

Макро- та мікроскопічне дослідження впливу 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду (вінборону) на гастротоксичність ібупрофену за умов експериментального ревматоїдного артриту у щурів

Macro- and Microscopic Study of the Effect of 2-Phenyl-3-Carbethoxy-4-Dimethylaminomethyl-5-Hydroxybenzofuran Hydrochloride (Vinboron) on the Gastrotoxicity of Ibuprofen in Experimental Rheumatoid Arthritis in Rats

Федір Гладких¹, Наталія Степанюк², Сергій Вернигородський³

Fedir Hladkykh, Natali Stepaniuk, Sergii Vernygorodskyi

¹ Grigoriev Institute for Medical Radiology the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
82 Pushkinska Street, Kharkiv, 61024, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University
69 Pekarskaya Street, Lviv, 79010, Ukraine

³ Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University
56 Pirogova Street, Vinnytsia, 21018, Ukraine

DOI: 10.22178/pos.27-8

LCC Subject Category:
RM1-950

Received 28.09.2017
Accepted 25.10.2017
Published online 31.10.2017

Corresponding Author:
Fedir Hladkykh
fedir.hladkykh@gmail.com

Анотація. Відомо, що окрім широкого спектру терапевтичних ефектів, нестероїдним протизапальним засобам притаманні такі побічних реакцій, як гастродуоденотоксичність, гепатотоксичність, кардіотоксичність, нефротоксичність, гематотоксичність, алергенність, нейротоксичність та ін. Нами запропоновано застосування українського спазмолітика з політропними фармакологічними властивостями вінборону з метою попередження ульцерогенної дії ібупрофену.

Проведене дослідження показало, що комбіноване застосування ібупрофену та вінборону призвело до послаблення ознак гастротоксичності вказаного антифлогістика. На це вказував значно нижчий ступінь важкості ураження слизової оболонки шлунка – виразковий індекс був майже в 10 разів меншим, ніж на тлі монотерапії та становив відповідно 0,10 та 0,97. Приріст маси тіла у щурів з експериментальним ревматоїдним артритом на 28 добу експерименту на тлі комбінованого застосування ібупрофену та вінборону вдвічі перевищував аналогічні показники тварин групи монотерапії і становив відповідно 16,3±3,19 % (95 % ДІ: 10,0-22,5 %) відносно 1 дня експерименту. Виразкові ураження шлунка відмічались лише у 14,3 % тварин, що втричі нижче ніж на тлі монотерапії ібупрофеном.

Ключові слова: вінборон; ібупрофен; ульцерогенність; слизова оболонка шлунка; нестероїдні протизапальні засоби.

Abstract. It is known that besides a wide range of therapeutic effects, non-steroidal anti-inflammatory drugs have side effects such as gastroduodenotoxicity, hepatotoxicity, cardiotoxicity, nephrotoxicity, hematotoxicity, allergenicity, neurotoxicity, and others. We have proposed the use of Ukrainian antispasmodics with polytropic pharmacological properties of vinoboron in order to prevent ulcerogenic action of ibuprofen.

The conducted study showed that the combined use of ibuprofen and vinoboron led to a weakening of the signs of gastrotoxicity of this antiflossistics. This was indicated by a significantly lower degree of lesion of the mucous membrane of the stomach - the ulcerous index was almost 10 times smaller than on the background of monotherapy and was, respectively, 0.10 and 0.97. The increase in body weight in rats with

© 2017 The Authors. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License



experimental rheumatoid arthritis in the 28th day of experiment with the combined use of ibuprofen and vinoboron was twice as high as that of animals in the monotherapy group and was $16.3 \pm 3.19\%$, respectively (95% CI: 10.0-22.5 %) relative to 1 day of the experiment. The stomach ulcers were noted only in 14.3% of animals, which is three times lower than on the background of ibuprofen monotherapy.

Keywords: vinborone; ibuprofen; ulcerogenicity; mucous membrane of the stomach; non-steroidal anti-inflammatory drugs.

ВСТУП

Добре відомо, що основними видами терапевтичного ефекту нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) є протизапальна, анальгетична, антипіретична, антиагрегантна, токолітична, імуномодулююча та ін. Проте, окрім широкого спектру лікувальних ефектів, НПЗЗ притаманні такі побічні реакції як: гастроентеротоксичність, гепатотоксичність, кардіотоксичність, нефротоксичність, гематотоксичність, алергенність, нейротоксичність та ін. [8, 4, 26, 18]. Клінічно доведено, що НПЗЗ призводять до розвитку гострого гастриту вже через тиждень їх застосування. Геморагії, ерозії та/або виразки слизової оболонки шлунка (СОШ) зустрічаються у 50–75 % пацієнтів, які приймають НПЗЗ не менше трьох місяців [8, 5]. За даними Науково-Дослідного Інституту ревматології ім. В. А. Насонової (м. Москва, РФ) у пацієнтів із ревматологічними захворюваннями, які отримували НПЗЗ не менше 1 міс., найбільш частим клінічним симптомом з боку шлунково-кишкового тракту були метеоризм і важкість у шлунку (37,4 %), симптоми рефлюксу (37,3 %), біль в епігастральній ділянці (35,1 %), нудота (28,1 %), розлади стулу (закреп – 31,7 %, діарея – 11,8 %) [8, 17, 20]. Однак, варто зазначити, що в 40–45% випадків розвиток НПЗЗ-індукованої гастропатії мав мало- або безсимптомний перебіг, що має велике клінічне значення, оскільки загрожує маніфестацією шлунково-кишковою кровотечею або перфорацією виразкового дефекту СОШ [20, 24].

Пошкодження шлунково-кишкового тракту, обумовлені застосуванням НПЗЗ можуть локалізуватись на будь-якому рівні шлунково-кишкового тракту: НПЗЗ-асоційовані ураження стравоходу (езофагіт), шлунка (гастропатія), тонкої кишки (ентеропатія) або товстої кишки (колонопатія). Найбільш часто діагностованою патологією є НПЗЗ-гастропатія [3, 22]. Аналіз відкритих літературних джерел платформи Google Scholar по-

казав, що щорічно (2000–2016 рр.) публікується 402 ± 11 (95% ДІ: 380-424) наукових робіт, в яких згадується термін «NSAID-gastropathy».

Механізми, що лежать в основі гастроінтестинальної токсичності НПЗЗ, відрізняються комплексністю і є результатом як системної, так і місцевої їх дії [8, 5, 4]. З метою послаблення ульцерогенного впливу НПЗЗ на сьогоднішній день застосовують препарати різних фармакологічних груп – антациди (*Ренні, суміш Бурже*), альгірати (*завіскон, ламіналь*), H_2 -гістаміноблокатори (*фамотидин, ранітидин*), інгібітори протонної помпи (*лансопрозол, пантопрозол, езоменпрозол*), аналоги простагландинів (*мізопростол*), стимулятори синтезу простагландинів (*ребамінід*), репаранти (*даларгін, метилурацил, солкосерил*) та ін. Крім того, останнім часом активно досліджуються інноваційні шляхи гастропротекції – модифікація НПЗЗ газотрансміттерами (NO, CO, H₂S), модуляція «ефекторної функції» аферентних терміналей n. vagus та дослідження ролі активації ванілоїдних рецепторів (TRPV₁), використання наночасток з цитопротективною дією та ін. [1, 12, 3].

Нами запропоновано застосування українського спазмолітичного засобу вінборону (ресинтезований фенікаберан), який володіє політропними фармакологічними властивостями, з метою попередження гастротоксичної дії ібупрофену. В попередніх дослідженнях доведено апоптозмодулюючу та цитопротективну дію вінборону на шлунковий епітелій, а також встановлено його здатність нормалізувати секреторну функцію шлунка на моделі ад'ювантного артрититу (АА) у щурів [10, 14, 12].

Мета дослідження – охарактеризувати вплив ібупрофену (218 мг/кг) та його комбінації з вінбороном (11 мг/кг) на морфофункціональний стан шлунка за даними макроскопічного та мікроскопічного дослідження на моделі ад'ювантного артрититу у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на 28 статевозрілих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 180-220 г., які утримувались у віварії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова в умовах природної зміни дня і ночі, на стандартному водно-харчовому раціоні (їжа та вода *ad libitum*). Тварини отримували стандартне харчування у вигляді збалансованого гранульованого корму за встановленими нормами [32, 19, 9].

Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами проводили в атестованій Головною організацією метрологічної служби Міністерства охорони здоров'я України лабораторії кафедри фармакології ВНМУ імені М. І. Пирогова (свідоцтво про атестацію № 023/13 від 05.03.2013 р.) з урахуванням вимог належної лабораторної практики GLP (*Good Laboratory Practice*) 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» [28].

Піддослідні тварини були розділені на 4 групи:

I – інтактні щурі (n=7);

II – щурі зі змодельованим АА (n=7) без лікування (контроль);

III – щурі з АА (n=7), ліковані ібупрофеном (218 мг/кг, внутрішньощлунково (в/ш));

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

Для відтворення умов введення щурам ібупрофену, відповідних його клінічному застосуванню, нами було обрано модель експериментального ревматоїдного артрит (РА) – ад'ювантний артрит (АА) у щурів, яка має всі морфофункціональні ознаки РА та супроводжується типовою реакцією, основною ланкою якої є Т-клітинний імунітет [23, 9]. АА

моделювали шляхом субплантарного введення повного ад'юванту Фрейнда (склад: 1 частина ланоліну, 2 частини вазелінової олії та вбита вакцина БЦЖ з розрахунку 5 мг/мл) в задню праву лапку з розрахунку 0,1 мл (10 мкл) на щура [32, 31, 6, 25]. День введення ад'юванту вважали як «0» день експерименту. Максимальний прояв місцевої запальної реакції, яка супроводжувалась значним збільшенням об'єму кінцівки визначався на 12–14 добу [32, 9], далі активність запального процесу поступово зменшувалась. Лікування АА проводилось з 14 по 28 день, шляхом внутрішньощлункового введення досліджуваних препаратів. Початок введення лікарських засобів відповідав максимальній запальній реакції [32, 9]. Ібупрофен (ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна), вводили внутрішньощлунково у вигляді суспензії на 3 % крохмальному слизу. Вінборон (ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ», Україна), розчинений у воді *pro injectionibus* (ПАТ «Галичфарм», Україна), вводився за 60 хв. до введення ібупрофену, двічі на добу.

Різниця цільової концентрації речовин в крові ссавців, яка залежить від інтенсивності їх надходження та елімінації, обумовлює видові відмінності в дозах лікарських препаратів для досягнення еквівалентних ефектів. Тому для екстраполяції середньотерапевтичних доз для людини на ізоефективні дози для щурів нами здійснено перерахунок за методом Ю. Р. Риболовлева (1979 р.) із використанням константи видової витривалості (R), яка обчислюється окремо для кожного виду за формулою (1):

$$R = \sqrt{Q \times V / K_c}, \quad (1)$$

де Q – основний обмін, ккал/кг^{0,75} год;

V – об'єм серцевої діяльності, л/кг^{0,75} год;

K_c – (маса мозку, г / маса тіла, кг) – коефіцієнт церебрації [29].

Показник $\sqrt{Q \times V}$ характеризує витривалість організму до дії хімічної речовини, а коефіцієнт церебрації (K_c) дозволяє врахувати можливі зміни у функціонуванні регуляторних механізмів нервової системи в підтримці гомеостазу.

Так для щурів [29]:

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

для людини [29]:

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

Згідно методики, доза для щурів (D_2) вираховується згідно пропорції (2):

$$D_1/R_1 = D_2/R_2, \quad (2)$$

де D_1 – доза для людини, мг/кг маси тіла;

D_2 – доза для щура, мг/кг маси тіла;

R_1 – константа видової витривалості для людини;

R_2 – константа видової витривалості для щура.

Відповідно $D_2 (\text{мг/кг}) = (D_1(\text{мг/кг}) \times R_2)/R_1 = D_1(\text{мг/кг}) \times 6,35$.

Так, доза ібупрофену (ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна) для людини 2400 мг на добу (0,8 г по 3 р/д), яка володіє достатньою протизапальною активністю і рекомендована для лікування РА [18, 27], при перерахунку:

$$[(2400 \text{ мг/70 кг}) \times 3,62]/0,57 = 218 \text{ мг/кг}$$

відповідає ізоефективній дозі для щурів 218 мг/кг. Доза вінборону (ПАТ НВЦ «Борщівський 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 [11, 10, 14, 13, 15, 33] відповідає дозі для щурів 11 мг/кг

$$[(120 \text{ мг/70 кг}) \times 3,62]/0,57 = 11 \text{ мг/кг}$$

Евтаназію тварин проводили на 28 добу експерименту шляхом цервікальної дислокації під трихлорметановим (CHCl_3) наркозом. За 24 години до виведення з експерименту тварини були в умовах харчової депривації (вода *ad libitum*) та знаходились у клітках із ґратчастим дном для усунення явища копрофагії. Після лапаротомії по білій лінії живота (*linea alba abdominis*) оцінювали розміри шлунка (здуття) та наявність спайкових процесів з

суміжними органами, як ознаки перфорації. Екстирповані шлунки розкривали по великій кривизні (*curvatura ventriculi major*), промивали у 0,9 % розчині NaCl та робили знімки за допомогою цифрового фотоапарату Canon PowerShot SX120 IS. Вплив досліджуваних лікарських засобів на стан шлунка оцінювали макроскопічно за наступними критеріями: наповненість хімусом, складчатість, гіперемія та наявність крововиливів на поверхні слизової оболонки. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх виразності, яку оцінювали за наступною шкалою: 0 балів – ознака відсутня, 1 бал – ознака слабо виражена, 2 бали – ознака помірно виражена, 3 бали – ознака добре виражена [16].

Крім того, проводили оцінку стану СОШ за бальною шкалою Л. В. Яковлевої [32]:

Бали	Стан слизової оболонки шлунка
0	Відсутність видимих ушкоджень
1	Наявність однієї або декількох ознак з переліку: 1.1. набряк (згладженість складок) 1.2. Крововилив(и) 1.3. Виразка(и) діаметром до 1 мм в кількості не більше трьох
2	Більше трьох виразок діаметром до 1 мм або одна виразка діаметром до 3 мм
3	Наявність бодай однієї виразки діаметр до 4 мм
4	Декілька виразок діаметром до 4 мм
5	Перфоративна виразка

Для оцінки морфологічних змін фрагменти внутрішніх органів (шлунка, печінки, нирок і наднирників) експериментальних тварин з АА без лікування та при застосуванні ібупрофену та його комбінації з вінбороном фіксували в 10,0% розчині нейтрального формаліну. Препарати готували за стандартною методикою [2, 7, 30]. Гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксиліном і еозинном, ШИК-реакції з альціановим синім [2, 7, 30]. Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів. Отримували і обробляли знімки, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми «Quick PHOTO MICRO 2.3».

Розрахунок інтегрального показника стану СОШ (виразкового індексу, *VI*) проводили за наступною формулою [32]:

$$VI = \frac{\text{Середній бал за шкалою Л. В. Яковлевої} \times \% \text{ тварин із виразками}}{100}$$

Протягом експерименту контролювали динаміку маси тіла тварин та летальність.

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corporation, США) за допомогою розширення «Real Statistics» у середовищі Windows XP Professional (Microsoft Corporation, США). Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі проводили з використанням критерію Шапіро-Вілка (Shapiro-Wilk).

При нормальному розподілі величин відмінності між групами визначали попарно за *t*-критерієм Ст'юдента. Отримані значення порівнювали з критичними при рівні вірогідності вище 95,0% ($p \leq 0,05$). Достовірність розходжень якісних параметрів в альтернатив-

ній формі визначали за показником кутового перетворення Фішера (ϕ -критерій).

Цифрові данні у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді "M ± m (SE)" (95 % ДІ), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного, 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал. При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді Me [LQ; UQ], де Me – медіана, [LQ; UQ] – верхня межа нижнього (першого) квантилю (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього (третього) квантилю (upper quartile – UQ) [32, 9].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження показало, що на 28 добу експерименту у щурів з АА приріст маси тіла (табл. 1) відносно 1 дня становив 10,1±2,8 % (95% ДІ: 4,6-15,6 %), що в 3,6 рази було нижче ніж у інтактних тварин (35,9±6,95 % (95% ДІ: 22,3-49,5 %)).

Таблиця 1 – Характеристика безпечності та гастротоксичності ібупрофену та його комбінації з вінборонем на моделі ад'ювантного артриту у щурів (n=7)

№ групи	Умови досліджу	Кількість тварин з виразками, абс. (%)	Важкість ураження СОШ за шкалою Л. В. Яковлевої, середній бал, Me [LQ; UQ]	Виразковий індекс, ум. од.	Маса тіла, г, M±m		Летальність, абс. (0%)
					1 день	28 день	
I	Інтактні щури	0/7 (0%)	0	0	145,7±5,9	196,9±8,9♦	0/7 (0%)
II	Ад'ювантний артрит без лікування (контроль)	0/7 (0%)	0	0	163,0±7,6	178,9±7,6	0/7 (0%)
III	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш)	3/7●■ (42,9%)	2,29 1[1,0; 3,5]	0,97	156,4±2,8	167,6±6,7	2/7●■ (28,6%)
IV	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш) + Вінборон (11 мг/кг, в/ш)	1/7 (14,3%)	0,71 1[0; 1,0]	0,10	153,3±5,9	177,6±5,9♦	0/7▲ (0%)

Примітки: ● – $p < 0,05$ відносно інтактних тварин; ■ – $p < 0,05$ відносно контрольних тварин; ▲ – $p < 0,05$ відносно групи монотерапії ібупрофеном; ♦ – $p < 0,05$ відносно початкового показника.

Це узгоджується з даними літератури [10, 17, 18] про морфо-функціональні зміни всіх органів та систем організму при ревматоїдному артриті, зокрема – шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що може проявлятися порушенням процесів травлення. На це вказувало і виявлене нами у 14,3 % щурів здуття шлунка,

яке вказує на порушення моторно-евакуаторної функції шлунка на тлі АА. Характеризуючи ста СОШ варто зазначити, що у 28,6 % щурів з АА на 28 добу експерименту статистично вірогідно було виявлено легку згладженість складок а у 42,9 % тварин – незначну гіперемію (табл. 2).

Таблиця 2 – Вплив ібупрофену та його комбінації з вінбороном на макроскопічні показники стану шлунка щурів з ад'ювантним артритом (n=7)

№ групи	Умови досліджу	Здуття шлунка		Стан слизової оболонки шлунка					
				Згладженість складок		Гіперемія		Геморагії	
		Бали, Ме [LQ;UQ]	абс. (% тварин)	Бали, Ме [LQ;UQ]	абс. (% тварин)	Бали, Ме [LQ;UQ]	абс. (% тварин)	Бали, Ме [LQ;UQ]	абс. (% тварин)
I	Інтактні щури	0 [0; 0]	0/7 (0%)	0 [0; 0]	0/7 (0%)	0 [0; 0]	0/7 (0%)	0 [0; 0]	0/7 (0%)
II	Ад'ювантний артрит без лікування (контроль)	0 [0; 0]	1/7 (14,3%)	0 [0; 0,5]	2/7● (28,6%)	0 [0; 1]	3/7● (42,9%)	0 [0; 0]	1/7 (14,3%)
III	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш)	2 [1; 2]	6/7●■ (85,7%)	2 [0; 3]	4/7● (57,1%)	3 [1; 3]	5/7● (71,4%)	3 [2; 3]	6/7●■ (85,7%)
IV	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш) + Вінборон (11 мг/кг, в/ш)	0 [0; 0]	0/7▲ (0%)	0 [0; 0]	0/7■▲ (0%)	1 [0; 2]	4/7● (57,1%)	0 [0; 0]	1/7▲ (14,3%)

Примітки: ● – $p < 0,05$ відносно інтактних тварин; ■ – $p < 0,05$ відносно контрольних тварин; ▲ – $p < 0,05$ відносно групи монотерапії ібупрофеном.

На тлі монотерапії ібупрофеном АА на 28 добу експерименту приріст маси тіла щурів становив 3 [0; 5,2] % відносно 1 дня експерименту. Рівень летальності тварин при застосуванні ібупрофену статистично вірогідно становив 28,6 %. Причиною загибелі тварин у всіх випадках була перфорація виразки. Слід зазначити, що виразки СОШ були статистично вірогідно виявлені у 42,9 % тварин, які отримували ібупрофен.

Нами було встановлено, що у 85,7 % щурів з АА монотерапія ібупрофеном викликала порушення моторно-евакуаторної функції шлунка, що узгоджується з даними літератури [14, 12, 23, 34] про вплив НПЗЗ на пасаж хіму-су по верхнім відділам ШКТ.

Макроскопічне дослідження стану СОШ щурів з АА показало, що монотерапія ібупрофеном на 28 добу експерименту призвела до статистично вірогідного розвитку ознак гастропатії. Так помірна (2 [0; 3] бали) згладженість складок СОШ відмічалась у 57,1 % тварин, виразка (3 [1; 3] бали) гіперемія – у 85,7 % щурів (рис. 1 б).

Нами було встановлено, що переважним місцем локалізації виразкових дефектів була велика кривизна пілоричної частини шлунка щурів. Це співставляється з даними досліджень проф. Л. Я. Ковальчука (2001 р.) щодо інтенсивності регіонарного кровообігу в різних ділянках СОШ здорових людей. Так по

великі кривизні його показники в ділянці кардіального відділу становлять $30,92 \pm 1,2$ мл на 100 г за 1 хв, в ділянці дна – $34,68 \pm 1,4$, у проксимальній ділянці границі тіла шлунка – $52,4 \pm 4,3$, в ділянці середньої третини тіла шлунка $65,72 \pm 2,0$, дистальній частині шлунка та антральному відділі – $37,83 \pm 1,1$ мл на 100 г за 1 хв. Порівнюючи наведені дані з макроскопічною картиною СОШ у щурів можна

стверджувати, що встановлена нами специфіка локалізації дефектів СОШ відповідає найнижчій інтенсивності шлункового кровотоку по великій кривизні антрального відділу шлунка та узгоджується з даними літератури про здатність НПЗЗ викликати порушення регіонарної гемодинаміки та, як наслідок, трофіки СОШ [21].

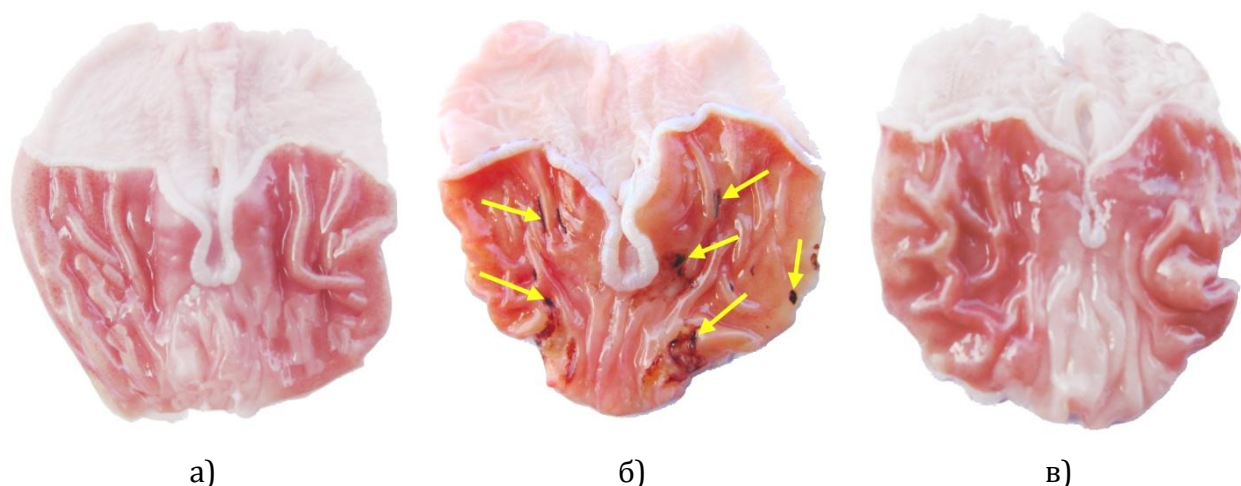


Рисунок 1 – Макроскопічний стан слизової оболонки шлунка щурів з АА на 28 добу експерименту
а) інтактних тварин; б) – лікованих ібупрофеном (218 мг/кг);
в) – лікованих ібупрофеном (218 мг/кг) в комбінації з вінбороном.

Комбіноване застосування ібупрофену та вінборону призвело до послаблення ознак гастротоксичності вказаного антифлогістика. На це вказував значно нижчий ступінь важкості ураження СОШ – виразковий індекс був майже в 10 разів меншим, ніж на тлі монотерапії та становив відповідно 0,10 та 0,97. Приріст маси тіла у щурів з АА на 28 добу експерименту на тлі комбінованого застосування ібупрофену та вінборону вдвічі перевищував аналогічні показники тварин групи монотерапії і становив відповідно $16,3 \pm 3,19$ % (95 % ДІ: 10,0–22,5 %) відносно 1 дня експерименту. Виразкові ураження СОШ відмічались лише у 14,3 % тварин, що втричі нижче ніж при монотерапії ібупрофеном.

Детальне дослідження стану СОШ у щурів з АА на тлі комбінованого застосування ібупрофену та вітчизняного спазмолітика супроводжувалось покращенням моторно-евакуаторної функції шлунка, на що вказувала відсутність тварин зі здуттям шлунка. Складчастість СОШ була збережена у всіх тварин.

Слід зазначити, що у 14,3 % тварин, які отримували ібупрофен та вінборон нами було статистично вірогідно встановлено наявність геморагій, а у 57,1 % щурів – вірогідну гіперемію СОШ легкого ступеня (1 [0; 2] бали). Проте на відміну від змін на тлі монотерапії ібупрофеном, при комбінованому застосуванні ібупрофену та вінборону гіперемія СОШ на нашу думку мала артеріальний генез, в той час як монотерапія і бупрофеном призводила до венозної гіперемії, зумовленої вазомоторними розладами, які характерні для фармакотерапії НПЗЗ та виступають одним з механізмів формування НПЗЗ-гастропатії.

В групі інтактних експериментальних тварин та щурів зі змодельованим АА без лікування при мікроскопічному дослідженні СО залозистої частини шлунка (фундальний, кардіальний та пілоричний відділи) була представлена одношаровим циліндричним епітелієм, який вистилав шлункові ямки, в основі яких відкривалися залози шлунка. Шлункові ямки були розташовані щільно одна до одної. Глибина ямок у кардіальній

частині, дні та тілі дорівнювала 1/4 товщини СО, в пілоричній частині вона складала 1/3 товщини СО. Клітини покривного епітелію, як правило, мали високопризматичну форму та чітке полярне диференціювання. Місцями, переважно у щурів зі змодельованим АА, виявлялися ділянки десквамації епітеліальних клітин. У більшості гістологічних препаратів добре помітні складки СО, характерним було збереження базальної мембрани, яка визначалася під поверхневим епітелієм навколо залоз та до якої щільно прилягали кровеносні капіляри. Перехід багат шарового плоского епітелію в залозисту частину чітко візуалізувався (рис. 2).

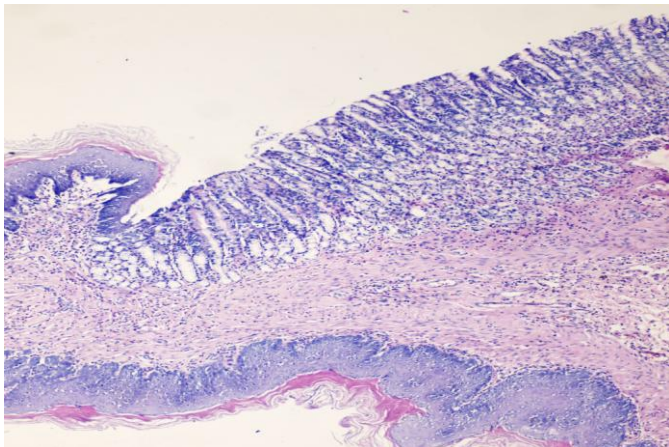


Рисунок 2 – Слизова оболонка перехідної зони шлунка щура

Примітки: збережена гістологічна структура СОШ з чіткою диференціацією багат шарового плоского та призматичного епітелію. Інтактна тварина, 14 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

Власна пластинка СОШ була утворена пухкою волокнистою тканиною з великою кількістю кровеносних і лімфатичних судин та заповнена трубчастими залозами. Кардіальні залози займали вузьку зону, що прилягала до багат шарового плоского епітелію і складалася з розгалужених залоз, висланих призматичним епітелієм, який продукує слиз, а також головними і паріетальними екзокриноцитами. Більша кількість клітин, що продукують слиз, знаходилася в ділянці шийки залоз. Залози фундального відділу склалися з головних, паріетальних екзокриноцитів, шийкових мукоцитів, камбіальних та нейроендокринних клітин. В дні переважали головні та

паріетальні екзокриноцити, а в тілі – паріетальні клітини та шийкові мукоцити. Головні залози були у формі компактних груп, які розділені тонкими прошарками сполучної тканини.

В цитоплазмі головних екзокриноцитів були чітко помітні базофільні гранули, які забарвлювалися у фіолетовий колір. Цитоплазма паріетальних клітин блідо-рожевого кольору, однорідна. Шийки залоз склалися з малодиференційованих клітин, поряд з якими були помітні паріетальні екзокриноцити та шийкові мукоцити. Останні особливо добре виявлялися при забарвленні за методом періодат-фуксин завдяки світло-малиновому забарвленню секрету. Залози пілоричного відділу шлунка були утворені переважно шийковими мукоцитами і незначною кількістю головних клітин. Пілоричні залози були добре розгалужені, вкриті кубічним епітелієм, який продукує слиз, багатий на нейтральні глікопротеїни, які добре забарвлювалися в малиновий колір при використанні ШИК-реакції. Нерідко виявляли гістологічні та гістохімічні ознаки різної функціональної активності шийкових мукоцитів СО (гіпер- або гіпосекреція нейтральних глікопротеїнів покривним епітелієм, різний вміст секрету в клітинах залоз, набряк в підепітеліальному і залозистому шарах). У цитоплазмі поверхневих епітеліоцитів визначалися ШИК-позитивні секреторні гранули, які були розташовані переважно в апікальній частині (рис. 3).

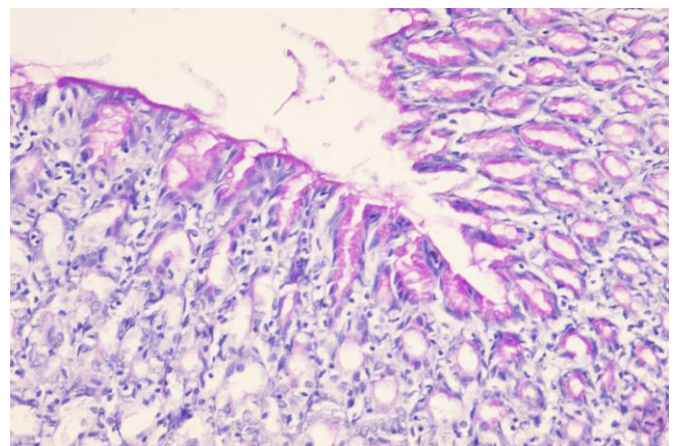


Рисунок 3 – Нейтральні глікопротеїни (малинового кольору) в апікальних відділах поверхневих епітеліоцитів

Примітки: Інтактна тварина, 14 доба. ШИК-реакція, $\times 200$.

У ямках вони заповнювали всю цитоплазму і відтісняли ядро в базальну частину клітини. Місцями переповнені секреторними гранулами шийкові мукоцити приймали кулясту форму. Клітини, що звільнилися від секреторних гранул були вертикально вдовжені, і наче здавлені між сусідніми паріетальними екзокриноцитами. Хімічний склад секрету цих клітин був неоднорідний. У деяких з них реєструвалися ШИК-позитивні гранули, в інших переважали кислі глікопротеїни, які виявлялися при фарбуванні альціановим синім. Паріетальні екзокриноцити варіювали за величиною та інтенсивності забарвлення цитоплазми. Власний шар СОШ був представлений пухкою сполучною тканиною, в якій окрім фібробластів, зустрічалися гістіоцити, лімфоцити і тканинні базофіли. Гострих ерозій та виразок не спостерігали в жодній тварини даної групи.

На відміну від щурів контрольної групи у 60,0 % експериментальних тварин, які отримували упродовж двох тижнів окремо ібупрофен (218 мг/кг, в/ш), при гістологічному аналізі виявили гострі ерозії, у 43,0 % – гострі виразки. За локалізацією виявлені виразки переважали в антральному відділі (80%). Проте у щурів, яким ібупрофен комбінували з вінбороном (11 мг/кг, в/ш) в СОШ гострі виразки не зустрічалися, а спостерігали тільки поверхневі ерозії у 14,0 % тварин.

В групі піддослідних тварин, які отримували ібупрофен при мікроскопічному аналізі ерозії та виразки були у вигляді поверхневих дефектів епітелію з серозним набряком строми. Поверхневий епітелій по краях дефекту, як правило, був сплющений, полісахариди виявлялися в ньому в незначній кількості з переважанням кислих глікопротеїнів, які добре візуалізувалися при фарбуванні альціановим синім (рис. 4).

У випадках більш глибокої деструкції тканини, що, як правило, розповсюджувалася не стільки в ширину, скільки вглиб, спостерігалося руйнування частини залоз з некрозом їх стінок. Серед клітинних елементів залоз зростала кількість індиферентних клітин, що утворювали переважно альціан-позитивний слиз, а поверхневий епітелій навпаки, був сплющений з незначною кількістю глікопротеїнів.

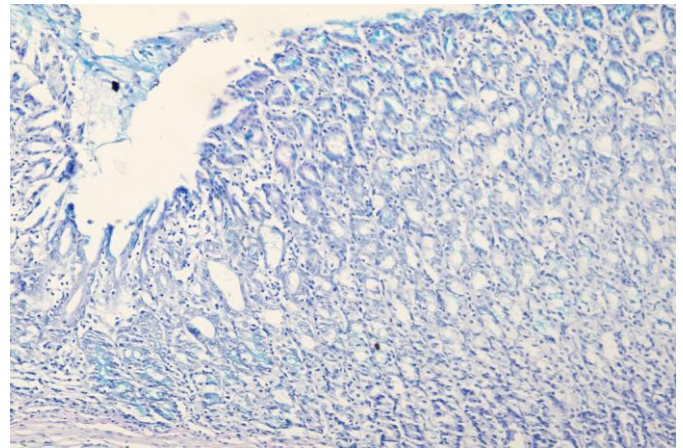


Рисунок 4 – Кубічної форми поверхневі епітеліоцити, що оточують ерозію з незначною кількістю кислих глікопротеїнів (синього кольору) в цитоплазмі

Примітки: Ібупрофен, 14 доба. Альціановий синій, × 200

В апікальних відділах поверхневих епітеліоцитів зменшувалась інтенсивність ШИК-реакції, що вказує на зниження вмісту нейтральних глікопротеїнів. Епітелій, що вистилає шлункові валики та ямки, в зоні ерозії недиференційований, різної висоти, не містив слизу. Також десквамовані епітеліоцити та їх скупчення виявлялися і в глибині ямок та в просвітах залоз. Такі ознаки альтерації апікальних частин епітеліоцитів на верхівках валиків як десквамація поверхневих епітеліоцитів не завжди могли слугувати прямим діагностичним критерієм пошкоджуючої дії ібупрофену на СОШ, тому ми застосовували ШИК-реакцію для ідентифікації пошкодження базальної мембрани, що підтверджувало наявність ерозії. Висота і глибина шлункових ямок в зоні ерозії була зменшена. Головні клітини були дрібними, в базофільній цитоплазмі часто визначали вакуолі, фігур мітозу не спостерігалося. Ядра забарвлювалися інтенсивно, більшість з них були дрібними, трапецієвидної форми, деякі розпадалися на фрагменти неправильної форми.

Пошкодження базальної мембрани поверхневих епітеліоцитів, що досить погано діагностувалося при забарвленні гематоксилін-еозином та чітко визначалося при використанні ШИК-реакції – стало однією з характерних морфологічних ознак ерозій, що були виявлені нами при застосуванні ібупрофену.

У поверхневому епітелії СОШ, що оточував ерозивно-виразкові дефекти як фундально-

го, так і антрального відділів в групі ібупрофену, виявляли дистрофічні зміни, які характеризувались порушенням полярності клітин, вакуолізацією та прозорістю їхньої цитоплазми, зменшенням міжклітинних контактів. Клітини частіше набували кубічної форми та інколи призматичної, містили світлі ядра, зустрічались клітини з ознаками ущільнення ядер та їх гіпохроматозом. Межі таких клітин були не досить чіткими, недостатньо окресленими. У 40% тварин даної групи ядра клітин були гіперхромними та збільшеними в діаметрі, відмічали порушення ядерно-цитоплазматичного відношення і полярність епітелію, з'являлася багаторядність. Цитоплазма клітин була базофільна, секреторна активність покривно-ямкового епітелію практично відсутня (рис. 5).

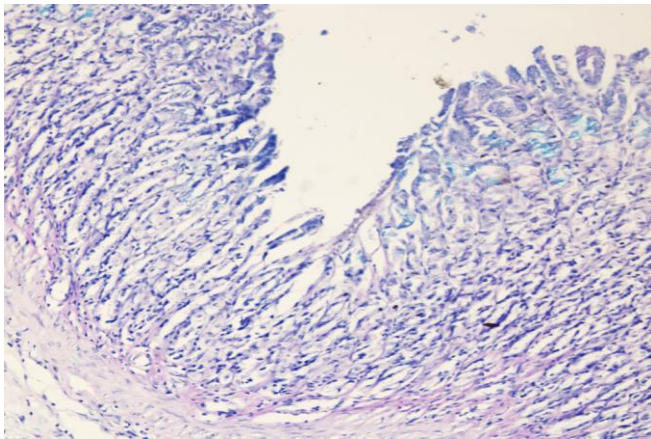


Рисунок 5 – Поверхнева ерозія СОШ з низькою секреторною активністю епітеліоцитів

Примітки: Ібупрофен, 14 доба. Комбінована ШИК-реакція – альціановий синій × 200

У разі виникнення гострої виразки при світловій мікроскопії визначався клиноподібний дефект з вершиною, зверненою вглиб стінки. Краї гострих виразок були підриті за рахунок коагуляційного некрозу власної пластинки СОШ та нависали над кратером. Серед клітинного детриту спостерігали скупчення пігменту коричневого кольору – гемосидерину (рис. 6). На відміну від класичної морфологічної будови гострих виразок, для яких характерною є поверховість: зовнішній шар в дні і краях виразки представлений фібринозно-гнійним або гнійним екссудатом, потім йде зона фібринодного некрозу, глибше якої розташовується шар гра-

нуляційної тканини, а ще глибше – фібробласти. При застосуванні ібупрофену зона гнійного екссудату була відсутня.

На дні виразок виявлялися безструктурні маси, злуцнені епітеліоцити з домішками поодиноких лімфоцитодоподібних клітин. В епітелії як фундальних, так і пілоричних залоз відмічали пригнічення утворення слизу. У власному шарі відмічався набряк, периваскулярні крововиливи і нерівномірне кровонаповнення судин. Некротичні зміни охоплювали як поверхневий епітелій, так і елементи власного шару СО з формування дефектів.

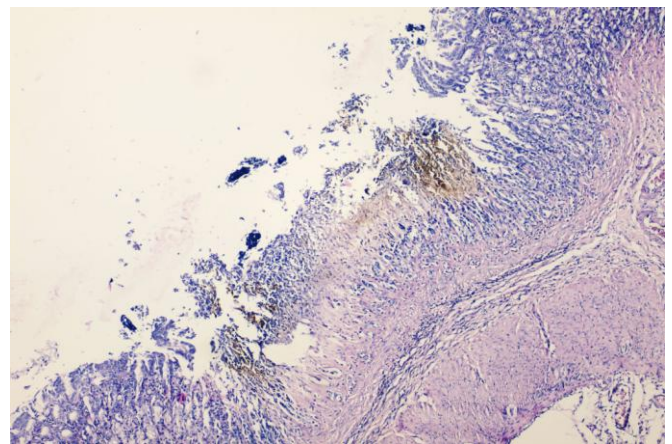


Рисунок 6 – Гостра виразка з підритими краями та скупченням гемосидерину серед клітинного детриту

Примітки: Ібупрофен, 14 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 100

На поверхні СО знаходили фібрин та десквамовані епітеліальні клітини. Гемодинамічні порушення були представлені у вигляді розширення судин мікроциркуляторного русла власної та м'язової пластинки СО з еритроцитарними стазами у просвітах (рис. 7), в окремих як формені елементи, так і плазма були відсутні.

Стінки як венозних, так і артеріальних судин власної пластинки СО були з ознаками набряку, ендотелій місцями з вакуолізацією їх ядер й відторгненням частини клітин в просвіт судин з підвищенням проникності та екстравазатами і плазморагіями. В дні виразки та в прилеглих ділянках судинні стінки були розрихленими, розволоknеними, місцями просочені еозинофільним екссудатом з лейкостазами у просвітах.

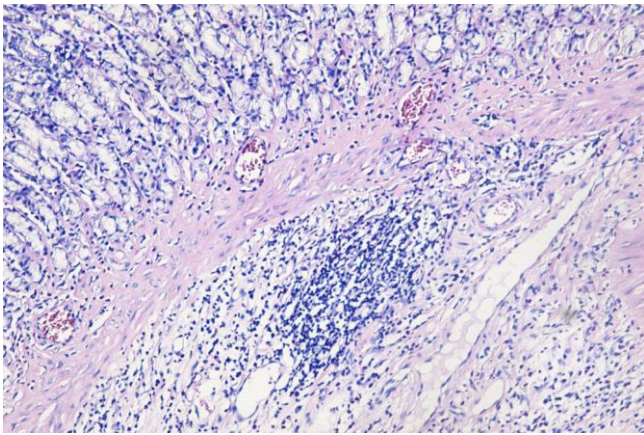


Рисунок 7 – Розширені судини мікроциркуляторного русла власної пластинки СОШ з еритроцитарними стазами, гіпертрофія м'язової пластинки з лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією

Примітки: Ібупрофен, 14 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 200

В оточуючій краї виразок сполучній тканині власної пластинки СО спостерігалися виражений набряк і некробіотичні зміни з порушенням гістоархітекtonіки структур слизового шару: каріорексис, каріопікноз, некробіоз епітеліоцитів залоз і клітин строми.

При світловій мікроскопії морфологічні зміни СОШ носили вогнищевий або дифузний характер, охоплювали поверхневі і глибокі шари. При наявності гострих ерозій спостерігалися гіпертрофія і набряк м'язового шару власне СО та м'язової пластинки. Навколо кровонесних судин м'язової пластинки відмічали запальну інфільтрацію з домішками еозинофілів (рис. 8).

У залозах фундального відділу визначалася велика кількість паріетальних та головних екзокриноцитів з дистрофічними змінами. Поверхневі епітеліоцити в краях дефектів мали кубічну форму, нейтральні глікопротеїни виявлялися в них в незначній кількості, переважно в апікальній частині клітин. Варто зазначити, що зміни структури поверхневого та ямкового епітелію, який був значно сплосченим та характеризувався тенденцією до зниження активності метаболічних процесів у клітинах. Про це свідчили щільна зернистість цитоплазми, порушення полярності, невластива форма клітин, ушкодження контактів між ними.

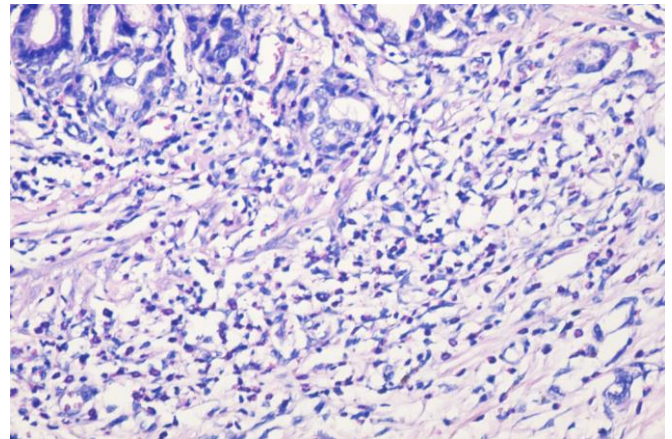


Рисунок 8 – Осередкова лімфо-гістіоцитарна інфільтрація базальних відділів пілоричних залоз з домішками еозинофільних лейкоцитів

Примітки: Ібупрофен, 14 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином, × 400

Ядра клітин були пікнотичними, з низькою щільністю ядерного хроматину, що свідчило про зниження кількості РНК. Найбільше змін зазнавали спеціалізовані клітини залоз. У фундальних залозах на місці головних та паріетальних екзокриноцитів з'являлися клітини типу шийкових мукоцитів, що не здатні виробляти основні інгредієнти шлункового соку, інколи клітини заповнювалися альціан-позитивним слизом. У головних клітинах, що збереглися, з'являлися невластиві їм включення, часткова вакуолізація. В антральному відділі СОШ піддослідних тварин, що отримували ібупрофен шлункові ямки поглиблювалися, перетворювалися в довгі епітеліальні кармани, основи яких доходять до власної м'язової пластинки та сліпо закінчуються. Кінцеві відділи залоз скорочувалися. Кількість паріетальних клітин зменшувалася, останні знаходилися в стані пікнотизації. В частині паріетальних екзокриноцитів цитоплазма ущільнювалася, ставала оксифільною, об'єм клітин зменшувався і вони зморщувалися. В інших клітинах, навпаки, цитоплазма була просвітлена, ставала гідрофільною та погано профарбовувалася. Розмір ядер паріетальних екзокриноцитів на відміну від інших секреторних елементів епітелію шлунка, не змінювався, хоча їх хроматин набував тенденції утворювати великі скупчення. Перегладулярно, переважно в антральному відділі СОШ спостерігалася пошкодження щільних контактів між клітинами, зменшення кількості спеціалізованих клітин тубулярних антраль-

них залоз. Місцями довжина залоз зменшувалася, проте інколи виявляли осередки фовеолярної гіперплазії поверхневого та залозистого епітелію. На всіх рівнях залоз постійно зустрічали незрілі, так звані молоді клітини з ознаками передчасної інволюції. Поряд з цим в групі експериментальних тварин, що отримували ібупрофен частіше ніж в контрольній групі, зустрічалася неоднакова інтенсивність забарвлення головних та парієтальних екзокриноцитів, що, ймовірно, залежало від різного функціонального стану їх секреторних компонентів. В сполучній тканині базальних відділів власної пластинки СОШ переважав набряк та запальна інфільтрація. Під епітелієм була помітна набрякова рідина, що позбавлена фібрину та яка забарвлювалася в блакитний колір при використанні комбінованої ШИК-реакції з альціановим синім, що свідчило про посилену продукцію кислих глікопротеїнів. Кількість кислих сіаломуцинів збільшувалася і в поверхневих епітеліоцитах.

В групі експериментальних тварин, що отримували ібупрофен в комбінації з вінбороном в епітелії шлункових ямок виявляли дистрофічні зміни, ступінь виразності яких найчастіше мав осередковий характер. У незначній частині експериментальних тварин (14,0%) помічено посилення злущення поверхневого епітелію, що призводило до утворення нечисленних мікродефектів, що зазвичай не виходили за власну м'язову пластину. На їхньому дні реєстрували фибриноїдний некроз, під яким виявляли помірний набряк власної пластинки. Під некротичними масами були розташовані збережені структури СО. Головні залози безпосередньо поблизу дефекту частково були ослизненні, але вже на незначній відстані від дефекту вони мали нормальну структуру, клітинні елементи в них добре визначалися, гранули секрету головних екзокриноцитів були ярко помітні при використанні ШИК-реакції.

Набряк сполучної тканини спостерігався і в міжзалозистій стромі. В поодиноких випадках в глибині СО помітні скупчення лімфоцитів, в яких з трудом розпізнавалися контури шлункових залоз в стані некробіозу. Поверхневі епітеліоцити були сплюснені, місцями відсутні. Інтенсивність накопичення ШИК-позитивних гранул в клітинах шийкових відділів залоз була знижена (рис. 9).

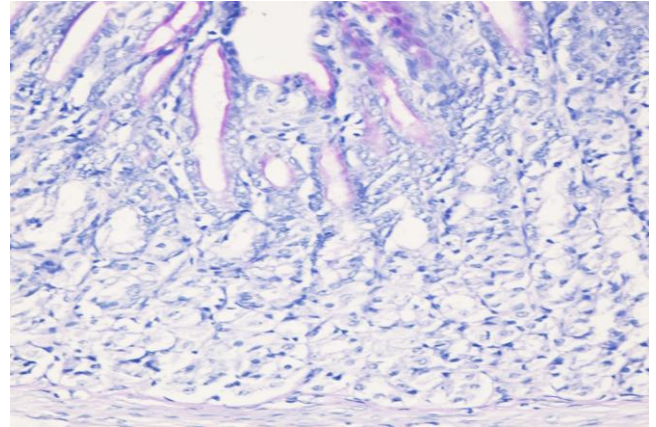


Рисунок 9 – Поверхнева ерозія СОШ з помірною секрецією нейтральних глікопротеїнів (малинового кольору) в цитоплазмі епітеліоцитів

Примітки: Ібупрофен+вінборон, 14 доба.

Комбінована ШИК-реакція – альціановий синій × 200

Залози ставали більш звивистими (переважно в початкових відділах), проміжки між ними збільшувались за рахунок набряку власної пластинки СОШ. В зоні поверхневих ерозій фундального відділу СОШ зменшувалась кількість головних та парієтальних екзокриноцитів, межі між ними ставали нечіткими, цитоплазма здебільшого забарвлювалася базофільно. В підслизовій основі зустрічалися розширені капіляри з еритроцитарним стазами та периваскулярні дрібновогнищеві крововиливи. Поверхневий епітелій місцями був високий циліндричний з ядрами округлої форми, що розташовувалися в базальній частині клітин. При цьому відмічалася трохи більша, ніж в нормі висота ямкового епітелію та збільшення в клітинах товщини зони нейтральних глікопротеїнів (за даними ШИК-реакції). При ШИК-реакції окрім дифузного забарвлення апікальної частини клітин визначалися супра- та субнуклеарні гранули. Частіше високий епітелій зустрічався в дистальних ділянках ямок та на верхівках валиків, ядра при цьому були відтіснені до основи великою кількістю мукоїду. Висота епітелію глибоких відділів ямок була менше ніж в іншому покривно-ямковому епітелію, ШИК-реакція характеризувалася зоною вузької смужки в апікальних відділах клітин. Саме в цих відділах характерною особливістю було гістохімічне виявлення сіаломуцинів у вигляді слабого забарвлення альціановим синім при рН 2,5. У власній пластинці СОШ зустрічалися поодинокі лімфоїдні фолікули,

співвідношення клітинних елементів не відрізнялося від групи контролю. Гемодинамічні порушення були представлені у вигляді розширення судин мікроциркуляторного русла власне СО із спустошенням їх просвітів. У гістологічних препаратах на поверхні СОШ часто зустрічався слиз та злуцений епітелій.

При корекції вінбороном в антральному відділі СОШ були виявлені ознаки, що характеризують процес репаративної регенерації. У просвіті ямок, у глибоких відділах залоз спостерігалось збільшення маси парієтальних екзокриноцитів, деякі з них були з великими ядрами, мали високий ядерно-плазматичний показник, що свідчило про підвищену функціональну активність. Поряд з клітинами, що мали значну кількість слизових гранул, зустрічалися клітини, цитоплазма яких переповнена слизом. Деякі з них втрачали зв'язок з базальною мембраною і злуцувалися у просвіт. Інколи було помітно нерівномірне забарвлення цитоплазми головних та парієтальних клітин суміжних залоз, внаслідок чого одні залози в цілому виглядали темніше, а інші світліше. Ймовірно це залежало від неоднакового функціонального стану секреторних елементів. Фігури мітозу в епітелії СОШ зустрічалися подекуди в ділянці шийки залоз. Проте у 20% щурів, яким був призначений вінборон, мітотичні фігури з'являлися не тільки в області шийки залоз, а й в епітелії ямочок. Головні залози ставали більш короткими, але розташовувалися в більшості полів зору компактно, просвіти їх вузькі, на рівні шийок були виповнені мукоїдним секретом. Будова інших відділів головних та пілоричних залоз в групі тварин, які отримувала ібупрофен в комбінації з вінбороном будь якими особливостями на світлооптичному рівні при забарвленні рутинними методами не відрізнялася. Головні і парієтальні екзокриноцити зберігали свою будову та гістохімічні характеристики. Відмічалось розповсюдження шийкових мукоцитів, які мали апікальну вузьку ШИК-позитивну зону до рівня середньої третини залоз. Слід також відмітити велику товщину шару ШИК-позитивних муцинів в поверхневому епітелії антрального відділу шлунка та заміну в ряді випадків в фундальних залозах головних і парієтальних клітинах тими, що продукують слиз. Пілоричні залози були збільшені в об'ємі, багато з них набули трубчастого характеру, причому довжина трубок у 5-6 разів перевищувала діаметр. Епі-

телій залоз дуже високий, надядерна частини клітин багата на мукоїдний секрет, просвіт залоз місцями розширений. Залози примикали щільно одна до одної, утворюючи товстий шар слизової оболонки. Між великими групами пілоричних залоз зустрічалися тонкі сполучнотканинні прошарки та пучки з гладком'язових волокон.

Отже, в групі ібупрофену без корекції вінбороном виявлено виражене зменшення секреторної активності епітелію. В окремих ділянках, прилеглих до мікроерозій навіть повне зникнення секреції. В таких ділянках гістохімічно визначалися лише залишки слизових речовин (переважно кислих глікопротеїнів). В зонах де секреція була збережена, вміст нейтральних муцинів був невеликий у вигляді дрібних гранул, а також смужок на апікальній поверхні епітеліоцитів. Кислі глікопротеїни складали основну масу слизового секрету у вигляді великих крапель в цитоплазмі клітин, особливо шийкових відділів залоз. В групі вінборону залози в оточуючій ерозію СОШ в своїй більшості зберігали нормальну структуру та гістохімічні властивості. Суттєвої різниці в характері розподілу слизових гранул в цитоплазмі поверхневих епітеліоцитів відмічено не було як в контрольній так і в групі комбінації ібупрофену з вінбороном.

ВИСНОВКИ

1. Використання ібупрофену в дозі 218 мг/кг на тлі змодельованого ад'ювантного артриту призводило до ерозивного-виразкового ураження СОШ – гострих ерозій у 60,0 % та виразок у 43,0 % експериментальних тварин. Встановлено, що утворення поверхневих ерозій супроводжувалось порушення секреції нейтральних муцинів. Основною паморфологічною ознакою гострої виразки СОШ при застосуванні ібупрофену є руйнування базальної мембрани та відсутність зони гнійної ексудації.

2. Комбіноване застосування ібупрофену та вінборону призвело до послаблення ознак гастротоксичності вказаного антифлогістика. На це вказував значно нижчий ступінь важкості ураження слизової оболонки шлунка – виразковий індекс був майже в 10 разів меншим, ніж на тлі монотерапії та становив відповідно 0,10 та 0,97. Приріст маси тіла у щурів з експериментальним ревматоїдним артритом

том на 28 добу експерименту на тлі комбінованого застосування ібупрофену та вінборону вдвічі перевищував аналогічні показники тварин групи монотерапії і становив відповідно 16,3±3,19 % (95 % ДІ: 10,0-22,5 %) відносно 1 дня експерименту.

3. Застосування вінборону на фоні ібупрофену сприяло попередженню некротичного

ураження СОШ у 86,0 % щурів за рахунок підсилення захисних властивостей слизу, що може свідчити про цитопротекторні властивості даного препарату. Крім того вінборон здатен нівелювати порушення моторно-евакуаторної функції шлунка, викликані застосуванням ібупрофену у щурів з ад'ювантним атритом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Akarachkova, E. S., & Zajceva, I. A. (2012). Osnovnye principy terapii NPVP: jeffektivnost', bezopasnost', individual'nyj podhod [Basic principles of therapy of NSAIDs: effectiveness, safety, individual approach]. *Consilium medicum*, 14(2), 116–119 (in Russian)
[Акарачкова, Е. С., & Зайцева, И. А. (2012). Основные принципы терапии НПВП: эффективность, безопасность, индивидуальный подход. *Consilium medicum*, 14(2), 116–119].
2. Avtandilov, G. G. (2007). *Osnovy patologoanatomicheskoy praktiki. Rukovodstvo* [Fundamentals of pathoanatomical practice. Guide] (3d ed.). Moscow: Rossijskaja medicinskaja akademija poslediplomnogo obrazovanija (in Russian)
[Автандилов, Г. Г. (2007). *Основы патологоанатомической практики. Руководство* (3-е изд.). Москва: Российская медицинская академия последипломного образования].
3. Blackler, R. W., Gemici, B., Manko, A., & Wallace, J. L. (2014). NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. *Current Opinion in Pharmacology*, 19, 11–16. doi: [10.1016/j.coph.2014.05.008](https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.05.008)
4. Chekman, I. S., Viktorov, O. P., Horchakova, N. O., Svintsitskiy, A. S., Bukhtiarova, T. A., Nahorna, O. O., Matvieieva, O. V., Yaichenia, V. P., Lohvina, I. O., & Zahorodnyi, M. I. (2011). *Nesteroidni protyzapalni preparaty: efektyvnist, dostupnist i pryiniatnist dlia patsiienta. Farmakodohliad za bezpekoiu zastosuvannia* [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: efficacy, availability and acceptability for the patient. Pharmacodynamics for application safety]. Kyiv: Polihraf plus (in Ukrainian)
[Чекман, І. С., Вікторов, О. П., Горчакова, Н. О., Свінцицький, А. С., Бухтіарова, Т. А., Нагорна, О. О., Матвєєва, О. В., Яйченя, В. П., Логвіна, І. О., & Загородний, М. І. (2011). *Нестероїдні протизапальні препарати: ефективність, доступність і прийнятність для пацієнта. Фармакогляд за безпекою застосування*. Київ: Поліграф плюс].
5. Efimov, A. L., Sigua, B. V., & Filaretova, L. P. (2017). *Ostrye jazvy i jerozii zheludochno-kishechnogo trakta, inducirovannye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami: jetiologija, patogenez, lechebnaja taktika* [Acute ulcer and erosion of the gastrointestinal tract induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: etiology, pathogenesis, treatment tactics]. *Vestnik Rossijskoj Voenno-Medicinskoj Akademii*, 1, 198–204 (in Russian)
[Ефимов, А. Л., Сигуа, Б. В., & Филаретова, Л. П. (2017). Острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: этиология, патогенез, лечебная тактика. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*, 1, 198–204].
6. Freund, J. (1947). Some Aspects of Active Immunization. *Annual Review of Microbiology*, 1(1), 291–308. doi: [10.1146/annurev.mi.01.100147.001451](https://doi.org/10.1146/annurev.mi.01.100147.001451)
7. Golofeevskij, V. Ju., & Shherbak, S. G. (1987). Sochetannaja okraska gistologicheskikh srezov osnovnym korichnevym i prochnym zelenym [The combined color of the histological sections of the main brown and durable green]. *Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii*, 4, 101 (in Russian)
[Голофеевский, В. Ю., & Щербак, С. Г. (1987). Сочетанная окраска гистологических срезов

- основным коричневым и прочным зеленым. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*, 4, 101].
8. Golovanova, E. V. (2017). Zashhita slizistoj obolochki ZhKT ot povrezhdajushhego dejstvija nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov [Protection of gastrointestinal mucosa from the damaging effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Klinicheskaja gerontologija*, 1-2, 47–51 (in Russian)
[Голованова, Е. В. (2017). Защита слизистой оболочки ЖКТ от повреждающего действия нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая геронтология*, 1-2, 47–51].
 9. Habriev, R. U. (Ed.). (2005). *Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv* [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances] (2nd ed.). Moscow: Medicina (in Russian)
[Хабриев, Р. У. (Ред.). (2005). *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* (2-е изд.). Москва: Медицина].
 10. Hladkykh, F. V., & Stepaniuk, N. H. (2016). Doslidzhennia shlunkovoi sekretsii u shchuriv z adjuvantnym artrytom na tli zastosuvannia ibuprofenu ta yoho kombinatsii z vinboronom [The study of the gastric secretion in rats with adjuvant arthritis against the application of ibuprofen and its combination with vinboron]. *Pharmacology and drug toxicology*, 3, 34–40 (in Ukrainian)
[Гладких, Ф. В., & Степанюк, Н. Г. (2016). Дослідження шлункової секреції у щурів з ад'ювантним артритом на тлі застосування ібупрофену та його комбінації з вінбороном. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 3, 34–40].
 11. Hladkykh, F. V., & Stepaniuk, N. H. (2016). Vinboron: pershyi ukrainskyi hastroprotektor – ahonist vaniloidnykh retseptoriv (TRPV1) [Vinboron: first Ukrainian gastroprotector – agonist vanilloid receptor (TRPV1)]. *Pharmacology and drug toxicology*, 4-5, 20–29 (in Ukrainian)
[Гладких, Ф. В., & Степанюк, Н. Г. (2016). Вінборон: перший український гастропротектор – агоніст ванілоїдних рецепторів (TRPV1). *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 4-5, 20–29].
 12. Hladkykh, F. V., & Stepanjuk, N. G. (2014). Suchasni pidkhody do poslablennia ultserohennosti nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv: dosiahnennia, nevyrisheni pytannia ta shliakhy optymizatsii [New approaches to reduce ulcerogenity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: achievements, unsolved issues and ways to optimize]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 2, 82–86 (in Ukrainian)
[Гладких Ф. В., & Степанюк, Н. Г. (2014). Сучасні підходи до послаблення ульцерогенності нестероїдних протизапальних засобів: досягнення, невирішені питання та шляхи оптимізації. *Запорозький медичний журнал*, 2, 82–86].
 13. Hladkykh, F. V., & Stepanjuk, N. G. (2015). Harakteristika terapevtichnogo efektu ibuprofenu ta jogo kombinacii z vinboronom za gematologichnimi pokaznikami na modeli ad'juvantnogo artritru u shchuriv [Description of the therapeutic effect of ibuprofen and its combinations with vinboron according to hematological parameters of adjuvant arthritis in rats]. *L'vivs'kij medichnij chasopis*, 4, 64–70 (in Russian)
[Гладких Ф. В., & Степанюк, Н. Г. (2015). Характеристика терапевтичного ефекту ібупрофену та його комбінації з вінбороном за гематологічними показниками на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Львівський медичний часопис*, 4, 64–70].
 14. Hladkykh, F. V., Stepaniuk, N. H., & Verniherodskiy, S. V. (2016). Izuchenie sostojanija kletchnogo gomeostaza slizistoj obolochki zheludka krysa na modeli revmatoidnogo artritru, lechennogo ibuprofenom i ego kombinaciej s vinboronom [The study of cell homeostasis state of the gastric mucosa of rats on model of rheumatoid arthritis, treatment with ibuprofen and its combination with vinboron]. *Pharmacy & Pharmacology*, 4(3), 68–83. doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-3-68-83 (in Russian)
[Гладких, Ф. В., Степанюк, Н. Г., & Вернигородский, С. В. (2016). Изучение состояния клеточного гомеостаза слизистой оболочки желудка крысы на модели ревматоидного

артрита, леченого ибупрофеном и его комбинацией с винбороном. *Фармація и фармакологія*, 4(3), 68–83. doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-3-68-83].

15. Hladkykh, F. V., Stepaniuk, N. H., Student, V. O., Pohrebennyk, Ya. Ya., & Yurkevych, B. Ye. (2017). *Otsinka efektyvnosti likuvannia eksperymentalnoho revmatoidnoho artrytu ibuprofenom ta yoho kombinatsiieiu z vinboronom za danymy konusno-promenevoi kompiuternoї tomohrafiї ta tsyfrovoy renthenohrafiї zadnikh kintsivok shchuriv* [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]. *Pharmacology and drug toxicology*, 1, 12–24 (in Ukrainian)
[Гладких, Ф. В., Степанюк, Н. Г., Студент, В. О., Погребенник, Я. Я., & Юркевич, Б. Є. (2017). 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. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 1, 12–24].
16. Kadamov, I. M. (2016). *Tsilespryamovanyi syntez rehovyn protyvyrazkovoї diї v riadu 5-zamishchenykh pokhidnykh 3-merkaptо-4-aryl(benzyl-, alil-) -1,2,4- triazolu (4H)* [The purposeful synthesis of antiulcer substances in the series of 3-mercapto-4-aryl (benzyl-, allyl-) -1,2,4-triazole (4H) derivatives] (Doctoral dissertation). Lviv: LNMU imeni Danyla Halytskoho (in Ukrainian)
[Кадамов, І. М. (2016). Цілеспрямований синтез речовин противиразкової дії в ряду 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-арил(бензил-, аліл-) -1,2,4-тріазолу (4H) (Кандидатська дисертація). Львів: ЛНМУ імені Данила Галицького].
17. Karateev, A. E. (2014). *Kolichestvennaja i kachestvennaja ocenka riska oslozhnenij pri ispol'zovanii nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov kak osnova formirovanija rekomendacij po ih kontrolju i profilaktike* [Quantification and qualification of complication risks at use of non-steroid anti-inflammatory drugs as a basis for recommendations on their use and prophylaxis]. *Sovremennaja revmatologija*, 1, 64–72 (in Russian)
[Каратеев, А. Е. (2014). Количественная и качественная оценка риска осложнений при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов как основа формирования рекомендаций по их контролю и профилактике. *Современная ревматология*, 1, 64–72].
18. Karateev, A. E., Nasonov, E. L., Yakhno, N. N., Ivashkin, V. T., Chichasova, N. V., Alekseeva, L. I., ... Abuzarova, G. R. (2015). Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern Rheumatology Journal*, 1, 4–23. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
19. Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., & Filonenko, M. A. (2002). *Naukovo-metodychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy* [Scientific and methodological recommendations for the maintenance of laboratory animals and work with them]. Kyiv: Avitsena (in Ukrainian)
[Кожемякін, Ю. М., Хромов, О. С., & Філоненко, М. А. (2002). Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ: Авіцена].
20. Maev, I. V., Andreev, D. N., & Dicheva, D. T. (2016). *Gastropatii, inducirovannye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami: patogeneticheski obosnovannye podhody k profilaktike i terapii* [Gastropathies, induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: clinical significance, treatment, prevention]. *Farmateka*, 2, 49–54 (in Russian)
[Маев, И. В., Андреев, Д. Н., & Дичева, Д. Т. (2016). Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*, 2, 49–54].
21. Makarova, M. N., Rybakova, A. V., Gushhin, Ja. A., Shed'ko, V. V., Muzhikjan, A. A., & Makarov, V. G. (2016). *Anatomo-fiziologicheskaja harakteristika pishhevaritel'nogo trakta u cheloveka i laboratornykh zivotnykh* [Anatomical and physiological characteristics of digestive tract in

- humans and laboratory animals]. *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii*, 1, 82–104 (in Russian) [Макарова, М. Н., Рыбакова, А. В., Гущин, Я. А., Шедько, В. В., Мужикян, А. А., & Макаров, В. Г. (2016). Анатомо-физиологическая характеристика пищеварительного тракта у человека и лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*, 1, 82–104].
22. Massó González, E. L., Patrignani, P., Tacconelli, S., & Rodríguez, L. A. G. (2010). Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis & Rheumatism*, 62(6), 1592–1601. doi: [10.1002/art.27412](https://doi.org/10.1002/art.27412)
23. Mokhort, M. A., Seredynska, N. M., Kyrychok, L. M., Prytula, T. P., Myslyvets, S. O., Pavliuk, H. V., & Herashchenko, I. V. (2012). Dynamika intehralnykh pokaznykiv zhyttiediiialnosti bilykh shchuriv z eksperymentalnym revmatoidnym artrytom za umov mono- ta kompleksnoho zastosuvannia nesteroidnykh protyzapalnykh likarskykh zasobiv i antahonista kaltsiiu. *Pharmacology and drug toxicology*, 4, 32–39 (in Ukrainian) [Мохорт, М. А., Серединська, Н. М., Киричок, Л. М., Притула, Т. П., Мисливець, С. О., Павлюк, Г. В., & Геращенко, І. В. (2012). Динаміка інтегральних показників життєдіяльності білих щурів з експериментальним ревматоїдним артритом за умов моно- та комплексного застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів і антагоніста кальцію. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 4, 32–39].
24. Nasonov, E. L., & Nasonova, V. A. (Eds.). (2008). *Revmatologija. Nacional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GJeOTAR-Media (in Russian) [Насонов, Е. Л., & Насонова, В. А. (Ред.). (2008). *Ревматология. Национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа].
25. Newbould, B. B. (1963). Chemotherapy of arthritis induced in rats by mycobacterial adjuvant. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 21(1), 127–136. doi: [10.1111/j.1476-5381.1963.tb01508.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1963.tb01508.x)
26. Panchyshyn, Yu. M., & Osiik, I. M. (2014). **Nesteroidni protyzapalni preparaty: vidomi ta novi problemy** [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: known and new problems]. *Racional'naja farmakoterapija*, 4(33), 14–18 (in Ukrainian) [Панчишин, Ю. М., & Осіік, І. М. (2014). Нестероїдні протизапальні препарати: відомі та нові проблеми. *Рациональная фармакотерапия*, 4(33), 14–18].
27. Rainsford, K. D. (2012). *Ibuprofen: Pharmacology, Therapeutics and Side Effects*. Heidelberg: Springer Basel. doi: [10.1007/978-3-0348-0496-7](https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0496-7)
28. Rieznykov, O. H. (2003). Zahalni etychni pryntsyipy eksperymentiv na tvarynakh [General ethical principles of experiments on animals]. *Endokrynolohiia*, 8(1), 142–145 (in Ukrainian) [Резников, О. Г. (2003). Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. *Ендокринологія*, 8(1), 142–145].
29. Rybolovlev, Ju. R., & Rybolovlev, R. S. (1979). Dozirovanie veshhestv dlja mlekopitajushhih po konstantam biologicheskoy aktivnosti [Dosage of substances for mammals according to biological activity constants]. *Doklady AS USSR*, 247(6), 1513–1516 (in Russian) [Рыболовлев, Ю. Р., & Рыболовлев, Р. С. (1979). Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. *Доклады АН СССР*, 247(6), 1513–1516].
30. Sapozhnikov, A. G., & Dorosevich, A. E. (2000). *Gistologicheskaja i mikroskopicheskaja tehnik: Rukovodstvo* [Histological and microscopic technique: Manual]. Smolensk: SAU (in Russian) [Сапожников, А. Г., & Доросевич, А. Е. (2000). *Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство*. Смоленск: САУ].
31. Snekhalatha, U., Anburajan, M., Venkatraman, B., & Menaka, M. (2012). Evaluation of complete Freund's adjuvant-induced arthritis in a Wistar rat model. *Zeitschrift Für Rheumatologie*, 72(4), 375–382. doi: [10.1007/s00393-012-1083-8](https://doi.org/10.1007/s00393-012-1083-8)
32. Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of drugs]. Kyiv: Avitsena (in Ukrainian) [Стефанов, О. В. (Ред.). (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів*. Київ: Авіцена].

33. Stepaniuk, N. H. (2002). *Efektivnist vinboronu pry erazyvno-vyrazkovykh ushkodzhenniakh gastroduodenalnoi zony* [Effectiveness of vinoboron with erosive-ulcerative damage of the gastroduodenal zone] (Doctoral dissertation). Kyiv: VDMU im. M.I. Pyrohova (in Ukrainian)
[Степанюк, Н. Г. (2002). *Ефективність вінборону при ерозивно-виразкових ушкодженнях гастродуоденальної зони* (Кандидатська дисертація). Київ: ВДМУ ім. М.І. Пирогова].
34. Uspenskij, Ju. P., Baryshnikova, N. V., Orlov, O. Ju., & Aleksandrova, Ju. A. (2014). NPVP-associirovannaja patologija zheludochno-kishechnogo trakta: vybor preparata, taktika vedenija pacientov [NSAID-associated pathology of the gastrointestinal tract: drug selection, patient management tactics]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*, 8, 42–47 (in Russian)
[Успенский, Ю. П., Барышникова, Н. В., Орлов, О. Ю., & Александрова, Ю. А. (2014). НПВП-ассоциированная патология желудочно-кишечного тракта: выбор препарата, тактика ведения пациентов. *Справочник поликлинического врача*, 8, 42–47].