

3. Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П. Табличный метод определения ЕД50 (DL50) веществ с низкой биологической активностью // Фармакология и токсикология. – 1980г. – № 6. –С. 733-735.

4. Регистр лекарственных средств России (РЛС) -7-е издание М.: Ре-мако, 2000г.-1519с.

5. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М.: ВНЦ БАВ, 2000г. – 352 с.

6. Хитозан, под ред. К.Г. Скрябина, С.Н. Михайлова, В.П. Варламова, Центр «Биоинженерия» РАН, М., 2013г.- 591с.

УДК: 615.276:543.382:615.217:599.323.4:616.72-002

Ф.В. Гладких, Н.Г. Степанюк
ВЛИЯНИЕ ИБУПРОФЕНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С
ВИНБОРОНОМ НА СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНО-
АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ У КРЫС

Кафедра фармакологии
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Винница, Украина

F.V. Hladkykh, N.H. Stepaniuk
THE EFFECT OF IBUPROFEN AND ITS COMBINATION WITH
VINBORONOM ON THE STATE OF ANTIOXIDANT-PROOXIDANT
SYSTEM IN ON EXPERIMENTAL RHEUMATOID ARTHRITIS IN RATS

Department of pharmacology
Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University
Vinnitsa, Ukraine

Контактный e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Аннотация. В проведенном исследовании было установлено, что комбинированное применение ибупрофена и винборона сопровождается более выраженным угнетением прооксидантной и активацией антиоксидантной систем в сравнении с монотерапией ибупрофеном адъювантного артрита у крыс.

Annotation. In this study it was found that the combined use of ibuprofen and vinboron leads to a more pronounced inhibition of the activation of the antioxidant and prooxidant system in comparison with monotherapy by ibuprofen adjuvant arthritis in rats.

Ключевые слова: ибупрофен, винборон, супероксиддисмутаза,

липопероксидация

Keywords: ibuprofen, vinboron, superoxidedismutase, lipidperoxidation

Группа нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) является одним из важнейших и незаменимых компонентов комплексного лечения ревматологических заболеваний. Вместе с тем НПВС, обладающие столь широкой палитрой фармакотерапевтической эффективности, могут индуцировать развитие неблагоприятных эффектов, особенно на фоне длительного приёма. Повреждающее действие на слизистую оболочку отмечается во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но наиболее выражено в участках гастродуоденальной зоны, и, прежде всего в антральном отделе желудка, где наиболее высокая плотность рецепторов простагландинов [5, 6, 9].

Данные многочисленных исследований убедительно свидетельствуют о том, что эрозивно-язвенные поражения ЖКТ обязательно сопровождаются нарушениями микроциркуляции, биохимических процессов, воспалением, иммунными нарушениями, при которых немаловажная роль принадлежит активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Свободные радикалы реализуют свое повреждающее действие путем взаимодействия с мембранами клеток, что приводит к нарушению их проницаемости, запуску свободнорадикальных реакций, дестабилизирующих мембраны, способствует утечке ферментов из лизосом, инаktivации ферментов аэробного окисления и разобщению процессов окислительного фосфорилирования. Кроме того, избыточное накопление в клетке свободных радикалов лежит в основе формирования оксидативного стресса, который может выступать активатором стимулированного тканевого апоптоза [2, 6, 9].

Беря во внимание многогранность патогенеза НПВС-индуцированных гастропатий, мы считаем целесообразным применение препаратов с политропными фармакологическими свойствами с целью нивелирования побочных эффектов, а также потенцирования активности нестероидных антифлогистиков.

Наше внимание привлёк новый украинский спазмолитик с политропными фармакологическими эффектами винборон (ресинтезированный на НПЦ «Борщаговский ХФЗ» (г. Киев) феникаберан). Винборону присущ комплекс ценных фармакологических свойств: спазмолитическое, противовоспалительное, обезболивающее (местное и центральное), противоишемическое, антиоксидантное, антиагрегантное, иммуномодулирующее, противомикробное, токолитическое, кардиопротекторное, церебропротекторное, а также стимулирующее влияние на микроциркуляцию [8].

Среди НПВС для исследования нами был выбран ибупрофен. Еще в 1957 г. британский фармаколог Stewart Adams и химик John Nicholson начали поиски нового противовоспалительного и жаропонижающего средства. Главной целью

было создание препарата с лучшим профилем безопасности чем у ацетилсалициловой кислоты. Исследовав более 600 фенилпропионовых производных, в 1958 было отобрано 2 (4-изобутилфенил) пропионовую кислоту для дальнейшего ее изучения.

12 января 1962 г. Британским патентным бюро указанное химическое соединение было зарегистрировано как лекарственный препарат под названием «Бруфен», который отпускался по рецепту врача и предназначался для лечения ревматоидного артрита. В США препарат был зарегистрирован в 1974 г. под торговым названием «Мотрин®». В 1983 г. в Великобритании ибупрофен под торговым названием «Нурофен» было разрешено к отпуску без рецепта врача, а в 1984 г. он приобрел статус безрецептурного лекарственного средства в США. В 2006 г. ибупрофен было разрешено назначать детям от 6 лет. Сегодня его применяют у детей старше 6 мес. как безрецептурное средство, и в возрасте с 3 мес. – по рекомендации врача [10].

Ранее нами было установлено, что винборон способен потенцировать противовоспалительную и анальгетическую активность ибупрофена на модели адьювантного артрита у крыс [1].

Цель исследования – охарактеризовать влияние ибупрофена и его комбинации с винбороном на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы на модели адьювантного артрита (АА) у крыс.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 28 половозрелых крысах-самцах, разбитых на 4 группы: I – интактные крысы (n=7), II – крысы со смоделированным АА без лечения (контроль), III – крысы с АА (n=7), леченные ибупрофеном (218 мг/кг, внутрижелудочно (в/ж)), IV – крысы с АА (n=7), леченные ибупрофеном (218 мг/кг, в/ж) в сочетании с винбороном (11 мг/кг, в/ж). Винборон, растворенный в 0,9% растворе NaCl, вводился за 60 мин. до введения ибупрофена. Ибупрофен вводили внутрижелудочно в виде взвеси на 3% крахмальной слизи два раза в сутки (109 мг/кг на один прием). Указанные препараты применяли в среднетерапевтических дозах для человека, заимствованных из литературы [8, 10]. Пересчет препаратов с дозы человека на крыс осуществляли с использованием коэффициента видовой чувствительности по Ю. Р. Рыболовлеву.

АА моделировали путем субплантарного введение полного адьюванта Фрейнда в заднюю правую лапку из расчета 0,1 мл на крысу («Доклинические исследования» под ред. А. В. Стефанова, 2001). День введения адьюванта считали как «0» день эксперимента. Лечение АА проводилось с 14 по 28 день, путем внутрижелудочного введения исследуемых препаратов. Начало введения лекарственных средств отвечало максимальной воспалительной реакции. Оценку эффективности лечения проводили на 28 сутки эксперимента [3]. Концентрацию МДА определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой [7]. Активность СОД оценивали спектрофотометрически, путём определения степени торможения реакции окисления кверцетина по В. А. Костюку [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Нами было установлено (рис. 1), что в контрольной группе о развитии системного воспалительного процесса свидетельствовало возрастание на 57% концентрации МДА (7,26 мкмоль/л) относительно группы интактных животных (4,63 мкмоль/л). Данные изменения указывали на активацию прооксидантной системы при развитии АА у крыс.

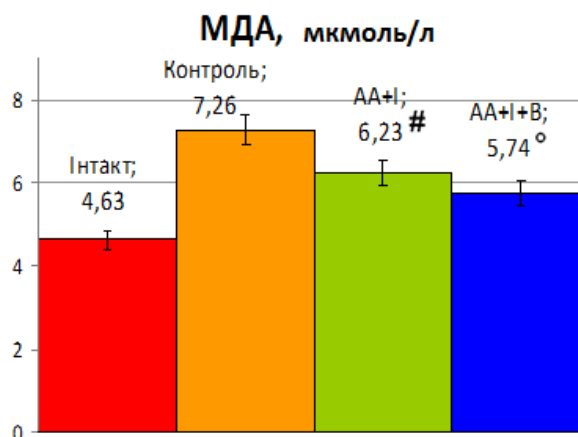


Рис. 1 Уровень малонового диальдегида (МДА) у крыс на 28 день эксперимента

Примечания:

1. ° – $p \leq 0,05$ относительно группы монотерапии ибупрофеном;
2. # – $p \leq 0,05$ относительно контрольной группы;
3. АА+I – монотерапия адъювантного артрита ибупрофеном;
4. АА+I +B – комбинированная фармакотерапия адъювантного артрита ибупрофеном и винбороном.

Вместе с тем (рис. 2), это сопоставлялось со снижением на 31% активности СОД (47,1%) относительно интактных животных (68,6%), что свидетельствует об угнетении физиологических систем защиты организма от чрезмерного ПОЛ.

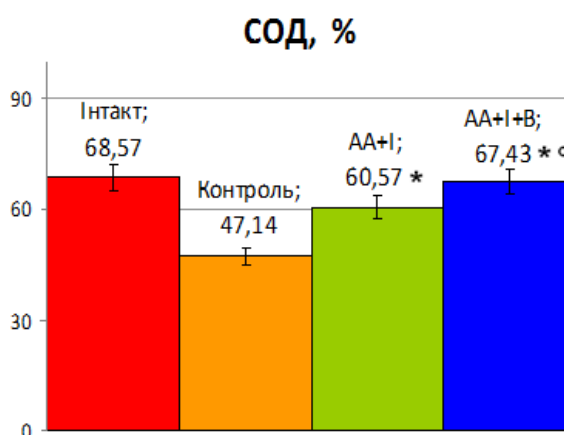


Рис. 2 Активность супероксиддисмутазы (СОД) у крыс на 28 день эксперимента

Примечания:

1. * – $p \leq 0,05$ относительно интактной группы;
2. ° – $p \leq 0,05$ относительно группы монотерапии ибупрофеном;
3. AA+I – монотерапия адьювантного артрита ибупрофеном;
4. AA+I +B – комбинированная фармакотерапия адьювантного артрита ибупрофеном и винбороном.

Обращает на себя внимание соотношение между активностью СОД и уровнем МДА в крови, которое характеризует баланс между образованием продуктов ПОЛ и возможностями их утилизации. Так, комбинированное применение ибупрофена с винбороном привело к статистически достоверному снижению на 21% активности МДА (5,74 мкмоль/л) относительно контрольной группы (7,26 мкмоль/л), что на 7% превышало показатели группы монотерапии ибупрофеном (6,23 мкмоль/л) и указывало на подавление прооксидантной системы. В то же время, рост активности СОД при комбинированной терапии (67,4%) превышал на 14,6% показатели группы монотерапии ибупрофеном (60,6%) относительно контрольной группы (47,14%), что свидетельствовало о большей активации антиоксидантной системы.

Выводы:

1. Развитие AA у крыс сопровождается развитием окислительного стресса, о чем свидетельствовала активация прооксидантной и угнетение антиоксидантной систем.
2. Монотерапия адьювантного артрита у крыс ибупрофеном привела подавлению активности прооксидантной системы и активации антиоксидантной системы.
3. Комбинированная фармакотерапия ибупрофеном и винбороном адьювантного артрита у крыс привела к статистически достоверному снижению концентрации МДА на 21% и повышению СОД на 43% относительно животных контрольной группы, что подтверждается ранее установленной способностью винборона потенцировать противовоспалительные свойства ибупрофена, поскольку угнетение ПОЛ можно рассматривать как проявление противовоспалительного действия НПВС. Кроме того указанные изменения согласуются с данными о наличии у винборона антиоксидантных свойств.

Литература:

1. 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 (79). – С. 108-111.
2. Губский Ю. И. Смерть клетки : свободные радикалы, некроз и апоптоз : монография / Ю. И. Губский. – Винница : Нова Книга, 2015. – 360 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації; за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : ВД «Авіцена», 2001. – 527 с.
4. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалёва // Вопросы медицинской

химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.

4. Пахомова И. Г. Экспериментальные особенности НПВС-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта / И. Г. Пахомова, Ю. П. Успенский, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, В. А. Егошина // Клинические и экспериментальные исследования. – 2011. – № 3 (40). – С. 125-130.

6. Подплетняя Е. А. Механизмы гастродуоденотоксичности нестероидных противовоспалительных средств (обзор литературы) / Е. А. Подплетняя, В. И. Мамчур // Журнал Академії медичних наук України. – 2005. – Т.11, № 1. – С. 47-62.

7. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Г. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии ; под. ред. В. И. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 57-59.

8. Степанюк Г. І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями : монографія / Г. І. Степанюк, О. О. Пентюк, Р. П. Пісчун. – Вінниця : Издат. «Континент-Прим», 2007. – 243с.

9. Matsui H. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine / H. Matsui, O. Shimokawa, T. Kaneko, Y. Nagano, K. Rai, I. Hyodo // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2011. – Vol. 48, № 2. – P. 107–111.

10. Rainsford K. D. Ibuprofen : Pharmacology, Therapeutics and Side Effects : monograph / K. D. Rainsford. – Heidelberg : Springer Basel, 2012 – 259 p.

УДК 615.076.9

**П.А. Гурьева, Е.А. Новоселова, К.Р. Хорошун, Л.П. Ларионов
ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ
КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩЕГО ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЯ «СИЛАТИВИТ» НА
ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ РЕАКЦИИ КРЫС**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Российская Федерация

**P.A. Guryeva, E.A. Novoselova, K.R. Khoroshun, L.P. Larionov
PRECLINICAL EVALUATION OF ACTIONS SILICEOUS
GLITSEROGIDROGEL "SILATIVIT" ON THE ORIENTING-
INVESTIGATIVE REACTIONS OF RATS**

Department of pharmacology and clinical pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

Контактный e-mail: gureva.polina@rambler.ru