
СПІВЗАСНОВНИКИ

Національна академія медичних наук України •
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України» •
Державне підприємство «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України» •
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фармакологів України»

ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ PHARMACOLOGY AND DRUG TOXICOLOGY

Науково-практичне видання

Журнал заснований у серпні 2007 р.

Виходить 1 раз на 2 місяці

№ 3(49)/2016

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ

Хромов А. С. Общая фармакологическая безопасность и сердечно-сосудистая система.....3

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

Каврайський Д. П., Штриголь С. Ю., Георгіянц В. А., Северіна Г. І. Скринінгове дослідження нових похідних піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону на протисудомну активність 16

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

Альчук О. І. Вплив 4-[4-оксо-4н-хіназолін-3-іл]бензойної кислоти на функціональний стан печінки щурів за умов щоденного фізичного навантаження ... 28

Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. Дослідження шлункової секреції в щурів з ад'ювантним артритом на тлі застосування ібупрофену та його комбінації з вінбороном 34

Іванків Я. І., Олещук О. М. Застосування мелатоніну при експериментальному цукровому діабеті I типу 41

Калько К. О., Дрогвоз С. М., Кононенко А. В., Захарко Н. В., Горбач Т. В., Міщенко О. Я., Бездітко Н. В. Циркадіанні біоритми вуглеводного обміну в щурів за умов гострого парацетамолового гепатиту 48

Карбовський В. Л., Шевчук І. А., Куркіна О. В., Маковська Т. Є. Дослідження впливу препарату «Хондросат» на перебіг експериментального ад'ювантного артриту в щурів 54

Лукіна І. А., Мазулін О. В., Абрамов А. В., Бухтіярова Н. В. Експериментальне вивчення антиоксидантної та гепатопротекторної активності екстракту з трави *Polygonum persicaria L.* 60

Марчишин С. М., Савич А. О., Андріішин О. П. Вплив збору антидіабетичного на гістологічний стан печінки щурів за умов моделювання цукрового діабету II типу..... 66

<i>Паршиков А. В., Петрова Г. В.</i> Цитотоксические эффекты синтетических производных α -токоферола и митомицина С на клетки Сасо 2.....	73
<i>Сініцина О. С., Зайченко Г. В., Риженко І. М., Лар'яновська Ю. Б.</i> Корекція станів, асоційованих з дефіцитом естрогенів, за допомогою комбінованого вагінального гелю з екстрактом хмелю та молочною кислотою.....	80

події

Розробка інноваційних лікарських засобів у ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Участь ДУ «ІФТ НАМНУ» у 6-й Міжнародній виставці «PHARMAtechExpo»: семінар «Цілеспрямовані технологічні, фармакотоксикологічні та фармацевтичні дослідження як основа сучасної платформи розробки інноваційних лікарських засобів»	89
<i>Коваленко В. М.</i> Терапевтичний потенціал та механізми дії фосфоліпідних ліпосом	91
<i>Хавич О. А.</i> Расширение показаний для применения липосомальных средств при опухолевом росте.....	99
<i>Голембівська О. І.</i> Забезпечення контролю якості та стандартизації ліпосомальних засобів	102

СОДЕРЖАНИЕ	107
-------------------------	-----

CONTENT	108
----------------------	-----

Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк

Дослідження шлункової секреції в щурів з ад'ювантним артритом на тлі застосування ібупрофену та його комбінації з вінбороном

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Ключові слова: ібупрофен, вінборон, шлункова секреція, кислотність

Останнім часом увагу дослідників все більше привертає проблема пошуку нових шляхів профілактики та лікування побічних ефектів нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Це зумовлено, перш за все, тим, що багатогранність патогенезу ушкодження слизової оболонки шлунка (СОШ) при застосуванні НПЗЗ дає можливість корекції різних ланок патогенезу НПЗЗ-індукованої гастропатії та слугує підґрунтям для проведення комплексної терапії або застосування препаратів з політропними фармакологічними ефектами [1–4].

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 фактора на тлі зниження захисного бар'єра СОШ [5].

Провідне місце в розвитку гастропатій, індукованих НПЗЗ, відіграє інгібування синтезу простагландинів (ПГ). За фізіологічних умов ПГ притаманний антисекреторний та цитопротективний ефекти, які забезпечують резистентність СОШ до дії подразнюючих і 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) [6]. 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 насосу. Блокування НПЗЗ циклооксигенази першого типу (ЦОГ-1) веде до зменшення утворення слизу та бікарбонатних іонів і збільшення зворотної дифузії іонів водню. Крім того, порушення синтезу простагландину I₂ призводить до порушення капілярного кровообігу та адгезії тромбоцитів, що посилює апоптоз [1, 7, 8]. Все це спричинює послаблення слизово-бікарбонатного бар'єра, зниження клітинної проліферації та фізіологічної регенерації епітелію, погіршення мікроциркуляції та регіонарного кровообігу. Внаслідок вищевказаних процесів вражаються одночасно всі рівні захисту СОШ, відповідно – передепітеліальний, епітеліальний і постепітеліальний [1, 4, 9].

З літературних джерел відомо, що застосування індометацину у хворих на ревматоїдний артрит (РА) призводить до посилення кислотоутворюючої функції шлунка протягом однієї доби, що відповідає зростанню кислотності [5, 6]. Аналогічні дані опубліковані S. Santhosh та співавт., які встановили, що моделювання ібупрофен-індукованої гастропатії в щурів супроводжувалося збільшенням об'єму шлункового соку та його кислотності [10]. Натомість, застосування диклофенаку натрію в середньотерапевтичних дозах (100–150 мг/добу) протягом одного місяця у хворих на РА та остеоартроз (ОА) супроводжується протилежними змінами, а саме зниженням інтрагастральної кислотності [1, 11]. Наявність суперечливих літературних даних та відсутність загальноприйнятої думки стосовно впливу НПЗЗ на стан секре-

торної функції шлунка, зокрема на рН шлункового соку, стало підставою для проведення дослідження стану шлункової секреції на тлі фармакотерапії ад'ювантного артриту (АА) у щурів.

Серед існуючих НПЗЗ нами було обрано похідне пропіонової кислоти – ібупрофен. Незважаючи на найменшу токсичність препарату серед інших НПЗЗ та мінімальну кількість побічних реакцій при тривалому застосуванні (понад 7–14 днів), навіть ібупрофен у низьких дозах (800 мг/добу) може призвести до ураження шлунково-кишкового тракту, що зумовлено системним пригніченням синтезу ПГ [1, 12].

На жаль, відомі сьогодні шляхи послаблення гастротоксичності НПЗЗ (застосування інгібіторів протонної помпи, H₂-гістаміноблокаторів, синтетичних аналогів ПГ Е1) не здатні задовільнити потреби клініцистів повною мірою.

З метою профілактики розвитку ібупрофен-індукованої гастропатії привертає увагу новий вітчизняний лікарський засіб вінборон, який вигідно поєднує широкий спектр фармакологічних властивостей, високу біологічну активність та низьку токсичність (його LD₅₀ для щурів у разі перорального введення в організм становить 800 мг/кг, у разі внутрішньом'язового – 180 мг/кг) [13, 14].

Вінборону притаманні наступні фармакологічні властивості: спазмолітична, протизапальна, знеболююча (місцева та центральна), протишемічна, антиоксидантна, антиагрегантна, імуномодуюча, протимікробна, токолітична, кардіопротекторна, церебропротекторна, стимулюючий вплив на мікроциркуляцію. При одночасному застосуванні вінборон здатен посилювати дію спазмолітиків, антиангінальних, гіпотензивних та антиагрегантних препаратів [13–15]. Препарат можна призначати також хворим із порушенням функціонального стану печінки, оскільки йому притаманна гепатопротекторна дія [16].

Мета дослідження – оцінити вплив монотерапії АА ібупрофеном (73 та 218 мг/кг) та його комбінації з вінбороном (11 мг/кг) на шлункову секрецію в щурів. Дати характеристику впливу

зазначених препаратів на рН, загальну кислотність та об'єм шлункового соку, отриманого за методикою Н. Shay [17].

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 42 статевозрілих нелінійних щурах самцях з масою тіла 180–220 г, яких утримували у віварії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова в умовах природної зміни дня та ночі, на стандартному водно-харчовому раціоні (їжа та вода *ad libitum*). Тварини отримували стандартне харчування у вигляді збалансованого гранульованого корму за встановленими нормами [18].

Усі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами проводили в атестованій Головною організацією метрологічної служби Міністерства охорони здоров'я України лабораторії кафедри фармакології ВНМУ ім. М. І. Пирогова (свідоцтво про атестацію від 5 березня 2013 р. № 023/13) з урахуванням вимог належної лабораторної практики (GLP) 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», та Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Піддослідні тварини були розподілені на 6 груп: I – інтактні щури (n = 7), II – щури з моделлю АА без лікування (контроль), III (n = 7) та IV (n = 7) – щури з АА, які отримували ібупрофен (73 мг/кг, внутрішньошлунково (в/ш) та 218 мг/кг, в/ш відповідно), V (n = 7) та VI – щури (n = 7), ліковані ібупрофеном (73 мг/кг, в/ш та 218 мг/кг, в/ш відповідно) у комбінації з вінбороном (11 мг/кг, в/ш).

Ібупрофен (ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) вводили

в/ш у вигляді суспензії на 3 % крохмальному слизу в дозі 73 мг/кг, що відповідає дозі для людини 800 мг/добу, яка є оптимальною для досягнення анальгетичного ефекту [1]. Суспензію ібупрофену в дозі 218 мг/кг, що еквівалентно дозі для людини 2400 мг/добу, яка має достатню протизапальну активність та рекомендована для лікування РА [1], вводили двічі на одну добу (109 мг/кг на один прийом). Перерахунок препаратів з дози людини на щурів здійснювали з використанням коефіцієнта видової чутливості за Ю. Р. Риболовлевим [19]. Вінборон (ЗАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ», Україна), розчинений у воді *pro injectionibus* (ПАТ «Галичфарм», Україна), вводили за 60 хв до введення ібупрофену, двічі на одну добу.

АА моделювали шляхом субплантарного введення повного ад'юванта Фрейнда (Sigma, США; склад: 1 частина ланоліну, 2 частини вазелінової олії та вбита вакцина БЦЖ з розрахунку 5 мг/мл) у задню праву лапу з розрахунку 0,1 мл на одного щура [8]. День введення ад'юванта вважали як «0» день експерименту. Лікування АА проводили з 14 по 28 день шляхом в/ш введення досліджуваних препаратів. Початок введення лікарських засобів відповідав максимальній запальній реакції [18].

Шлункову секрецію досліджували за методикою Shay H. A. на 28 добу експерименту [10, 17, 18, 20]. Протягом 24 год щури були позбавлені доступу до їжі та знаходилися в клітках із ґратчастим дном для усунення явища копрофагії. Після лапаротомії по білій лінії живота (під тіопенталовим наркозом, 35 мг/кг, внутрішньоочеревинно) накладали лігатуру на пілоричний сфінктер шлунка, після чого щурам через орogaстральний зонд одразу вводили останню дозу ібупрофену та пошарово ушивали операційну рану. Контрольні тварини отримували еквіоб'ємну кількість 3 % крохмального слизу. Тварини III–IV груп за 60 хв до введення ібупрофену отримували в/ш еквіоб'ємну кількість води *pro injectionibus*. Вінборон вводили 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 в градуйовані конічні пробірки [17].

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 Міхаеліса та виражали в титрувальних одиницях (1 ТО = 1 мл 0,1N (0,1 моль) розчину гідроксиду натрію (NaOH), необхідного для нейтралізації шлункового соку, у присутності індикаторів фенолфталеїну та бромтимолового синього) [21].

Визначення величини рН (від'ємний логарифм молярної концентрації в воді іонів водню) шлункового соку здійснювали потенціометричним методом за допомогою чутливих скляних електродів [21].

Цифрові дані наведені у вигляді « $M \pm m$ », де M – середнє арифметичне значення, m – стандартна похибка. Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли за допомогою W -критерію Шапіро-Уїлка ($W = S^2 / \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})$), рівність дисперсій – за значенням критерію Левіна.

Після підтвердження нормальності розподілу величин визначали вірогідність розбіжностей шляхом дисперсійного аналізу (ANOVA) з використанням параметричного F -критерію Фішера:

$$F = \frac{MS_R}{MS_{ocm}} = \frac{\sum (\bar{y} - \bar{y})^2 / l}{\sum (y - \bar{y})^2 / (n - 2)}$$

Розрахунки здійснювали за допомогою електронних таблиць Excel програмного забезпечення Microsoft Office-2010. Статистично достовірними вважали зміни при рівні вірогідності вище 95 % ($p < 0,05$) [22].

Результати та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що на 28 добу експерименту в щурів з АА, які не отримували лікування, відмічали статистично вірогідне зниження рівня рН до ($1,74 \pm 0,08$) (таблиця) на 18,3 % відносно інтактних тварин ($2,13 \pm 0,12$).

Монотерапія ібупрофеном призвела

Показники шлункової секреції в щурів на 28 добу після моделювання ад'ювантного артриту під впливом ібупрофену та його комбінації з вінбороном, $M \pm m, n = 7$

№ групи	Умова досліджу	pH	Загальна кислотність, ТО	Об'єм шлункового соку, мл/100 г маси тварини
I	Інтактні тварини	$2,13 \pm 0,12$	$55,86 \pm 1,53$	$1,94 \pm 0,09$
II	Ад'ювантний артрит без лікування (контроль)	$1,74 \pm 0,08^*$	$58,71 \pm 0,81$	$2,04 \pm 0,07$
III	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (73 мг/кг)	$1,34 \pm 0,18^*$	$63,14 \pm 3,27$	$2,56 \pm 0,14^*$
IV	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг)	$1,07 \pm 0,04$	$70,29 \pm 5,33^{*\#}$	$2,63 \pm 0,13^{*\#}$
V	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (73 мг/кг) + Вінборон (11 мг/кг)	$1,96 \pm 0,09^\diamond$	$57,86 \pm 3,84$	$2,04 \pm 0,15^\diamond$
VI	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг) + Вінборон (11 мг/кг)	$1,83 \pm 0,09^*$	$58,57 \pm 1,67$	$2,13 \pm 0,07^\diamond$

Примітка. * $p < 0,05$ відносно інтактних тварин; # $p < 0,05$ відносно контрольних тварин; $^\diamond p < 0,05$ відносно групи монотерапії ібупрофеном у дозі 73 мг/кг або 218 мг/кг.

до ще більшого зниження значення pH шлункового соку відносно контрольних тварин та становило ($1,34 \pm 0,18$) при застосуванні вказаного антифлогістика в дозі 73 мг/кг та ($1,07 \pm 0,04$) при застосуванні ібупрофену 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 ібупрофеном у дозах 73 та 218 мг/кг призвела до зростання кислотності на 13 % та 26 % відносно інтактних тварин та становила ($63,14 \pm 3,27$) та ($70,29 \pm 5,33$) ТО відповідно.

Також нами було встановлено, що лікування щурів одним ібупрофеном призвело до статистично вірогідного збільшення об'єму шлункового соку, що співставлялося з даними літератури про гіперсекрецію шлункового соку на тлі застосування НПЗЗ [23]. Застосування ібупрофену в дозі 73 мг/кг призвело до зростання об'ємного показника шлункової секреції на 32 %, а в дозі 218 мг/кг – на 36 % відносно групи інтактних тварин, що становило ($2,56 \pm 0,14$) та ($2,63 \pm 0,13$) мл/100 г маси тіла тварин відповідно.

Слід зазначити, що встановлені зрушення секреторної активності шлунка в щурів з АА узгоджувалися з даними літератури щодо зростання кислотності шлункового соку у хворих на РА, обумовленою розвитком активного запального процесу, що призводить до зростання продукції опасистими клітинами СОШ гістаміну, який є безпосередньо причиною підвищення рівня кислотопродукції [1, 24].

Таким чином, найвиразніші зміни з боку шлункової секреції відмічалися при застосуванні ібупрофену в дозі 218 мг/кг, що співставляється з даними літератури про дозозалежність як фармакотерапевтичної активності, так і гастротоксичності ібупрофену [1, 24].

Комбінована терапія АА ібупрофеном та вінбороном призвела до нормалізації показників pH і кислотності, які становили ($1,96 \pm 0,09$) і 57,9 ТО відповідно при застосуванні ібупрофену в дозі 73 мг/кг та ($1,83 \pm 0,09$) і 58,6 ТО при застосуванні ібупрофену в дозі 218 мг/кг, що практично співставлялося з показниками інтактних тварин.

Порівняно з монотерапією кислотність шлункового соку знизилася за комбінованого застосування ібупрофену з вінбороном в дозах 73 і 218 мг/кг відповідно на 8,4 та 16,7 %. Отримані результати узгоджуються з даними літератури про здатність вінборону знижувати продукцію НСІ у шлунку, що призводить до підвищення рН та зниження загальної кислотності [25]. Крім того, було встановлено, що в щурів у разі комбінованого лікування ібупрофеном та вінбороном об'єм шлункового соку статистично вірогідно зменшився відносно груп монотерапії ібупрофеном на 20,3 % у групі ібупрофену в дозі 73 мг/кг та на 19,0 % у групі ібупрофену в дозі 218 мг/кг відповідно. Різниця об'єму шлункового соку між групами комбінованого застосування ібупрофену та вінборону та показниками інтактних тварин становила 4,9 % при застосу-

ванні ібупрофену в дозі 73 мг/кг, та 9,8 % при застосуванні ібупрофену в дозі 218 мг/кг, що вказує на здатність вінборону нормалізувати об'ємні показники секреції шлункового соку в щурів з АА на 28 добу експерименту.

Висновки

1. Застосування ібупрофену в терапії АА у щурів призводить до збільшення об'єму шлункової секреції, зниження рН та підвищення загальної кислотності шлункового соку.
2. Уведення в організм щурів з АА ібупрофену та вінборону супроводжується нівелюванням ознак гастротоксичності вказаного НПЗЗ за рахунок ослаблення факторів агресії шлункового соку шляхом підвищення рН та зниження загальної кислотності, що вказує на гастропротекторні властивості вітчизняного спазмолітика.

1. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А. Е. Каратеев, Н. Н. Яхно, Л. Б. Лазебник [и др.]. – Москва : ИМА-ПРЕСС. – 2009. – 168 с.
2. Муравьев Ю. В. Всегда ли терапия «безопасными» НПВП безопасна для слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта? / Ю. В. Муравьев, А. В. Алексеева // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2000. – № 2. – С. 84–89.
3. Неклюдова В. В. Патологические аспекты повреждения слизистой оболочки желудка при длительном использовании нестероидных противовоспалительных препаратов : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : 14.03.03. «Патологическая физиология» / Виктория Валентиновна Неклюдова; ГБОУ ВПО РГМУ им. Н. И. Пирогова. – Челябинск, 2012. – 23 с.
4. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология (Библиотека врача-специалиста : гастроэнтерология, терапия) : руководство / Я. С. Циммерман. – Москва : ГЭОТАР-МЕДИА, 2012. – 800 с.
5. Алексеева А. В. Влияние диклофенака натрия и индометацина на показатели суточного мониторирования желудочной секреции у больных ревматоидным артритом : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук. – Москва, 1999. – 22 с. – Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/vliyanie-diklofenaka-natriya-i-indometatsina-na-pokazateli-sutochnogo-monitorirovaniya-zheludochnoy-sekretsii-u-bolnyh-re>
6. Effect of one-month treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on gastric pH of rheumatoid arthritis patients / V. Savarino, G. Sandro, M. P. Zentilin [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 1998. – V. 43, Issue 3. – P. 459–463.
7. Белянская Н. Э. Клинико-патогенетические особенности НПВП-индуцированной гастропатии у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук. – Казань, 2010. – 23 с. – Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-patogeneticheskie-osobennosti-npvp-indutsirovannoy-gastropatii-u-bolnyh-revmatoidnym-artritom-i-osteoartrrozom>
8. Вязникова О. А. Синдром диспепсии и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2008. – 28 с. – Режим доступа: <http://www.gastroscan.ru/disser/vyaznikova.pdf>
9. 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.
10. Santhosh S. Studies on the Antiulcerogenic and Antihepatotoxic Potential of Chitosan and Glucosamine in Experimental Rats. PhD dissertation. Cochin University of Science and Technology. Cochin. – 2006.
11. 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.

12. Rainsford K. D. Fifty years since the discovery of ibuprofen / K. D. Rainsford // *Inflammopharmacol.* – 2011. – № 19. – P. 293–297.
13. Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю від дня народження професора О. О. Столярчука «Фенікаберан (Вінборон) і бензофуурокаїн : нові підходи до фармакотерапії запальних та ішемічних процесів», (29 вересеня 2000 р.) / Вінницький ДМУ ім. М. І. Пирогова ; ред. Г. І. Степанюк. – Вінниця : ТЕЗИС, 2000. – 148 с.
14. 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. – 243 с.
15. 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.
16. Сергеев С. В. Фармакотерапевтическая эффективность винборону при экспериментальных гепатитах : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : 14.03.05. «Фармакологія» / Сергій Вікторович Сергеев. – Київ, 2002. – 19 с.
17. Simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat / H. A. Shay, S. Komarov [et al.] // *Gastroenterology.* – 1945. – № 5. – P. 43–61.
18. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : ВД «Авіцена», 2001. – 527 с.
19. 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.
20. Вплив корвітину на секреторні процеси та кровотік у слизовій оболонці шлунка щура / Т. В. Вовкун, П. І. Янчук, Л. Я. Штанова [та ін.] // *Фізіологічний журнал.* – 2013. – Т. 59, № 1. – С. 40–46.
21. 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.
22. Воронов И. А. Эксперимент и методы обработки многомерных данных в исследованиях человека с применением SPSS: медико-биологические исследования, психология, физическая культура и спорт : учебное пособие. 200401 / И. А. Воронов; ГОУВПО СПбГУТ. – Санкт-Петербург, 2008. – 100 с.
23. Склярів Є. Я. Особливості механізму дії інгібіторів протонної помпи у лікуванні НПЗЗ-гастропатій / Є. Я. Склярів, Махер Мбаркі // *Буковинський медичний вісник.* – 2015. – Т. 19, № 3 (75). – С. 158–161.
24. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data / S. C. Lewis, M. J. Langman, J. R. Laporte [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2002. – V. 54, № 3. – P. 320–326.
25. Степанюк Г. І. Вінборон : новий підхід до корекції диклофенак-індукованої гастропатії / Г. І. Степанюк, Н. Г. Черноіван, А. С. Шаламай // Матеріали Національного конгресу «Клінічна фармація : 20 років в Україні» (21–22 березня 2013 р.) : тези доп. – Харків : НФаУ, 2013. – С. 215–216.

Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк

Дослідження шлункової секреції в щурів з ад'ювантним артритом на тлі застосування ібупрофену та його комбінації з вінбороном

Мета дослідження – оцінити вплив монотерапії ад'ювантного артриту (АА) ібупрофеном та його комбінацією з вінбороном на шлункову секрецію в щурів. Дати характеристику впливу зазначених препаратів на рН, загальну кислотність та об'єм шлункового соку, отриманого за методикою Н. Shay.

Ад'ювантний артрит моделювали на щурах шляхом субплантарного введення повного ад'юванта Фрейнда (0,1 мл на одну тварину). Лікування АА проводили щоденним внутрішньошлунковим введенням ібупрофену (73 та 218 мг/кг) або ібупрофену з вінбороном (11 мг/кг) з 14 до 28 доби від початку моделювання патологічного стану. Дослідження шлункової секреції проводили на 28 добу експерименту.

Встановлено, що застосування ібупрофену для лікування АА у щурів призводить до збільшення об'єму шлункової секреції, зниження рН та підвищення кислотності шлункового соку. Уведення в організм щурів з АА ібупрофену та вінборону супроводжується нівелюванням ознак гастротоксичності вказаного НПЗЗ за рахунок ослаблення факторів агресії шлункового соку – підвищення рН та зниження загальної кислотності.

У результаті проведеного дослідження були виявлені гастропротекторні властивості вінборону за умов ібупрофен-індукованої гастропатії в щурів з АА.

Ключові слова: ібупрофен, вінборон, шлункова секреція, кислотність, ад'ювантний артрит

Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк

Исследование желудочной секреции у крыс с адьювантным артритом на фоне применения ибупрофена и его комбинации с винбороном

Цель исследования – оценить влияние монотерапии адьювантного артрита (АА) ибупрофеном и его комбинацией с винбороном на желудочную секрецию у крыс. Дать характеристику влияния указанных препаратов на рН, общую кислотность и объем желудочного сока, полученного по методике Н. Shay.

Адьювантный артрит моделировали на крысах путем субплантарного введения полного адьюванта Фрейнда (0,1 мл на животное). Лечение АА проводили ежедневным внутрижелудочным введением ибупрофена (73 та 218 мг/кг) или ибупрофена с винбороном (11 мг/кг) с 14 до 28 суток от начала моделирования патологического состояния. Исследование желудочной секреции проводили на 28 сутки эксперимента.

Установлено, что применение ибупрофена для лечения АА у крыс приводит к увеличению объема желудочной секреции, снижению величины рН и повышению кислотности желудочного сока. Введение в организм крыс с АА ибупрофена и винборона сопровождается нивелированием признаков гастротоксичности указанного НПВС за счет ослабления факторов агрессии желудочного сока – повышения рН и снижения общей кислотности.

В результате проведенного исследования были выявлены гастропротекторные свойства винборона в условиях ибупрофен-индуцированной гастропатии у крыс с АА.

Ключевые слова: ибупрофен, винборон, желудочная секреция, кислотность, адьювантный артрит

F. V. Hladkykh, N. H. Stepaniuk

The study of the gastric secretion in rats with adjuvant arthritis against the application of ibuprofen and its combination with vinboron

Aim of the study was to assess the impact of monotherapy of adjuvant arthritis (AA) by ibuprofen and its combination with vinboron on gastric secretion in rats, to characterize the impact of these drugs on the pH, total acidity and volume of gastric juice, obtained by the method of H. Shay.

Adjuvant arthritis was modeled on rats by subplantar injection of Freund's complete adjuvant (0,1 ml per rat). Treatment was performed by daily intragastric administration of ibuprofen (73 and 218 mg/kg) or its combination with vinboron (11 mg/kg) since 14 to 28 days from the beginning of pathological process. Study of gastric secretion was carried out on 28 day of experiment.

It was found that ibuprofen application for the treatment of AA in rats leads to an increase in the volume of gastric secretion, decrease pH value and increase an acidity of gastric juice. The treatment of rats with AA by ibuprofen and vinboron accompanied by signs of leveling NSAID gastric toxicity due to weakening of gastric juice aggression factors – an increase of the gastric juice pH value and decrease of total acidity.

As a result of the study it was found vinboron gastroprotective properties under ibuprofen-induced gastropathy in rats with AA.

Key words: ibuprofen, vinboron, gastric secretion, adjuvant arthritis, acidity

Надійшла: 10 березня 2016 р.

Контактна особа: Гладких Федір Володимирович, лікар-інтерн, кафедра хірургії № 1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018. Тел.: +38 0 97 707 25 50. Електронна пошта: fedir.hladkykh@gmail.com