

---

---

## 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.

№ 1 (52)/2017

Виходить 1 раз на 2 місяці

---

## ЗМІСТ

---

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

*Волощук Н. І., Редер А. С., Головенко М. Я., Таран І. В., Пашинська О. С.*  
Фармакологічний аналіз нейрохімічних антиноцицептивних механізмів дії  
пропоксазепаму ..... 3

### У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

*Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г., Студент В. О., Погребенник Я. Я., Юркевич Б. Є.*  
Оцінка ефективності лікування експериментального ревматоїдного артриту  
ібупрофеном та його комбінацією з вінбороном за даними конусно-променевої  
комп'ютерної томографії та цифрової рентгенографії задніх кінцівок щурів ..... 12

*Гринь І. В., Звягинцева Т. В., Гринь В. В.* Влияние мази тиотриазолина с  
наночастицами серебра на содержание метаболитов оксида азота при  
экспериментальном термическом ожоге ..... 25

*Добреля Н. В., Гула Н. С., Тишкін С. М., Хромов О. С.* Гемодинамічні ефекти  
ліпосомальних препаратів при ізоволюмічному поповненні гострої  
масивної крововтрати..... 31

*Жилюк В. І., Мамчур В. Й., Левих А. Е., Сапсай І. В.* Експериментальне  
дослідження місцево-подразнювальних властивостей розчину морфолінієвої солі  
тіазотної кислоти при внутрішньовенному та внутрішньом'язовому введенні..... 42

*Kharchenko O. I., Kostiuk O. S., Kizub I. V., Savchuk O. M., Ostapchenko L. I.*  
The changes in the level of G class immunoglobulins in serum of rats under long-term  
ethanol administration ..... 49

*Кучеренко Л. І., Беленичев І. Ф., Мазур І. А., Хромылева О. В.* Исследование  
кардио- и эндотелиопротекторного действия нового комбинированного  
лекарственного препарата на основе L-аргинина и тиотриазолина ..... 54

*Степанюк Г. І., Тозюк О. Ю., Король А. П., Кривов'яз О. В.* Вплив натрію  
2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату на гістоструктуру наднирників щурів  
за умов хронічного іммобілізаційного стресу ..... 61

---

---

---

*Шаріфов Х. Ш., Зайченко Г. В., Міщенко О. Я., Файзуллін О. В.* Вплив екстракту  
листя персика звичайного на функціональний стан центральної нервової системи  
щурів за умов хронічного іммобілізаційного стресу..... 67

## **КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ**

*Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Кононенко А. В. Зупанец М. В.*  
Фармакологическое обоснование карбокситерапии (СО<sub>2</sub>-терапии) ..... 73

## **АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ**

*Карбовський В. Л., Шевчук І. А., Куркіна О. В., Маковська Т. Є.* Експериментальне  
дослідження підгострої токсичності препарату «Гексія» ..... 79

## **РЕЦЕНЗІЇ**

*Косуба Р. Б., Волошин О. І.* Рецензія на підручник «Хронофармакологія  
для врача, провизора и студента» авторів С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь,  
С. І. Рапопорт [та ін.], за редакцією професора С. М. Дроговоз ..... 87

## **ОСОБИСТОСТІ**

До ювілею Миколи Антоновича Мохорта ..... 90  
До ювілею Анатолія Івановича Соловйова ..... 92  
До ювілею Олексія Леонідовича Дроздова ..... 95

## **ІНФОРМАЦІЯ**

V Національний з'їзд фармакологів України. Друге інформаційне повідомлення ..... 98

**Правила для авторів** ..... 103

**СОДЕРЖАНИЕ** ..... 106

**CONTENT** ..... 108

Ф. В. Гладких<sup>1</sup>, Н. Г. Степанюк<sup>1</sup>, В. О. Студент<sup>2</sup>,  
Я. Я. Погребенник<sup>3</sup>, Б. Є. Юркевич<sup>3</sup>

## **Оцінка ефективності лікування експериментального ревматоїдного артриту ібупрофеном та його комбінацією з вінбороном за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії та цифрової рентгенографії задніх кінцівок щурів**

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>3</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

**Ключові слова:** вінборон, ібупрофен, ад'ювантний артрит, конусно-променева томографія, цифрова рентгенографія

Незважаючи на багаторічний досвід застосування в клінічній практиці нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) їхня терапевтична цінність суттєво обмежується різними за ступенем виразності та характером перебігу побічними реакціями. Традиційно перше місце серед небажаних ефектів посідають ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, а саме НПЗЗ-індукована гастропатія [1–3]. З метою вирішення зазначеної проблеми вченими-фармакологами було запропоновано комбіноване застосування антифлогістиків нестероїдної природи з препаратами інших фармакологічних груп, які здатні нівелювати ульцерогенну дію НПЗЗ – H<sub>2</sub>-гастаміноблокаторами (фамотидин, ранітидин), інгібіторами протонної помпи (омепразол, лансопразол, пантопразол, езомепразол), антиоксидантами (мексидол, гіпоксен), синтетичними аналогами простагландинів (мізопростол, цитотек), антацидами (алюмінію фосфат, магнію гідроксид, алюмінію гідроксид), стимуляторами синтезу простагландинів (ребаміпід), сукральфатом, пентоксифіліном, солкосерилом, токоферолу ацетатом (vit. E) та ін. Сьогодні створено комбіновані препарати «НПЗЗ + гастропротектор» – індотрил (індометацин + тіотриазолін), диклокор (диклофенак +

кверцетин), артротек (диклофенак натрію + мізопростол), дуексис (ібупрофен + фамотидин), вімово (напроксен + езомепразол), аксорид (кетопрофен + омепразол), аспіфат (ацетилсаліцилова кислота + сукральфат) та ін. Ведеться активний пошук перспективних шляхів покращання профілю безпечності НПЗЗ шляхом модифікації їхніх молекул лігандами з гастропротекторними властивостями – газотрансмітерами, зокрема, монооксидом нітрогену (NO) – CINODs (cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors) або гідроген сульфідом (H<sub>2</sub>S); ваніліною групою (амтолметилу гуацил) та ін. [3–5].

З метою профілактики розвитку НПЗЗ-індукованої гастропатії в попередніх дослідженнях нами було доведено ефективність комбінованого застосування перевіреного часом похідного пропіонової кислоти – ібупрофену ((RS)-2-(4-ізобутилфеніл) пропіонова кислота) та нового вітчизняного лікарського засобу з політропними фармакологічними ефектами вінборону (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид), якому притаманна низка цінних фармакологічних властивостей [3, 6].

Для відтворення умов введення ібупрофену, відповідних його клінічному застосуванню, було обрано модель експериментального ревматоїдного артриту (РА) – ад'ювантний артрит (AA, інша назва – артрит Пірсона (С. М. Pearson та

співав., 1959 р.) у щурів, яка має всі морфофункціональні ознаки РА та супроводжується типовою реакцією, основною ланкою якої є Т-клітинний імунітет [7, 8]. Ревматичні захворювання розглядаються в усьому світі як одна з найрозповсюдженіших патологій та як одна з найзначущих медичних та соціально-економічних проблем сучасного суспільства. Зважаючи на те, що провідною скаргою пацієнтів ревматологічного профілю є гострий або хронічний біль, зумовлений тканинним пошкодженням та запаленням, то патогенетично обґрунтованою терапією є застосування НПЗЗ [1, 2].

Провідним механізмом розвитку АА є індукція реакції гіперчутливості уповільненого типу та розвиток автоімунних процесів [7, 8]. Гостра фаза запального автоімунного процесу триває до 14 доби. Далі спостерігається генералізація або маніфестація АА, що характеризується розповсюдженням набряків на численні суглоби, у тому числі суглоби контрлатеральної кінцівки, ураженням різних органів та систем, проявами морфофункціональних змін. З літературних джерел відомо, що розвиток АА супроводжується ураженням переважно плесно-передплеснових (*articulationes (art.) tarsometatarsae*), міжплеснових (*art. intermetatarsales*), плесново-фалангових (*art. metatarsophalangeae*) та кульшових суглобів (*art. coxae*) задніх кінцівок, а також зап'ястково-п'ясткових (*art. carpometacarpeae*), міжп'ясткових (*art. intermetacarpeae*), п'ястково-фалангових (*art. metacarpophalangeae*) та плечових суглобів (*art. humeri*) передніх кінцівок у щурів [9]. З 28–30 доби експерименту відбувається хронізація запального процесу [8, 10].

За даними S. M. Nanjundiah та співав. (2013 р.) процес запалення може спричиняти пошкодження кісткової тканини, що зумовлено спільними імунними медіаторами, серед яких ліганд активатора рецепторів ядерного фактора κВ (Receptor activator of nuclear factor kappa-B (NF-κB) ligand – RANKL, інші назви: tumor necrosis factor ligand superfamily member 11 – TNF SF11, TNF-related activation-induced cytokine –

TRANCE, osteoprotegerin ligand – OPGL, osteoclast differentiation factor – ODF), який, зв'язуючись з NF-κB рецептором RANK (Receptor activator of NF-κB), регулює процес диференціювання та активації остеобластів; прозапальні цитокини (фактор некрозу пухлин (Tumor necrosis factor-α (alpha) – TNF-α), інтерлейкін 1 (ІЛ-1), ІЛ-6, ІЛ-17 та ІЛ-18) та матрикс-руйнуючі ферменти – матричні металопротеїнази (matrix metalloproteinases – MMPs) і катепсин К (cathepsin K – Cat K) та ін. [11, 12].

*Мета дослідження* – охарактеризувати за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії (КПКТ) та цифрової рентгенографії вплив монотерапії ібупрофеном та його комбінованого застосування з вінбороном на морфофункціональний стан кістково-суглобової системи задніх кінцівок щурів з експериментальним ревматоїдним артритом.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 28 статевозрілих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 180–220 г, яких утримували у виварії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова за умов 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 [13].

Усі експериментальні дослідження на лабораторних тваринах проводили в атестованій Головною організацією метрологічної служби Міністерства охорони здоров'я України лабораторії кафедри фармакології ВНМУ імені М. І. Пирогова (свідоцтво про атестацію від 05.03.2013 № 023/13) 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., Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Піддослідні тварини були розділені на 4 групи: I – інтактні щури (n = 7), II – щури з модельованим АА (n = 7) без лікування (контроль), III – щури з

АА (n = 7), ліковані ібупрофеном (218 мг/кг, внутрішньошлунково (в/ш), IV – щури з АА (n = 7), ліковані ібупрофеном в/ш (218 мг/кг) у комбінації з вінбороном (11 мг/кг, в/ш).

АА моделювали шляхом субплантарного введенням повного ад'юванта Фрейнда (complete Freund's adjuvant – CFA (Thermo scientific, США), 100 мкл/щура), який містить полісахариди вбитої нагріванням палички Коха (*Mycobacterium tuberculosis* – Mtb, 5 мг/мл) та складні жирні кислоти (деривати ланоліну) з емульгатором (вазелинова олія) у співвідношенні 1:2 у праву задню кінцівку щурів [8, 14]. День введення ад'юванта вважали як «0» день експерименту. Максимальний прояв місцевої запальної реакції, яка супроводжувалася значним збільшенням об'єму кінцівки, визначався на 12–14 добу [10], далі активність запального процесу поступово зменшувалася. Лікування АА проводили з 14 по 28 день шляхом в/ш введення досліджуваних препаратів. Початок введення лікарських засобів відповідав максимальній запальній реакції [14]. Ібупрофен (ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) вводили внутрішньошлунково у вигляді суспензії на основі емульгатора поліоксетилен (20) сорбітан моноолеату (інші назви: Твін-80 (Tween 80), Полісорбат-80 (Polysorbate-80), E433) та води pro injectionibus (ПАТ «Галичфарм», Україна). Вінборон (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна), розчинений у воді pro injectionibus (ПАТ «Галичфарм», Україна), вводили за 60 хв до введення ібупрофену, двічі на добу.

Різниця цільової концентрації речовин у крові ссавців, яка залежить від інтенсивності їхнього надходження та елімінації, зумовлює видові відмінності в дозах лікарських препаратів для досягнення еквівалентних ефектів. Тому для екстраполяції середньотерапевтичних доз для людини на ізоєфективні дози для щурів здійснювали перерахунок за методом Ю. Р. Риболовлева та співав. (1979 р.) з використанням константи видової витривалості (R), яка обчислюється окремо для кожного виду за формулою:  $R = \sqrt{Q \cdot V / K_c}$ , де

Q – основний обмін, ккал/кг · год; V – об'єм серцевої діяльності, л/кг · год; K<sub>c</sub> = (маса мозку, г/маса тіла, кг) – коефіцієнт церебрації [15]. Показник  $\sqrt{Q \cdot V}$  характеризує витривалість організму до дії хімічної речовини, а коефіцієнт церебрації (K<sub>c</sub>) дозволяє врахувати можливі зміни у функціонуванні регуляторних механізмів нервової системи в підтримці гомеостазу. Так для щурів

$$R = \sqrt{\frac{4,8 \text{ ккал/кг} \cdot 23,0 \text{ л} \cdot \text{кг/год}}{1,68 \text{ г} / 0,2 \text{ кг}}} = 3,62;$$

для людини

$$R = \sqrt{\frac{1,02 \text{ ккал/кг} \cdot 6,4 \text{ л} \cdot \text{кг/год}}{1400 \text{ г} / 70,0 \text{ кг}}} = 0,57 [15].$$

Згідно з методикою, доза для щурів (D<sub>2</sub>) вираховується згідно з пропорцією:  $D_1/R_1 = D_2/R_2$ , де D<sub>1</sub> – доза для людини, мг/кг маси тіла; D<sub>2</sub> – доза для щура, мг/кг маси тіла; R<sub>1</sub> – константа видової витривалості для людини; R<sub>2</sub> – константа видової витривалості для щура. Відповідно D<sub>2</sub> (мг/кг) = (D<sub>1</sub> (мг/кг) · R<sub>2</sub>)/R<sub>1</sub> = D<sub>1</sub> (мг/кг) · 6,35. Так, доза ібупрофену (ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) для людини 2400 мг на добу (0,8 г по 3 р/д), яка характеризується достатньою протизапальною активністю й рекомендована для лікування РА [1], при перерахунку (2400 мг/70 кг) · 3,62 / 0,57 = 218 мг/кг відповідає ізоєфективній дозі для щурів 218 мг/кг. Доза вінборону (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) для людини 120 мг на добу (0,04 г по 3 р/д), яка рекомендована до застосування в лікуванні хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки [3], відповідає дозі для щурів 11 мг/кг (120 мг/70 кг) · 3,62 / 0,57 = 11 мг.

Евтаназію тварин проводили на 28 добу експерименту шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним трихлорметановим (CHCl<sub>3</sub>) наркозом, після чого виконували ампутацію задніх кінцівок на рівні кульшових суглобів (*art. coxae*) з подальшою фіксацією матеріалу в 10 % водному розчині нейтрального формаліну.

За даними Y. Aurell та співав. (2014 р.) [16], у діагностиці РА найінформатив-

нішим методом інструментальної діагностики є комп'ютерна томографія. Зважаючи на малі розміри досліджуваного матеріалу нами було виконано КПКТ. Дослідження проведено на базі Центру медичної 3D діагностики (м. Львів, Україна) за допомогою цифрового панорамного конусно-променевого томографа Point 3D Combi 500 (PointNix, Південна Корея), використовуючи площинний сенсор з ділянкою сканування  $9 \cdot 12$  см і променеве навантаження 30–100 мкЗв [17]. Сканування проводили з напругою 52,0 kV та силою току 6,0 mA, які були визначені нами емпірично, як оптимальні для дослідження задніх кінцівок щурів. Мультиплантарну реконструкцію (Multi-Planar Reconstruction – MPR) кісткових структур високої роздільної здатності здійснювали за допомогою програмного забезпечення «RealScan – CD Viewer».

Щільність кісткових структур визначали в режимі «Profile» за шкалою Hounsfield N.D. (1976 р.) від -1023 до +3000 одиниць [18]. Інтегральну оцінку щільності кісткової тканини досліджуваних суглобів проводили шляхом розрахунку усередненого значення трьох пікових позитивних показників кожного кісткового елемента за алгоритмом: два максимальних та одне мінімальне в центральній частині гістограми. Товщина зрізу становила 2 мм, що дозволило захопити весь суглоб у сагітальній площині й тим самим максимально показати його у фронтальній площині, де проводилися заміри. Для мінімізації згинального спотворення було проведено вирівнювання площинних вісей по анатомічних структурах суглобів. Решта вісей були виставлені максимально поздовжньо трубчастими кістками, що також сприяло мінімізації проєкційного спотворення.

За допомогою програмного забезпечення «RealScan – CD Viewer» (PointNix, Південна Корея) проводили вимірювання ширини та висоти суглоба, а також визначали ширину суглобової щілини. Вимірювання досліджуваних показників проведено за уніфікованим алгоритмом: ширину суглоба визначали у фронтальній площині з

попереднім налаштуванням векторних ліній паралельно поздовжнім вісям кісткових структур ділянки дослідження та збільшенням товщини відображення зрізу до 2 мм. Вимірювання висоти суглоба було проведено по його середній частині в сагітальній площині з попереднім налаштуванням сагітального вектора паралельно поздовжній вісі проксимальної трубчастої кістки, з додатковим збільшенням товщини відображення зрізу до 2 мм. Ширину суглобової щілини вимірювали між замикаючими пластинками суглобових поверхонь у фронтальній (рідше – сагітальній) площині з попереднім налаштуванням векторних ліній за вищевказаною методикою. Запропонований алгоритм дозволяв мінімізувати явища просторового накладення анатомічних структур.

Для інтегральної характеристики лінійних розмірів суглобів задніх кінцівок щурів нами була запропонована формула розрахунку об'єму суглоба. Умовно було обрано циліндр як найближчу фігуру, яка відповідає просторовій організації дрібних суглобів (рис. 1).

За висоту циліндра приймали висоту суглоба. Радіус циліндра розрахову-

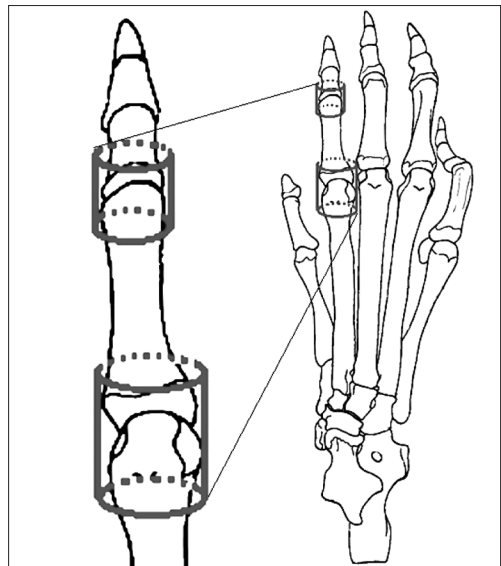


Рис. 1. Оцінка об'єму дрібних суглобів за допомогою геометричного моделювання на прикладі плесно-фалангового та проксимального міжфалангового суглобів другого пальця задньої правої кінцівки щура



вали як половину ширини суглоба, яку вимірювали у фронтальній площині ( $R = 1/2$  ширини суглоба, мм). Об'єм розраховували за формулою  $V = \pi \cdot R^2 \cdot h$ , де  $V$  – об'єм суглоба ( $\text{мм}^3$ ),  $\pi$  – математична константа, яка відображає співвідношення довжини кола до його діаметра та становить 3,14;  $R$  – радіус кола в основі циліндра ( $1/2$  ширини суглоба, мм),  $h$  – висота циліндра (висота суглоба в сагітальній площині, мм).

Оцінку ефективності протизапальної терапії проводили шляхом порівняння розрахованих за отриманими лінійними розмірами об'ємів дванадцяти суглобів (I та V заплесно-плеснових суглобів, I – V плесно-фалангових суглобів та проксимальних міжфалангових суглобів I – V пальців стопи), ширини та висоти кісткових рядів заплесни та плесни, а також ширини суглобових щілин тринадцяти суглобів (поперечно-го суглоба стопи, I та V заплесно-плеснових суглобів, I – V плесно-фалангових суглобів та проксимальних міжфалангових суглобів I – V пальців стопи) за різних умов експерименту та порівняння ширини суглобової щілини у відповідних суглобах. Отримані розбіжності виражали у відсотках відносно показників інтактних тварин та тварин з АА без лікування.

Цифрова рентгенографія в прямій та бічній проекціях проведена на базі рентгенодіагностичного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні (м. Івано-Франківськ, Україна) за допомогою цифрового рентгенологічного апарата «Z-motion» (Control X-Medical, Південна Корея) відповідно до стандартних методик променевого дослідження [19]. Сканування проводили в режимі «Nasal bone» («Кістки носу») з піковою напругою ( $kVp$  – kilovolt peak) 50,0 кВ, експозицією 2,5 міліампер · секунду (milliamperes · seconds – mAs) та витримкою 0,012 с.

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2003; 2007» (Microsoft Corporation, США) за допомогою розширення «Real Statistics» ([\[real-statistics.com/\]\(http://www.real-statistics.com/\)\) у середовищі Widows XP Professional \(Microsoft Corporation, США\). Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі проводили з використанням критерію Шапіро-Вілкі \(Shapiro-Wilk\). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена \(Levene's test\). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників за різних умов експерименту проводили статистичний аналіз з використанням параметричних або непараметричних критеріїв \[20\].](http://www.</a></p></div><div data-bbox=)

При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за  $t$ -критерієм Ст'юдента, який порівнювали з критичними значеннями при рівні вірогідності вище 95,0% ( $p \leq 0,05$ ), вище 99,0% ( $p \leq 0,01$ ), вище 99,5% ( $p \leq 0,005$ ) та вище 99,9% ( $p \leq 0,001$ ). При ненормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney) [20].

Цифрові дані в разі нормального розподілу величин наведено у вигляді « $M \pm m$ » ( $M \pm SE$ ), де  $M$  – середнє арифметичне значення,  $m$  (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного. При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді  $Me$  [LQ; UQ], де  $Me$  – медіана, [LQ; UQ] – верхня межа нижнього (першого) кватриля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього (третього) кватриля (upper quartile – UQ) [20].

**Результати та їх обговорення.** Проведене дослідження показало, що на 28 добу експерименту в щурів з АА без лікування відмічалася гіперекстензія проксимальних фаланг зі згинанням у проксимальних міжфалангових суглобах та розгинанням у дистальних міжфалангових суглобах, що зумовлювало формування класичних для ревматичного ураження змін – «молоткоподібної» деформації II–V пальців (рис. 2 Б).

На тлі виразного набряку м'яких тканин відзначалась періостальна реакція у вигляді потовщення та розволокнення кортикальних шарів і, як наслідок, вираженого звуження ширини



Рис. 2. Рентгенограми задніх кінцівок інтактного щура (А) та щура з ад'ювантним артритом без лікування (В) на 28 добу експерименту в прямій проекції

кістково-мозкового каналу. Спостерігали патологічну установку нігтьових фаланг, наявність субхондрального склерозу, звуження суглобових щілин проксимальних і дистальних суглобів стопи.

За даними КПКТ, субплантарна інюкуляція СФА призвела до збільшення об'єму всіх суглобів задніх кінцівок майже вдвічі (+ 90,1 %) відносно показників інтактних щурів. Найбільший приріст об'єму відмічався в I та V заплесно-плеснових суглобах на 142,6 % ( $p < 0,001$ ) та 162,0% ( $p < 0,01$ ) відповідно відносно значень інтактних тварин. Серед плесно-фалангових суглобів найвиразніше зросли об'єми I та V плесно-фалангових суглобів – відповідно на 130,6 % ( $p < 0,005$ ) та 133,5 % ( $p < 0,001$ ) щодо показників інтактних тварин. Найменші зміни об'єму суглобів задніх кінцівок у щурів було відмічено в міжфалангових суглобах, а середній приріст об'єму становив 52,7 % відносно розрахованих об'ємів суглобів здорових тварин (таблиця).

Монотерапія АА у щурів ібупрофеном з 14 по 28 добу експерименту призвела до зменшення інтенсивності запального процесу. На це вказувало статистично вірогідне зменшення об'єму суглобів задніх кінцівок у середньому на 26,0% відносно показників нелікованих тварин. Привертає увагу, що в плесно-фалангових суглобах (за виключенням статистично недостовірних ( $p > 0,05$ ) показників I плесно-

фалангового суглоба) найвиразніше зменшення об'єму було відмічено в суглобах, які характеризувались найсильнішою запальною реакцією у тварин контрольної групи. Так об'єм V плесно-фалангового суглоба статистично вірогідно ( $p < 0,001$ ) був меншим на 45,8% порівняно з об'ємом аналогічного суглоба у нелікованих тварин. Аналогічну спрямованість протизапальної активності за даними КПКТ було відмічено і в міжфалангових суглобах. Так, суглоби з найвиразнішим збільшенням об'єму у тварин контрольної групи характеризувались найбільшою корекцією ібупрофеном, на що вказувала виразна інволюція спричинених розвитком АА змін у досліджуваних суглобах, і навпаки (таблиця).

На тлі комбінованого застосування ібупрофену та вінборону було відмічено найбільший регрес запального процесу. На це вказувало зменшення об'єму суглобів на тлі комбінованого лікування щурів з АА в середньому на 33,8 % відносно показників тварин контрольної групи.

Нами встановлено, що в тварин, які отримували ібупрофен та вінборон, відмічалась аналогічна тропність зазначених лікарських засобів до суглобів з найбільшим приростом об'єму (V плесно-фаланговий та проксимальний міжфаланговий суглоб III пальця стопи).

Характеризуючи стан суглобових щілин задніх кінцівок у щурів, слід зазначити, що розвиток АА призвів до значного зменшення ширини суглобових щілин у середньому на 58,8 % відносно значень інтактних тварин. Це цілком узгоджується з даними літератури про зміни структурної організації суглобів при ревматоїдному артриті [21–23]. Варто зазначити, що у I і II плесно-фалангових суглобах та проксимальному міжфаланговому суглобі I пальця стопи нами було виявлено повний анкілоз, а в III–V плесно-фалангових суглобах ширина суглобової щілини не перевищувала 0,2 мм, що було більш ніж вдвічі нижче за показники інтактних тварин.

На тлі монотерапії ібупрофеном було відмічено збільшення ширини суглобової щілини всіх суглобів, проте, на тлі



Таблиця

Об'єм суглобів задньої кінцівки щурів з моделлю ад'ювантного артриту під впливом ібупрофену та його комбінації з вінбороном за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії,  $\text{мм}^3$  ( $M \pm m$ , або  $Me [LQ; UQ]$ ,  $n = 7$ )

№ з/п	Умова дослідження				IV група
	I група	II група	III група	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш) + Вінборон (11 мг/кг, в/ш)	
	Інтактні щури	Ад'ювантний артрит без лікування (контроль)	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш)	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш) + Вінборон (11 мг/кг, в/ш)	
1	Назва суглоба				
1	Перший заплесно-плесневий суглоб ( <i>art. tarsometatarsae I</i> )	5,26 ± 0,57 $p_1 < 0,001^*$ (+142,6 %)	12,77 ± 1,04 $p_1 = 0,002^*$ $p_2 = 0,1 (-21,0 \%)$	10,09 ± 1,11 $p_1 = 0,002^*$ $p_2 = 0,1 (-21,0 \%)$	8,46 ± 0,79 $p_1 = 0,007^*$ $p_2 = 0,006^*$ (-33,8 %) $p_3 = 0,3$
2	П'ятий заплесно-плесневий суглоб ( <i>art. tarsometatarsae V</i> )	5,20 ± 1,01	13,63 ± 1,80 $p_1 = 0,002^*$ (+162,0 %)	10,22 ± 1,49 $p_1 = 0,02^*$ $p_2 = 0,17 (-25,0 \%)$	8,48 ± 0,64 $p_1 = 0,02^*$ $p_2 = 0,02 (-37,8 \%)$ $p_3 = 0,3$
3	Перший плесно-фаланговий суглоб ( <i>art. metatarsophalangeae I</i> )	3,00 [2,83; 3,92]	6,92 [5,83; 7,38] $p_1 = 0,004^*$ (+130,6 %)	6,23 [5,81; 6,73] $p_1 = 0,015^*$ $p_2 = 0,34 (-10,0 \%)$	3,86 [2,92; 4,45] $p_1 = 0,52$ $p_2 = 0,06 (-44,3 \%)$ $p_3 = 0,06$
4	Другий плесно-фаланговий суглоб ( <i>art. metatarsophalangeae II</i> )	5,38 [4,71; 5,81]	9,12 [7,78; 9,96] $p_1 = 0,003^*$ (+69,4 %)	5,89 [4,82; 8,64] $p_1 = 0,65$ $p_2 = 0,11 (-35,5 \%)$	5,38 [4,83; 6,10] $p_1 = 0,85$ $p_2 = 0,7 (-41,0 \%)$ $p_3 = 0,7$
5	Третій плесно-фаланговий суглоб ( <i>art. metatarsophalangeae III</i> )	4,22 [3,64; 5,61]	8,74 [6,60; 9,94] $p_1 = 0,013^*$ (+107,1 %)	5,65 [4,77; 5,78] $p_1 = 0,14$ $p_2 = 0,02^*$ (-35,3 %)	4,42 [3,86; 4,71] $p_1 = 0,85$ $p_2 = 0,07 (-49,4 \%)$ $p_3 = 0,07$
6	Четвертий плесно-фаланговий суглоб ( <i>art. metatarsophalangeae IV</i> )	4,83 [4,64; 5,22]	8,36 [6,72; 9,14] $p_1 = 0,04^*$ (+73,0 %)	5,02 [4,45; 8,76] $p_1 = 0,07$ $p_2 = 0,34 (-39,9 \%)$	4,99 [4,43; 6,13] $p_1 = 0,95$ $p_2 = 0,52 (-40,3 \%)$ $p_3 = 0,52$

№ з/п	Умова досліді Назва суглоба	I група	II група	III група	IV група
		Інтактні шври	Ад'ювантний артрит без лікування (контроль)	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш)	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш) + Вінборон (11 мг/кг, в/ш)
7	П'ятий плесно-фаланговий суглоб ( <i>art. metatarsophalangea V</i> )	3,51 ± 0,38	8,20 ± 0,57 $p_1 < 0,001^*$ (+133,5 %)	4,44 ± 0,56 $p_1 = 0,19$ $p_2 < 0,001^*$ (-45,8 %)	4,05 ± 0,47 $p_1 = 0,39$ $p_2 = 0,001$ (-50,6 %) $p_3 = 0,61$
8	Проксимальний міжфаланговий суглоб першого пальця стопи ( <i>art. interphalangea proximalis I</i> )	1,96 ± 0,21	2,88 ± 0,53 $p_1 = 0,13$ (+46,4 %)	1,93 ± 0,22 $p_1 = 0,90$ $p_2 = 0,12$ (-33,0 %)	1,69 ± 0,24 $p_1 = 0,41$ $p_2 = 0,06$ (-41,1 %) $p_3 = 0,48$
9	Проксимальний міжфаланговий суглоб другого пальця стопи ( <i>art. interphalangea proximalis II</i> )	2,35 ± 0,19	3,04 ± 0,50 $p_1 = 0,22$ (+29,5 %)	2,86 ± 0,28 $p_1 = 0,16$ $p_2 = 0,75$ (-6,1 %)	2,62 ± 0,39 $p_1 = 0,54$ $p_2 = 0,51$ (-13,9 %) $p_3 = 0,63$
10	Проксимальний міжфаланговий суглоб третього пальця стопи ( <i>art. interphalangea proximalis III</i> )	2,09 ± 0,12	3,30 ± 0,39 $p_1 = 0,01^*$ (+58,1 %)	2,49 ± 0,25 $p_1 = 0,18$ $p_2 = 0,1$ (-24,6 %)	2,27 ± 0,42 $p_1 = 0,68$ $p_2 = 0,1$ (-31,1 %) $p_3 = 0,67$
11	Проксимальний міжфаланговий суглоб четвертого пальця стопи ( <i>art. interphalangea proximalis IV</i> )	1,98 ± 0,09	3,13 ± 0,29 $p_1 = 0,003^*$ (+51,5 %)	3,04 ± 0,55 $p_1 = 0,08$ $p_2 = 0,89$ (-18,3 %)	2,45 ± 0,37 $p_1 = 0,24$ $p_2 = 0,17$ (-33,7 %) $p_3 = 0,38$
12	Проксимальний міжфаланговий суглоб п'ятого пальця стопи ( <i>art. interphalangea proximalis V</i> )	1,46 ± 0,22	2,50 ± 0,12 $p_1 = 0,001^*$ (+77,8 %)	2,17 ± 0,24 $p_1 = 0,05^*$ $p_2 = 0,25$ (-17,6 %)	1,92 ± 0,34 $p_1 = 0,27$ $p_2 = 0,14$ (-25,6 %) $p_3 = 0,56$

Примітка.  $p_1$  – рівень статистичної значущості відносно інтактних тварин;  $p_2$  – рівень статистичної значущості відносно контрольних тварин;  $p_3$  – рівень статистичної значущості відносно групи монотерапії ібупрофеном, \*статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$  (статистична значущість  $P \geq 95,0$  %)).

комбінованого застосування ібупрофену та вінборону нами було відмічено більш виразне збільшення ширини суглобових щілин, яка практично співставлялась з показниками інтактних тварин, що вказує на здатність вінборону потенціювати протизапальні властивості ібупрофену.

Заслуговує на увагу те, що в міжфалангових суглобах на тлі лікування ступінь збільшення ширини суглобових щілин був найвиразнішим у суглобах з найбільшим зниженням зазначеного показника в тварин з АА без лікування.

Натомість у плесно-заплеснових суглобах нами було відмічено протилежну залежність: лікувальна ефективність була нижчою в суглобах по мірі збільшення інтенсивності звуження суглобової щілини на тлі розвитку АА в щурів і навпаки. Вважаємо, що підґрунтям цьому є особливості анатомічної організації плесно-заплеснових суглобів, зокрема, проходженням глибокої підшовової артерії (arteria plantaris profunda) та її тильних пальцевих гілок (arteria metatarsales dorsales I-IV) у безпосередній близькості до суглобових капсул зазначених суглобів, що зумовлює трофічну спорідненість та спільні шляхи міграції антиген-скомпроментованих Т-хелперів.

Таким чином, отримані результати

вказують на доцільність оцінки проти-запальної активності за ступенем звуження ширини суглобових щілин плесно-фалангових суглобів нижніх кінцівок. Це дозволяє дати інтегральну характеристику спрямованості проти-запальної активності з урахуванням тісної функціональної залежності суглобів стопи між собою.

Крім того, нами було відмічено зниження щільності кісткової тканини (ЩКТ) у щурів з АА на 28 добу експерименту, що вказує на розвиток остеопорузу (рис. 3), який відноситься до найранніших симптомів променевої діагностики РА і визнається фахівцями як діагностичний критерій цього захворювання [21, 24–25].

Так, розвиток АА у щурів на 28 добу експерименту супроводжувався статистично вірогідним ( $p < 0,05$ ) зниженням ЩКТ проксимального епіфіза II плеснової кістки на 22,4 % та зниженням аналогічного показника дистального епіфіза першої фаланги II пальця стопи на 16,6 % відносно показників інтактних тварин і становив відповідно  $(1237,6 \pm 120,3)$  (95 % довірчий інтервал (95 % ДІ): 1001,8–1473,4) НУ та  $(1056,0 \pm 74,9)$  (95 % ДІ: 909,3–1202,7) НУ відповідно (рис. 3, 4).

За даними літератури, мікробні антигени Mtb, які вивільняються з



Рис. 3. Щільність кісткової тканини проксимального епіфіза II плеснової кістки в щурів з ад'ювантним артритом під впливом ібупрофену та його комбінацій з вінбороном за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії, НУ (одиниці Хаунсфілда)

Примітка. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал. Горизонтальна лінія та число всередині боксу – середнє арифметичне значення.

• –  $p \leq 0,05$  відносно інтактних тварин. Ймовірність похибки міжгрупових відмінностей:  $p_{1,2} = 0,03$ ;  $p_{1,3} = 0,09$ ;  $p_{1,4} = 0,6$ ;  $p_{2,3} = 0,15$ ;  $p_{2,4} = 0,09$ ;  $p_{3,4} = 0,37$  (індексами вказано номери груп, між якими проведено порівняння).

СФА, всмоктуються та транспоруються до регіонарних дренажних лімфовузлів і селезінки, де антиген-презентуючі клітини (antigen-presenting cell – CPA) представляють ці антигени Т-лімфоцитам, що призводить до їхньої активації та проліферації. Антиген-скомпроментовані Т-хелпери (CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити) 1-го типу (Т<sub>H</sub>1) мігрують до органів-мішеней та спричиняють системне вивільнення прозапальних цитокінів та RANKL. Відомо, що «RANKL/RANK» взаємодії фізіологічно блокуються остеопротегерином (osteoprotegerin – OPG), а співвідношення RANKL-OPG регулює остеокластогенез, що, у свою чергу, забезпечує резорбцію кісткової тканини, тому будь-яке порушення цього співвідношення може призводити до остеолізу [11, 12].

На тлі монотерапії ібупрофеном ЩКТ дистального епіфіза II плеснової кістки збільшилась на 15,5 %, а проксимального епіфіза першої фаланги II пальця стопи – на 4,8 %. Комбіноване застосування ібупрофену та вінборону призвело до збільшення ЩКТ проксимального епіфіза II плеснової кістки на 22,9 %, а дистального епіфіза першої фаланги II пальця стопи – на 19,4 % відносно показників тварин з АА без лікування і становила відповідно (1521,1 ± 91,2) (95 % ДІ: 1342,5–

1699,8) НУ та (1260,9 ± 81,1) (95 % ДІ: 1101,9–1419,8) НУ (рис. 3, 4) Виявлені зміни вказують на більш виразну спроможність ібупрофену та вінборону при їхньому комбінованому застосуванні пригнічувати розвиток остеопенічного синдрому порівняно з монотерапією ібупрофеном на моделі АА у щурів.

## Висновки

1. Уперше запропоновано та доведено інформативність інтегрального підходу до оцінки протизапальної активності лікарських засобів шляхом геометричного моделювання об'єму суглобів за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії та визначення ширини суглобових щілин плесно-фалангових суглобів на моделі експериментального ревматоїдного артрити у щурів.
2. Аналіз результатів конусно-променевої комп'ютерної томографії та цифрової рентгенографії показав, що на тлі одночасного застосування ібупрофену та вінборону відмічається тенденція до підсилення протизапальної дії досліджуваного антифлогістика на вражені ад'ювантним артритом суглоби щурів. На це вказувало зменшення об'єму суглобів задніх кінцівок у середньому на 33,8 % відносно показників контрольних тварин

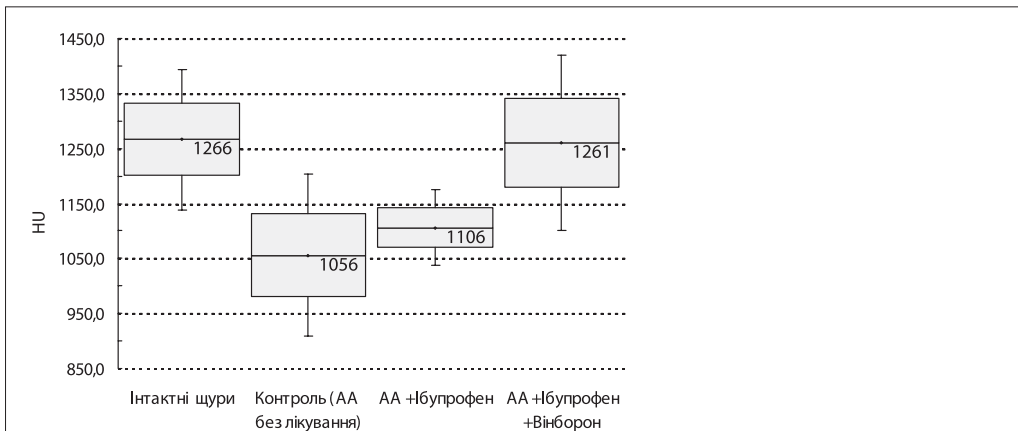


Рис. 4. Щільність кісткової тканини дистального епіфіза першої фаланги II пальця стопи в щурів з ад'ювантним артритом під впливом ібупрофену та його комбінацій з вінбороном за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії, НУ (одиниці Хаунсфілда)

Примітка. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал. Горизонтальна лінія та число всередині боксу – середнє арифметичне значення. Ймовірність похибки міжгрупових відмінностей (індекси відповідають номерам груп порівняння):  $p_{1,2} = 0,06$ ;  $p_{1,3} = 0,052$ ;  $p_{1,4} = 0,96$ ;  $p_{2,3} = 0,56$ ;  $p_{2,4} = 0,09$ ;  $p_{3,4} = 0,11$  (індексами вказано номери груп, між якими проведено порівняння).

та практично повне відновлення ширини суглобових щілин досліджуваних суглобів. Крім того, комбіноване застосування ібупрофену та вінборону призводить до більш виразного зменшення ознак розвитку остеопорозу при ад'ювантному артриті в

щурів. На це вказувало збільшення ( $p = 0,09$ ) щільності кісткової тканини проксимального та дистального епіфізів II плеснової кістки на 22,9 та 19,4 % відносно показників нелікованих тварин на 28 добу експерименту.

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. Клинические рекомендации. Ревматология; под ред. Е. Л. Насонова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 288 с.
3. Степанюк Н. Г. Ефективність вінборону при еразивно-виразкових ушкодженнях гастродуоденальної зони : дис. на здобуття наук. ступеня кандидата медичних наук; спец. «Клінічна фармакологія» / Степанюк Наталія Георгіївна; ВДМУ ім. М.І. Пирогова. – Київ, 2002. – 184 с.
4. Каратеев А. Е. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 и «защищенные» нестероидные противовоспалительные препараты: два метода профилактики лекарственных осложнений / А. Е. Каратеев // Клиническая медицина. – 2014. – № 8. – С. 54–61.
5. Вялов С. С. Восстановление слизистой желудочно-кишечного тракта или снижение кислотности желудка? Приоритеты в лечении / С. С. Вялов // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2016. – № 15. – С. 24–33.
6. Гладких Ф. В. Характеристика протизапальної та знеболюючої активності ібупрофену та його комбінації з вінбороном на моделі ад'ювантного артриту у щурів / Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк // Вісник наукових досліджень. – 2015. – № 2. – С. 108–111. – Режим доступу: <http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/visnyk-nauk-dos/article/view/5617> – doi: 10.11603/2415-8798.2015.2.5617
7. Bendele A. M. Animal models of rheumatoid arthritis / A. M. Bendele // J. Musculoskel. Neuron Interact. – 2001. – № 1 (4). – P. 377–385.
8. Freund J. Some aspects of active immunization / J. Freund // Annual Review of Microbiology. – 1947. – V. 1. – P. 291–308.
9. Сигидин Я. А. Диффузные болезни соединительной ткани (Системные ревматические заболевания): Руководство для врачей / Я. А. Сигидин, Н. Г. Гусева, М. М. Иванова. – Москва : Издат. ОАО «Медицина», 2004. – 640 с.
10. Павлюк-Гаврилова Г. П. Особливості фармакодинаміки диклофенаку та німесуліді за умов комбінованого застосування з амлодипіном на моделі ревматоїдного артриту : дис. на здобуття наук. ступеня кандидата медичних наук; спец. «Фармакологія» / Павлюк-Гаврилова Ганна Василівна; ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». – Київ, 2016. – 151 с.
11. Nanjundaiah S. M. Mediators of inflammation-induced bone damage in arthritis and their control by herbal products / S. M. Nanjundaiah, B. Astry, K. D. Moudgil // Evid Based Complement Alternat. Med. – 2013. – № 2013: 518094. – doi: 10.1155/2013/518094.
12. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma / H. Takayanagi, K. Ogasawara, S. Hida [et al.] // Nature. – 2000. – V. 408. – № 6812. – P. 600–605.
13. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [та ін.]. – Київ : ВД «Авіцена», 2002. – 156 с.
14. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : ВД «Авіцена», 2001. – 527 с.
15. 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.
16. Aurell Y. Work in progress: cone beam computed tomography (CBCT or extremity CT) – a new tool for evaluation of erosions in patients with rheumatoid arthritis / Y. Aurell, M. Malac, K. Forslind // European Society of Musculoskeletal Radiology. – 2014. – <http://dx.doi.org/10.1594/essr2014/P-0028>. – DOI: 10.1594/essr2014/P-0028
17. Al-Ekrish A. A comparative study of the accuracy and reliability of multidetector computed tomography and cone beam computed tomography in the assessment of dental implant site dimension / A. A. Al-Ekrish, M. Ekram // Dentomaxillofacial Radiology. – 2011. – № 40. – P. 67–75.
18. Gulsahi A. The Assessment of Bone Density Differences between Conventional and Bone-Condensing Techniques using Dual Energy X-Ray Absorptiometry and Radiography / A. Gulsahi, C. S. Paksoy, N. Yazicioglu // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2007. – № 104. – P. 692–98.
19. Van der Heijde D. Radiographic imaging: «gold standard» for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis / D. Van der Heijde // Rheumatology. – 2000. – V. 39. – P. 9–16. – DOI: 10.1038/35046102.
20. Zar J. H. Biostatistical analysis (5 ed.). – Prentice-Hall, Englewood. Cliffs N. J. – 2014. – 751 p.
21. Смирнов А. В. Рентгенологическая диагностика изменений в костях и суставах стоп при ревматических заболеваниях / А. В. Смирнов // Consilium medicu. – 2005. – № 7 (8). – С. 608–613.
22. Смирнов А. В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. – Москва : ИМА-ПРЕСС, 2009. – 58 с.



- 
23. Kaimal V. Rheumatoid Arthritis: Preclinical Imaging Therapeutic Potential / J. A. Cornicelli, V. Kaimal // European Pharmaceutical Contractor. – 2011. – № 11. – P. 149. – <http://www.samedanltd.com/magazine/11/issue/149/article/2898>
24. Васильев А. Ю. Возможности конусно-лучевой компьютерной томографии в оценке состояния костей и суставов кисти / А. Ю. Васильев, Н. Н. Блинов, Е. А. Егорова // Радиология-Практика. – 2012. – № 6. – С. 54–61.
25. Раскина Т. А. Оценка состояния костной ткани методом компьютерной томографии у больных ревматоидным артритом / Т. А. Раскина, А. В. Ушаков // Науч.-практ. ревматология. – 2002. – № 1. – С. 20–22.

**Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк, В. О. Студент, Я. Я. Погребенник, Б. Е. Юркевич**  
**Оцінка ефективності лікування експериментального ревматоїдного артриту**  
**ібупрофеном та його комбінацією з вінбороном за даними конусно-променевої**  
**комп'ютерної томографії та цифрової рентгенографії задніх кінцівок щурів**

У попередніх дослідженнях було доведено ефективність комбінованого застосування ібупрофену ((RS)-2-(4-ізобутилфеніл) пропіонова кислота) та вітчизняного лікарського засобу з політропними фармакологічними ефектами вінборону (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид), якому притаманна низка цінних фармакологічних властивостей з метою потенціювання протизапальної та анальгетичної активності і зниження гастротоксичності зазначеного нестероїдного антифлогістика.

*Мета дослідження* – охарактеризувати за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії та цифрової рентгенографії вплив монотерапії ібупрофеном та його комбінованого застосування з вінбороном на морфофункціональний стан кістково-суглобової системи задніх кінцівок щурів з експериментальним ревматоїдним артритом.

Проведене дослідження показало, що субплантарна інокуляція повного ад'юванта Фрейнда призвела до збільшення на 28 добу експерименту об'єму досліджуваних суглобів задніх кінцівок майже вдвічі (+ 90,1 %) відносно показників інтактних щурів. Монотерапія ад'ювантного артриту в щурів ібупрофеном з 14 по 28 добу експерименту призвела до зменшення інтенсивності запального процесу. На це вказувало статистично вірогідне зменшення об'єму суглобів задніх кінцівок у середньому на 26,0 % відносно показників нелікованих тварин. На тлі комбінованого застосування ібупрофену та вінборону нами було відмічено найбільший регрес запального процесу. На це вказувало зменшення об'єму суглобів на тлі комбінованого лікування щурів з експериментальним ревматоїдним артритом у середньому на 33,8 % відносно показників тварин контрольної групи.

Розвиток ад'ювантного артриту призвів до значного зменшення ширини суглобових щілин у середньому на 58,8 % відносно значень інтактних тварин. На тлі монотерапії ібупрофеном було відмічено збільшення ширини суглобової щілини всіх суглобів, проте, на тлі комбінованого застосування ібупрофену та вінборону було відмічено найвиразніше збільшення ширини суглобових щілин, яка практично співставлялась з показниками інтактних тварин.

Крім того, встановлено, що на тлі монотерапії ібупрофеном щільність кісткової тканини дистального епіфіза II плеснової кістки збільшилась на 15,5 % відносно показників тварин контрольної групи. Комбіноване застосування ібупрофену та вінборону призвело до збільшення зазначеного показника на 22,9 % відносно значень тварин з експериментальною патологією без лікування. Виявлені зміни вказують на більшу ефективність ібупрофену та вінборону при їхньому комбінованому застосуванні пригнічувати розвиток остеопенічного синдрому порівняно з монотерапією ібупрофеном на моделі ад'ювантного артриту в щурів.

*Ключові слова:* вінборон, ібупрофен, ад'ювантний артрит, конусно-променева томографія, цифрова рентгенографія

**Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк, В. Е. Студент, Я. Я. Погребенник, Б. Е. Юркевич**  
**Оценка эффективности лечения экспериментального ревматоидного артрита**  
**ибупрофеном и его комбинацией с винбороном по данным конусно-лучевой**  
**компьютерной томографии и цифровой рентгенографии задних конечностей крыс**

В предыдущих исследованиях была доказана эффективность комбинированного применения ибупрофена ((RS)-2-(4-изобутилфенил) пропионовая кислота) и отечественного лекарственного средства с политропными фармакологическими эффектами вінборона (2-фенил-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гидрохлорид), которому присущ ряд ценных фармакологических свойств с целью потенцирования противовоспалительной и анальгетической активности и снижения гастротоксичности указанного нестероидного антифлогістика.

*Цель исследования* – охарактеризовать по данным конусно-лучевой компьютерной томографии и цифровой рентгенографии влияние монотерапии ибупрофеном и его комбинированного применения с вінбороном на морфофункціональное состояние костно-суставной системы задних конечностей крыс с экспериментальным ревматоидным артритом.

---

Проведенное исследование показало, что субплантарная инокуляция полного адьюванта Фрейнда привела на 28 сут эксперимента к увеличению объема исследуемых суставов задних конечностей почти вдвое (+ 90,1 %) относительно показателей интактных крыс. Монотерапия адьювантного артрита у крыс ибупрофеном с 14 по 28 сут эксперимента привела к уменьшению интенсивности воспалительного процесса. На это указывало статистически достоверное уменьшение объема суставов задних конечностей в среднем на 26,0 % относительно показателей нелеченых животных. На фоне комбинированного применения ибупрофена и винборона был отмечен наибольший регресс воспалительного процесса. На это указывало уменьшение объема суставов на фоне комбинированного лечения крыс с экспериментальным ревматоидным артритом в среднем на 33,8 % относительно показателей животных контрольной группы.

Развитие адьювантного артрита привело к значительному уменьшению ширины суставных щелей в среднем на 58,8 % относительно значений у интактных животных. На фоне монотерапии ибупрофеном было отмечено увеличение ширины суставной щели всех суставов, однако на фоне комбинированного применения ибупрофена и винборона было отмечено отчетливое увеличение ширины суставных щелей, которая практически сопоставлялась с показателями интактных животных.

Кроме того, установлено, что на фоне монотерапии ибупрофеном плотность костной ткани дистального эпифиза II плюсневой кости увеличилась на 15,5 % относительно показателей животных контрольной группы. Комбинированное применение ибупрофена и винборона привело к увеличению указанного показателя на 22,9 % в сравнении со значениями у животных с экспериментальной патологией без лечения. Обнаруженные нами изменения указывают на более выраженную способность ибупрофена и винборона при их комбинированном применении подавлять развитие остеопенического синдрома по сравнению с монотерапией ибупрофеном на модели адьювантного артрита у крыс.

*Ключевые слова:* винборон, ибупрофен, адьювантный артрит, конусно-лучевая томография, цифровая рентгенография

### **F. V. Hladkykh, N. H. Stepaniuk, V. O. Student, Ya. Ya. Pogrebennyk, B. E. Yurkevych** **Evaluation of the efficacy of treatment of experimental rheumatoid arthritis with ibuprofen and its combination with vinboron according to Cone-beam computed tomography and digital radiography of the hind limbs of rats**

In previous studies it was proven the effectiveness of combined use of ibuprofen ((RS) -2-(4-izobutilfenil) propionic acid) and the drug with polotropic pharmacological effects vinboron (2-phenyl-3-carboxy-4-dimethylaminomethyl-5-oxy-benzofuran hydrochloride), which is inherent in a number of valuable pharmacological properties with the aim of potentiating the anti-inflammatory and analgetic activity and reduction of gastrotoxicity of non-steroid antiphlogistic.

*The aim of the study* is to describe according to Cone-beam computed tomography and digital radiography impact mono-therapy of ibuprofen and its combined application with vinboron on morphofunctional state of osteo-articular system hind limbs of rats with experimental rheumatoid arthritis.

The research has shown that subplantarily inoculation of Freund's adjuvant in 28 day experiment led to the nearly doubled increasing of hind-limbs (+ 90,1 %) relative to indicators of intact rats. Monotherapy of adjuvant arthritis in rats with ibuprofen from 14 till 28 day of experiment led to decrease in the intensity of the inflammatory process. It showed a statistically reliable decrease limbs on average of 26,0 % relative to indicators of untreated animals. Under combined use of ibuprofen and vinboron it has been noted the largest setback of the inflammatory process. It showed decrease in hind-limbs on the background of combined treatment of rats with experimental rheumatoid arthritis an average of 33,8 % relative to indicators of animals in the control group.

The development of adjuvant arthritis led to a significant reduction of the width of cracks in the hind-limbs average of 58,8 % compared to values of the intact animals. Under monotherapy with ibuprofen it was observed the increasing the width of the joint space of all joints, however, with the combination of ibuprofen and vinboron it was noted an increase in the width of the joint cracks, that almost was compared to the intact animals.

In addition it was found that the monotherapy with ibuprofen increased the density of bones to 15,5 % compared with animals in the control group. The combination of ibuprofen and vinboron resulted in an increase of 22,9 % compared with values in animals with experimental pathology without treatment. Detected changes indicated a more expressive ability of ibuprofen and vinboron under their combined application to suppress the development of osteopenic syndrome compared with monotherapy by ibuprofen on the model of adjuvant arthritis by rats.

*Key words:* vinboron, ibuprofen, adjuvant arthritis, cone-beam tomography, digital radiography

---

*Надійшла: 8 листопада 2016 р.*

**Контактна особа:** Гладких Федір Володимирович, лікар, КП «Козятинська центральна районна лікарня Вінницької обласної Ради», буд. 9, вул. Винниченка, м. Козятин, Вінницька обл., 22100.  
Тел.: +38 0 97 707 25 50. Електронна пошта: fedir.hladkykh@gmail.com