

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

Ф.В. Гладких, Н.Г. Степанюк

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
Кафедра фармакології (зав. - проф. Н. І. Волощук)

Реферат

Мета. Оцінити вплив ібупрофену та його комбінації з вінбороном на перебіг ад'ювантного артриту (АА) у щурів за гематологічними та біохімічними показниками крові.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 28 статево-дорослих щурах-самцях, поділених на 4 групи: I - інтактні щури (n=7), II - щури з змодельованим АА без лікування (контроль), III - щури з АА (n=7), ліковані ібупрофеном (218 мг/кг, в/ш), IV - щури з АА (n=7), ліковані ібупрофеном (218 мг/кг, в/ш) у комбінації із вінбороном (11 мг/кг, в/ш). Вінборон, розчинений у 0,9% розчині NaCl, вводили за 60 хв. перед введенням ібупрофену. Ібупрофен вводили внутрішньо-шлунково у вигляді завису на 3% крохмальному слизу двічі на добу (10⁹ мг/кг на один прийом). Вказані препарати застосовували у середньо-терапевтичних дозах для людини, запозичених із літератури. Перерахунок препаратів з дози людини на щурів здійснювали із використанням коефіцієнта видової чутливості за Ю. Р. Рыболовцевим.

Результати й обговорення. Комбінація ібупрофену із вінбороном, на відміну від самого ібупрофену, викликала нормалізацію показників швидкості зсідання еритроцитів (2,53 мм/год), які зіставляли з показниками інтактних тварин (2,29 мм/год). Відмічали більш виразне зниження кількості лейкоцитів (7,56*10⁹/л), збільшення кількості еритроцитів на 23,3% та рівня гемоглобіну на 10,5% відносно контрольних тварин, що вказувало на усунення ознак анемії та більш виразне послаблення запальної реакції у порівнянні із монотерапією ібупрофеном. За ступенем впливу на динаміку усіх біохімічних показників крові при ад'ювантному артриті комбіноване застосування ібупрофену із вінбороном, на відміну від монотерапії ібупрофеном, разом із нормалізацією показників малонового діальдегіду, супероксиддисмутази, серомукоїду, гама-глутамілтранспептидази, відновлення рівня загальних ліпідів, в тому числі й фосфоліпідів, не викликало негативних змін в активності аланін-амінотрансферази, аспартат-амінотрансферази, лужної фосфатази та концентрації сечовини у крові. Комбінація ібупрофену із вінборном сприяла збільшенню вмісту загального білка, що можна розцінити як відсутність у них, на відміну від ібупрофену, здатності пригнічувати синтез білків, порушувати функціональний стан нирок та печінки. Рівень лужної фосфатази (0,40 мкмоль/мл/хв.) на тлі комбінованої терапії зіставляли із показниками інтактних тварин, що вказувало на послаблення деструкційних змін у сполучній тканині, спричинених розвитком ад'ювантного артриту у щурів.

Висновки. Експериментально встановлено, що терапія

ад'ювантного артриту ібупрофеном у комбінації з вінбороном є більш безпечною, ніж монотерапія ібупрофеном. На це вказувало повне відновлення рівня всіх біохімічних та гематологічних показників крові на тлі лікування ад'ювантного артриту вказаною комбінацією лікарських засобів.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, ад'ювантний артрит, ібупрофен, вінборон

Abstract

DESCRIPTION OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF IBUPROFEN AND ITS COMBINATIONS WITH VINBORON ACCORDING TO HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS

F.V. HLADKYKH, N.G. STEPANIUK

The M.I. Pyrogov National Medical University in Vinnytsya

Aim. To assess the impact of ibuprofen and its combination with vinboron on the course of adjuvant arthritis (AA) in rats based on hematological and biochemical indicators of blood.

Materials and Methods. The study was conducted on 28 mature male rats divided into 4 groups: I - intact rats (n=7); II - rats with simulated untreated AA (control); III - rats with AA treated with ibuprofen (218 mg/kg) (n=7); IV - rats with AA treated with ibuprofen (218 mg/kg) in combination with vinboron (11 mg/kg) (n=7). Vinboron dissolved in a 0.9% solution of NaCl was administered 60 minutes before introduction of ibuprofen. Ibuprofen was administered as an intragastric 3% starch mucus suspension twice a day (109 mg/kg per one reception). These medications are used in average therapeutic doses in humans. Conversion of medication dosage from humans to rats was conducted using the Rybolovlev species sensitivity factor.

Results and Discussion. The combination of ibuprofen with vinboron, as opposed to sole administration of ibuprofen, led to normalization of erythrocyte sedimentation rate (2.53 mm per hour), compared to that of intact animals (2.29 mm per hour). A clear decrease in the number of leukocytes, increase in the number of red blood cells by 23.3% and hemoglobin levels of 10.5% compared to control animals, indicating reduction of anemia symptoms and a marked weakening of the inflammatory response in comparison to ibuprofen monotherapy was noted. Regarding the degree of influence on the dynamics of all biochemical parameters of blood in adjuvant arthritis, the combined use of ibuprofen and vinboron, unlike ibuprofen alone, along with

normalization of malondialdehyde, superoxide dismutase, seromuroid, gamma glutamyl transpeptidase, recovery of total lipid levels including phospholipids, did not cause adverse changes in the activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase and urea concentration in the blood. The combination of ibuprofen with vinboron contributed to an increase of total protein, which can be interpreted as lack of inhibition of protein synthesis and of disturbance of kidney and liver function characteristic of ibuprofen monotherapy. The level of alkaline phosphatase (0.40mmol/ml/min.) against a background of a combination therapy was compared with indicators of intact animals, indicating weakening of destructive changes in connective tissue caused by the development of adjuvant arthritis in rats.

Conclusions. It was experimentally proven that ibuprofen therapy of adjuvant arthritis in combination with vinboron is safer than ibuprofen monotherapy. This was supported by an almost complete restoration of all biochemical and hematological blood parameters during treatment of adjuvant arthritis by the given combination of drugs.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, adjuvant arthritis, ibuprofen, vinboron

Вступ

Ревматоїдний артрит - одне із найрозповсюдженіших хронічних запальних захворювань, на долю якого припадає 10% від загального числа ревматологічної патології [15]. Імунозапальний процес, що є основою патогенезу ревматоїдного артриту, є основною причиною гематологічних зрушень у цієї категорії хворих. Так, при хронічному запаленні відбувається активація мононуклеальних клітин (макрофагів, лімфоцитів, плазматичних клітин) і фібробластів, наявність яких відображає проліфераційний процес у сполучній тканині.

У терапії запальних захворювань суглобів та сполучної тканини найчастіше застосовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). [1, 2, 6, 11, 18]. Важливим є те, що при застосуванні цієї групи лікарських засобів, також відбуваються зміни кількісного й якісного складу периферійної крові, які можуть розвинути під впливом імуносупресійної активності НПЗЗ, спрямованої на пригнічення запалення. Ці зрушення потребують їх вірної інтерпретації та послідувочої корекції лікувальних заходів.

Аналізуючи джерела літератури [1, 6, 16], щодо фармакологічної активності сучасних протизапальних препаратів нестероїдної структури, слід зазначити, що незважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, використання НПЗЗ має певні обмеження, які можна пояснити серйоз-

ними побічними ефектами та ускладненнями, серед яких найбільша питома вага припадає на гастротоксичність.

Враховуючи багатогранність патогенезу НПЗЗ-індукованих гастропатій та спираючись на точку зору інших дослідників [6, 21, 23, 25], ми вважаємо доцільним застосування із метою послаблення побічних ефектів НПЗЗ препаратів із політропними фармакологічними ефектами.

Серед НПЗЗ нашу увагу привернув ібупрофен, який у низьких дозах (800-1200 мг/добу) у 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 [7, 29].

Як препарат із політропними фармакологічними властивостями було обрано новий вітчизняний спазмолітик вінборон (ресинтезований на НВЦ "Борщагівський ХФЗ" фенікаберан), якому притаманний цілий комплекс цінних фармакологічних властивостей: спазмолітична, протизапальна, знеболююча (місцева та центральна), протиішемічна, протиаритмічна, антигіпоксична, антиоксидантна, антиагрегантна, імуномодельюча, протимікробна дії, стимулюючий вплив на мікроциркуляцію та репараційні процеси [23, 25, 26].

Метою дослідження було оцінити вплив ібупрофену та його комбінації із вінбороном на перебіг ад'ювантного артриту (АА) у щурів за гематологічними та біохімічними показниками крові.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 28 статевозрілих нелінійних щурах-самцях із масою тіла 180-220 г., які знаходились у стандартних умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами проводили із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 року, Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 року про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 "Про за-

твердження Порядку проведення передклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів передклінічного вивчення лікарських засобів", та Закону України від 21 лютого 2006 року №3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження". Піддослідних тварин поділено на 4 групи: I - інтактні щурі (n=7), II - щурі із змодельованим АА без лікування (контроль), III - щурі з АА (n=7), які були ліковані ібупрофеном (218 мг/кг, в/ш), IV- щурі з АА (n=7) ліковані ібупрофеном (218 мг/кг, в/ш) у комбінації із вінбороном (11 мг/кг, в/ш). Вінборон, розчинений у 0,9% розчині NaCl, вводили за 60 хв. перед введенням ібупрофену. Ібупрофен вводили внутрішньо-шлунково у вигляді завису на 3% крохмальному слизу двічі на добу (109 мг/кг на один прийом). Вказані препарати застосовували в середньо-терапевтичних дозах для людини, запозичених із літератури [22, 28]. Перерахунок препаратів з дози людини на щурів здійснювали із використанням коефіцієнта видової чутливості за Ю.Р. Риболовлевим [19]. АА моделювали шляхом субплантарного введення повного ад'юванту Фрейнда в задню праву лапку із розрахунку 0,1 мл на щура ("Доклінічні дослідження" за ред. О.В. Стефанова, 2001). День введення ад'юванту вважали як "0" день експерименту. Максимальний вияв місцевої запальної реакції, яка супроводжувалась значним збільшенням об'єму кінцівки визначався на 12-14 добу [4, 13], далі активність запального процесу поступово зменшувалася. Лікування АА проводили від 14 до 28 дня, шляхом внутрішньо-шлункового введення досліджуваних препаратів. Початок введення лікарських засобів відповідав максимальній запальній реакції [8, 14, 20, 24, 27].

Оцінку ефективності лікування проводили на 28 добу експерименту [24]. Евтаназію тварин проводили шляхом передозування хлороформом. Гематологічний аналіз зразків цільної венозної крові з К2ЕДТА проводили на автоматичному гемоаналізаторі Егма РСЕ-210 (Японія). Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) визначали мікрометодом Т.П. Панченкова [5].

Сироватку крові отримували шляхом центрифугування крові при 1500g 15 хв. при 18-22°C. У сироватці крові визначали вміст загального білка, ліпідів і фосфоліпідів, сечовини, а також лужної фосфатази - за уніфікованими методами [3, 10, 12].

Сироваткові рівні активності ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та гама-глутамілтранспептидази (ГГТП) визначали уніфікованим методом за наборами "АЛТ", "АСТ", "ГГТП" (Філісіт-Діагностика, Україна). Вміст серомукоїдів визначали турбидиметричним методом за набором "Сероглікоїди" (Філісіт-Діагностика, Україна). Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [22].

Цифрові дані наведено у вигляді (M±m), де M - середнє значення показника, m - стандартна похибка. Вірогідність розбіжностей визначали методом варіаційної статистики з використанням двовибіркового t-критерію Стьюдента за допомогою програм MS Excel 2007. Вірогідними вважали зміни при рівні вірогідності 95% (p<0,05) [9].

Результати й обговорення

Проведене дослідження показало (табл. 1), що у

Таблиця 1

Вплив ібупрофену та його комбінації з вінбороном на гематологічні показники периферійної крові у щурів з АА на 28 добу експерименту (M±m, n=7)

Показник	Інтактна група (n=7)	Контроль (АА без лікування) (n=7)	АА + Ібупрофен (n=7)	АА + Ібупрофен + Вінборон (n=7)
ШОЕ, мм/год	2,29±0,1	8,76±3,0*	3,24±0,14 [#]	2,53±0,17* [#]
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,99±0,36	10,99±1,2	8,33±0,26 [#]	7,56±0,11*
Гранулоцити, %	27,7±1,17	42,57±2,88	39,43±2,33 [#]	29,14±3,23*
Лімфоцити, %	66,3±0,94	50,71±2,88	54,43±2,26 [#]	61,14±2,69*
Моноцити, %	6,0±0,43	9,71±0,57*	6,14±0,34* [#]	9,71±1,02
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	180,4±2,36	185,14±1,99*	206,29±5,52	241,29±11,26
Еритроцити, 10 ¹² /л	7,77±0,32	5,59±0,28	6,43±0,5 [#]	6,89±0,50* ^ε
Гемоглобін, г/л	148,7±5,77	119,71±6,54	130,29±3,48 [#]	132,29±1,97* ^ε

* - p<0,05 відносно інтактних тварин; # - p<0,05 відносно контрольних тварин; ε - p<0,05 відносно монотерапії ібупрофеном

тварин із змодельованим ад'ювантним артритом (АА) без лікування (контрольна група) на 28 добу експерименту спостерігали зміни показників загального аналізу крові. Так, показник ШОЕ (8,76 мм/год) у контрольній групі статистично вірогідно перевищував значення цього показника у інтактних тварин майже у 4 рази, а кількість лейкоцитів ($10,99 \times 10^9/\text{л}$) була більшою майже вдвічі. За джерелами літератури [5, 11, 15, 18, 29] ШОЕ є високочутливим тестом, який вказує на наявність в організмі активного запального процесу. Окрім цього, у контрольній групі відмічали зниження рівня гемоглобіну (119,7 г/л) та еритроцитів ($5,59 \times 10^{12}/\text{л}$), що вказувало на розвиток анемії.

Суттєвих змін решти показників периферійної крові при розвитку ад'ювантного артриту в щурів не відмічали [12, 18, 28]. Згідно із джерелами літератури, зазначені зміни показників периферійної крові (передовсім анемія, прискорення ШОЕ та лейкоцитоз) можуть бути ознакою наявності системного запального процесу викликаного введенням повного ад'ванту Фрейнда [5, 18, 20, 28].

Лікування АА ібупрофеном супроводжувалось пригніченням запальної реакції, на що вказувало, передовсім, статистично вірогідне зниження ШОЕ (3,24 мм/год) та лейкоцитів ($8,33 \times 10^9/\text{л}$) відносно показників крові тварин контрольної групи.

Комбінація ібупрофену із вінбороном, на відміну від самого ібупрофену, викликала нормалізацію показників ШОЕ (2,53 мм/год), які зіставляли із показниками інтактних тварин (2,29 мм/год). Відмі-

чали більш виразне зниження кількості лейкоцитів ($7,56 \times 10^9/\text{л}$), збільшення кількості еритроцитів на 23,3% та рівня гемоглобіну на 10,5% відносно контрольних тварин, що вказувало на усунення ознак анемії та більш виразне послаблення запальної реакції у порівнянні із монотерапією ібупрофеном, що зіставляли із даними літератури [5, 15, 16].

У наступному дослідженні ми проводили оцінку лікувального ефекту ібупрофену та його комбінації із вінбороном за даними біохімічних показників. Встановлено, що у контрольній групі про розвиток системного запального процесу свідчило зростання на 57% концентрації малового діальдегіду (МДА), який утворює з аміногрупами фосфоліпідів кінцеві продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) (табл. 2). Разом із цим, це зіставлялося зі зниженням на 31% активності СОД відносно інтактних тварин, що свідчить про пригнічення фізіологічних систем захисту організму від надмірного ПОЛ.

Водночас, у контрольній групі відбулося підвищення майже у 2 рази активності серомукоїду (0,291 о.о.щ.) відносно інтактних тварин (0,154 о.о.щ.). Беручи до уваги те, що серомукоїд входить до складу сполучної тканини та у разі її руйнування, деградації або пошкодження він поступає у сироватку крові, ми вважаємо, що отримані результати цілком відповідають розвитку АА у щурів.

Разом із цим у контрольній групі відзначено певне зростання активності ферментів АлАТ та АсАТ. Згідно літературних джерел [5, 8, 15, 17, 20, 30], амінотрансферази є складними білками-

Таблиця 2

Вплив ібупрофену та його комбінації з вінбороном на біохімічні показники периферійної крові у щурів з АА на 28 добу експерименту ($M \pm m$, $n=7$)

Показник	Інтактна група (n=7)	Контроль (АА без лікування) (n=7)	АА + Ібупрофен (n=7)	АА + Ібупрофен + Вінборон (n=7)
МДА, кмоль/л	4,63±0,27	7,26±0,37	6,23±0,50 [#]	5,74±0,35 ^ε
СОД, %	68,57±3,17	47,14±2,87	60,57±2,46 [*]	67,43±3,34 ^{*ε}
Серомукоїд, о.о.щ.	0,154±0,01	0,291±0,023	0,267±0,026 [#]	0,210±0,011 ^ε
АлАТ, мкмоль/мл/год.	1,41±0,21	1,70±0,17 [*]	1,71±0,15 [#]	1,63±0,17 ^{#ε}
АсАТ, мкмоль/мл/год.	2,41±0,24	2,76±0,12 [*]	2,93±0,17 [#]	2,71±0,20 ^{*ε}
ГГТП, нмоль/мл/хв.	19,86±1,52	40,29±2,86	33,71±1,94 [#]	28,29±1,95 ^ε
Лужна фототаза, мколь/мл/хв.	0,39±0,09	0,47±0,08 [*]	0,54±0,07 [#]	0,40±0,08 ^{#ε}
Сечовина, ммоль/год.	6,29±1,18	5,57±0,75 [*]	7,29±0,97 [#]	5,43±0,72 ^{*ε}
Загальний білок, г/л	74,86±2,73	82,86±1,56	67,43±3,03	76,00±1,45 [#]
Загальні ліпіди, г/л	3,36±0,14	4,79±0,61	5,43±0,44 [#]	4,29±0,42 ^{*ε}
Фосфоліпіди, г/л	2,2±0,19	2,31±0,15 [*]	2,55±0,10 [#]	2,04±0,16 ^{*ε}
Фосфоліпіди відносно загальних ліпідів, %	66,07±3,61	52,57±6,78 [*]	49,21±4,82	50,40±6,54 ^{*ε}

* - $p < 0,05$ відносно інтактних тварин; # - $p < 0,05$ відносно контрольних тварин; ε - $p < 0,05$ відносно монотерапії ібупрофеном

ферментами, які каталізують процеси трансамінування, забезпечуючи синтез окремих амінокислот в організмі. Доведено, що під впливом пошкоджувальних 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 спостерігали також підвищення активності ГГТП - маркера пошкодження клітинних мембран [2, 11, 12]. Оскільки цей фермент у найбільшій мірі міститься у нирках, печінці, тонкій кишці, можна припустити про наявність запального процесу в зазначених органах, що зіставляється із даними літератури про системність запального процесу при ревматоїдному артриті, аналогом якого є ад'ювантний артрит у тварин [1, 6, 7].

Із боку решти біохімічних показників (сечовина, загальний білок, загальні ліпіди та фосфоліпіди) суттєвих змін не відмічено.

На тлі лікування АА ібупрофеном відбувалося вірогідне зростання активності лужної фосфатази (0,54 мкмоль/мл/хв.) на 15% відносно нелікованих та на 38% відносно інтактних тварин. Лужна фосфатаза - гетерогенний ензим, що складається із 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, передовсім, 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 [8, 10, 16, 30]. Виявлене зростання активності цього ферменту на тлі монотерапії ібупрофеном може вказувати на підвищення остеобластичної активності та посилення ібупрофеном деструкційних змін у печінці або виникнення холестазу у щурів з АА.

Також було встановлено, що в групі монотерапії ібупрофеном відзначено статистично вірогідне зростання активності АлАТ (1,71 мкмоль/мл/год.) та АсАТ (2,76 мкмоль/мл/год.), що вказує на ще більше посилення ібупрофеном деструкційних змін у печінці.

Окрім того, було виявлено статистично вірогідне зростання концентрації сечовини (7,29 ммоль/год.) у сироватці крові на 31% відносно контрольної групи тварин, що можна розцінити, як ознаки порушення функціонального стану нирок [5, 15, 18].

Відомо, що концентрація білків у біологічних рідинах, зокрема в крові, перебуває в рівновазі з білками тканин і, певною мірою, відображає стан білкового обміну [2, 5]. Ми встановили, що при монотерапії ібупрофеном відбувається певне зниження рівня загального білка на 23% відносно показника контрольних тварин, що може бути ознакою пригнічення метаболізму, порушень функціонального стану нирок та печінки, зокрема її білоксинтезуючої функції, що цілком узгоджується з джерелами літератури [2, 3, 5, 8]. На порушення ібупрофеном метаболічних процесів вказує також зростання концентрації загальних ліпідів у крові на 13,4% при певному зниженні в їх складі частки фосфоліпідів.

На відміну від монотерапії ібупрофеном, комбінована терапія ібупрофеном з вінборном сприяла збільшенню вмісту загального білка на 12,7% відносно групи ібупрофену. Це вказує на відсутність у вже зазначеної комбінації здатності пригнічувати біосинтез білків, порушувати функціональний стан печінки та нирок.

Варто зазначити, що рівень лужної фосфатази (0,40 мкмоль/мл/хв.) на тлі комбінованої терапії практично зіставлявся із показниками інтактних тварин. Це вказує на нормалізацію мінералізації кісткового матриксу через зниження активності кісткового ремоделювання, як предиктор 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. Так, комбіноване застосування ібупрофену із вінбороном, призвело до статистично вірогідного зниження на 21% активності МДА відносно контрольної групи, що на 8% перевищувало показники групи монотерапії ібупрофеном та вказувало на пригнічення прооксидантної системи. Водночас, зростання активності СОД при комбінованій терапії перевищувало на 11% показники групи мо-

нотерапії ібупрофеном, що свідчило про ще більшу активацію антиоксидантної системи.

Також було встановлено, що комбіноване застосування ібупрофену та вінборону призвело до статистично вірогідного зниження активності амінотрансфераз, на відміну від монотерапії ібупрофеном, що свідчить про послаблення негативного впливу ібупрофену на печінку.

Зниження рівня ГГТП (28,3 нмоль/мл/хв.) на 30% відносно контрольної групи вказує на усунення системних деструктивних змін в організмі, зокрема в печінці та нирках.

Більш виразне відносно монотерапії зниження рівня серомукоїду (0,210 о.о.щ.) свідчило про послаблення деструктивних змін в сполучній тканині та зниження активності запального процесу.

Висновок

Узагальнюючи результати проведеного дослідження можна зробити висновок, що комбінована терапія АА ібупрофеном з вінбороном є більш безпечною, ніж монотерапія ібупрофеном. На це вказувало практично повне відновлення рівня біохімічних та гематологічних показників крові на тлі лікування АА вказаною комбінацією лікарських засобів.

Література

1. Benz T. M. Defeat of the digestive system with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ratsionalna farmakoterapiya*, 2007, 4, 39-45. Russian: (Бенца Т. М. Поражение пищеварительной системы нестероидными противовоспалительными препаратами / Т. М. Бенца // Рациональная фармакотерапия. - 2007. - №4. - С. 39-45).
2. Volkov S. A., Borovkov N. N. *Fundamentals of Clinical Hematology: a tutorial*. Nizhny Novgorod. 2013. Russian: (Волкова С. А. Основы клинической гематологии : учебное пособие / С. А. Волкова, Н. Н. Боровков. - Н. Новгород. : Издат. Нижегородской гос. мед. академии, 2013. - 400с.)
3. Gorchyakovskiy A. M. *Clinical Biochemistry in laboratory diagnostics*. Odessa: Ecology, 2005. Russian: (Горчяковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горчяковский : - 3-е изд., испр. и доп. - Одесса: Экология, 2005. - 607с.)
4. Drohovor S. M., Demyanenko V. V., Belik H. V., Stoletov Y. V., Kudina O. V., Timchenko N. M. Pharmacological studies freon extract of lime blossoms on the model of adjuvant arthritis in rats. *Phytotherapy. Journal*. 2013, 3, 41-44. Ukrainian: (Дроговоз С. М. Фармакологічне дослідження фреонового екстракту суцвіть липи на моделі ад'ювантного артриту у щурів / С. М. Дроговоз, В. В. Дем'яненко, Г. В. Белік, Ю. В. Столетов, О. В. Кудіна, Н. М. Тимченко // Фітотерапія. Часопис. - 2013. - №3. - С. 41-44).
5. Kamyshnikov V. S. *Handbook of Clinical and biochemical laboratory diagnosis*. The 2 vols. - Minsk. - Т. 1. - 2002, V.2. - 2003. Russian: (Камышников В. С. Справочник по клинической-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х томах. - Минск. - Т. 1. - 2002. - 495с.; Т.2. - 2003. - 463 с.)
6. Karateev A. E. Do the nonsteroidal anti-inflammatory drugs pathogenetic action. *Modern Rheumatology*. 2012, 4, 13-22. Russian: (Каратеев А. Е. Обладают ли нестероидные противовоспалительные препараты патогенетическим действием? / А. Е. Каратеев // Современная ревматология. - 2012. - №4. - С.13-22).
7. Kuryata A. V., Lisunez T. K. Pain and security issue NSAIDs: monografiya. Dnepropetrovsk: Gerda 2014. Russian: (Курята А. В. Боль и проблема безопасности НПВС : монография / А. В. Курята, Т. К. Лысунец, А. В. Зайченко, А. В. Черкасова / Днепропетровск : Герда, 2014).
8. Kril I. J., Havriluk A. M. Characterization enzymaticnoi aktivnosti that bilkovogo warehouse sirovatki krovi schuriv of Minds indukovanogo imunizatsieyu broken-winded suglobiv. *Experiental that klinichna fiziologiya that biokhimiya*. 2014, 2, 15-23. Ukrainian: (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. Чоп'як, Ю. Я. Кіт // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. - 2014. - №2. - С. 15-23).
9. Lapach S. N. *Statistical methods in biomedical research using EXCEL*. Morion, 2000. Russian: (Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL // С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич - К.: Морион, 2000. - 320 с.)
10. Lugovskaya S. A., Morozova V. T., Pochtar M. E. *Laboratory*. M-Tver LLC "Publishing" Triad", 2014. Russian: (Луговская С. А. Лабораторная гематология / С. А. Луговская, В. Т. Морозова, М. Е. Почтарь, В. В. Долгов // М.-Тверь: ООО "Издательство "Триада", 2014 год. - 218 с.)
11. Mazur V. I. *Clinical Rheumatology. Guidelines for doctors*. 2005. Russian: (Мазуров В. И. Клиническая ревматология. Руководство для врачей / под. ред. В. И. Мазурова. - СПб.: издат. "Фолиант", 2005. - 496с.)
12. Medvedev V. V., Volchek U. Z. *Clinical Laboratory: A Guide for Physicians*. SPb. : Izdat. "Hippocrates", 2006. Russian: (Медведев В. В. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей / В. В. Медведев, Ю. З. Волчек; под. ред. В. А. Яковлева. - СПб. : издат. "Гиппократ", 2006. - 360 с.)
13. Milastnaya A. G. Porivnyalna otsinka protizapalnih vlastivostey izambenu i diclofenac natriyu on modeli ad'yuvantnogo arthritis schuriv. *NAUKOVO-tehnichny bulletin Institutu biologii tvarin i Sovereign NAUKOVO-doslidnogo kontrolnogo institutu vetpreparativ that feed additives*. 2012, 13;1/2, 233-237. Ukrainian: (Міластная А. Г. Порівняльна оцінка протизапальних властивостей ізамбену і диклофенаку натрію на моделі ад'ювантного артриту щурів / А. Г. Міластная, В. Б. Духницький // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. - 2012. - Вип. 13, № 1/2. - С. 233-237).
14. Mohamad Mahmoud Assaf *experiental vivchennya effektivnosti preparativ great burdock on modeli*

- ad'yuvantnogo arthritis schuriv. Klinichna farmatsiya. 2012, 16/3, 46-50. Ukrainian: (Мохамад Махмуд Ассаф Експериментальне вивчення ефективності препаратів лопуха великого на моделі ад'ювантного артриту у щурів / Мохамад Махмуд Ассаф // Клінічна фармація. - 2012. - Т.16, №3. - С. 46-50).
15. Nasonov E. L. Rheumatology. National leadership. M. "GEOTAR-Media", 2008. Russian: (Насонов Е. Л. Ревматология. Национальное руководство / под. ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2008. - 737с.)
 16. Nasonov V. A. Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases. Guidance for practitioners. Moscow: Publishing House "Litterra", 2003. Russian: (Насонова В. А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей / под. ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. - М.: издательство "Литтерра", 2003. - 529с.)
 17. Podpletnyaya E. A. Antioxidant mechanism of realization of the pharmacological effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. J. Acad. honey. Sciences of Ukraine. 2004, 10/2, 301-312. Russian: (Подплетня Е. А. Антиоксидантный механизм реализации фармакологических эффектов нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Подплетня, В. Й. Мамчур // Ж. Акад. мед. наук Украины. - 2004. - Т. 10, №2. - С. 301-312.)
 18. Reutsky I. A., Marinin V. F. Diagnosis of rheumatic diseases. Guidelines for doctors. M. - Ltd. "Honey. Inf. Agency. 2011, 260-287. Russian: (Реуцкий И. А. Диагностика ревматических заболеваний. Руководство для врачей / И. А. Реуцкий, В. Ф. Маринин, А. В. Глотов ; М. - ООО "Мед. информ. агентство", 2011. - С. 260-287.)
 19. Rybolovlev Iu. R. dosing agents for mammals constants biological activity. Reports of the Academy of Sciences of the USSR. Moscow. 1979, 247, 6, 1513-1516. Russian: (Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады Академии Наук СССР. - 1979. - Т.247, №6. - С. 1513-1516.)
 20. Saratikov A. S., Venherovskii A. I. Adjuvant disease (morphology, pathogenesis, experimental therapy): monograph. Tomsk. 1983. Russian: (Саратиков А. С. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия) : монография / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, Т. П. Прищепт. - Томск : издат. Томского университета, 1983. - 101 с.)
 21. Svintsitsky A. Vpliv diclofenac natriyu, quercetin that ih kombinatsiyu na lipoperoksidatsiyu at eksperimentalnomu osteoartrozi. Liky, 2003, 1-2, 100-103. Ukrainian: (Свінціцький А. С. Вплив диклофенаку натрію, кверцетину та їх комбінацій на ліпопероксидацію при експериментальному остеоартрозі / А. С. Свінціцький, М. І. Загородний, Н. М. Юрженко // Ліки. - 2003. - №1-2. - С. 100-103).
 22. Stal'naia I. D., Havrishvili H. H. Method for determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid. Modern methods in biochemistry. 1977, 57-59. Russian: (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. - М.: Медицина, 1977. - С. 57-59.)
 23. Stepaniuk H. I., Pentyuk O. O., Piskun R. P. Vinboron - likarsky zasib s politropnimi farmakologichnimi vlastivostyami : monografy. Vinnitsa. 2007. Ukrainian: (Степанюк Г. І. Вінборон - лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями : монографія / Г. І. Степанюк, О. О. Пентюк, Р. П. Піскун. - Вінниця : Издат. "Континент-Прим", 2007- 243с.)
 24. Stefanov O. V. Preclinical studies of medicines: method. recommend. Kyiv. 2001, 321-333. Ukrainian: (Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації. / О. В. Стефанов, Л. В. Яковлева [та ін.] // Київ - 2001. - С. 321-333.
 25. Chornoivan N. H., Chernobrovii V. M. "Vinoboron" - a new domestic spazmolityn of hastroprotektornoyu action. Modern Gastroenterology. 2010, 3(53), 54-57. Ukrainian: (Чорноіван Н. Г. "Вінборон" - новий вітчизняний спазмолітин з гастропротекторною дією / Н. Г. Степанюк, В. М. Чернобровий, Г. І. Степанюк, А. С. Шаламай, А. Г. Степанюк // Сучасна гастроентерологія. - 2010. - №3 (53). - С. 54-57).
 26. Chornoivan N. H. Assessment of therapeutic action of diclofenac sodium and its combination with vinboronom on hematological parameters in adjuvant arthritis in rats. Clinical Pharmacy. 2011, 14,1, 34-36. Ukrainian: (Чорноіван Н. Г. Оцінка лікувальної дії диклофенаку натрію та його поєднання з вінбороном за гематологічними показниками при ад'ювантному артриті у щурів / Н. Г. Чорноіван // Клінічна фармація. - 2011. - Т.14, №1. - С. 34-36).
 27. Schwartz G. J., Syubaev R. D. Methodological recommendations on pre-clinical study of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Guidelines for preclinical studies of drugs. Part one. 2013, 746-758. Russian: (Шварц Г.Я. Методологические рекомендации по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств / Г.Я. Шварц, Р.Д. Сяубаев // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К., 2013. - С. 746-758).
 28. Shevchenko A. N. leukocyte reaction of peripheral blood of rats in the dynamics of chronic inflammation. Medicine of NAS of Ukraine tomorrow. 2004, 3, 120-123. Russian: (Шевченко А. Н. Лейкоцитарная реакция периферической крови крыс в динамике хронического иммунного воспаления / Медицина сьогодні і завтра. - 2004. - №3. - С. 120-123).
 29. Yabluchansky M. I. Clinical Pharmacology: Textbook for students and doctors. KNU Karazin. 2011 (М. І. Клінічна фармакологія : Підручник для студентів і лікарів / Ф. М., Абдуєва, О. Ю. Бичкова, І. О. Бондаренко та ін.; за загальною редакцією М. І. Яблучанського та В. М. Савченка. - Х. : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2011. - 405 с.)
 30. Yampol'skaya E. E., Kravchenko M. A., Dubova T. H. Regulation of immunological processes in animals with adjuvant arthritis cryopreserved fetal liver. News Harkivskogo natsionalnogo universitetu imeni V. N. Karazina. 2012, 15(1008), 177-186. Russian: (Ямпольская Е. Е. Регуляция иммуновоспалительного 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).