

Н. М. Серединська, О. Є. Ядловський, Т. А. Бершова,
З. П. Омеляненко, В. С. Хоменко, Л. М. Киричок

Оцінка інтегральних показників життєдіяльності в щурів за умов комбінованого застосування нестероїдних протизапальних засобів та антагоніста кальцію на моделі ревматоїдного артриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією

ДУ «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, антагоніст кальцію, ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія

У сучасній медицині все більшу увагу приділяють станам із сукупністю двох і більше захворювань у одного пацієнта, що називаються коморбідністю (поліморбідністю, поєднаною патологією тощо) [1, 2]. Надання медичної допомоги таким пацієнтам потребує збільшення витрат системи охорони здоров'я на діагностичні обстеження та лікування. Поліморбідність збільшує термін госпіталізації, і вона є найчастішою причиною непрофільної госпіталізації хворих [3].

Надзвичайно розповсюдженим та небезпечним коморбідним станом вважають такий, що поєднує ревматоїдний артрит (РА) та артеріальну гіпертензію (АГ). Встановлено, що в понад 50 % хворих на РА реєструють АГ, а симптоми власне РА значно посилюються на тлі АГ [1]. Окрім того, ураження серцево-судинної системи за РА зустрічаються часто не лише в літніх, а й у молодих хворих [4, 5]. Саме АГ є одним з найважливіших факторів ризику кардіоваскулярних катастроф [6–8]. Хронічний перебіг як РА, АГ, так і коморбідного стану (РА, поєднаного з АГ), зміна періодів ремісії та загострення патологічного процесу в 90–95 % пацієнтів призводить до необхідності тривалого (часто пожиттєвого) застосування антигіпертензивних і нестероїдних протизапальних ліків (НПЗП). Водночас комбіноване застосу-

вання препаратів зазначених фармакотерапевтичних груп може викликати побічну дію (зумовлену, наприклад, вазо- та кардіотоксичним впливом НПЗП), зменшувати ефективність різних відносно ЦОГ-1 і ЦОГ-2 НПЗП або гіпотензивних засобів (інгібіторів АПФ, бета-блокаторів, зокрема) [6, 9, 10]. Механізми розвитку таких реакцій недостатньо вивчені й потребують пріоритетної уваги клініцистів та експериментаторів [7]. Актуальним і недостатньо вивченим є питання щодо токсичності НПЗП на тлі застосування з гіпотензивними ліками, зокрема, з антагоністами кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду, що широко застосовуються за кардіоваскулярної патології [11, 12].

Мета дослідження – вивчити вплив НПЗП (диклофенаку та німесулід) за умов комбінованого застосування з амлодипіном на виживання, масу, коефіцієнти маси внутрішніх органів у білих щурів з експериментальним РА, поєднаним з АГ.

Матеріали та методи. Досліди проведено на статевозрілих нелінійних білих щурах обох статей з вихідною масою ($159,3 \pm 4,9$) г, яких утримували в пластикових клітках групами по 5–7 особин у кожній на стандартному комбікормовому раціоні харчування у віварії за умов вільного доступу до їжі та води за температури 22–26 °С, вологості повітря 65–75 %, звичайного світлового режиму «день-ніч».

Після акліматизації тварин (14 дб) було сформовано відповідні групи щурів. До першої групи входили

10 щурів (група інтактних тварин), яких утримували в лабораторному приміщенні в клітках на звичайному режимі харчування за умов вільного доступу до їжі та води впродовж того самого терміну, що й тварини інших груп. У тварин (170 щурів) шляхом сольового навантаження (сольове пиття – розчин натрію хлориду 1 % – з вільним доступом до нього впродовж 21 доби) викликали АГ [13]. Щурів, у яких розвинулася артеріальна гіпертензія впродовж 21 доби, розподіляли за наступними групами. До другої групи включено 57 білих щурів – тварини з артеріальною гіпертензією. До третьої групи входили тварини (35 щурів), яким на тлі розвинутої АГ (через 21 добу від початку сольового навантаження) одноразово вводили один з найрозповсюдженіших ад'ювантів, що вміщує вбиті туберкульозні мікобактерії, суспензовані в масляній фазі водної емульсії – повний ад'ювант Фрейнда (АФ) [14, 15]. У щурів четвертої групи (80 тварин) відтворювали модель ревматоїдного артриту (РА) одноразовим введенням АФ [16]. До п'ятої, шостої та сьомої груп входили тварини (по 13 щурів у кожній), яким на тлі АГ на 21 добу вводили АФ (коморбідна патологія), та розпочинали лікування, щоденно застосовуючи диклофенак (ДК), німесулід (НМ) та амлодипін (АМ) за відповідними групами протягом 60 діб. До восьмої та дев'ятої груп (по 13 щурів у кожній) віднесено тварин, яким на тлі коморбідної патології вводили ДК з АМ (8 група) та НМ з АМ (9 група) також протягом 60 діб.

Вибір НПЗП зумовлений, по-перше, широким їхнім застосуванням та різною селективністю відносно ЦОГ-1 та ЦОГ-2. По-друге, вочевидь, різні за останньою ознакою НПЗП по-різному впливають на ефективність антигіпертензивних препаратів. По-третє, кількість, характер та розвиток побічних реакцій у різних за селективністю до ЦОГ-1 та ЦОГ-2 НПЗП – різні [6, 9, 17].

Використання АМ як антигіпертензивного засобу є найвиправданішим з позицій доказової медицини і рекомендоване Європейським товариством кардіологів / Європейським товариством

гіпертензії (ESC/ESH), Об'єднаним національним комітетом 8 (США) (JNCA8) і Американським товариством гіпертензії / Міжнародним товариством гіпертензії (ASH/ISH) як засобу монотерапії, або в складі комбінацій [18]. Важливо, що АМ має великий період виведення за АГ (до 64 год), що забезпечує його тривалий ефект. Даний препарат не метаболізується в печінці, має високу біодоступність, що також може бути позитивним моментом за умов його комбінованого застосування з НПЗП, деяким з яких властивий гепатотоксичний ефект. Одним з найважливіших аспектів щодо обґрунтування вибору АМ є те, що саме він зберігає власну специфічну фармакологічну активність як гіпотензивний засіб за умов комбінованого застосування з НПЗП та проявляє знеболювальну дію на тлі експериментального РА [17, 19].

Зазначені лікарські засоби в дозах: ДК – 8 мг/кг, НМ – 15 мг/кг, АМ – 1,5 мг/кг маси тіла тварини вводили через спеціальний металевий зонд у шлунок у 1 % крохмальному клейстері.

За умов монотерапії ліки вводили в день одноразового застосування АФ через 60 хв після нього, а далі – щоденно, 1 раз на 1 добу (з 10 до 11 год). За умов комбінованої терапії з використанням препаратів різних фармакотерапевтичних груп (АМ з ДК або АМ з НМ) лікарські засоби вводили також щоденно, 1 раз на 1 добу (з 11 до 13 год), але по черзі, один за одним, з інтервалом у 30 хв.

Тривалість спостереження за тваринами складала 81 добу після початку сольового навантаження (моделювання АГ), з них 60 діб – після введення АФ та від початку лікування. Саме такий термін спостереження та відповідні дні реєстрації загибелі тварин (вихідні дані, що відповідають 21 добі АГ, а також через 7, 14, 21, 28, 42, 60 діб після введення АФ і щоденного введення ДК, НМ та АМ) зумовлені фазністю патологічного процесу – власне РА [14]. Так на (7–14) добу спостерігається максимум розвитку місцевої реакції на введення АФ; (14–35–42) доба є термінами, коли відбувається генералізація експериментального РА; період від

42 до 60 доби характеризується як згасанням патологічного процесу, що виник за умов одноразового введення патогенного фактора (повного АФ).

Статистичну обробку отриманих даних представлено у вигляді середньо-арифметичного й стандартної похибки ($M \pm m$) з урахуванням кількісної вибірки (n) та визначенням t -критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. За умов розвитку експериментального РА упродовж 60 діб після одноразового застосування АФ не спостерігали загибелі тварин (табл. 1).

На тлі розвитку АГ було зареєстровано загибель двох тварин із 170 (тварини, у яких викликали АГ), що становило 1,2 % після 21 доби спостереження (сольового навантаження) за суттєвої втрати їхньої ваги. Однак, на нашу думку, закономірного характеру процес загибелі щурів на тлі формування АГ шляхом сольового навантаження не має. За умов коморбідної патології не реєстрували загибелі щурів упродовж

усього терміну спостереження (21 доба – формування моделі АГ + 60 діб після введення АФ та засобів терапії; табл. 1).

Застосування ДК призводило до загибелі трьох тварин (з 35) на тлі розвитку експериментального РА впродовж перших 7 діб; за наступні 7 діб (тобто, до 14 доби) загинуло ще 5 тварин; загибель тварин продовжувалася й до 21 доби спостереження – загинуло ще 3 щури (табл. 1). Загальна кількість загиблих тварин цієї групи – 11 щурів (або 31,4 %). Таким чином, застосування ДК на тлі експериментального РА призводило до загибелі тварин на відміну від групи щурів, яким було введено повний АФ.

Застосування ДК на тлі коморбідної патології значно підвищувало смертність тварин – до 77 % (табл. 1). Слід зауважити, що за застосування ДК як на тлі лише експериментального РА, так і за умов розвитку коморбідної патології найбільша кількість тварин гинула впродовж 21 доби після застосування АФ.

Застосування АМ як засобу монотерапії не призводило до загибелі щурів

Таблиця 1

Вживання[#] тварин на тлі коморбідної патології за умов застосування диклофенаку, німесулідю та амлодипіну

Група тварин та показник	Термін формування артеріальної гіпертензії, доба				Термін спостереження після введення ад'юванта Фрейнда та засобів терапії на тлі артеріальної гіпертензії, доба						
	вих.	7	14	21	+7	+14	+21	+28	+42	+60	всього загинуло в групі
Інтактні тварини	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0/10
Артеріальна гіпертензія	57	57	57	57	55	55	55	55	55	55	2/57
Відсоток загиблих											3,5
↓уведення ад'юванта Фрейнда +терапія (у відповідних групах)											
Ад'ювант Фрейнда	–	–	–	–	80	80	80	80	80	80	0/80
Відсоток загиблих					0	0	0	0	0	0	0
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	0/35
Відсоток загиблих		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Група тварин та показник	Термін формування артеріальної гіпертензії, доба				Термін спостереження після введення ад'юванта Фрейнда та засобів терапії на тлі артеріальної гіпертензії, доба						
	вих.	7	14	21	+7	+14	+21	+28	+42	+60	всього загинуло в групі
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + диклофенак	13	13	13	13	9	6	5	4	3	3	10/13
Відсоток загиблих		0	0	0	31	33	17	20	25	0	77
Ад'ювант Фрейнда + диклофенак	35	-	-	-	32	27	24	24	24	24	11/35
Відсоток загиблих					8,6	18,0	11	0	0	0	31,4
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + німесулід	13	13	13	13	12	12	12	12	12	12	1/13
Відсоток загиблих		0	0	0	7,7	0	0	0	0	0	7,7
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + амлодипін	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	0
Відсоток загиблих		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + диклофенак + амлодипін	13	13	13	13	8	4	3	3	3	2	11
Відсоток загиблих		0	0	0	38	50	25	0	0	33	85
Ад'ювант Фрейнда + диклофенак + амлодипін	40	-	-	-	39	31	29	20	11	9	31/40
Відсоток загиблих					2,5	20,5	12,9	31	45	18	77,5
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + німесулід + амлодипін	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	0/13
Відсоток загиблих		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примітка. #кількість тварин, що вижили на відповідний термін.

Маса тіла тварин з коморбідною патологією на тлі моно- та комбінованої терапії, г ($M \pm m$)

Група тварин	Термін спостереження, доба терапії					
	вих. &	7	14	28	42	60
Інтактні тварини, n = 10	173,4 ± 8,2	178,4 ± 11,5	183,6 ± 4,8	195,0 ± 10,5	201,0 ± 6,1*	231,7 ± 21,0*
Артеріальна гіпертензія n	152,1 ± 2,1 40	182,9 ± 3,5* 16	189,2 ± 3,7* 16	186,6 ± 4,7* 8	192,6 ± 5,2* 8	–
Ад'ювант Фрейнда, n = 30	164,1 ± 3,9	177,3 ± 4,7	189,7 ± 4,2	214,0 ± 7,8*	225,3 ± 14,8*	214,6 ± 13,6*
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда n	156,3 ± 5,2 10	164,9 ± 6,6 10	183,7 ± 10,1 8	211,2 ± 9,9* 5	248,3 ± 13,1** 5	270,0 ± 20,1* 5
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + диклофенак n	165,2 ± 7,4 13	174,1 ± 5,6 10	189,2 ± 5,3 5	196,7 ± 17,7 2	219,5 ± 14,4* 2	267,0 ± 13,7* 2
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + німесулід n	166,7 ± 4,1 13	172,7 ± 5,3 12	167,4 ± 5,4 10	187,4 ± 11,4 8	196,8 ± 114,4 6	210,0 ± 12,3* 4
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + амлодипін n	165,0 ± 4,5 13	172,0 ± 5,9 13	176,2 ± 6,8 10	186,9 ± 12,2 7	213,6 ± 12,2* 5	208,8 ± 10,9* 3
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + диклофенак + амлодипін n	161,5 ± 5,9 13	174,2 ± 6,2 8	179,6 ± 11,2 4	186,0 ± 14,9 3	193,3 ± 7,5* 3	213,5 ± 9,25* ^Δ 2
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + німесулід + амлодипін n	176,0 ± 5,3 13	179,0 ± 5,4 13	186,1 ± 8,4 10	202,0 ± 7,3* 7	217,0 ± 11,1* 4	242,5 ± 19,7* 4

Примітка. * $p \leq 0,05$ у відповідний термін відносно вихідних даних; ** $p \leq 0,05$ у відповідний термін відносно даних у інтактних тварин; ^Δ $p \leq 0,05$ у відповідний термін відносно даних у тварин, яким застосовували лише ДК; ^Δдані відповідають 21 добі від початку сольового навантаження (модель сформованої АГ).

на тлі поєднаної патології, однак на тлі експериментального РА за умов застосування АМ з ДК відзначалося різке зростання смертності щурів: 77,5 % тварин загинуло впродовж 60 дів спостереження. Комбіноване застосування АМ з ДК за коморбідної патології також призводило до високої летальності тварин – 85 %; слід підкреслити, що загибель щурів реєстрували лише впродовж 21 доби після уведення АФ.

Застосування НМ на тлі АГ, поєднаної з експериментальним РА, призводило до загибелі 7,7 % щурів (загинула 1 тварина з 13) у гострий період розвитку експериментального РА (упродовж 7 дів). За даними попередніх досліджень, комплексне застосування НМ з АМ за умов експериментального РА також викликало загибель 7,5 % тварин. На відміну від монопатології (експериментального РА), застосування

**Коефіцієнт маси тимуся на тлі коморбідної патології за умов моно-
та комбінованої терапії НПЗП та антагоністом кальцію**

Група тварин	Термін спостереження, доба терапії					
	вих. &	7	14	28	42	60
Інтактні тварини	0,120 ± 0,010	0,140 ± 0,009	0,130 ± 0,010	0,140 ± 0,020	0,130 ± 0,010	0,140 ± 0,009
n	10	10	10	10	10	10
Ад'ювант Фрейнда	0,120 ± 0,010	0,140 ± 0,019	0,200 ± 0,019*	0,260 ± 0,021*	0,240 ± 0,027*	0,150 ± 0,016
n	10	10	10	10	10	10
Артеріальна гіпертензія	0,150 ± 0,012	-	-	0,150 ± 0,012	0,160 ± 0,004	0,150 ± 0,010
n	5			5	5	5
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда	0,150 ± 0,012	0,110 ± 0,020	0,130 ± 0,060	0,170 ± 0,030#	-	0,080 ± 0,003*#&
n	5	5	5	5		5
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + диклофенак	0,150 ± 0,012	0,095 ± 0,003*	0,100 ± 0,008*#	0,140 ± 0,012#	-	0,089 ± 0,001*#&
n	5	5	5	5		5
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + німесулід	0,150 ± 0,012	0,110 ± 0,001*	0,170 ± 0,006	0,160 ± 0,018#	0,11 ± 0,001*#&	0,079 ± 0,006*#&
n	5	5	5	5	5	5
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + амлодипін	0,150 ± 0,012	0,090 ± 0,003*#	0,140 ± 0,002#	0,130 ± 0,001#&	0,130 ± 0,001#&	0,087 ± 0,002*#&
n	5	5	5	5	5	5
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + диклофенак + амлодипін	0,150 ± 0,012	0,100 ± 0,001*#	-	-	-	0,082 ± 0,012*#&
n	5	5				5
Артеріальна гіпертензія + ад'ювант Фрейнда + німесулід + амлодипін	0,150 ± 0,012	0,110 ± 0,001*	0,150 ± 0,006#	0,110 ± 0,002*#&	0,110 ± 0,002*#&	0,102 ± 0,007*#&Δ@
n	5	5	5	5	5	4

Примітка. * $p \leq 0,05$ порівняно з вихідним його значенням; # $p \leq 0,05$ порівняно з групою контрольних тварин, яким уведено лише АФ; & $p \leq 0,05$ порівняно з групою контрольних тварин з АГ; ^ $p \leq 0,05$ порівняно з групою контрольних тварин з поєднаною патологією; @ $p \leq 0,05$ порівняно з групою тварин, яких лікували лише ДК або лише НМ.

НМ з АМ на тлі коморбідної патології не викликало загибелі тварин.

У тварин з експериментальним РА відмічався приріст маси тіла, однак у період згасання патологічного процесу повний АФ призводив до зниження цього показника (табл. 2), про що свідчило його значення ($214,6 \pm 13,6$) г на

60 добу спостереження, при тому, що на 42 добу була зареєстрована вища маса тіла тварин – ($225,3 \pm 14,8$) г.

У тварин з поєднаною патологією реєстрували приріст маси тіла впродовж усього терміну спостереження, навіть дещо вищий, ніж у інтактних щурів.

Досліджувані лікарські засоби (за самостійного та комбінованого застосування) сприяли збільшенню маси тіла тварин за умов поєднаної патології.

Отже, такі самостійні патологічні стани, як експериментальний РА та АГ негативно не впливають на масу тіла тварин. Суттєвої зміни цього показника не відбувається й за умов коморбідної патології, хоча певний приріст маси тіла за цих умов може пояснюватися утриманням води в організмі на тлі сольового навантаження. Зміни коефіцієнтів маси майже всіх органів тварин не мали закономірного характеру й не були значущими за умов поєднаної патології. За умов експериментального РА були зареєстровані зміни коефіцієнта маси органу, відповідального за імунний статус – тимуса, що є, по-суті, унікальним органом нейроендокринної та імунної систем, здатним продукувати різні біологічно активні речовини, що відіграють основну роль, зокрема, за імунологічних процесів [20].

На нашу думку, зміна коефіцієнта маси тимуса зумовлена патогенним фактором, адже РА, на думку численних дослідників, як зазначалося вище, є імунним захворюванням. АФ призводив до суттєвого зростання коефіцієнта маси тимуса впродовж 42 діб спостереження, а в подальші терміни спостереження, коли відбувається згасання патологічного процесу, викликаного одноразовим введенням патогенного агента, коефіцієнт маси даного органа знижувався до вихідних значень (табл. 3). Результати електронно-мікроскопічного дослідження свідчать про розвиток у клітинах тимуса на тлі експериментального РА зворотних змін, характерних для гідропічної дистрофії [20]. Власне АГ не викликала зміни коефіцієнта маси тимуса. Упродовж маніфестації експериментального РА за умов коморбідної патології спостерігали зростання досліджуваного показника на 13 % відносно вихідних даних (у тварин із сформованою АГ – 21 доба), водночас, період згасання експериментального РА (до 60 доби) на тлі АГ характеризувався суттєвим зниженням коефіцієнта маси тимуса на 47 % не лише відносно вихідних даних, а й до таких, які реєстрували у

тварин лише з експериментальним РА і у тварин лише з АГ.

Вочевидь, імунний статус тварин з поєднаною патологією суттєво змінюється; зменшення коефіцієнта маси тимуса може бути свідченням виснаження (пригнічення) імунних властивостей організму щурів за даної коморбідної патології.

Досліджувані засоби терапії за умов монотерапії призводили до зниження коефіцієнта маси тимуса через 7 діб після уведення АФ та початку лікування. У подальший період (до 42 доби) відбувалося поступове відновлення зазначеного показника до вихідного значення. Цей самий період (до 42 доби) характеризується й тим, що власне АГ та досліджувані НПЗП і антагоніст кальцію не призводили до зростання коефіцієнта маси тимуса, що відбувалося за умов лише експериментального РА (достовірна різниця між зазначеним показником у тварин з експериментальним РА та в тварин лише з АГ, або тих, що отримували ДК, НМ, АМ). У період згасання власне експериментального РА (після 45 доби) на тлі АГ, а також за умов монотерапії ДК, НМ та АМ спостерігали різке зниження коефіцієнта маси тимуса на 47, 41, 47 та 42 % відповідно (60 доба, табл. 3).

Комбіноване застосування ДК з АМ також призводило до зниження коефіцієнта маси тимуса в гострий період експериментального РА та сприяло подальшому різкому його зменшенню у період згасання ад'ювантної хвороби на тлі АГ, причому ці зміни були статистично значущими порівняно з показником у тварин лише з РА та лише з АГ.

У випадку застосування НМ з АМ спостерігали достовірне підвищення даного показника відносно відповідного значення в тварин з поєднаною патологією та тих, що отримували лише НМ (60 доба, табл. 3). Водночас, комбіноване застосування НМ з АМ не сприяло відновленню коефіцієнта маси тимуса до вихідного значення.

За аналізом результатів, отриманих за дослідження впливу НПЗП та антагоніста кальцію на імунокомпетентний орган (тимус) на тлі коморбідної патології, визначено, що суттєвий коригуючий

вплив на величину коефіцієнта маси тимуса спричинює НМ та АМ за умов їхнього комбінованого застосування. Слід зазначити, що в науковій літературі зустрічаються дані щодо коригуючого впливу антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду (зокрема, ніфедипіну) на тимус за умов артеріальної гіпертензії. До речі, за даними деяких дослідників, механізм розвитку АГ розцінюється як автоімунний процес [21].

Висновки

1. Диклофенак як на тлі експериментального ревматоїдного артриту, так і за умов розвитку ад'ювантного артриту на фоні артеріальної гіпертензії призводить до високої смертності тварин. Амлодипін за умов

комбінованого застосування з диклофенаком не лише не зменшує смертність тварин, а й сприяє її підвищенню на тлі експериментального ревматоїдного артриту, поєданого з артеріальною гіпертензією. За умов застосування німесулід у тлі коморбідної патології відзначається значно нижча летальність щурів, а використання амлодипіну з німесулідом забезпечує тварин від загибелі.

2. Самостійні патологічні стани – експериментальна артеріальна гіпертензія та ревматоїдний артрит, а також коморбідний стан негативно не впливають на масу тіла тварин.

3. Німесулід та амлодипін чинять коригуючий вплив на величину коефіцієнта маси тимуса за умов експериментального РА, поєданого з АГ.

1. Березняков И. Г. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности / И. Г. Березняков, И. В. Корж // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 78–81.
2. Коморбідна патологія у хворих на артеріальну гіпертензію в амбулаторно-поліклінічній практиці / О. П. Букач, М. В. Антонюк, Л. П. Сидорчук [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2013. – V. 17, № 4 (68). – Р. 26–31.
3. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine / D. Campbell-Scherer // Evid. Based Med. – 2010. – V. 15, № 6. – Р. 165–166.
4. Каратеев А. Е. Применение нимесулида в ревматологии / А. Е. Каратеев // Трудный пациент. – 2010. – № 6–7. – С. 24–29.
5. Каратеев А. Е. Целекоксиб, эторикокиб, мелоксикам и нимесулид: достоинства и недостатки / А. Е. Каратеев // Ревматология. Травматология. Ортопедия. – 2011. – № 1. – С. 9–19.
6. Родионов А. В. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов / А. В. Родионов // Лечащий врач. – 2013. – № 2. – С. 25–31.
7. Luque M. Use of Non-Steroidal anti-inflammatory drugs does not modify the antihypertensive effect of Lercanidipine in essential hypertension / M. Luque, A. Navarro, N. Martell // Brit. J. Cardiol. – 2006. – V. 13, № 5. – Р. 353–359.
8. Nikitina N. M. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis / N. M. Nikitina, A. P. Rebrov // Ter. Arkh. – 2009. – V. 81, № 6. – Р. 29–34.
9. Бобров В. А. Актуальные вопросы лекарственных взаимодействий в клинической практике. Как выбрать оптимальный ингибитор АПФ для больного, принимающего НПВС? / В. А. Бобров, И. В. Давыдова, О. И. Медведенко // Укр. мед. часопис. – 2010. – Т. 75, № 1. – С. 43–48.
10. Новикова Д. С. Современные представления о патогенезе и особенности лечения артериальной гипертензии при ревматоидном артрите (обзор) / Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Тер. арх. – 2011. – № 5. – С. 24–33.
11. Березин А. Е. Терапевтический потенциал амлодипина у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2013. – Т. 94, № 2. – С. 101–106.
12. Савустьяненко А. В. Фармакологические и терапевтические аспекты применения амлодипина / А. В. Савустьяненко // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 3. – С. 45–49.
13. Badyal D. K. Animal models of hypertension and effect of drugs / D. K. Badyal, H. Lata, A. P. Dadhich // Indian J. Pharmacol. – 2003. – № 35. – Р. 349–362.
14. Саратиков А. С. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия) / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, Т. П. Прищеп. – Томск, 1983. – 104 с.
15. Tanushree R. Animal models of rheumatoid arthritis: correlation and usefulness with human rheumatoid arthritis / R. Tanushree, G. Saikat // Am. J. Pharm. Res. – 2013. – V. 3, № 8. – Р. 6131–6142.
16. Animal models of rheumatoid arthritis / L. A. Darren, M. M. Ashley, B. Mc.lain, Y. L. Foo // Eur. J. Immunol. – 2013. – V. 39, № 8. – Р. 2040–2044.
17. Серединська Н. М. Кардіотропна дія інгібіторів ЦОГ-1 та ЦОГ-2 за умов їх комплексного застосування з антагоністом кальцію дигідропіридинового ряду на моделі ревматоїдного артриту / Н. М. Серединська, Г. В. Павлюк // Ж-л Академії медичних наук. – 2013. – № 3. – С. 297–306.

18. Долженко М. Н. Различия в ведении пациентов с артериальной гипертензией в европейских и американских рекомендациях: украинский выбор / М. Н. Долженко // Здоров'я України. – 2014. – № 15–16 (340–341). – С. 17–18.
19. Серединская Н. Н. Анальгетическая активность Амлодипина при адьювантном артрите / Н. Н. Серединская, А. В. Павлюк, Л. М. Киричок // Curierul medical. – 2013. – V. 56, № 4. – P. 28–31.
20. Каладзе Н. Н. Морфогенез ткани тимуса у экспериментальных животных с моделированным адьювантным артритом / Н. Н. Каладзе, А. К. Загорулько, Э. Я. Меметова // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1 (28). – С. 59–63.
21. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension / B. Rodríguez-Iturbe, H. Pons, Y. Quiroz [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. – 2014. – № 10. – P. 56–62.

Н. М. Серединська, О. Є. Ядловський, Т. А. Бершова, З. П. Омеляненко, В. С. Хоменко, Л. М. Киричок

Оцінка інтегральних показників життєдіяльності в щурів за умов комбінованого застосування нестероїдних протизапальних засобів та антагоніста кальцію на моделі ревматоїдного артриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією

Актуальність питання щодо вивчення токсичності НПЗП на тлі застосування з гіпотензивними ліками зумовлена необхідністю комбінованого застосування препаратів зазначених груп на тлі коморбідної патології – ревматоїдного артриту та артеріальної гіпертензії. *Мета дослідження* – вивчити вплив НПЗП (диклофенаку та німесулід) за умов комбінованого застосування з амлодипіном на виживання, масу тіла, коефіцієнти маси внутрішніх органів у білих щурів з експериментальним ревматоїдним артритом, поєднаним з артеріальною гіпертензією.

Встановлено, що за умов коморбідної патології не реєстрували загибелі щурів упродовж усього терміну спостереження. Застосування диклофенаку на тлі коморбідної патології призводило до смертності тварин, що становила 77 %. Комбіноване застосування амлодипіну з диклофенаком за коморбідної патології також призводило до високої летальності тварин – 85 %. Застосування німесулід на тлі коморбідного стану призводило до загибелі 7,7 % щурів у гострий період розвитку артриту. Комбіноване застосування німесулід з амлодипіном за умов коморбідної патології не викликало загибелі тварин.

У тварин з експериментальним ревматоїдним артритом та на тлі зазначеного патологічного стану, поєднаного з артеріальною гіпертензією, відмічали приріст маси тіла впродовж усього терміну спостереження. Досліджувані лікарські засоби за самостійного та комбінованого застосування негативно не впливали на зазначений показник на фоні поєднаної патології.

Зміни коефіцієнтів маси всіх органів тварин, за виключенням тимуса, не мали закономірного характеру і не були значущими за умов коморбідної патології. Артеріальна гіпертензія не викликала зміни коефіцієнта маси тимуса. Упродовж маніфестації експериментального ревматоїдного артриту за умов коморбідної патології спостерігали зростання досліджуваного показника на 13 % відносно вихідних даних, а період згасання запального процесу на тлі артеріальної гіпертензії характеризувався суттєвим зниженням коефіцієнта маси тимуса на 47 % не лише відносно вихідних даних, а й до таких, які реєстрували в тварин лише з експериментальним ревматоїдним артритом і в тварин лише з артеріальною гіпертензією.

Зменшення коефіцієнта маси тимуса може бути свідченням виснаження (пригнічення) імунних властивостей організму щурів за даної коморбідної патології.

За аналізом результатів, отриманих за дослідження впливу НПЗП та антагоніста кальцію на тимус на тлі коморбідної патології, визначено, що суттєвий коригуючий вплив на величину коефіцієнта маси тимуса спричинює німесулід та амлодипін за умов їхнього комбінованого застосування.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, антагоніст кальцію, ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія

Н. Н. Серединская, О. Е. Ядловский, Т. А. Бершова, З. П. Омеляненко, В. С. Хоменко, Л. М. Киричок

Оценка интегральных показателей жизнедеятельности у крыс при комбинированном применении нестероидных противовоспалительных средств и антагониста кальция на модели ревматоидного артрита, сочетанного с артериальной гипертензией

Актуальность вопроса об изучении токсичности НПВС на фоне применения с гипотензивными средствами обусловлена необходимостью комбинированного применения препаратов указанных групп при коморбидной патологии – ревматоидном артрите и артериальной гипертензии. *Цель исследования* – изучить влияние НПВС (диклофенака и нимесулида) при комбинированном применении с амлодипином на выживание, массу тела, коэффициенты массы внутренних органов у белых крыс с экспериментальным ревматоидным артритом, сочетанным с артериальной гипертензией.

Установлено, что при коморбидной патологии не регистрируется гибель крыс в течение всего срока наблюдения. Применение диклофенака на фоне коморбидной патологии приводило к смертности животных, которая составляла 77 %. Комбинированное применение амлодипина с диклофенаком также приводило к высокой смертности животных – 85 %. Применение нимесулида приводило к гибели 7,7 % крыс в острый период развития артрита. Комбинированное применение нимесулида с амлодипином при коморбидной патологии не вызывало гибели животных.

У животных с экспериментальным ревматоидным артритом, и при сочетанной патологии отмечали прирост массы тела в течение всего срока наблюдения. Исследуемые лекарства (моноприменение и комбинированное применение) отрицательно не влияли на изучаемый показатель на фоне коморбидной патологии.

Изменения коэффициентов массы органов у животных (кроме тимуса), не имели закономерного характера, не были значимыми при коморбидной патологии. Артериальная гипертензия не вызывала изменений коэффициента массы тимуса. В период манифестации экспериментального ревматоидного артрита при коморбидной патологии наблюдали увеличение этого показателя на 13 % по отношению к исходным данным, а период угасания воспалительного процесса на фоне артериальной гипертензии характеризовался существенным снижением коэффициента массы тимуса на 47 % не только по отношению к исходным данным, а и к тем, которые регистрировали у животных только с экспериментальным ревматоидным артритом и только с артериальной гипертензией.

Уменьшение коэффициента массы тимуса может быть свидетельством истощения (угнетения) иммунных свойств организма животных при коморбидной патологии.

Полученные результаты по исследованию влияния НПВС и антагониста кальция дигидропиридинового ряда на тимус на фоне коморбидной патологии у крыс позволили определить существенное корректирующее действие на величину коэффициента массы тимуса нимесулида и амлодипина при комбинированном применении.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, антагонист кальция, ревматоидный артрит, артериальная гипертензия

**N. M. Seredinska, O. E. Yadlovskiy, T. A. Bershova, Z. P. Omelyanenko,
V. S. Khomenko, L. M. Kirichok**

The evaluation of rat's integral indices after combined use of NSAIDs and calcium antagonist at the rheumatoid arthritis model in conjunction with arterial hypertension

The actuality of issue of the NSAIDs toxicity during treatment with antihypertensive agents is due to the need of the combined use of such drugs when comorbid diseases – rheumatoid arthritis and hypertension. The aim of work was to study the effect of NSAIDs (diclofenac and nimesulide) combined with amlodipine on survival, body weight, weight ratios of the internal organs of white rats with experimental rheumatoid arthritis combined with hypertension.

There were no deaths of rats during the entire period of observation at the comorbid pathology. Diclofenac use in comorbid pathology led to high mortality of animals (77 %), as well as amlodipine and diclofenac – to 85 %. Treatment by nimesulide led to the rats death of 7,7 % at the acute phase of arthritis. The combined use of nimesulide with amlodipine did not cause the death of animals with comorbid pathology.

The animals with experimental rheumatoid arthritis and associated pathology had normal body weight during the observation period. The investigated medicines (mono and combined administration) didn't lethally effect on the studied indexes under comorbid disorders.

The changes of animal organs weight ratios (except of the thymus) did not have a regular nature, they were not significant under comorbid pathology. The hypertension does not cause changes in thymus weight ratio. It was increased by 13 % as to the original data during manifestation of experimental rheumatoid arthritis under comorbed pathology. In the waning days of the inflammatory process in the background of the arterial hypertension was a significant decrease in the thymus ratio weight by 47 % to the original data and to groups with experimental rheumatoid arthritis and hypertension only.

The thymus ratio weight decrease may be evidence of exhaustion (oppression) immune properties of the organism with comorbid pathology.

These results indicate a significant corrective effect of nimesulide combined with amlodipine on the thymus weight ratio in rats with comorbid pathology.

Key words: NSAIDs, calcium antagonist, rheumatoid arthritis, arterial hypertension

Надійшла: 12.05.2015 р.

Контактна особа: Серединська Н. М., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Ежена Потье, м. Київ, 03680. Тел.: + 38 0 44 456 42 56.