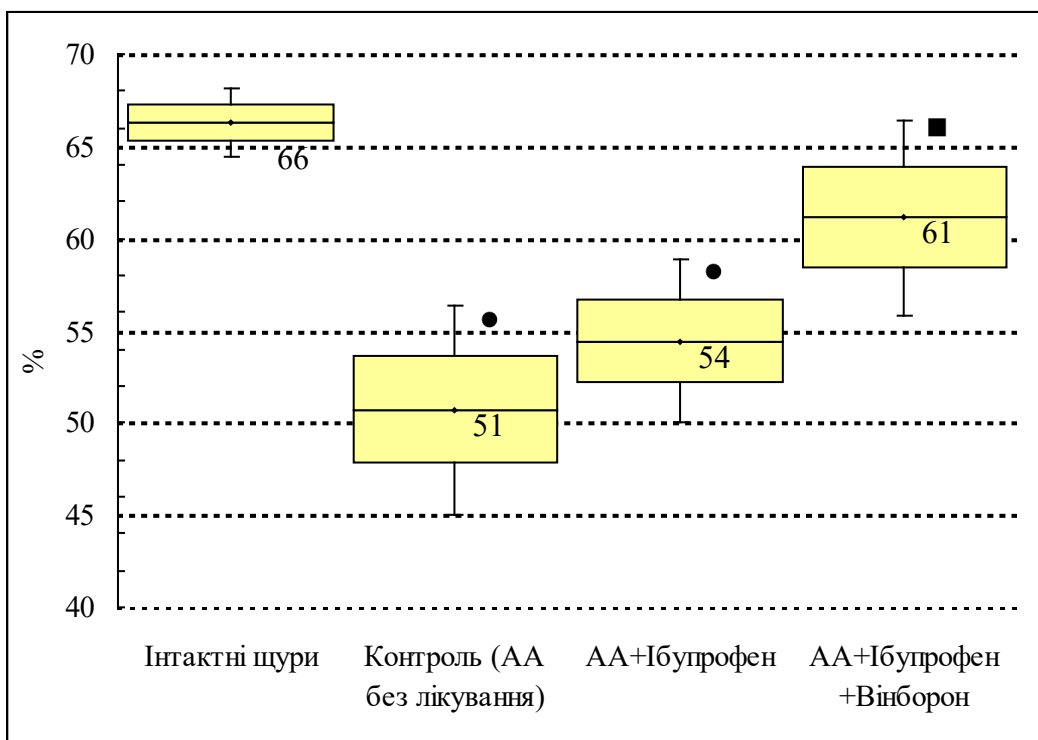


Рис. 22 Б Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на питому вагу лімфоцитів в периферичній крові щурів з АА

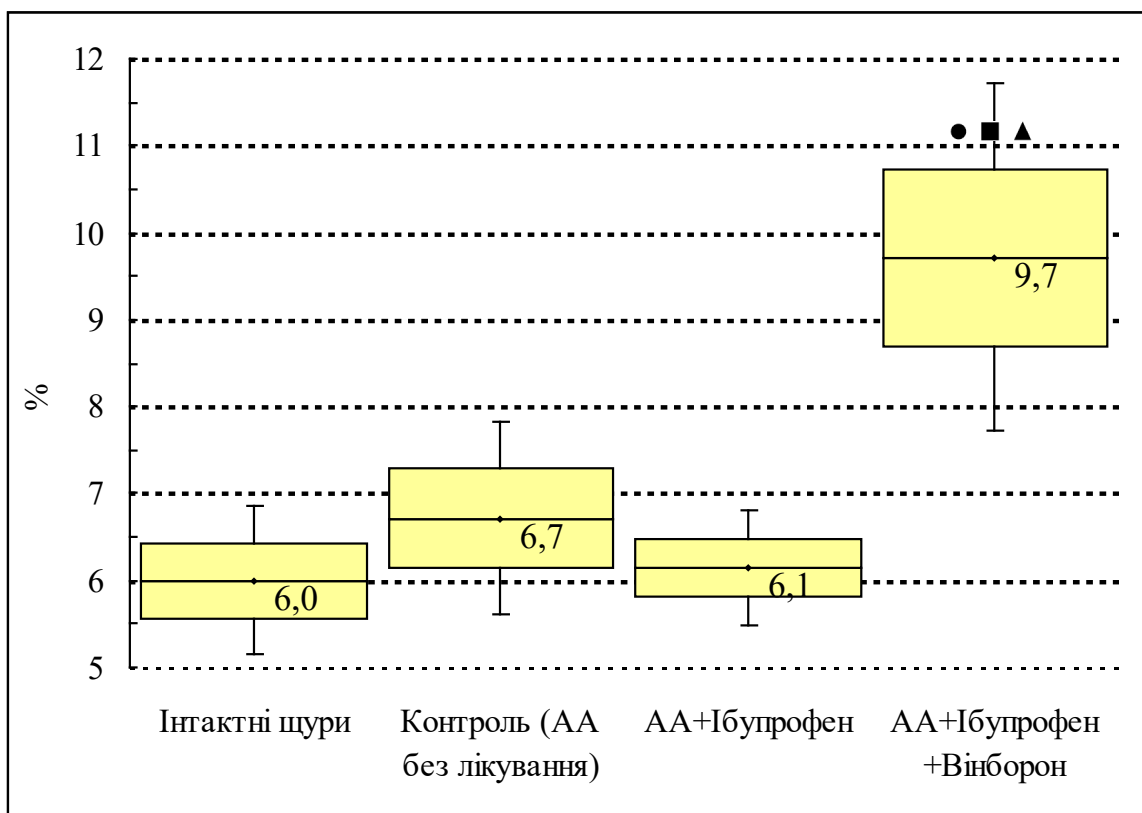


Рис. 22 В Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на питому вагу моноцитів в периферичній крові щурів з АА

Примітки до рис. 22 А,Б,В:

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % ДІ.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників контрольних тварин;
6. ▲ – $p < 0,05$ відносно групи монотерапії ІБП.

Крім того, в контрольній групі відмічалось зниження рівня гемоглобіну на 19,5 % ($119,7 \pm 6,5$ г/л (95 % ДІ: 106,9-132,5 г/л)) та еритроцитів на 28,1 % ($5,3 [5,0-6,1] \times 10^{12}/л$) відносно показників інтактних тварин, що вказувало на розвиток нормохромної анемії, яка може бути обумовлена хронічним запальним процесом (рис. 23, 24).

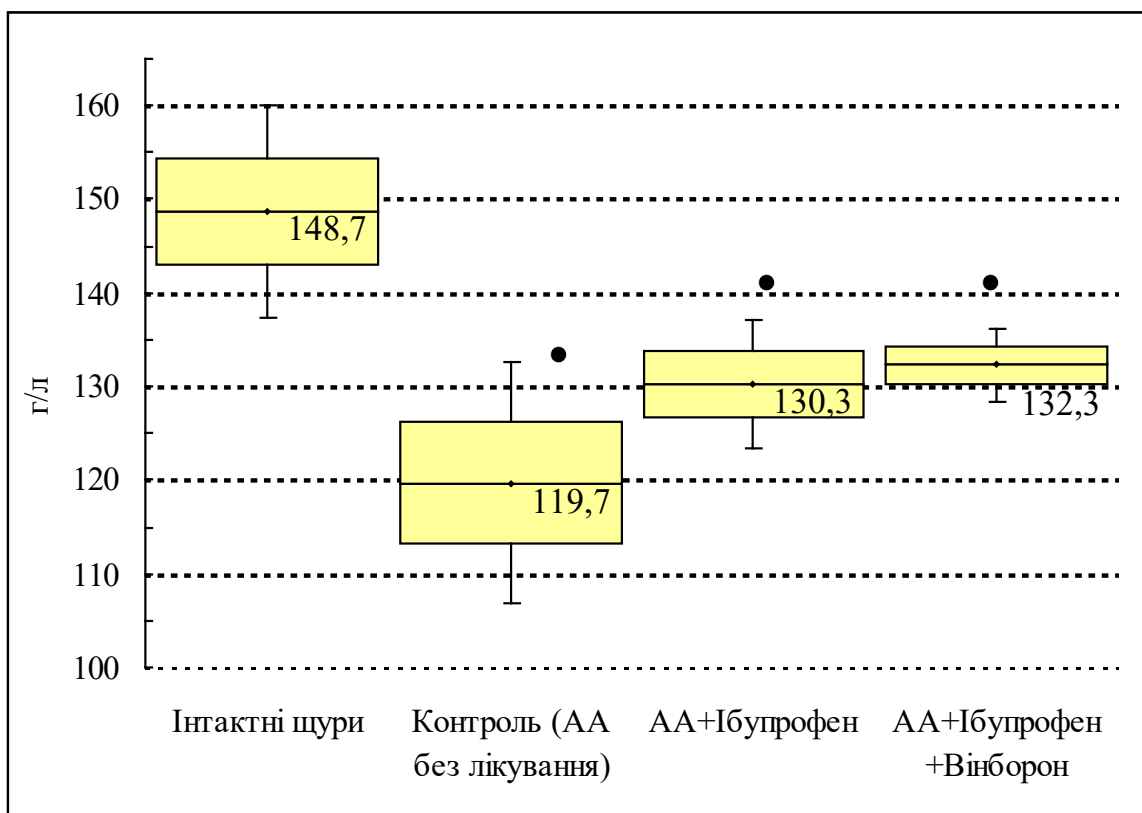


Рис. 23 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на рівень гемоглобіну в периферичній крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Примітки:

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % ДІ.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин.

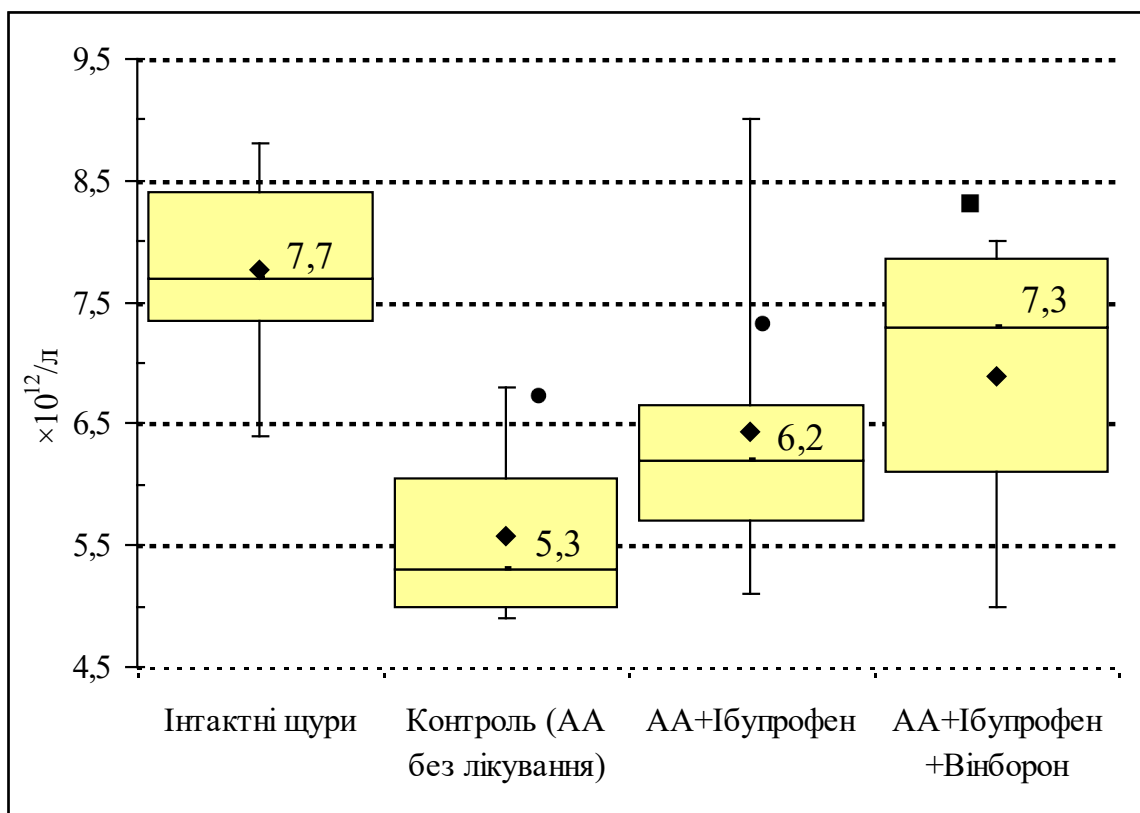


Рис. 24 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на кількість еритроцитів в периферичній крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Примітки:

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю,
3. вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
4. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.
5. ◆ – середнє значення;
6. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин,
7. ■ – $p < 0,05$ відносно контрольних тварин.

Анемія хронічного запалення (АХЗ) є загальноклінічною проблемою у хворих на РА. За даними літератури [17, 19] індуктором АХЗ виступає білок гепсидин, який відіграє провідну роль в обміні заліза. Розвиток АХЗ обумовлюють імуноопосередковані механізми – під впливом цитокінів гепсидин спричинює зниження доступності заліза для гемопоезу попри наявні запаси в ретикулоендотеліальній системі.

З іншого боку анемія при РА може бути обумовлена гемолізом еритроцитів [39, 41], зумовленим недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, що веде до зниження рівня НАДФ₂ і гальмування

реакції відновлення глутатіону, унаслідок чого відбувається денатурація гемоглобіну і лізис еритроцитів [41, 42].

Згідно з даними літератури, зазначені зміни показників периферичної крові (в першу чергу анемія, прискорення ШОЕ та лейкоцитоз) можуть бути ознакою наявності системного запального процесу викликаного введенням ПАФ [51, 52, 83, 86].

Лікування АА ІБП супроводжувалось пригніченням запальної реакції, на що вказувало перш за все, статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження ШОЕ на 31,3 % (3,3 [3,1; 3,4] мм/год) та лейкоцитів на 8,9 % (8,2 [7,9; 9,0] $\times 10^9$ /л) відносно показників крові тварин контрольної групи (див. рис. 20 та 21).

Комбінація ІБП з ВБ на відміну від монотерапії ІБП, викликала нормалізацію показників ШОЕ (2,5 [2,2; 2,8] мм/год), які практично співставлялись з показниками інтактних тварин (2,2 [2,1; 2,4] мм/год). Відмічалось більш виразне зниження кількості лейкоцитів (7,6 [7,5; 7,7] $\times 10^9$ /л), збільшення кількості еритроцитів на 37,7 % та рівня гемоглобіну на 10,5 % відносно контрольних тварин (див. рис. 23 та 24), що вказувало на усунення ознак анемії та більш виразне послаблення запальної реакції в порівнянні з монотерапією ІБП, що співставляється з даними літератури [52, 77].

В наступному дослідженні ми проводили оцінку лікувального ефекту ІБП та його комбінації з ВБ за даними біохімічних показників. Нами було встановлено (рис. 25), що в контрольній групі про розвиток системного запального процесу свідчило статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання на 56,8 % концентрації МДА ($4,6 \pm 0,27$ мкмоль/л; 95 % ДІ: 4,1-5,2 мкмоль/л), який утворює з аміногрупами фосфоліпідів кінцеві продукти ПОЛ.

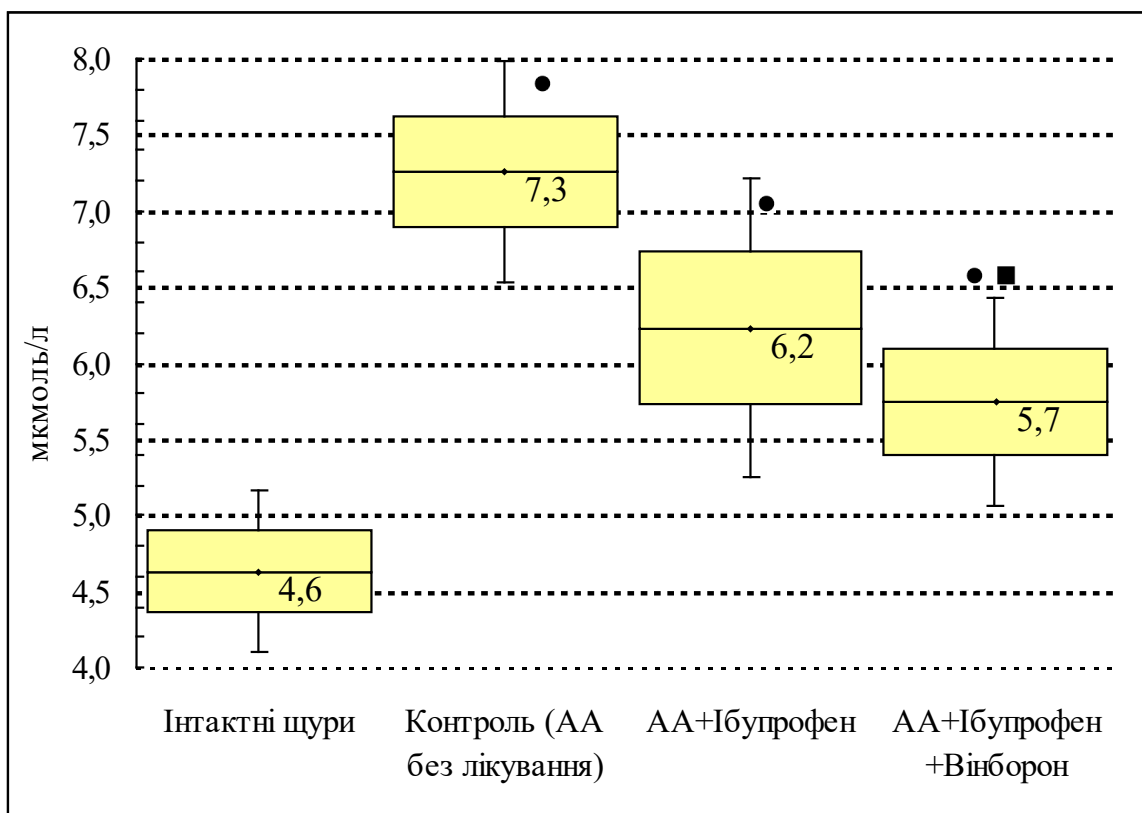


Рис. 25 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на рівень **малонового діальдегіду** в периферичній крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Примітки:

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % ДІ.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників контрольних тварин.

Разом з цим, це співставлялось із статистично вірогідним ($p < 0,001$) зниженням на 31,3 % активності СОД ($47,1 \pm 2,87$ %; 95 % ДІ: 41,5-52,8 %) відносно інтактних тварин, що свідчить про пригнічення фізіологічних систем захисту організму від надмірного ПОЛ (рис. 26).

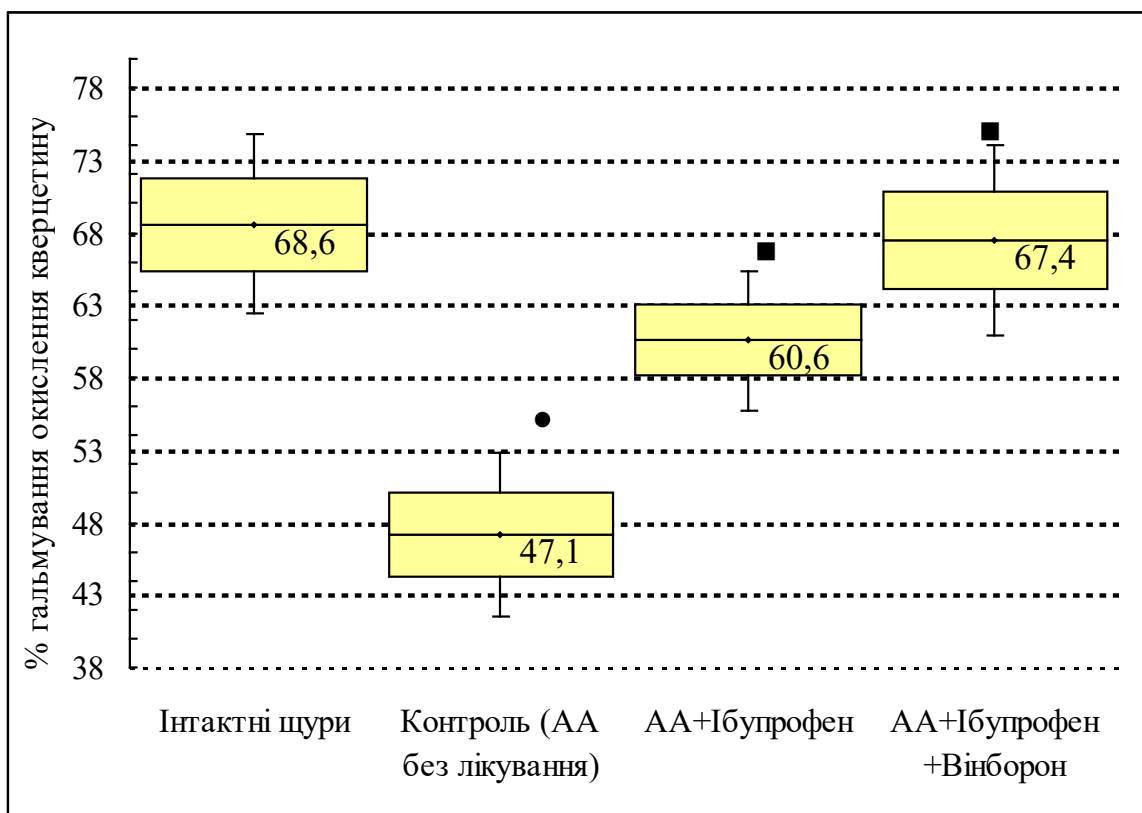


Рис. 26 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на активність супероксиддисмутази в периферичній крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Примітки:

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % ДІ.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників контрольних тварин.

Водночас в контрольній групі мало місце (рис. 27) підвищення в 2 рази активності серомукоїду (0,280 [0,241; 0,338] о.о.щ.) відносно інтактних тварин (0,145 [0,139; 0,169] о.о.щ.). Беручи до уваги, що серомукоїд входить до складу сполучної тканини та в разі її руйнування, деградації або пошкодження він поступає в сироватку крові, ми можемо вважати, що отримані нами результати цілком відповідають розвитку АА у щурів.

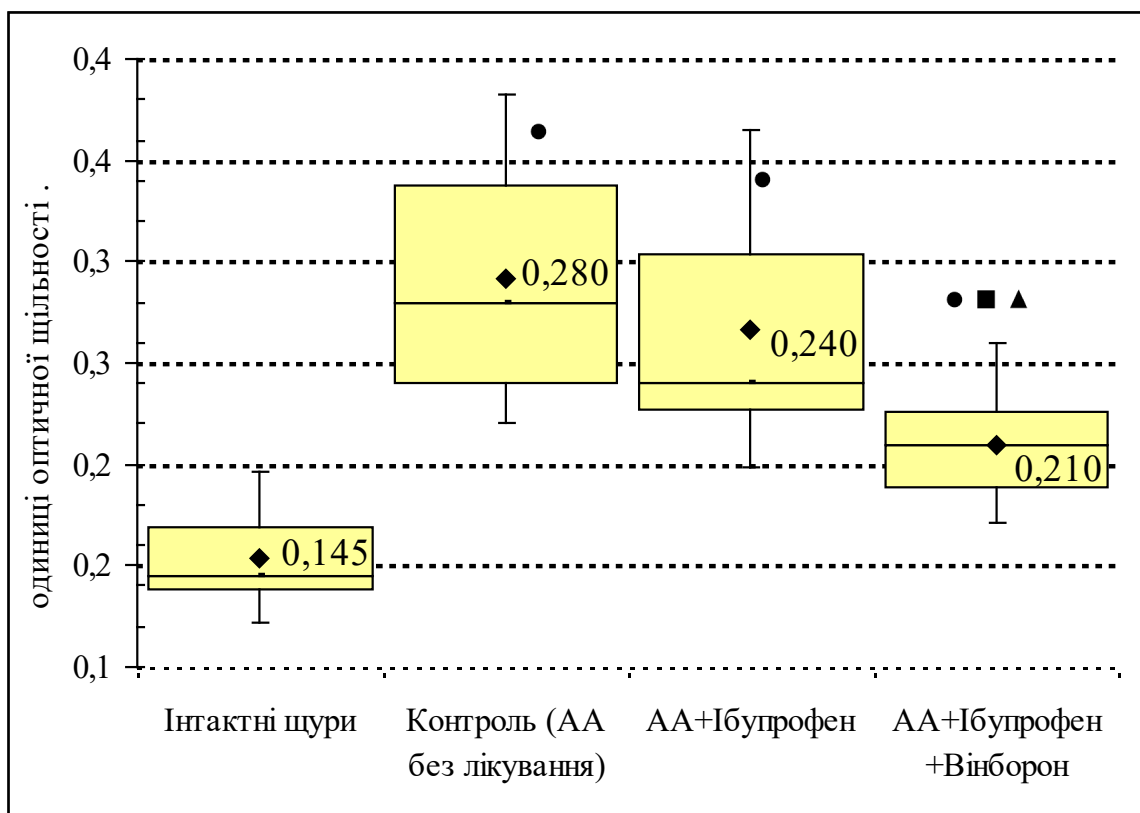


Рис. 27 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на рівень серомукоїду в периферичній крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Примітки:

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю,
3. вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
4. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.
5. ◆ – середнє значення;
6. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
7. ■ – $p < 0,05$ відносно контрольних тварин;
8. ▲ – $p < 0,05$ відносно показників групи монотерапії ІБП.

Разом з цим в контрольній групі тварин реєструвалось зростання активності АлАТ на 23,1 % (рис. 28) та зростання активності АсАТ на 22,7 % відносно показників інтактних тварин (рис. 29) та становили відповідно 1,6 [1,4; 2,1] мкмоль/мл/год та $2,8 \pm 0,12$ мкмоль/мл/год (95 % ДІ: 2,5-3,0 мкмоль/мл/год).

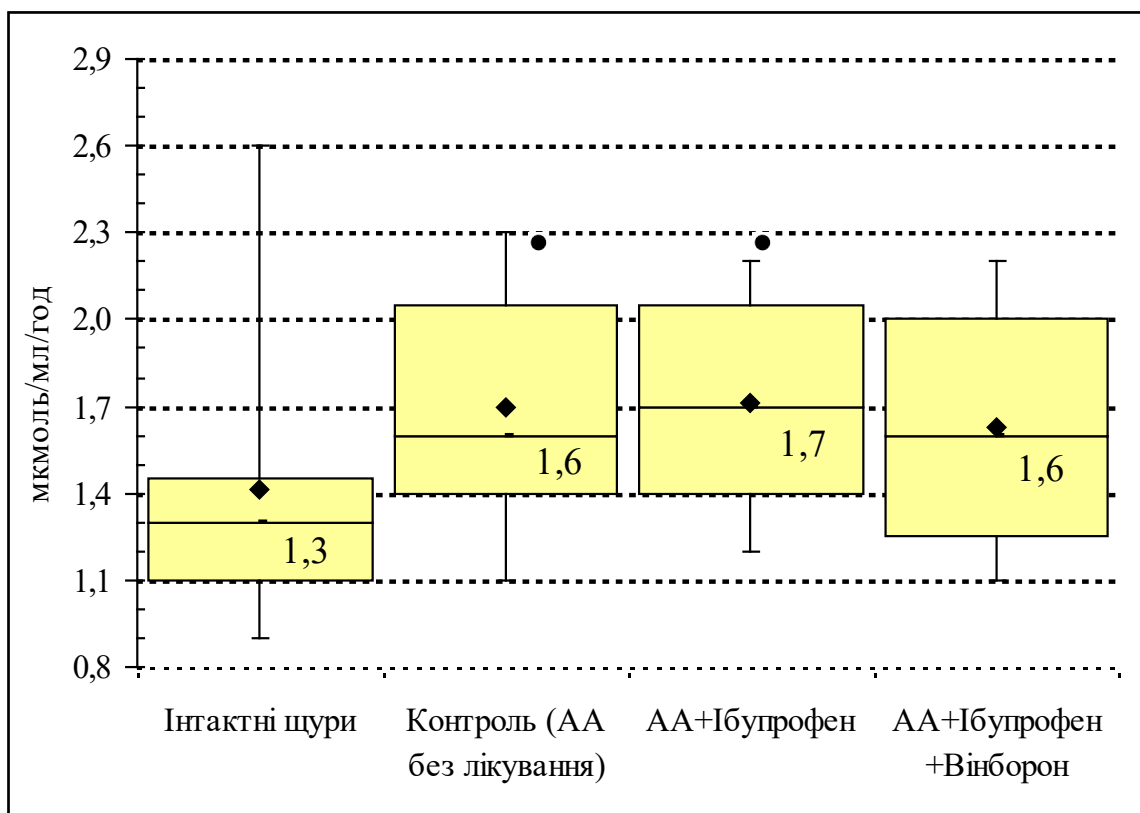


Рис. 28 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на рівень **аланін-амінотрансферази** в периферичній крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Примітки:

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю,
3. вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
4. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.
5. ♦ – середнє значення;
6. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин.

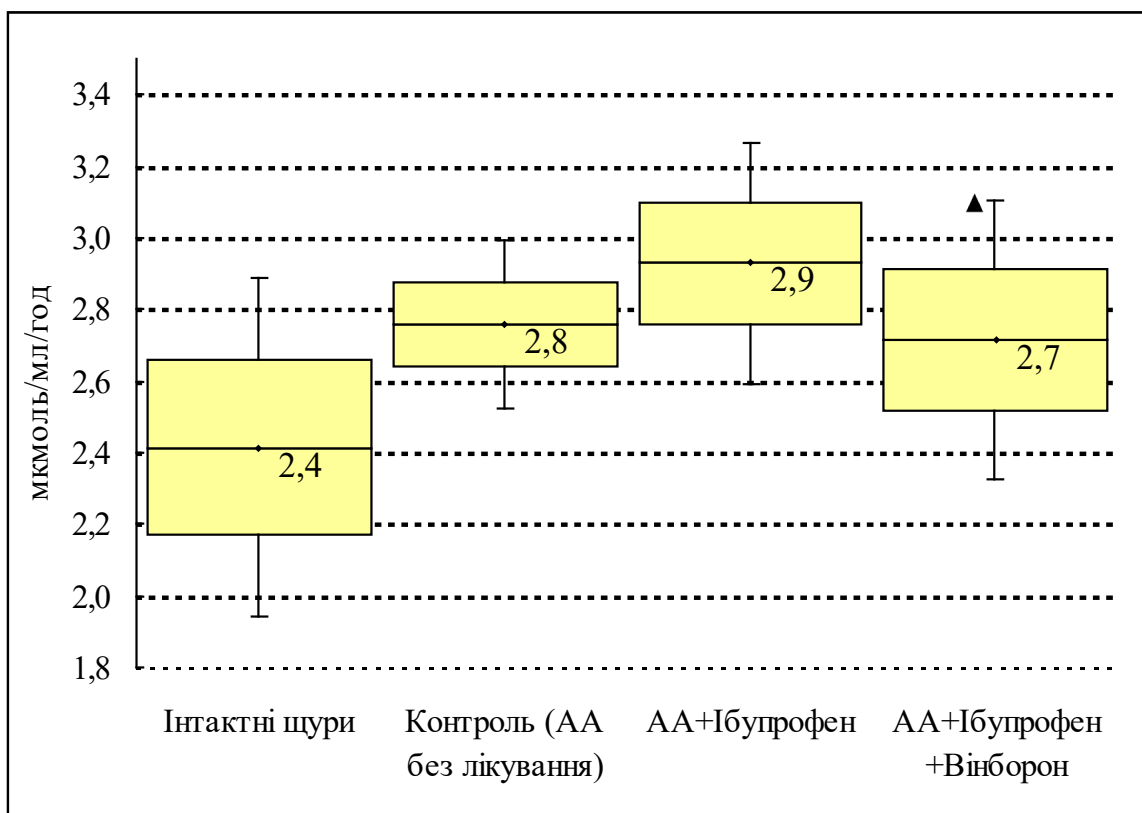


Рис. 29 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на рівень **аспартат-амінотрансферази** в периферичній крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Примітки:

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % ДІ.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ▲ – $p < 0,05$ відносно показників групи монотерапії ІБП.

Згідно літературних даних, амінотрансферази є складними білками-ферментами, які каталізують процеси трансамінування, забезпечуючи синтез окремих амінокислот в організмі. Доведено, що під впливом пошкоджуючих факторів порушується енергетичний метаболізм гепатоцитів, що призводить до підвищення проникності клітинних мембран та появи в сироватці крові компонентів цитоплазми.

На 28 добу експерименту у нелікованих тварин спостерігалось також статистично вірогідне ($p < 0,001$) підвищення вдвічі активності ГТП (рис. 30) – маркера пошкодження клітинних мембран [110, 68, 15].

Оскільки цей фермент в найбільшій мірі міститься у нирках, печінці, тонкій кишці, можна припустити про наявність запального процесу в зазначених органах, що співставляється з даними літератури про системність запального процесу при РА, аналогом якого є АА у тварин [56, 8, 62].

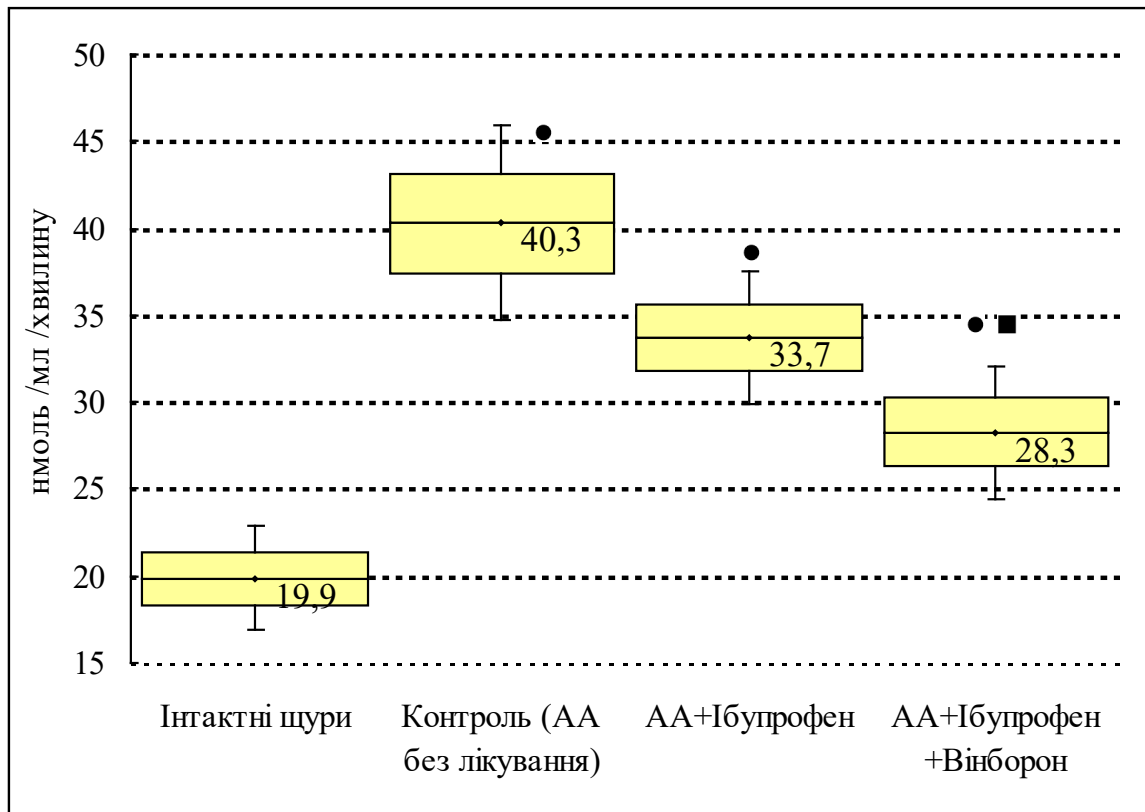


Рис. 30 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на рівень **гама-глутамілтранспептидази** в периферичній крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Примітки:

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % ДІ.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників контрольних тварин.

На тлі лікування АА ІБП мало місце вірогідне зростання активності лужної фосфатази (0,50 [0,45; 0,60] мкмоль/мл/хв.) на 25,0 % відносно нелікованих та на 66,7 % відносно інтактних тварин (рис. 31).

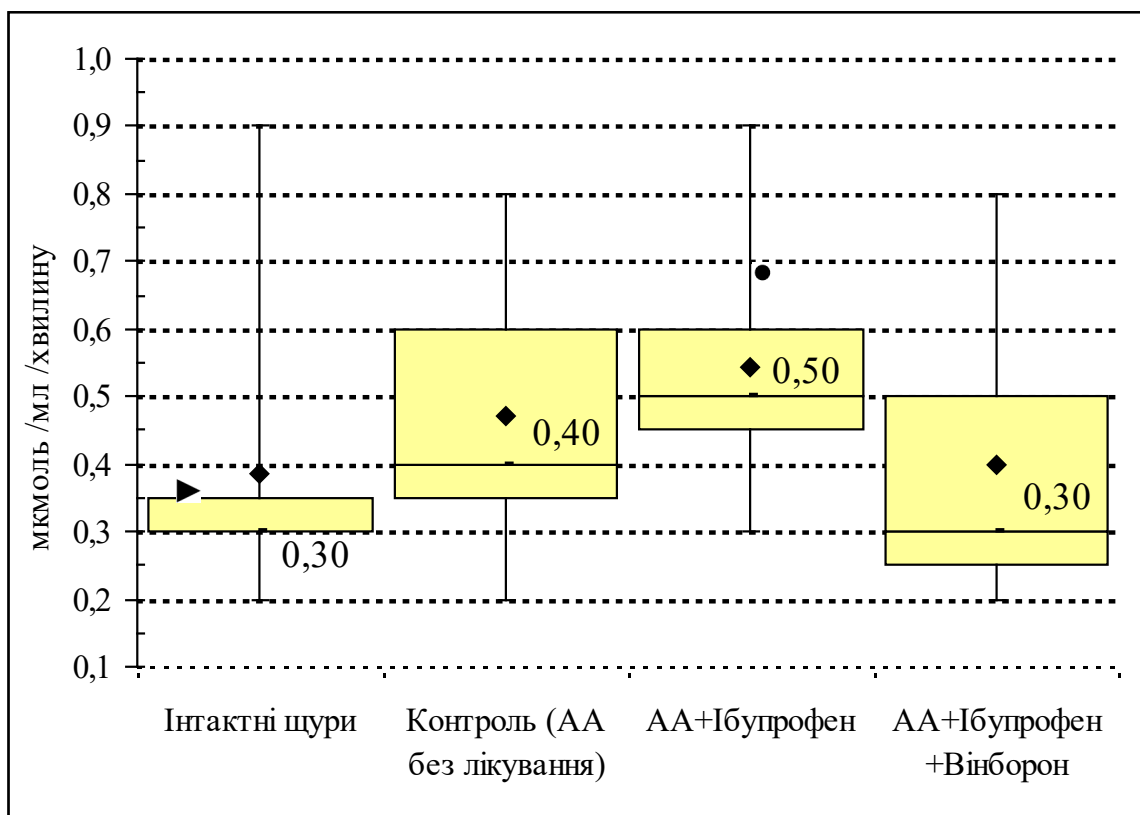


Рис. 31 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на рівень лужної фосфатази в периферичній крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Примітки:

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю,
3. вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
4. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана (► – медіана дорівнює 25 (75) перцентилю).
5. ♦ – середнє значення;
6. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин.

Лужна фосфатаза – гетерогенний ензим, що складається з окремих ізоферментів, кожен з яких зосереджений у певному органі: печінці, кістковій тканині, кишках, плаценті. Локалізуючись на клітинній мембрані, фермент підключається до транспортування біологічно важливих сполук, в першу чергу, фосфору. Лужна фосфатаза бере

активну участь у процесах фосфорно-кальцієвого обміну в організмі. Зростання активності лужної фосфатази вказує на активацію процесів ремоделювання кісткової тканини, оскільки її кісткова фракція синтезується остеобластами та їх попередниками і бере участь у мінералізації кісткового матриксу [61, 64, 121].

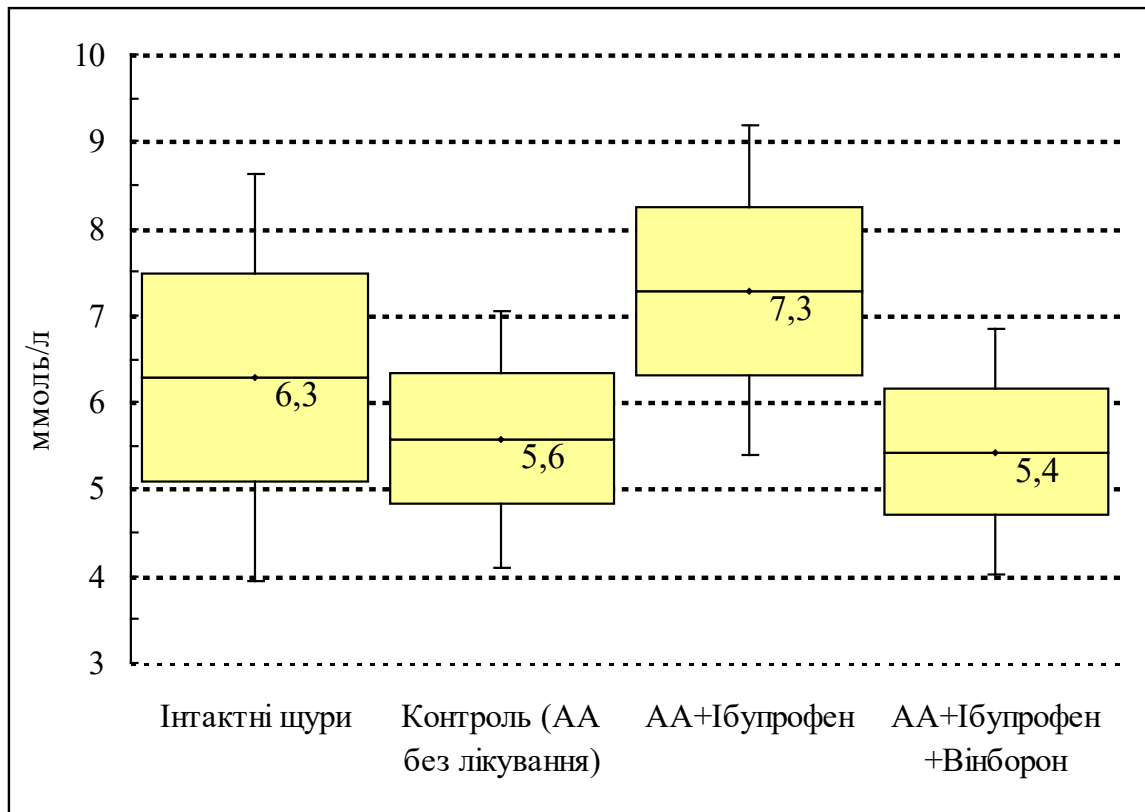


Рис. 32 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на рівень сечовини в периферичній крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Примітки:

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % ДІ.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.

Виявлене зростання активності лужної фосфатази на тлі монотерапії ІБП може вказувати на підвищення остеобластичної активності та посилення ІБП деструктивних змін у печінці або виникнення холестазу у щурів з АА.

В групі монотерапії ІБП відмічалось статистично вірогідне зростання на 6,2 % активності АЛАТ (1,7 [1,4; 2,1] мкмоль/мл/год.) та зростання на 11,1 % АсАТ (2,9±0,17 мкмоль/мл/год.; 95 % ДІ: 2,6-3,3 мкмоль/мл/год.) відносно показників тварин контрольної групи, що вказує на ще більше посилення ІБП деструктивних змін у печінці (див. рис. 28, 29).

Крім того, на тлі монотерапії ІБП нами було виявлене зростання концентрації сечовини (7,3±0,97 ммоль/л; 95 % ДІ: 5,4-9,2 ммоль/л) в сироватці крові на 33,3 % відносно контрольної групи тварин (рис. 32), що можна розцінити, як ознаки порушення функціонального стану нирок [52, 56, 83].

Відомо, що концентрація білків у біологічних рідинах, зокрема в крові, перебуває в рівновазі з білками тканин і, певною мірою, відображає стан білкового обміну [15, 52]. Ми встановили, що при монотерапії ІБП відмічається певне зниження рівня загального білка (рис. 33) на 18,6 % відносно показника контрольних тварин, що може бути ознакою пригнічення метаболізму, порушень функціонального стану нирок та печінки, зокрема її білоксинтезуючої функції, що цілком узгоджується з даними літератури [52, 61].

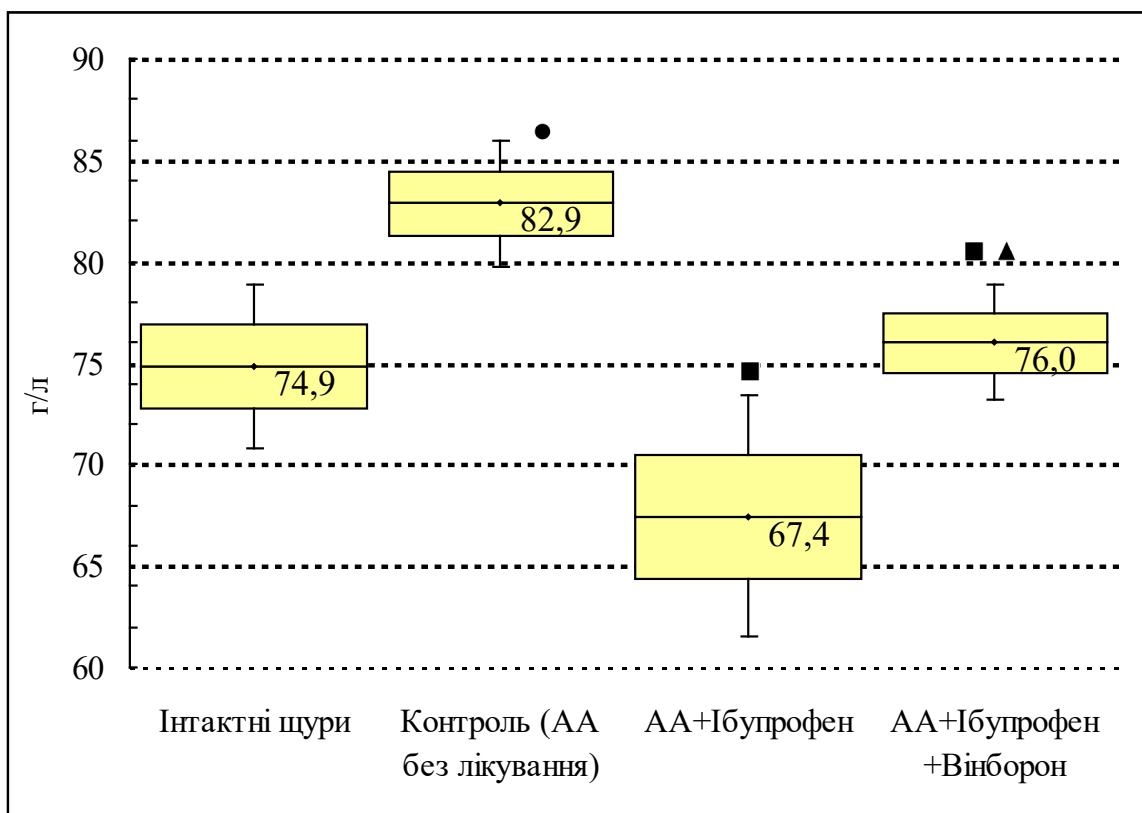


Рис. 33 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на рівень загального білка периферичної крові у щурів з АА на 28 добу експерименту.

Примітки:

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % ДІ.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників контрольних тварин;
6. ▲ – $p < 0,05$ відносно показників групи монотерапії ІБП.

На відміну від монотерапії ІБП, комбінована терапія ІБП з ВБ сприяла збільшенню вмісту загального білка на 8,6 % відносно показників групи ІБП. Це вказує на відсутність у вищезазначеної комбінації здатності пригнічувати біосинтез білків, порушувати функціональний стан печінки та нирок (див. рис. 33).

На порушення ІБП метаболічних процесів вказує також зростання концентрації загальних ліпідів (рис. 34) в крові на 13,4 %.

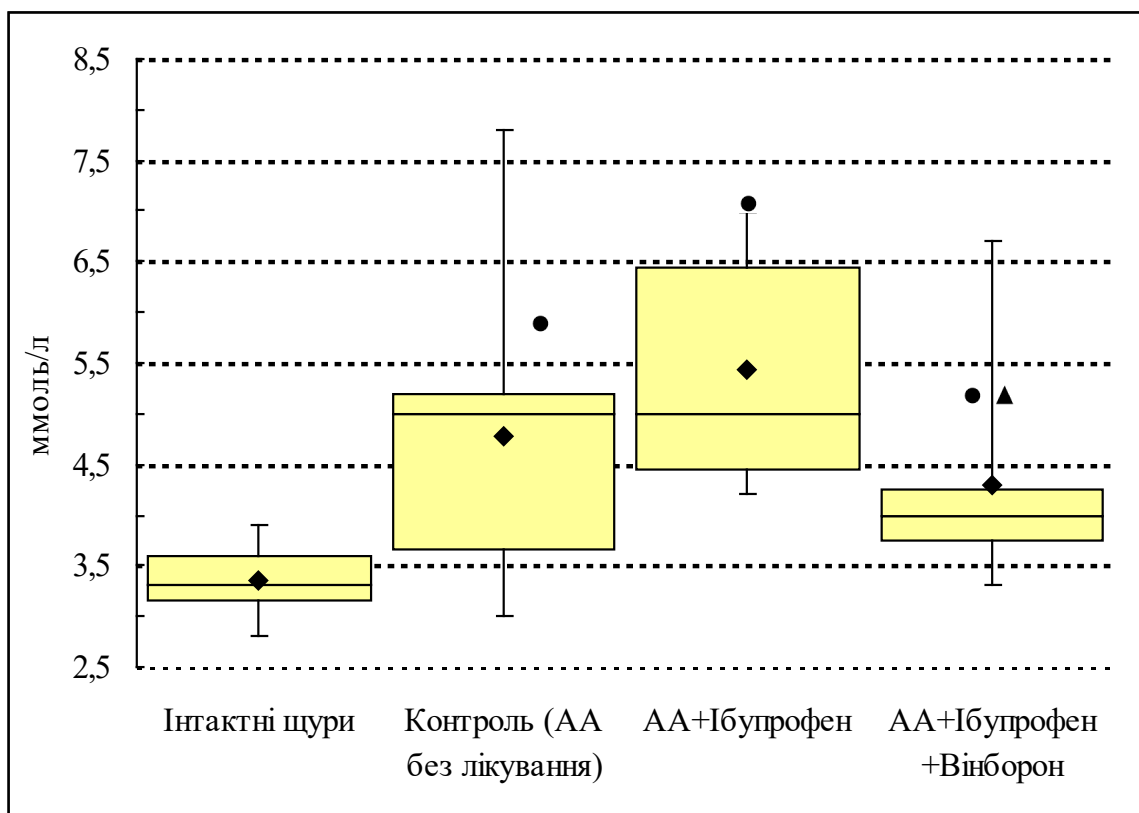


Рис. 34 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на рівень загальних ліпідів в периферичній крові у щурів з АА на 28 добу експерименту.

Примітки:

8. Розподіл величин ненормальний.

9. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю,

10. вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.

11. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.

12. ♦ – середнє значення;

13. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;

14. ▲ – $p < 0,05$ відносно показників групи монотерапії ІБП.

Варто зазначити, що на тлі комбінованої терапії ІБП та ВБ відмічалось певне зниженні частки фосфоліпідів в загальному пулі ліпідів (рис. 35, 36).

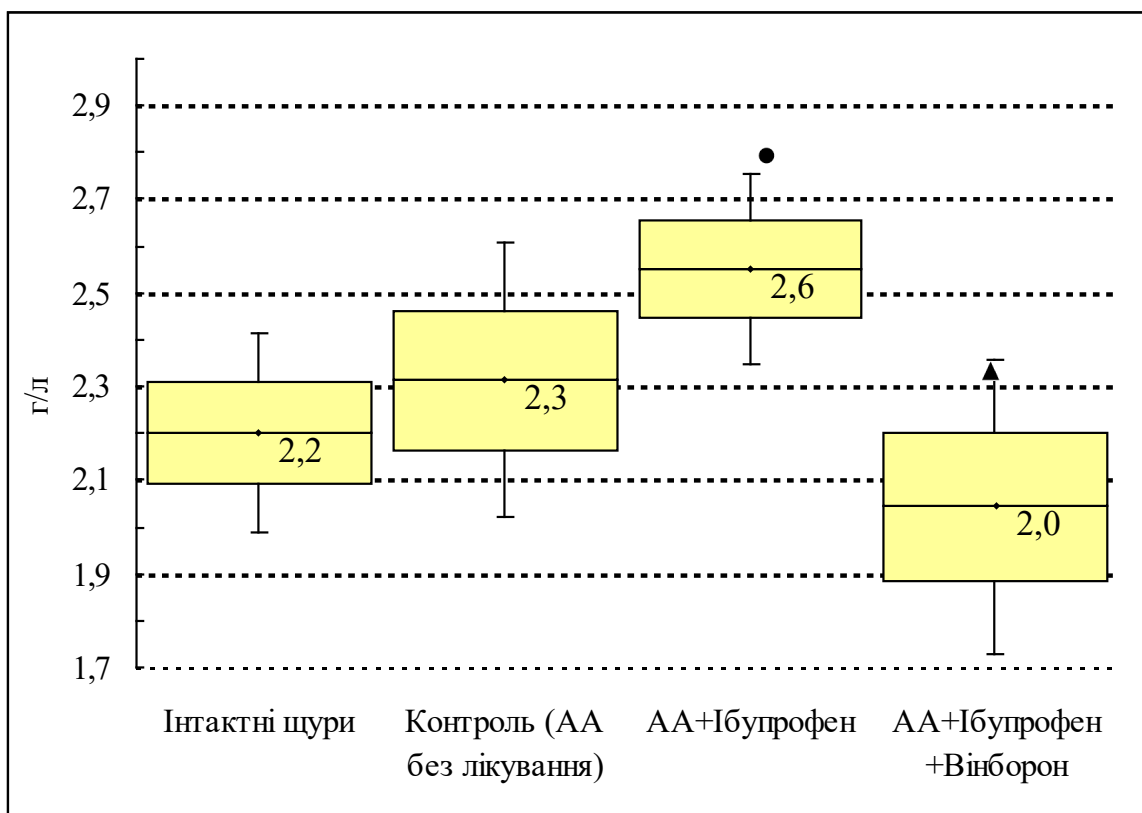


Рис. 35 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на рівень **фосфоліпідів** в периферичній крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Примітки:

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % ДІ.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
5. ▲ – $p < 0,05$ відносно показників групи монотерапії ІБП.

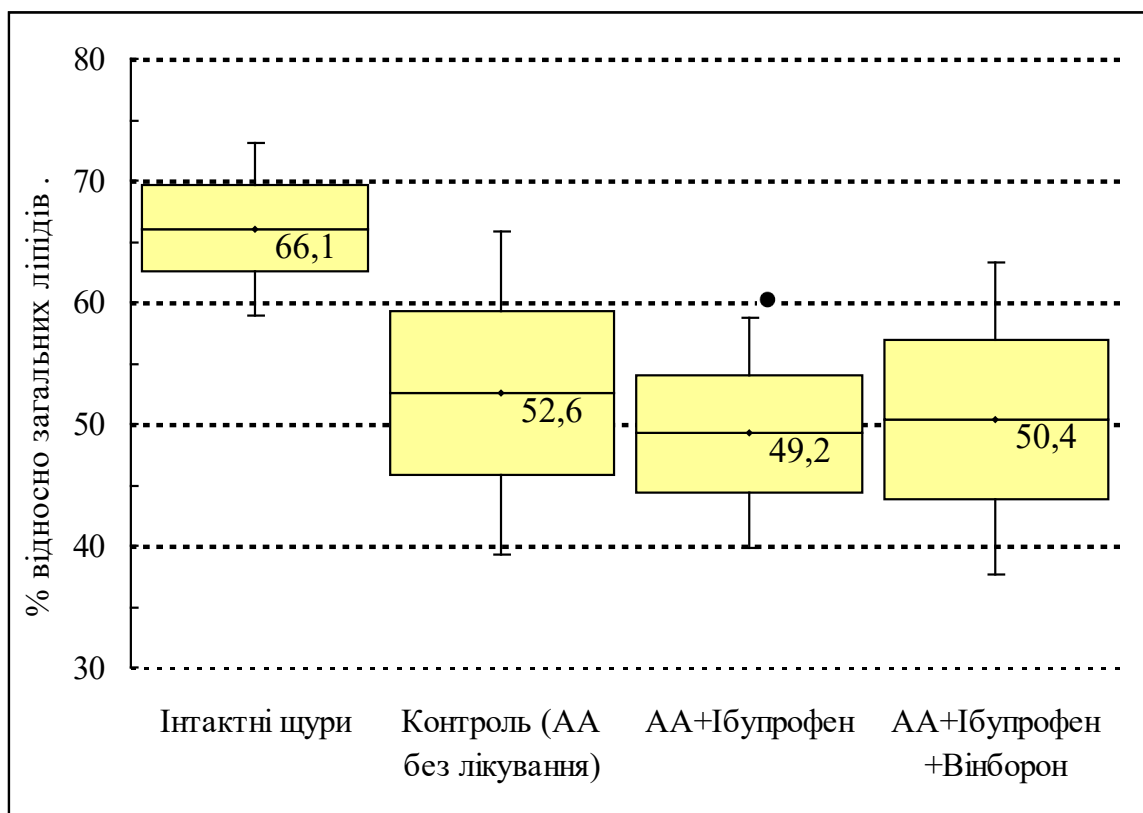


Рис. 36 Вплив ІБП та його комбінації з ВБ на питому вагу **фосфоліпідів** в загальному пулі ліпідів периферичної крові у щурів з АА на 28 добу експерименту

Примітки:

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % ДІ.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин.

Рівень лужної фосфатази (0,30 [0,25; 0,50] мкмоль/мл/хв.) на тлі комбінованої терапії ІБП та ВБ (див. рис. 24) практично співставлявся з показниками інтактних тварин (0,30 [0,30; 0,35] мкмоль/мл/хв.). Це вказує на нормалізацію мінералізації кісткового матриксу через зниження активності кісткового ремоделювання, як предиктору остеодистрофії, та нівелювання негативного впливу запального процесу та досліджуваного антифлогістика на печінку.

Звертає на себе увагу співвідношення між активністю СОД та рівнем МДА у крові, яке характеризує баланс між утворенням продуктів

ПОЛ та можливостями їх утилізації (див. рис. 25, 26). Так, комбіноване застосування ІБП з ВБ призвело до статистично вірогідного зниження на 20,9 % рівня МДА ($5,7 \pm 0,35$ мкмоль/л; 95 % ДІ: 5,1-6,4 мкмоль/л) відносно показників контрольної групи ($7,3 \pm 0,37$ мкмоль/л; 95 % ДІ: 6,5-8,0 мкмоль/л), що на 6,7 % перевищувало показники групи монотерапії ІБП ($6,2 \pm 0,5$ мкмоль/л; 95 % ДІ: 5,2-7,2 мкмоль/л) та вказувало на пригнічення прооксидантної системи. В той же час, зростання активності СОД при комбінованій терапії ($67,4 \pm 3,34$ %; 95 % ДІ: 60,9-74,0 %) перевищувала на 11,0 % показники групи монотерапії ІБП ($60,6 \pm 2,46$ %; 95 % ДІ: 55,8-65,4 %), що свідчило про ще більшу активацію антиоксидантної системи.

Також було встановлено, що комбіноване застосування ІБП та ВБ призвело до статистично вірогідного зниження активності амінотрансфераз, на відміну від монотерапії ІБП, що свідчить про послаблення негативного впливу ІБП на печінку (див. рис. 28, 29).

Зниження рівня ГГТП на тлі комбінованого застосування ІБП та ВБ ($28,3 \pm 1,95$ нмоль/мл/хв.; 95 % ДІ: 24,5-32,1 нмоль/мл/хв.) на 29,8 % відносно показників контрольної групи ($40,3 \pm 2,85$ нмоль/мл/хв.; 95 % ДІ: 34,7-45,9 нмоль/мл/хв.) вказує на усунення системних деструктивних змін в організмі, зокрема в печінці та нирках (див. рис. 30).

Більш виразне відносно монотерапії зниження рівня серомукоїду (0,210 о.о.щ.) на тлі комбінованого застосування ІБП та ВБ свідчило про послаблення деструктивних змін в сполучній тканині та зниження активності запального процесу (див. рис. 27).

РОЗДІЛ 6

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ, НИРОК І НАДНИРНИКІВ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АРТРИТУ ІБУПРОФЕНОМ ТА ВІНБОРОНОМ

В попередніх дослідженнях нами доведено ефективність комбінованого застосування українського спазмолітика з політропними фармакологічними властивостями ВБ та НПЗЗ ІБП для потенціювання лікувальних властивостей останнього та послаблення його токсичного впливу на СОШ.

Патоморфологічні дослідження органів показали, що на 28 добу експерименту у щурів з АА без медикаментозної корекції паренхіма печінки зберігала свою звичайну гістоархітектоніку. З боку судинного русла відмічали нерівномірне кровонаповнення портальних вен та печінкових артерій, в паренхімі – дистрофічні зміни в поодиноких гепатоцитах.

При гістологічному аналізі печінки піддослідних тварин, яким вводили ПАФ та ІБП після 28 доби експерименту виявляли дифузну білкову дистрофію гепатоцитів з вогнищевими некробіотичними змінами окремих клітин та дисциркуляторними розладами в мікроциркуляторному руслі (рис. 37). В паренхімі печінки поряд з паренхіматозною дистрофією, спостерігалася незначна дисконкомплексція печінкових клітин. Внутрішньочасточкові синусоїди, центральні вени, дрібні та середнього діаметру кровоносні судини розширені, заповнені кров'ю, стінки їх розрихлені, набряклі. Простори Діссе дещо розширені, інколи містять білкову рідину [28].

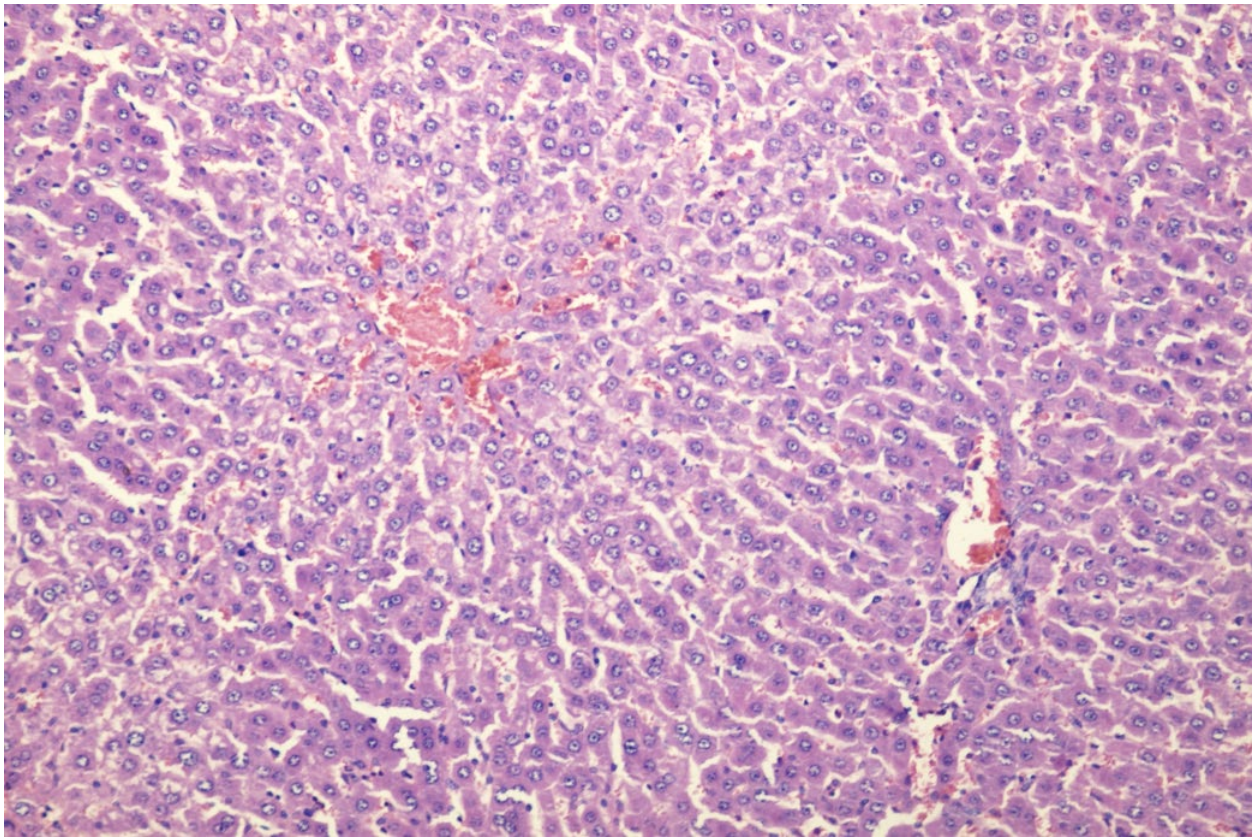


Рис. 37 Повнокрів'я центральної вени, розширені синусоїди з дистрофічними та некробіотичними змінами окремих гепатоцитів. АА, лікований ІБП. 28 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином × 200

На тлі помірного нерівномірного повнокрів'я і стазу еритроцитів в судинах окремих портальних тріад відзначався діapedез поодиноких еритроцитів. У печінкових клітинах периферійних відділів часточок розвивалися ознаки зернистої та вакуольної дистрофії з явищами набухання клітин, зникненням чіткості меж, накопиченням в цитоплазмі великої кількості дрібних і великих базофільних грудочок і вакуолей. Гепатоцити погано фарбувалися фоновими фарбам. У деяких клітинах змінювалась і форма ядер, які розбухали, блідо фарбувалися та втрачали округлість. Розвивався набряк в міжчасточковій сполучній тканини, який виявлявся переважно в інтерстиції портальних тріад, значно рідше – навколо центральних вен.

Для паренхіми печінкових часточок щурів з АА, яким вводили ІБП в комбінації з ВБ характерним було типове балочне розташування гепатоцитів. У центрі часточок візуалізувалися центральні вени. Від портальних трактів до центральної вени простежувалися радіально орієнтовані печінкові балки, що складаються з гепатоцитів та елементів ретикулоендотеліальної системи. Портальні тракти були представлені міжчасточковою артерією, веною і жовчною протокою. Інтерстицій, що

складався з пухкої волокнистої сполучної тканини, визначався переважно в ділянках порталних тріад і практично не ідентифікувався всередині класичних часточок печінки. Паренхіма печінки була сформована впорядковано розташованими гепатоцитами – клітинами полігональної форми з центрально розташованим ядром і досить інтенсивно забарвленою цитоплазмою.

Гістологічне дослідження нирок після 28 днів експерименту в групі АА без медикаментозної корекції показало, що загальна гістологічна структура коркового та мозкового шару не порушена. Тканина нирок повнокрівна, але кровонаповнення судин нерівномірне.

В групі тварин з АА, лікованих ІБП на перший план виступали порушення кровонаповнення мікроциркуляторного русла кори, юкстамедулярної зони та мозкової речовини нирок. Звертали на себе увагу розширення сітки кровоносних капілярів, що обплітають каналці, артеріоли, венули, дрібні артерії та вени; спостерігали набряк ендотелію, дистрофію злуцнення та проліферацію клітин. Стінки судин були розрихлені, набряклі, місцями зруйновані з крововиливами. Волокнисті структури проміжної тканини з набряком, місцями розсунуті білковою рідиною, в інтерстиції зустрічалися лімфоїдні та гістіоцитарні інфільтрати.

В епітелії звивистих каналців нирок виявляли гідропічну дистрофію з гомогенізацією цитоплазми, місцями десквамацією епітелію та обтурацією просвітів еозинофільними масами. Просвіти окремих клубочків були виповнені білковою рідиною з колапсом капілярного русла, розширенням просвіту капсули Шумлянського-Боумена (рис. 38, 39).

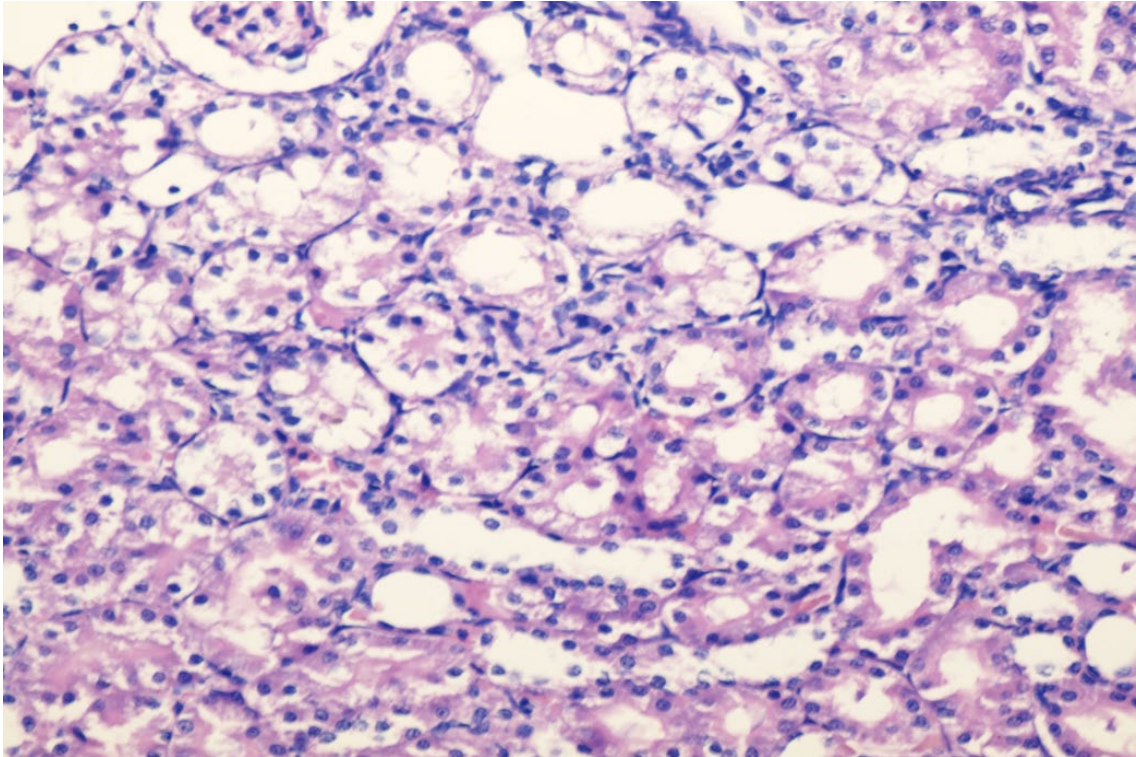


Рис. 38 Зерниста та гідропічна дистрофія з десквамацією епітелію звивистих каналців нирки. АА, лікований ІБП. 28 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином × 200

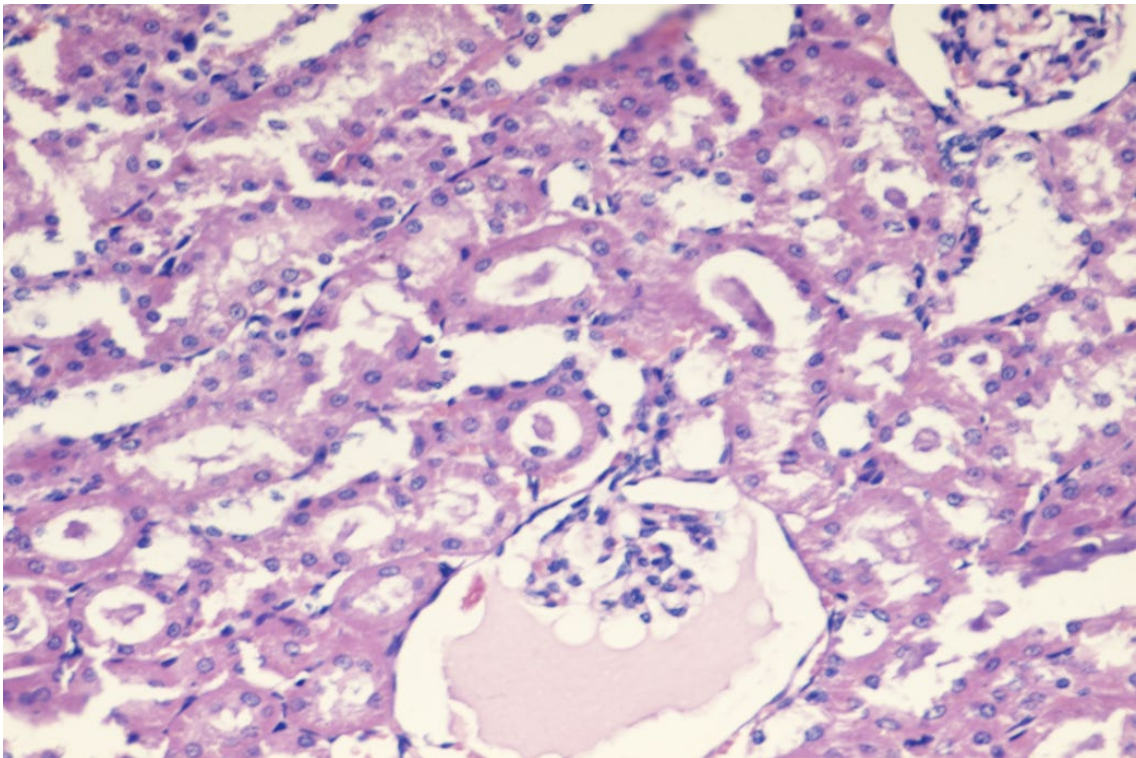


Рис. 39 Накопичення еозинофільної рідини з колапсом капілярної сітки клубочків та розширенням просвіту капсули Шумлянського-Боумена. АА, лікований ІБП. 28 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином × 200

На відміну від щурів з АА, лікованим ІБП, в групі експериментальних тварин, яким була застосована комбінація ІБП з ВБ загальна гістологічна структура нирки була збережена, капіляри клубочків з нерівномірним кровонаповненням. Клубочки зустрічалися як однакової форми і розмірів, так і в стані колапсу за рахунок спадання капілярної сітки. Просвіт капсул Шумлянського-Боумена вільний, в окремих гломерулярних просвітах спостерігався діapedез поодиноких еритроцитів. Капіляри та венули мозкового шару місцями були повнокровні, в окремих виявлялися еритроцитарні стази.

При гістологічному дослідженні наднирникових залоз щурів з АА без медикаментозної корекції після 28 діб спостереження виявлялася нормальна, добре сформована структура наднирників. Чітко візуалізувалися клубочкова та пучкова зони. В клітинах добре окреслювались ядра. Кількість дистрофічно змінених клітин дуже невелика, в основному у навколочубочкових відділах на межі з пучковою зоною. Пучкова зона складалась з крупних клітин кубічної або призматичної форми, частіше полігональної форми. Вони утворювали радіально орієнтовані тяжі шириною 1–2 клітини, що розташовувались паралельними рядами та були відокремлені один від іншого синусоїдними капілярами. Ядра клітин були світлі, сферичні, з крупним ядерцем, нерідко зустрічалися двоядерні клітини. Цитоплазма – оксифільна, виповнена чисельними ліпідними краплями. Сітчаста зона мала епітеліальні тяжі, що анастомозували та йшли в різних напрямках, між ними розташовувались кровоносні капіляри. Ядра їх забарвлювались більш інтенсивно в порівнянні з пучковими ендокриноцитами, були округлої форми, а ядерця погано виокремлювались. Паренхіма мозкової речовини була утворена хромафінними, гангліозними та підтримуючими клітинами звичайної гістологічної будови [2].

У групі щурів з АА, що отримували ІБП наднирники були з повнокровними судинами, особливо мікроциркуляторного русла жирової клітковини, субкапсулярного венозного сплетіння та капілярів сітчастого шару, де, як правило, спостерігали набряк строми. Кора широка з більш-менш чітко вираженою зональністю. Іноді відзначалося розширення зони пучків за рахунок сітчастої зони, в якій спостерігалось зазвичай не властиве їй «пучкове» розташування клітинних тяжів (рис. 40).

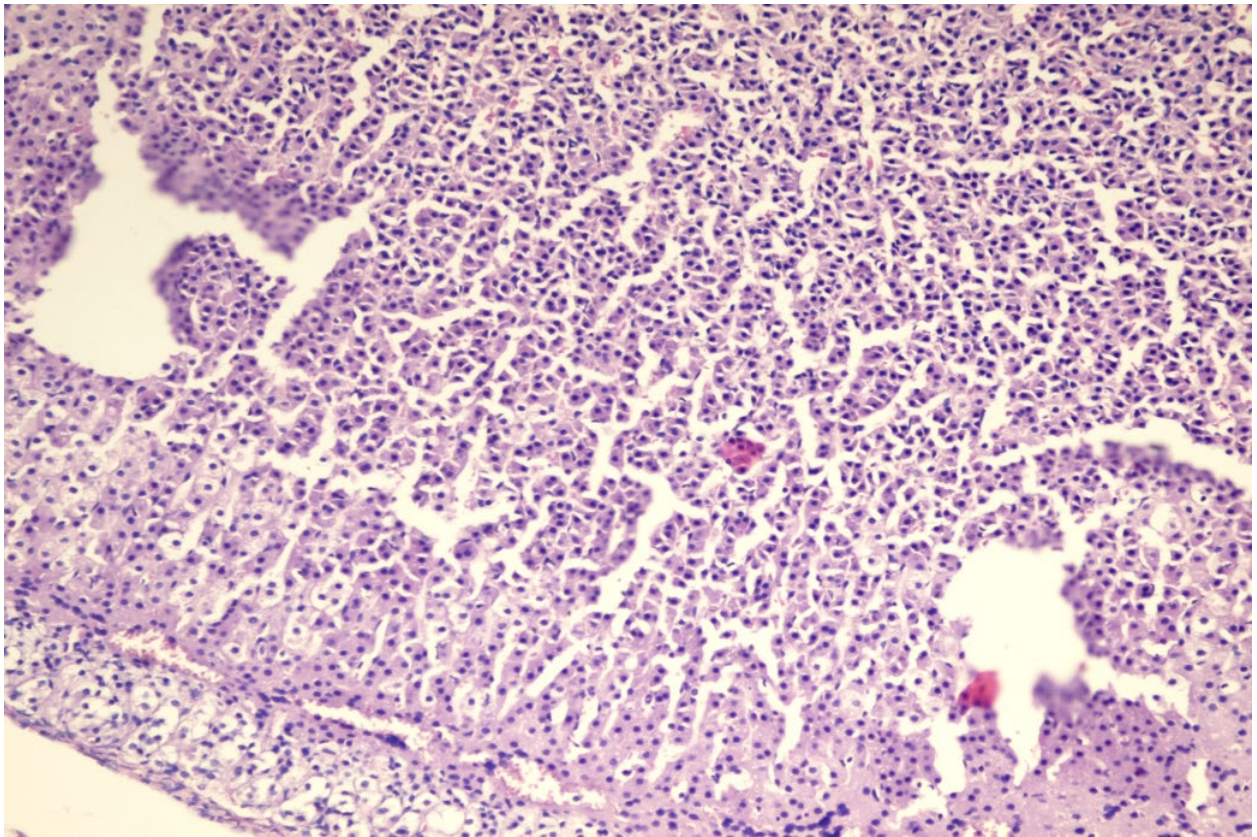


Рис. 40 Розширення сітчастої зони кори наднирників. АА, лікований ІБП. 28 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином $\times 200$

Зона клубочків, як правило, вузька, була представлена 1–3 рядами клубочкових утворень і складається з великих клітин з пінистої цитоплазмою, багатою ліпідами. У пучковій зоні, переважно в її середній і верхній третині, зустрічалися поодинокі дрібні безструктурні вогнища цитолізу, що виповнені жировим детритом, серед якого видно поодинокі еритроцити й уламки гіперхромних ядер. Також виявляли ознаки підвищення активності кори наднирників з перетворенням світлих клітин пучкової зони в темні, появою ділянок дисконкомплексації пучкових структур. Клітини з еозинофільною цитоплазмою та гіпохромними ядрами розташовувалися в одних клубочках, з гіперхромними в інших. В пучковій зоні тяжі клітин мали радіальний напрямок, капіляри її були помірно розширені.

В наднирниках щурів з АА, лікованих ІБП в порівнянні з лікованими комбінацією ІБП з ВБ в мікроциркуляторному руслі виявляли збільшення капілярної сітки в клубочковій зоні, розширення капілярів та набряк ядер ендотеліоцитів в пучковій та сітчастій зонах. Місцями межі між пучковою та сітчастою зонами не спостерігалось внаслідок чого клітини пучкової зони набували вигляду клітин, характерного для сітчастої зони. Тяжі, а також клітини і їх ядра були

порівняно однакового розміру. Більш поверхневі тяжі пучкової зони, які межують з клубочковою зоною, були ширші, ніж пучкові тяжі, межують з сітчастою зоною.

До сітчастої зони прилягали адреналінутворюючі клітини мозкової речовини призматичної форми, з чітко вираженими межами, їх ядра розташовані в центральній частині клітин з світлою цитоплазмою (епінефроцити). Клітини утворювали тяжі, між якими проходили широкі венозні синуси. У центрі мозкового шару розташовувалися клітини полігональної або округлої форми, з нечіткими межами та темною зернистою цитоплазмою (норепінефроцити). При гістохімічному дослідженні в капсулі наднирників не встановлено відмінностей в активності ШИК-позитивної речовини між групою порівняння і піддослідними тваринами.

У експериментальних тварин з АА, лікованим ІБП в комбінації з ВБ суттєвих відмінностей гістологічної будови наднирникових залоз в порівнянні з контрольною групою не спостерігалось. Коркова речовина світла, прозора внаслідок рясного вмісту ліпідів. За формою, величиною і фарбуванням клітини клубочкової і пучкової зони були досить мономорфні. Синусоїдні капіляри пучкової зони помірно вузькі, пучкова спрямованість добре виражена, пучки клітин і тяжі розташовуються перпендикулярно капсулі органу. Сітчаста зона складалася з добре розвинених тяжів, що анастомозували між собою та були розділені вузькими синусоїдними капілярами. Для клітин сітчастої зони були характерні мономорфність і однорідність забарвлення, ядра клітин добре фарбувалися, мали однакові розміри і чіткі контури. Мозкова речовина базофільна, клітини декілька збільшені в розмірах. Ядра овальні, містять 1-2 ядерця і численні великі грудочки хроматину, розташованого рівномірно по всьому ядру або його периферії.

Отримані дані вказують на здатність ВБ нівелювати гепато- та нефротоксичний вплив ІБП на тлі лікування ІБП експериментального РА у щурів.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Існуючі на сьогоднішній день шляхи послаблення ульцерогенної дії НПЗЗ (зміна тактики застосування, комбінація з аналогами ПГ, H₂-гістаміноблокаторами, ПП, препаратами з антигіпоксантиною та антиоксидантною активністю) не вирішують даної проблеми в повній мірі. Найбільш доцільним для вирішення проблеми усунення побічних ефектів НПЗЗ виступає використання препаратів з політропними фармакологічними властивостями.

Доведено, що комбінована терапія АА у щурів ІБП з ВБ є більш безпечною, ніж монотерапія ІБП. На це вказувало практично повне відновлення рівня біохімічних та гематологічних показників крові на тлі лікування АА вказаною комбінацією ЛЗ.

Комбіноване застосування ІБП та ВБ призвело до послаблення ознак гастротоксичності вказаного антифлогістика. На це вказував значно нижчий ступінь важкості ураження слизової оболонки шлунка – виразковий індекс був майже в 10 разів меншим, ніж на тлі монотерапії та становив відповідно 0,10 та 0,97. Приріст маси тіла у щурів з експериментальним ревматоїдним артритом на 28 добу експерименту на тлі комбінованого застосування ІБП та ВБ вдвічі перевищував аналогічні показники тварин групи монотерапії і становив відповідно 16,3±3,19 % (95% ДІ: 10,0–22,5 %) відносно 1 дня експерименту.

Встановлено, що поєднане застосування ІБП та ВБ сприяло попередженню некротичного ураження СОШ у 86,0 % щурів за рахунок підсилення захисних властивостей слизу, що може свідчити про цитопротекторні властивості даного препарату. Крім того ВБ здатен нівелювати порушення моторно-евакуаторної функції шлунка, викликані

застосуванням ІБП у щурів з АА. Також доведено, що одночасне введення щурам з АА ІБП та ВБ супроводжується нівелюванням ознак гастротоксичності вказаного НПЗЗ за рахунок послаблення факторів агресії шлункового соку, шляхом підвищення рН та зниження загальної кислотності, що вказує на гастропротекторні властивості вітчизняного спазмолітика.

Аналіз результатів імуногістохімічних досліджень свідчить, що гастропротекторний ефект ВБ в умовах застосування ІБП обумовлений послабленням апоптозу епітеліоцитів СОШ у щурів з АА.

Крім того комбінації ІБП з ВБ притаманна більша за величиною протизапальна та знеболююча дії при АА у щурів, ніж при монотерапії вказаним антифлогістиком. На це вказувало зменшення товщини ушкодженої кінцівки та зростанням порогу больової чутливості, завдяки потенціюванню фармакологічних ефектів обох препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдулганиева Д. И. Внутрижелудочная рН-метрия в оценке моторных нарушений у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом на фоне приема диклофенака натрия / Д. И. Абдулганиева, Н. Э. Белянская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 13-15.
2. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Автандилов Г. Г. // Москва: Медицина, 2002. – 240 с.
3. Алексеева А. В. Влияние диклофенака натрия и индометацина на показатели суточного мониторирования желудочной секреции у больных ревматоидным артритом: автореф. дис. к. мед. н. – Москва, 1999. – 22 с.
4. Алексеенко С. А. Современные подходы к профилактике НПВП-гастропатии / С. А. Алексеенко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 123-128.
5. Алексеенко С. А. Современные возможности и перспективы профилактики НПВП-гастропатий / С. А. Алексеенко, С. С. Тимошин, Н. А. Болоняева // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 2. – С. 32-34.
6. Аруин Л. И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения / Л. И. Аруин // Клиническая медицина – 2000. – Т. 78, № 1. – С. 5-10.
7. Белянская Н. Э. Клинико-патогенетические особенности НПВП-индуцированной гастропатии у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом: автореф. дис. к. мед. н. – Казань, 2010. – 23 с.
8. Бенца Т. М. Поражение пищеварительной системы нестероидными противовоспалительными препаратами / Т. М. Бенца // Рациональна фармакотерапія. – 2007. – № 4. – С. 39-45
9. Васильев Ю. В. Нестероидная гастропатия / Ю. В. Васильев // Лечащий врач. – 2004. – № 7. – С. 6-11.
10. Васильев Ю. В. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с нестероидными противовоспалительными препаратами / Ю. В. Васильев // Consilium medicum. – 2003. – № 2. – С. 14-18.
11. Венгеровский А. И. Фармакология. Курс лекций: учебное пособие / А. И. Венгеровский. – ГОЭТАР-Медиа. – 2012. – С. 187-198.
12. Вернигородський С. В. Актуальні питання патоморфологічного вивчення гастропатій, що індуковані нестероїдними протизапальними засобами / С. В. Вернигородський // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4 (46). – С. 186-190.

13. Вікторов О. П. Профілактика та фармакотерапія гастропатій, пов'язаних із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів: метод. рекомендації / О. П. Вікторов, Н. В. Марченко, Л. І. Омельченко, В. Б. Ніколаєнко, О. В. Кашуба – К., 2005. – 30 с.
14. Вікторов О. П. Обґрунтування раціонального вибору сучасних і перспективних препаратів з протизапальною дією: метод. рекомендації / О. П. Вікторов, К. Г. Щокіна, С. М. Дроговоз, Є. М. Коваленко – Харків, 2006. – 16 с.
15. Волкова С. А. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С. А. Волкова, Н. Н. Боровков. – Нижний Новгород.: Нижегородская государственная медицинская академия, 2013. – 400 с.
16. Вязникова О. А. Синдром диспепсии и патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом: автореф. дис. к. мед. н. – Нижний Новгород, 2008. – 28 с.
17. Галушко Е. А. Роль гепсидина в развитии анемии у больных ревматоидным артритом / Е. А. Галушко, Д. А. Беленький, Е. Н. Александрова, Л. Н. Кашникова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (3). – С. 19-24.
18. Гапше Н. А. Эффективность и безопасность ибупрофена при лихорадке у детей / Н. А. Гапше // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 3. – С. 115-117.
19. Гармиш Е. А. Анемия хронического воспаления при ревматоидном артрите: патогенез и выбор терапии / Е. А. Гармиш // Український ревматологічний журнал. – 2016. – № 1 (63). – С. 39-41.
20. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – Москва: Медицина, 1974. – 142 с.
21. Гладких Ф. В. PASS-прогноз участия изоформ цитохрома P450 в элиминации винборона и целесообразность его комбинированного применения с ибупрофеном / Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк // Сборник тезисов конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2016»: тезисы доклада. Санкт-Петербург. – 2016. – С. 59-60.
22. Гладких Ф. В. Вінборон: перший український гастропротектор – агоніст ванілоїдних рецепторів (TRPV₁) / Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 4-5 (50). – С. 20-29.
23. Гладких Ф. В. Вплив вінборону на анальгетичну активність ібупрофену на моделі ад'ювантного артриту у щурів / Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2015. – № 1 (22). – С. 47-50. DOI: <http://doi.org/10.11603/1811-2471.2015.v22.i1.4218>.
24. Гладких Ф. В. Дослідження шлункової секреції у щурів з ад'ювантним артритом на тлі застосування ібупрофену та його комбінації з вінбороном / Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 3 (49). – С. 34-40.
25. Гладких Ф. В. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування вінборону з метою підвищення знеболюючої активності ібупрофену / Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк // Актуальні питання фармацевтичної і

- медичної науки та практики. - 2016. - № 3 (22). - С. 41-48.
DOI: <http://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.77934>.
26. Гладких Ф. В. Изучение состояния клеточного гомеостаза слизистой оболочки желудка крыс на модели ревматоидного артрита, леченного ибупрофеном и его комбинацией с винбороном / Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк, С. В. Вернигородский // Фармация и фармакология. - 2016. - Т. 4, № 3. - С. 68-83. - DOI: <http://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-3-68-83>.
27. Гладких Ф. В. Макро- та мікроскопічне дослідження впливу 2-феніл-3 карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду (вінборону) на гастротоксичність ібупрофену за умов експериментального ревматоїдного артриту у щурів / Ф. В. Гладких Н. Г. Степанюк, С. В. Вернигородський // Траєкторія науки. - 2017. - № 10. - С. 7001-7018. DOI: <http://doi.org/10.22178/pos.27-8>.
28. Гладких Ф. В. Морфологічні зміни внутрішніх органів при лікуванні ад'ювантного артриту / Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк, С. В. Вернигородський // Світ медицини та біології. - 2017. - № 4 (62). - С. 127-131. DOI: <http://doi.org/10.26724/2079-8334-2017-4-62-127-131>.
29. Гладких Ф. В. Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії / Ф. В. Гладких, М. О. Чиж // Гастроентерологія. - 2020. - № 4. - С. 253-266. - DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714>
30. Гладких Ф. В. Превентивно-лечебные стратегии фармакокоррекции гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами / Ф. В. Гладких // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2017. - № 4. - С. 14-23. - DOI: <http://doi.org/10.17816/RCF15414-23>
31. Гладких Ф. В. Сучасні шляхи послаблення ульцерогенності нестероїдних протизапальних засобів: досягнення, невирішені питання та шляхи оптимізації / Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк // Запорожский медицинский журнал. - 2014. - № 2. - С. 82-86. - DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25437>
32. Гладких Ф. В. Характеристика протизапальної та знеболюючої активності ібупрофену та його комбінації з вінбороном на моделі ад'ювантного артриту у щурів / Ф. В. Гладких, Н. Г. Ступанюк // Вісник наукових досліджень. - 2015. - № 2 (79). - С. 108-111. - DOI: <http://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.2.5617>
33. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Перевод с англ. под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова / Москва: Практика, 1999. - 459 с.
34. Голованова Е. В. Защита слизистой оболочки ЖКТ от повреждающего действия нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. В. Голованова // Клиническая геронтология. - 2017. - № 1-2. - С. 47-51.

35. Гордійчук А. Б. Токोलітичні властивості вінборону (експериментальне дослідження): автореф. дис. к. мед. н. – Одеса, 2006. – 19 с.
36. Горчяковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горчяковский: – 3-е изд., испр. и доп. – Одесса: Экология, 2005. – 607 с.
37. Гринев А. Н. Новый лекарственный препарат феникаберан / А. Н. Гринев, Е. К. Панищев, А. А. Столярчук, Н. И. Иванова, Р. П. Пискун // Химико-фармацевтический журнал. – 1979. – № 11. – С.118-121.
38. Деклараційний патент на винахід 61749А, Україна, МПК А61К9/10; А61К31/00. „Препарат для лікування ран та пошкоджень шкірного покриву – «Мазь вінборона» / Г. І. Степанюк, Д. Г. Коньков, В. І. Кобилінська, Н. Г. Степанюк, А. С. Шаламай, Л. В. Безпалько, О. Є. Сова; Заявл. 10.04.2003; Опубл. 17.11.2003, Бюл. № 11.
39. Деримедведь Л. В. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шувалов [и др.]; под. ред. И. М. Перцева. – Харьков: «Мегаполис»; 2002. – 784 с.
40. Долгов В. В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство в 2 т. / В. В. Долгов, В. В. Меньшиков. – Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 1 том – 928 с., 2 том – 808 с.
41. Дроговоз С. М. Побочное действие лекарств (Логика безопасности лекарств): учебник-справочник / ред. С. М. Дроговоз. – Харьков: СИМ, 2010. – 480 с.
42. Дроговоз С. М. Сучасні уявлення про механізм токсичної дії анальгетиків / С. М. Дроговоз, В. Д. Лук'янчук, Б. С. Шейман, О. В. Матвєєва, А. В. Кононенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 1 (32). – С. 89-93.
43. Дякова О. В. Профілактична ефективність вінборону при гіпоксичних станах: автореф. дис. к. мед. н.– Київ, 2005. – 20 с.
44. Дякова О. В. Фармакокінетика вінборону при гострій експериментальній гіпоксії / О. В. Дякова, В. Б. Мудрицький, Г. І. Степанюк, О. Г. Сулим // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 645-647.
45. Ефимов А. Л. Острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: этиология, патогенез, лечебная тактика / А. Л. Ефимов, Б. В. Сигуа, Л. П. Филаретова // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. – 2017. – № 1 (57). – С. 198-204.
46. Журавлева Л. В. НПВС-ассоциированные гастропатии в практике терапевта: пути профилактики и лечения с позиции доказательной медицины / Л. В. Журавлева, Н. А. Лопина // Ліки України. – 2011. – № 1 (147). – С. 43-47.
47. Жураховская Д. В. Обоснование методического подхода к исследованию рациональности использования нестероидных противовоспалительных препаратов: дис. к. фарм. н. – Москва, 2014. – 207 с.
48. Захаревский А. С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему: дис. к. мед. н. – Минск, 1969. – С. 78-80.

49. Зупанец І. А. Симптоматическая помощь при боли: взгляд на проблему / И. А. Зупанец // Фармацевт практик. – 2013. – № 3. – С. 24-25.
50. Зупанец І. А. Рациональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів (Методичні рекомендації) / За ред. І. А. Зупанець, В. М. Коваленко, Г.В. Дзяк – Київ, 2002. – 23 с.
51. Ілляш М. Г. Побічні реакції, спричинені анальгетиками-антипиретиками при їх медичному застосуванні / М. Г. Ілляш, Т. Л. Шевченко, О. Є. Базика, С.І. Деяк, О. В. Матвєєва, І. О. Логвіна, В. Л. Яйченя, О. В. Кашуба / Рациональная фармакотерапия. – 2013. – № 4 (29). – С. 23-27.
52. Камышников В. С. Справочник по клинической-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х томах. – Минск. – Т. 1. – 2002. – 495 с.; Т.2. – 2003. – 463 с.
53. Каратеев А. Е. Критерии оценки безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов / А. Е. Каратеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – № 20 (1). – С. 74-80.
54. Каратеев А. Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против» / А. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 70-78.
55. Каратеев А. Е. Обладают ли нестероидные противовоспалительные препараты патогенетическим действием? / А. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2012. – № 4. – С. 13-22.
56. Каратеев А. Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А. Е. Каратеев, Н. Н. Яхно, Л. Б. Лазебник, М. Л. Кукушкин, В. Н. Дроздов, В. А. Исаков, Е. Л. Насонов. – Москва.: ИМА-ПРЕСС. – 2009. – 168 с.
57. Катеренчук І. П. Гострий і хронічний суглобовий біль: оптимізація терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальнолікарській практиці / І. П. Катеренчук, Т. І. Ярмола // Практикуючий лікар. – 2014, № 1. – С. 53-60.
58. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, Н. Н. Яхно, В. Т. Ивашкин, Н. В. Чичасова, Л. И. Алексеева, Ю. А. Карпов, М. А. Евсеев, М. Л. Кукушкин, А. Б. Данилов, О. В. Воробьева, А. В. Амелин, Д. С. Новикова, О. М. Драпкина, С. С. Копенкин, Г. Р. Абузарова // Современная ревматология. – 2015. – № 1. – С. 4-23.
59. Кожем'якін Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова // Київ: ВД «Авіцена». – 2002. – 156 с.
60. Король Т. М. Морфогенез експериментальної пневмонії в умовах застосування антибіотиків та вінборону: автореф. дис. к. мед. н. – Харків, 2001. – 20 с.
61. Кріль І. Й. Характеристика ензиматичної активності та білкового складу сироватки крові щурів за умови індукованого імунізацією запалення суглобів

- / І. Й. Кріль, А. М. Гаврилюк, Р. С. Стойка, В. В. Чог'як, Ю. Я. Кіт // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2014. – № 2. – С. 15-23.
62. Курята А. В. Боль и проблема безопасности НПВС: монографія / А. В. Курята, Т. К. Лысунец, А. В. Зайченко, А. В. Черкасова. – Днепропетровск: Герда, 2014 – 84 с.
63. Лапина Т. Л. Пути снижения гастроинтестинального риска при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов / Т. Л. Лапина // Consilium medicum. Прил. Неврология. – 2013. – № 2 – С. 50-52.
64. Луговская С. А. Лабораторная гематология / С. А. Луговская, В. Т. Морозова, М. Е. Почтарь, В. В. Долгов. – Москва-Тверь: «Триада», 2014. – 218 с.
65. Маев И. В. Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, Е. Г. Лебедева // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – № 6. – С. 16-23.
66. Мазуров В. И. Клиническая ревматология. Руководство для врачей / под ред. В. И. Мазурова. – СПб.: «Фолиант», 2005. – 496 с.
67. Макарова М. Н. Анатомо-физиологическая характеристика пищеварительного тракта у человека и лабораторных животных / М. Н. Макарова, А. В. Рыбакова, Я. А. Гуцин, В. В. Шедько, А. А. Мужикян, В. Г. Макаров // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – № 1. – С. 82-104.
68. Медведев В. В. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей / В. В. Медведев, Ю. З. Волчек; под ред. В. А. Яковлева. – СПб.: «Гиппократ», 2006. – 360 с.
69. Миронов Н. Ю. Ванилоидные рецепторы: структура, участие в регулировании функций организма, фармакология, терапевтический потенциал / Н. Ю. Миронов, В. В. Чурюканов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 5. – С. 55-69.
70. Морозова Т. Е. Ибупрофен в практике врача-терапевта: возможности в купировании болевых синдромов / Т. Е. Морозова, С. М. Рыкова // Лечащий врач. – 2013. – № 1. – С. 75-79.
71. Морозова Т. Е. НПВП-гастропатии у больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и заболеваниями суставов и позвоночника / Т. Е. Морозова, С. М. Рыкова, М. А. Чукина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 6 (118). – С. 64-70.
72. Морозова Т. Е. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике (обзор) / Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрушишина, Е. К. Антипова // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 118-124.
73. Мохорт М. А. Динаміка інтегральних показників життєдіяльності білих щурів з експериментальним ревматоїдним артритом за умов моно- та комплексного застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів

- і антагоніста кальцію / М. А. Мохорт, Н. М. Серединська, Л. М. Киричок, Т. П. Притула, С. О. Мисливець, Г. В. Павлюк, І. В. Геращенко // Фармакологія та лікарська токсикологія – 2012. – № 4 (29). – С. 32-39.
74. Наказ МОЗ України від 01.09.2014 р. № 665 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів».
75. Насонов Е. Л. Гастропатия, связанная с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть II) / Е. Л. Насонов, А. Е. Каратеев // Клиническая медицина. – 2000. – № 4. – С. 4-9.
76. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине) / Е. Л. Насонов. – Москва: «Анко», 2000. – 142 с.
77. Насонова В. А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей / под. ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. – Москва: «Литтерра», 2003. – 529 с.
78. Новиков В. Е. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, и ее профилактика / В. Е. Новиков, Н. О. Крюкова, А. В. Крикова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – № 5. – С. 69-72.
79. Новиков В. Е. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена / В. Е. Новикова, Н. О. Крюкова, А. С. Новиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 5. – С. 15-18.
80. Пасечников В. Д. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты / В. Д. Пасечников // Consilium medicum. – 2013. – Т. 15, № 9. – С. 76-80.
81. Подплетняя Е. А. Механизмы гастродуоденотоксичности нестероидных противовоспалительных средств (обзор литературы) / Е. А. Подплетняя, В. И. Мамчур // Журнал Академії медичних наук України. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 47-62.
82. Подплетняя Е. А. Антиоксидантный механизм реализации фармакологических эффектов нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Подплетняя, В. И. Мамчур // Журнал Академії медичних наук України. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 301-12.
83. Реуцкий И. А. Диагностика ревматических заболеваний. Руководство для врачей / И. А. Реуцкий, В. Ф. Маринин, А. В. Глотов; Москва: ООО «Мед. информ. агентство», 2011. – С. 260-287.
84. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513-1516.
85. Сапожников А. Г., Доросевич А. Е. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство. – Смоленск: САУ, 2000. – 476 с.
86. Саратиков А. С. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия): монография / А. С. Саратиков,

- А. И. Венгеровский, Т. П. Прищепт. – Томск: Томский университет, 1983. – 101 с.
87. Сергеев С. В. Фармакотерапевтична ефективність вінборону при експериментальних гепатитах: автореф. дис. к. мед. н. – Київ, 2002 – 19 с.
88. Сидельникова Л. Ф. Обоснование совместного применения нестероидных противовоспалительных препаратов и гастропротекторных агентов в комплексной терапии стоматологических заболеваний / Л. Ф. Сидельникова, Ю. Г. Коленко // Современная стоматология. – 2012. – № 2. – С. 15-19.
89. Склярів Є. Я. Особливості механізму дії інгібіторів протонної помпи у лікуванні НПЗЗ-гастропатій / Є. Я. Склярів, М. Мбаркі // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19, № 3 (75). – С. 158-161.
90. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Г. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии; под. ред. В. И. Ореховича. – Москва: Медицина, 1977. – С. 57-59.
91. Степанюк Г. И. Влияние бензофуракаина и феникаберана на агрегацию тромбоцитов. Коррекция сердечно-сосудистых нарушений в клинике и эксперименте / Г. И. Степанюк, В. К. Козлов, Л. В. Филатова // Тез. докл. Винница, 1991. – С. 58-59.
92. Степанюк Г. И. Изменение коронарорасширяющей активности феникаберана и кордарона на фоне действия нестероидных противовоспалительных средств / Г. И. Степанюк // Фармакология и токсикология. – 1985. – № 20. – С. 38-41.
93. Степанюк Г. И. Противовоспалительные, анальгетические и вазоактивные свойства производных бензофурана: автореф. дисс. д. мед. н. – Київ, 1989. – 40 с.
94. Степанюк Г. І. Нейротропні властивості вінборону / Г. І. Степанюк, О. Л. Побережець, Н. Г. Степанюк, О. А. Ходаківський // Ліки. – 2004. – № 3-4. – С. 17-19.
95. Степанюк Н. Г. Дослідження лікувальних властивостей вінборону при експериментальній виразці шлунка / Н. Г. Степанюк // Гастроентерологія. – 2000. – № 30. – С. 122-127.
96. Степанюк Н. Г. Ефективність вінборону при ерозивно-виразкових ушкодженнях гастродуоденальної зони: дис. к. мед. н. – Київ, 2002. – 184 с.
97. Степанюк Н. Г. Порівняльна дія вінборону, но-шпи та ранітідіну на виникнення експериментальних індометацинових виразок шлунку // Матеріали ІІ Української наукової конференції «Актуальні проблеми клінічної фармакології». – Вінниця. – 1998. – С. 197-198.
98. Степанюк Г. І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями / Г. І. Степанюк, І. Л. Черешнюк, Н. Г. Степанюк [та ін.]. – Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 111-114.

99. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ: ВД «Авіцена», 2001. – 527 с.
100. Табеева Г. Р. Ибупрофен в лечении нейрогенного болевого синдрома / Г. Р. Табеева // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 80-83.
101. Ткач С. М. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий / С. М. Ткач // Гастроэнтерология. – 2013. – № 4 (50). – С. 95-102.
102. Ткач С. М. Дифференцированные патогенетические подходы к профилактике НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны и тонкой кишки / С. М. Ткач, А. П. Балабанцева // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 4 – С. 70-77.
103. Ткач С. М. Эффективность ингибиторов протонной помпы в профилактике и лечении НПВП-гастропатий с позиций доказательной медицины / С. М. Ткач, А. К. Сизенко // Український терапевтичний журнал. – 2012. – № 1. – С. 93-102.
104. Тринус Ф. П. Фармакологическая регуляция воспаления: монография / Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, И. М. Ганджа, Р. Д. Сейфулла – Киев: «Здоров'я», 1987 – 143 с.
105. Тринус Ф. П. Нестероидные противовоспалительные средства: монография / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов – Киев: «Здоров'я», 1975 – 239 с.
106. Улащик В. С. Действие низкочастотного ультразвука на ноцицептивную чувствительность у крыс / В. С. Улащик, Е. Н. Куклова, И. Л. Морозова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – № 5. – С. 3-8.
107. Успенский Ю. П. НПВП-ассоциированная патология желудочно-кишечного тракта: выбор препарата, тактика ведения пациентов / Ю. П. Успенский, Н. В. Барышникова, О. Ю. Орлов, Ю. А. Александрова // Справочник поликлинического врача. – 2014. – № 8. – С. 42-47
108. Филаретова Л. П. Гастропротективная роль глюкокортикоидных гормонов при действии нестероидных противовоспалительных препаратов / Л. П. Филаретова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2009. – Т. 95, № 3. – С. 250-261.
109. Халикова Л. А. Безопасность нестероидных противовоспалительных средств в условиях экспериментального повреждения костной ткани / Л. А. Халикова, В. И. Мамчур // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 159-163.
110. Циммерман Я. С. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клиническая медицина. – 2008. – № 2. – С. 8-14.
111. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология (Библиотека врача-специалиста: гастроэнтерология, терапия): руководство / Я. С. Циммерман. – Москва: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012. – 800 с.

112. Чайка А. В. Методы экспериментального доклинического тестирования анальгетического действия различных факторов на лабораторных крысах и мышах / А. В. Чайка, И. В. Черетаев, Д. Р. Хусаинов // Учёные записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. – 2015. – Т. 1 (67). – № 1. – С. 161-173.
113. Чекман І. С. Нестероїдні протизапальні препарати: ефективність, доступність і прийнятність для пацієнта. Фармакогляд за безпекою застосування: монографія / І. С. Чекман, О. П. Вікторов, Н. О. Горчакова, А. С. Свінціцький, Т. А. Бухтіарова, О. О. Нагорна, О. В. Матвеева, В. П. Яйчєня, І. О. Логвіна, М. І. Загородний; ред.: В. В. Горбачов. – Київ: Поліграф плюс, 2011. – 117 с.
114. Черешнюк І. Л. Лікувально-профілактична ефективність вінборону при експериментальній ішемії сітківки та зорового нерва: автореф. дис. к. мед. н. – Одеса, 2010. – 20 с.
115. Шварц Г. Я. Методологические рекомендации по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств / Г. Я. Шварц, Р. Д. Сюбаев // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – Москва: Гриф и К., 2012. – С. 746–758.
116. Швец Н. И. Осложнения со стороны пищеварительного тракта, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Часть 2. Снижение риска развития и лечение гастропатий / Н. И. Швец, Т. М. Бенца // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 5 (43). – С. 75-83.
117. Шептулин А. А. Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: факторы риска, лечение, профилактика / А. А. Шептулин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 1 – С. 27-31.
118. Шептулин А. А. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированной гастропатии / А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2006. – № 1. – С. 15-19.
119. Ширинская Н. НПВП-гастропатия и инфекция *Helicobacter pylori* / Н. Ширинская, В. Ахмедов // Врач. – 2010. – № 2. – С. 37-38.
120. Шляхи корекції побічної дії нестероїдних протизапальних засобів / Т. А. Бухтіарова, З. П. Омеляненко, О. Є. Ядловський, В. С. Хоменко, Т. В. Шатиркіна, Т. А. Бершова, Л. С. Бобкова, В. П. Даниленко // Фармацевтичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 38-44.
121. Ямпольская Е. Е. Регуляция иммунновоспалительного процесса у животных с адьювантным артритом криоконсервированными клетками фетальной печени / Е. Е. Ямпольская, М. А. Кравченко, Т. Г. Дубрава, А. Н. Гольцев // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: біологія. – 2012. – Вип. 15, № 1008. – С. 177-186.

122. Blackler R. W. NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention / R. W. Blackler, B. Gemici, A. Manko, J. L. Wallace // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2014. – № 11. – С. 11-16.
123. Bloom S. *Oxford Handbook of Gastroenterology and Hepatology (Oxford Medical Handbooks)* / Stuart Bloom and George Webster. – Oxford – New York: Oxford University Press, 2006. – 726 p.
124. Brown T. J. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: A systematic review with economic modeling / T. J. Brown, L. Hooper, R. A. Elliott, K. Payne, R. Webb, C. Roberts, A. Rostom, D. Symmons // *Health Technol Assess.* – 2006. – № 10. – P. 1-183.
125. Cassaro M. Indefinite for non-invasive neoplasia lesions in gastric intestinal metaplasia: the immunophenotype / M. Cassaro, M. Rugge, C. Tieppo, L. Giacomelli, D. Velo, D. Nitti, F. Farinati // *Journal of Clinical Pathology* – 2007. – Vol. 60. – P. 615-621.
126. Chandrasekharan N. V. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression / N. V Chandrasekharan, K. Lamar Turepu Roos, K. Nathan Evanson, Joshua Tomsik, S. Terry Elton, L. Daniel // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – T. 99, № 21. – P. 13926-13931.
127. Costa B. R. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis / B. R. Costa, S. Reichenbach, N. Keller, L. Nartey, S. Wandel, P. Juni, S. Trelle // *Lancet.* – 2016. – № 21 (387). – P. 2093-2105.
128. Eddy N. B. Synthetic analgesics. II. Dithienyl-butenyl and dithienylbutylamines / N. B. Eddy, D. Leinback // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* – 1953. – № 107. – P. 385-393.
129. Entire D. M. Pain transduction: a pharmacologic perspective / D. M. Entire, D. R. Kirkpatrick, N. P. Dueck, M. J. Kerfeld, T. A. Smith, T. J. Nelson, M. D. Reisbig, D. K. Agrawal // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2016. – № 23. – P. 1-12.
130. Goel R. K. PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products / R. K. Goel, D. Singh, A. Lagunin, V. Poroikov // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20, № 9. – P. 1509-1514.
131. Herndon C. M. Management of chronic nonmalignant pain with non-steroidal anti-inflammatory drugs / C. M. Herndon, R. W. Hutchison, H. J. Berdine, Z. A. Stacy, J. T. Chen, D. D. Farnsworth, D. Dang, J. D. Fermo // *Pharmacotherapy.* – 2008. – № 28(6). – P. 788-805.
132. Lagunin A. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS / A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov // *Curr. Pharm. Des.* – 2010. – Vol. 16, № 15. – P. 1703-1717.
133. Lewis S. C. Dose-response relationships between individual non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data /

- S. C. Lewis, M. J. Langman, J. R. Laporte, J. N. Matthews, M. D. Rawlins, B. E. Wiholm // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 2002. - Vol. 54, № 3. - P. 320-326.
134. Lichtenberger L. M. NSAID injury to the gastrointestinal track; evidence that NSAIDs interact with phospholipids to weaken hydrophobic surface barrier and induce formation of unstable pores in membranes / L. M. Lichtenberger [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 58. - P. 1421-1428.
135. Maity P. Indomethacin, a non-steroidal anti-inflammatory drug, develops gastropathy by inducing reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathology and associated apoptosis in gastric mucosa: a novel role of mitochondrial aconitase oxidation / P. Maity, S. Bindu, S. Dey [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* - 2009. - Vol. 284, № 5. - P. 3058-3068.
136. Rainsford K. D. Fifty years since the discovery of ibuprofen / K. D. Rainsford // *Inflammopharmacol.* - 2011. - Vol. 19. - P. 293-297.
137. Rainsford K. D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety / K. D. Rainsford // *Inflammopharmacol.* - 2009. - Vol. 17. - P. 275-342.
138. Rainsford K. D. *Ibuprofen: Pharmacology, Therapeutics and Side Effects: monograph* / K. D. Rainsford. - Heidelberg: Springer Basel, 2012 - 259 p.
139. Savarino V. Effect of one-month treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on gastric pH of rheumatoid arthritis patients / V. Savarino, G. Sandro, M. P. Zentilin, M. A. Cimmino, M. Parisi R. Mele, M. Pivari, G. Bisso, G. Celle // *Digestive Diseases and Sciences.* - 1998. - Vol. 43, Issue 3. - P. 459-463.
140. Scholzen T. The Ki-67 protein interacts with members of the heterochromatin protein 1 (HP1) family: a potential role in the regulation of higher-order chromatin structure / T. Scholzen, E. Endl, C. Wohlenberg, S. van der Sar, I. G. Cowell, J. Gerdes, P. B. Singh // *J. Pathol.* - 2002. - Vol. 196. - P. 135-144.
141. Shay H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat / Shay H. A., Komarov S., Fels S. S., D. Meranze, M. Gruenshtein, H. Sipler // *Gastroenterology.* - 1945. - № 5. - P. 43-61.
142. Sinha K. Targeting oxidative stress and inflammation in NSAIDs induced gastropathy: a plausible therapeutic approach / K. Sinha, P. Sil // *Inflammation & Cell Signaling.* - 2015. - № 2. - P. 1-6.
143. Smith S. R. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review / S. R. Smith, B. R. Deshpande, J. E. Collins, J. N. Katz, E. Losina // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2016. - № 24 (6). - P. 962-972.
144. Yu Ri Protective effect of Platycodin D in the acute gastric ulcer induced by ibuprofen in rats / Ri Yu [et al.] // *Journal of Veterinary Clinics.* - 2013. - № 30 (1). - P. 5-11.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АА	- ад'ювантний артрит
АК	- арахідонова кислота
АлАТ	- аланін-амінотрансфераза
АМГ	- амтолметину гуацил
АсАТ	- аспарт-атамінотрансфераза
АХЗ	- анемія хронічного запалення
в/шл	- внутрішньошлунково
ВІ	- виразковий індекс
ГТТП	- гама-глутамілтраспептидаза
ГДЗ	- гастродуоденальна зона
ДПК	- дванадцятипала кишка
ЗБ	- загальний білок
ІБП	- ібупрофен
ІГХ	- імуногістохімія
ІП	- індекс проліферації за Ki-67
ІПП	- інгібітори протонної помпи
ЛЗ	- лікарські засоби
ЛПБР	- латентний період больової реакції
ЛФ	- лужна фосфатаза
МДА	- малоновий діальдегід
Ме	- медіана
НПЗЗ	- нестероїдні протизапальні засоби
ПАФ	- повний ад'ювант Фрейнда
ПБЧ	- поріг больової чутливості, Вольти або грами
ПГ	- простагландини
ПОЛ	- перекисне окислення ліпідів
р/д	- раз на день
РА	- ревматоїдний артрит
СО	- слизова оболонка
СОД	- супероксиддисмутаза
СОШ	- слизова оболонка шлунка
С-РБ	- С-реактивний білок
ЦОГ	- циклооксигеназа
ШИК р-я	- реакція з реактивом Шиффа та йодною кислотою
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	- швидкість зсідання еритроцитів
95 % ДІ:	- 95 % довірчий інтервал
H ₂ S	- гідроген сульфід
НСІ	- хлористоводнева (соляна) кислота
LQ	- верхня межа нижнього квартиля
NO	- монооксид нітрогену
UQ	- нижня межа верхнього квартиля

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	3	
РОЗДІЛ 1	СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПОСЛАБЛЕННЯ УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ДІЇ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ: ДОСЯГНЕННЯ, НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ	4
1.1	Патогенетичні основи НПЗЗ-індукованих гастропатій.....	4
1.2	Сучасні шляхи послаблення гастротоксичності НПЗЗ.....	9
1.3	Невирішені питання та умови оптимізації підходів до зниження ультцерогенної дії НПЗЗ....	15
РОЗДІЛ 2	ПРОТИЗАПАЛЬНА ТА ЗНЕБОЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ ІБУПРОФЕНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ВІНБОРОНОМ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ	22
2.1	Оцінка протизапального ефекту ібупрофену на тлі застосування вінборону.....	22
2.2	Вплив вінборону на знеболюючу активність ібупрофену.....	29
РОЗДІЛ 3	ДОСЛІДЖЕННЯ ШЛУНКОВОЇ СЕКРЕЦІЇ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ІБУПРОФЕНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ВІНБОРОНОМ	39
РОЗДІЛ 4	МАКРО- ТА МІКРОСКОПІЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ВІНБОРОНУ НА ГАСТРОТОКСИЧНІСТЬ ІБУПРОФЕНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ	43

Розділ 5	ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЕФЕКТУ ІБУПРОФЕНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ВІНБОРОНОМ ЗА ДАНИМИ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ.....	73
Розділ 6	МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ, НИРОК І НАДНИРНИКІВ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АРТРИТУ ІБУПРОФЕНОМ ТА ВІНБОРОНОМ	95
УЗАГАЛЬНЕННЯ.....		102
ЛІТЕРАТУРА.....		104
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....		116



ГЛАДКИХ

Федір Володимирович

*доктор філософії в галузі охорони здоров'я
за спеціальністю «Медицина»,
молодший науковий співробітник відділу радіології
Державної установи
«Інститут медичної радіології
та онкології імені С. П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»*

Автор понад 130 наукових праць,
у тому числі 2 монографій та 6 патентів.



СТЕПАНЮК

Наталія Георгіївна

*доктор медичних наук, доцент,
доцент кафедри менеджменту в охороні здоров'я,
фармакотерапії та клінічної фармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
Міністерства охорони здоров'я України*

Автор понад 130 наукових праць,
у тому числі 1 монографії та 13 патентів.



СТЕПАНЮК

Георгій Іванович

*доктор медичних наук, професор,
професор кафедри фармакології
Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова
Міністерства охорони здоров'я України*

Автор понад 400 наукових праць,
у тому числі 3 монографій та 52 патентів.
Підготував 35 кандидатів і докторів
медичних та фармацевтичних наук.

Наукове видання

ГЛАДКИХ Федір Володимирович
СТЕПАНЮК Наталія Георгіївна
СТЕПАНЮК Георгій Іванович

F. V. Hladkykh
N. H. Stepaniuk
H. I. Stepaniuk

**ФАРМАКОДИНАМІКА ІБУПРОФЕНУ
КРІЗЬ ПРИЗМУ
ПОЛІТРОПНОСТІ ВІНБОРОНУ**

**PHARMACODYNAMICS OF IBUPROFEN
IN THE LIGHT OF PLEIOTROPIC
EFFECTS OF VINBORON**

Підписано до друку 17.01.2022
Формат 60×84/16 Папір офсетний.
Друк цифровий. Гарнітура *Book Antiqua*
Друк. арк. 16. Ум. друк арк. 6,98
Наклад 300 прим. Зам. № 142/2
Віддруковано з оригіналів замовника.
ФОП Корзун Д.Ю.

Свідоцтво про державну реєстрацію фізичної особи-підприємця
серія В02 № 818191 від 31.07.2002 р.

Видавець ТОВ «ТВОРИ».

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів
видавничої продукції серія ДК № 6188 від 18.05.2018 р.

21034, м. Вінниця, вул. Немирівське шосе, 62а.

Тел.: 0 (800) 33-00-90, (096) 97-30-934, (093) 89-13-852, (098) 46-98-043.

e-mail: info@tvoru.com.ua

<http://www.tvoru.com.ua>

