

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Суворова Олександра Сергіївна

УДК 615.276: 615.275: 615.015.2: 615.065: 616.72-002.77

ДИСЕРТАЦІЯ

«ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗА КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ З ІМУНОСУПРЕСОРАМИ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09
Біологія за спеціальністю 091 Біологія / Фармакологія – ДУ «Інститут
фармакології та токсикології НАМН України»

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання чужих ідей,
результатів і текстів мають посилання на відповідне джерело

О. С. Суворова

Науковий керівник: Наталія СЕРЕДИНСЬКА, доктор медичних наук

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Суворова О.С. Порівняльна оцінка ефективності нестероїдних протизапальних препаратів за комбінованого застосування з імуносупресорами за експериментального ревматоїдного артриту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія / Фармакологія – ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, 2025.

У дисертаційній роботі викладені матеріали щодо дослідження фармакодинамічної взаємодії імуносупресорів синтетичного та біологічного походження Метотрексату, Лефлуноміду та Енбрелу з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), різними за селективністю до ізоформ циклооксигенази (ЦОГ) Диклофенаком і Целекоксибом на тлі експериментального ревматоїдного артриту, індукованого повним ад'ювантом Фрейнда.

За дотримання норм і правил експериментальних досліджень на тваринах, що викладені у відповідних документах, досліджувалися виживання та маса тіла статевозрілих щурів обох статей, знеболювальна та антиексудативна активності, кардіо- та гастротоксичні ефекти зазначених препаратів як за самостійного застосування, так і за комбінованого застосування кожного імуносупресора з кожним з НПЗП на тлі ад'ювантного артриту.

Антиноцицептивна дія визначалася за порогом больової чутливості з розрахунком протибольової активності кожного з препаратів. Антиексудативна дія досліджувалася за потинабряковим ефектом з реєстрацією об'єму стопи. Стан серцево-судинної системи характеризувався за визначення критеріальних показників її функціонування – рівня артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Гастротоксична дія препаратів визначалася за частотою та інтенсивністю уражень слизової оболонки шлунка з розрахунком індексу

гастропатії. Вплив препаратів на інтенсивність перекисного окиснення ліпідів досліджувався за вмістом ТБК-активних продуктів у сироватці крові та в еритроцитах на тлі ад'ювантного артриту.

За результатами проведених досліджень встановлено, що за ад'ювантного артриту Диклофенак, на відміну від усіх інших препаратів, викликав загибель 31% тварин за самотійного застосування. За комбінованого застосування Диклофенаку з Метотрексом та Диклофенаку з Енбромом зареєстрована загибель 33% та 13% щурів відповідно, тоді як за його комбінованого застосування з Лефлуномідом загибелі тварин не відзначалося. Отриманий результат свідчить, що саме неселективний інгібітор ЦОГ призводив до загибелі тварин. Імуносупресор Енбром сприяв зменшенню кількості загинувших щурів, а Лефлуномід взагалі усував негативний ефект Диклофенаку.

Диклофенак і Целекоксиб призводили до суттєвого зростання приросту маси тіла у щурів з ад'ювантним артритом на 13% і на 16% відповідно відносно значень у нелікованих щурів у період його генералізації, за згасання запального процесу цей показник зростав до 27%. Ні Лефлуномід, ні Метотрексат за самотійного застосування не перешкоджали приросту маси тіла тварин. Енбром не сприяв приросту маси тіла щурів у всі періоди розвитку ад'ювантного артриту. Негативно не впливало на приріст маси тіла комбіноване застосування Метотрексаму і Лефлуноміду з Диклофенаком або з Целекоксибом. За комбінованого застосування Енбразу з кожним з НПЗП спостерігалось зниження цього показника на тлі патології.

Диклофенаку властива суттєва знеболювальна дія, що характеризувалася підвищенням порогу больової чутливості на (24-41)%, а його протибольова активність коливалася від 30% до 63% у різні фази розвитку ад'ювантного артриту. Целекоксиб проявляв знеболювальний ефект лише у гострий період та на початку маніфестації ад'ювантного артриту, про що свідчило зростання порогу больової чутливості у щурів і його протибольова активність – (44-72)%. Однак у період згасання патологічного процесу Целекоксиб призводив до суттєвого зниження порогу больової чутливості на (11-19,6)%. Отримані дані є

доказом необхідності диференційованого підходу до вибору препаратів з групи НПЗП для зменшення ступеня больової реакції у тварин за різних фаз ад'ювантного артриту.

Лефлуномід проявляв знеболювальну дію, свідченням чого було суттєве підвищення порогу больової чутливості та його протибольова активність – (34,4-102)% у білих щурів за різних фаз розвитку ад'ювантного артриту. Протибольова активність Енбрелу та Метотрексату реєструвалася лише у гострий період ад'ювантного артриту і становила (102-192)% та (35-60)% відповідно. У періоди маніфестації та згасання запалення протибольова активність Енбрелу значно знижувалася до (15-18)%. Диклофенак та Целекоксиб потенціювали знеболювальні ефекти Лефлуноміду та Метотрексату, про що свідчило суттєве зростання протибольової активності, що дозволило констатувати доцільність їхнього комбінованого застосування з будь-яким з досліджуваних НПЗП у всі періоди розвитку патологічного процесу. За взаємодії кожного з НПЗП з Енбром відзначався антагонізм щодо знеболення, що унеможлиблює рекомендацію про комбіноване застосування останнього з будь-яким з НПЗП з метою подолання больової реакції на тлі ад'ювантного артриту.

Диклофенак проявляв значну протинабрякову активність ($p \leq 0,05$) у всі фази розвитку ад'ювантного артриту, протинабрякова дія Целекоксибу була значно нижчою за дію Диклофенаку у гострий період та аналогічна за ступенем до активності Диклофенаку в інші фази розвитку ад'ювантного артриту і становила 22%. Лефлуноміду, на відміну від Метотрексату, притаманна висока протинабрякова активність, про що свідчить суттєве зниження об'єму стопи на (23,7-36,7)% у гострий період та період маніфестації запального процесу, а Енбрелу – здатність посилювати набряк кінцівок на (10-18)% у щурів у гострий період та у фазу генералізації ад'ювантного артриту. Метотрексат не впливав на антиексудативну дію Целекоксибу та зменшував протизапальний ефект Диклофенаку, що свідчить про антагоністичні відносини неселективного інгібітора ЦОГ та цитостатика. Диклофенак та Целекоксиб потенціювали

проти набряковий ефект Лефлуноміду і не впливали на антиексудативну дію Енбрелу.

Диклофенак проявляв гіпотензивну активність, знижуючи артеріальний тиск на (7-11)% ($p \leq 0,05$) у періоди генералізації та згасання ад'ювантного артриту, але не нормалізуючи його. Целекоксибу не притаманна антигіпертензивна дія упродовж усіх фаз розвитку ад'ювантного артриту. Лефлуномід та Енбрел за самостійного застосування призводили до суттєвого, аналогічного за ступенем, зниження артеріального тиску на (6-12)% ($p \leq 0,05$) у щурів у період генералізації патологічного процесу. Метотрексат призводив до розвитку гіпертензії у періоди маніфестації та згасання ад'ювантного артриту, про що свідчить зростання артеріального тиску на (18-38)% ($p \leq 0,05$), тоді як у гострий період патологічного процесу проявляв гіпотензивну активність.

Диклофенак усував прогіпертензивний ефект Метотрексату, не впливав на рівень артеріального тиску за комбінованого застосування з Лефлуномідом та призводив до суттєвого ($p \leq 0,05$) підвищення артеріального тиску на (14,6%-23,6)% за комбінованого застосування з Енбрелом у період згасання ад'ювантного артриту. Взаємодія Целекоксибу з Метотрексатом призводила до суттєвого взаємного посилення гіпертензивної активності на (11-30)%. Целекоксиб нейтралізував (усував) гіпотензивну дію Лефлуноміду в періоди генералізації і згасання запального процесу, а комбіноване застосування Целекоксибу з Енбрелом не призводило до суттєвих змін артеріального тиску. Встановлене потенціювання гіпертензивного ефекту за комбінованого застосування Диклофенаку з Енбрелом, Целекоксибу з Метотрексатом та Целекоксибу з Лефлуномідом на тлі ад'ювантного артриту, що свідчить про недоцільність використання зазначених комбінацій з метою нормалізації артеріального тиску.

Диклофенак та Целекоксиб зменшували позитивну хронотропну дію синтетичних імуносупресорів Метотрексату та Лефлуноміду, значно впливали на негативний хронотропний ефект Енбрелу, підвищуючи частоту серцевих скорочень, убезпечуючи від розвитку брадикардії, що відзначалася за

самостійного застосування Енбрелу, що може бути свідченням антагоністичних відносин за вплив на провідну систему серця.

Кардіотоксичні ефекти НПЗП та імуносупресорів за самостійного та комбінованого застосування визначають шляхи вибору препаратів з різних груп для корегування функціонування серцево-судинної системи та обґрунтовують доцільність моніторингу критеріальних показників функціонування серцево-судинної системи на тлі ад'ювантного артриту.

За розвитку ад'ювантного артриту спостерігалось суттєве ураження слизової оболонки шлунка, про що свідчило зростання індексу гастропатії відносно показника в інтактних тварин через розвиток гіперемії, набряку, появу петехій, ерозивних та виразкових змін. НПЗП, різні за селективністю до ЦОГ, та імуносупресори різного походження не усували повною мірою симптоми ураження СОШ. Найбільш уразливими агентами щодо слизової оболонки шлунка на тлі ад'ювантного артриту були Диклофенак (індекс гастропатії коливався від 3,2 до 11), Целекоксиб (індекс гастропатії коливався від 2 до 8,6) та Метотрексат (індекс гастропатії коливався від 2,6 до 6,3) у різні фази ад'ювантного артриту як за самостійного застосування кожного з препаратів так і за комбінованого застосування цитостатика з кожним з НПЗП. Найнижчі індекси гастропатії відзначалися за застосування Лефлуноміду (1,4-5,4) та Енбрелу (1,1-3,2). Найбезпечнішим щодо впливу на слизову оболонку шлунка було комбіноване застосування кожного з НПЗП з Лефлуномідом у всі фази ад'ювантного артриту, та з Енбром – у періоди генералізації та згасання запального процесу, про що свідчило зменшення індексів гастропатії та зниження кількості тварин з різними видами ушкоджень.

На тлі ад'ювантного артриту відзначалися ознаки оксидативного стресу, що характеризувалися зростанням вмісту ТБК-активних продуктів на 140,8% у сироватці крові та еритроцитах у білих щурів. НПЗП не притаманні антиоксидантні властивості у всі, крім гострого, періоди запалення, що визначено за показником вмісту ТБК-активних продуктів в сироватці у білих щурів. Метотрексат та Лефлуномід проявили виразну антиоксидантну

активність у різні терміни розвитку ад'ювантного артриту, про що свідчило зниження вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові у щурів на (12-35)% і на (31,6-34)% відповідно. Застосування усіх досліджуваних лікарських засобів (імуносупресорів і НПЗП) сприяло запобіганню інтенсифікації ПОЛ в еритроцитах щурів з ад'ювантним артритом, свідченням чого було достовірне зменшення вмісту ТБК-активних продуктів починаючи з гострого періоду. Антиоксидантна активність Диклофенаку в еритроцитах становила 49% до періоду генералізації запалення і згодом послаблювалася до 12,7%. Антиоксидантна активність Целекоксибу зростала з 30% у гострий період до майже 73% у період згасання ад'ювантного артриту. Метотрексат, Лефлуномід та Енбрел проявляли антиоксидантну активність, визначену в еритроцитах щурів, що становила (33-68)%, (17-60)% і 57% відповідно, у різні терміни розвитку запального процесу.

Результати дисертаційної роботи дозволили отримати нову інформацію щодо ступенів антиноцицептивної та антиексудативної активностей НПЗП, різних за селективністю до ЦОГ, та імуносупресорів різного походження у порівняльному аспекті за їхнього тривалого самостійного застосування на тлі експериментального ревматоїдного артриту. Експериментально доведена ефективність/неефективність препаратів щодо знеболення та антинабрякової дії за комбінованого застосування кожного із досліджуваних НПЗП з кожним з імуносупресорів. Надано порівняльний аналіз побічної дії Диклофенаку, Целекоксибу, Лефлуноміду, Метотрексату та Енбрелу за самостійного тривалого застосування, а також визначені кардіо- та гастротоксичні ефекти за комбінованого використання НПЗП з імуносупресорами на тлі ад'ювантного артриту.

Результати дисертаційної роботи висвітлені в Інформаційних бюлетенях НАМН України для ознайомлення експериментаторів та клініцистів з позитивними та побічними ефектами досліджуваних препаратів, що можуть проявлятися на тлі ревматичних хвороб, а також впроваджені у науково-

дослідну та навчальну роботу низки кафедр медико-біологічного та фармацевтичного профілів закладів вищої освіти України.

Отримані результати свідчать про ефекти фармако- та токсикодинамічної взаємодії імуносупресорів різного походження та НПЗП, що мають різну компліментарність до циклооксигенази, і є підґрунтям до оптимізованого вибору того чи іншого лікарського засобу із зазначених груп як для самостійного, так і для комбінованого тривалого застосування на тлі експериментального ревматоїдного артрити.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, з них – 6 статей, в т. ч. одна у журналі, що індексується в міжнародній наукометричній базі Web of Science, 1 Патент на винахід, 1 Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, 2 нововведення в Інформаційному бюлетені НАМН України, матеріали 9 тез доповідей.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, імуносупресори, комбіноване застосування, ефективність, кардіотоксичність, гастротоксичність, експериментальний ревматоїдний артрит.

ANNOTATION

Suvorova O.S. Comparative evaluation of the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs used in combination with immunosuppressants in experimental rheumatoid arthritis. – A qualifying scientific work in manuscript form.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of studies 09 Biology, specialty 091 Biology / Pharmacology – SI "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2025.

The dissertation presents materials on the study of the pharmacodynamic interaction of immunosuppressants of synthetic and biological origin Methotrexate, Leflunomide and Enbrel with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), represented by Diclofenac and Celecoxib, which differ in their selectivity for cyclooxygenase (COX) isoforms, against the background of experimental rheumatoid arthritis induced by Freund's complete adjuvant.

In compliance with the norms and rules of experimental studies on animals, which are set forth in the relevant documents, the survival and body weight of sexually mature rats of both sexes, analgesic and anti-exudative activities, cardio- and gastrototoxic effects of these drugs were investigated both for independent use and for the combined use of each immunosuppressant with each of NSAIDs against the background of adjuvant-induced arthritis.

The antinociceptive effect was determined by the threshold of pain sensitivity with the calculation of the analgesic activity of each of the drugs. Anti-exudative action was studied by the anti-edematous effect, assessed by measuring paw volume. The cardiovascular status was evaluated based on key functional indicators, such as blood pressure and heart rate. The gastrotoxic effect of the drugs was determined by the frequency and intensity of lesions of the gastric mucosa with the calculation of the gastropathy index. The effect of drugs on lipid peroxidation intensity was

investigated by the content of TBA-reactive substances in serum and in red blood cells against the background of adjuvant arthritis.

According to the results of the conducted studies, it was established that with adjuvant arthritis, Diclofenac, unlike all other drugs, caused the death of 31% of animals with independent use. With the combined use of Diclofenac with Methotrexate and Diclofenac with Enbrel, the deaths of 33% and 13% of rats were registered, respectively, while with its combined use with Leflunomide, no animal deaths were noted. The obtained result shows that it was the non-selective COX inhibitor that led to the death of animals. The immunosuppressant Enbrel contributed to a reduction in mortality, whereas Leflunomide completely prevented the negative effect of Diclofenac.

Diclofenac and Celecoxib led to a significant increase in body weight in rats with adjuvant arthritis by 13% and by 16%, respectively, relative to untreated rats in the generalization phase of the disease, and reached 27% during the resolution phase of inflammation. Neither Leflunomide nor Methotrexate, when used independently, prevented the increase in body weight of animals. Enbrel did not promote body weight gain in rats at all periods of adjuvant arthritis. Combined use of Methotrexate and Leflunomide with Diclofenac or Celecoxib did not negatively affect body weight gain. With the combined use of Enbrel with each of the NSAIDs, a decrease in this indicator was observed against the background of pathology.

Diclofenac has a significant analgesic effect, characterized by an increase in the threshold of pain sensitivity by (24-41)%, and its analgesic activity ranged from 30% to 63% in different phases of the development of adjuvant arthritis. Celecoxib exhibited analgesic effects only in the acute period and at the beginning of the manifestation of adjuvant arthritis, as evidenced by the increase in the threshold of pain sensitivity in rats and its analgesic activity – (44-72)%. However, during the period of extinction of the pathological process, Celecoxib led to a significant decrease in the threshold of pain sensitivity by (11-19,6)%. The obtained data are evidence of the need for a differentiated approach to the selection of drugs from the

NSAID group to reduce the degree of pain reaction in animals during different phases of adjuvant arthritis.

Leflunomide exhibited analgesic effects, evidenced by a substantial increase in the threshold of pain sensitivity and its analgesic activity – (34,4-102)% in white rats at different phases of adjuvant arthritis development. The analgesic activity of Enbrel and Methotrexate was recorded only in the acute period of adjuvant arthritis and was (102-192)% and (35-60)%, respectively. During periods of manifestation and extinction of inflammation, the analgesic activity of Enbrel decreased significantly to (15-18)%. Diclofenac and Celecoxib potentiated the analgesic effects of Leflunomide and Methotrexate, which was evidenced by a significant increase in analgesic activity, which made it possible to state the expediency of their combined use with any of the studied NSAIDs in all periods of the development of the pathological process. For the interaction of each of the NSAIDs with Enbrel, an antagonism regarding analgesia was noted, which makes it impossible to recommend the combined use of it with any of the NSAIDs in order to overcome the pain reaction against the background of adjuvant arthritis.

Diclofenac exhibited significant anti-edematous activity ($p \leq 0.05$) in all phases of adjuvant arthritis development, the anti-edematous effect of Celecoxib was significantly lower than that of Diclofenac in the acute period and similar in degree to that of Diclofenac in other phases of adjuvant arthritis development and was 22%. Leflunomide, in contrast to Methotrexate, is characterized by high anti-edematous activity, as evidenced by a significant decrease in paw volume by (23,7 – 36,7)% in the acute period and the period of manifestation of the inflammatory process, and Enbrel – the ability to increase swelling of the limbs by (10-18)% in rats in the acute period and in the phase of generalization of adjuvant arthritis. Methotrexate did not affect the anti-exudative effect of Celecoxib and reduced the anti-inflammatory effect of Diclofenac, which indicates an antagonistic relationship between a non-selective COX inhibitor and a cytostatic agent. Diclofenac and Celecoxib potentiated the anti-edematous effect of Leflunomide and did not affect the anti-exudative effect of Enbrel.

Diclofenac exhibited hypotensive activity, lowering arterial blood pressure by (7-11)% ($p \leq 0.05$) during periods of generalization and attenuation of adjuvant arthritis, but not normalizing it. Celecoxib does not have an inherent antihypertensive effect throughout all phases of adjuvant arthritis. Leflunomide and Enbrel, when used independently, led to a significant, similar in degree, decrease in blood pressure by (6-12)% ($p \leq 0.05$) in rats during the generalization of the pathological process. Methotrexate led to the development of hypertension during periods of manifestation and fading of adjuvant arthritis, as evidenced by an increase in arterial blood pressure by (18-38)% ($p \leq 0.05$), while in the acute period of the pathological process it showed hypotensive activity.

Diclofenac eliminated the prohypertensive effect of Methotrexate, had no effect on arterial blood pressure levels in combined use with Leflunomide, and resulted in a substantial ($p \leq 0.05$) increase in arterial blood pressure of (14%-23,6)% when used in combination with Enbrel during the period of attenuation of adjuvant arthritis. Interaction of Celecoxib with Methotrexate led to a significant mutual increase in hypertensive activity by (11-30)%. Celecoxib neutralized (eliminated) the hypotensive effect of Leflunomide during periods of generalization and fading of the inflammatory process, and the combined use of Celecoxib with Enbrel did not lead to significant changes in arterial blood pressure. Potentiation of the hypertensive effect was established with the combined use of Diclofenac with Enbrel, Celecoxib with Methotrexate and Celecoxib with Leflunomide against the background of adjuvant arthritis, which indicates the impracticality of using these combinations in order to normalize arterial blood pressure.

Diclofenac and Celecoxib reduced the positive chronotropic effect of synthetic immunosuppressants Methotrexate and Leflunomide, significantly affected the negative chronotropic effect of Enbrel, increasing the heart rate, protecting against the development of bradycardia, which was noted for the independent use of Enbrel, which may be evidence of antagonistic relations for the effect on the cardiac conduction system.

The cardiotoxic effects of NSAIDs and immunosuppressants, when used independently and in combination, determine options of selecting drugs from different groups to correct the functioning of the cardiovascular system and justify the feasibility of monitoring the criteria for the functioning of the cardiovascular system against the background of adjuvant arthritis.

During the development of adjuvant arthritis, significant damage to the gastric mucosa was observed, which was evidenced by the increase in the gastropathy index relative to the indicator in intact animals due to the development of hyperemia, edema, the appearance of petechiae, erosive and ulcerative changes. NSAIDs, different in selectivity to COX, and immunosuppressants of different origins did not fully eliminate the symptoms of gastric mucosal damage. The most vulnerable agents with respect to gastric mucosa against adjuvant arthritis background were Diclofenac (gastropathy index ranged from 3, 2 to 11), Celecoxib (gastropathy index ranged from 2 to 8, 6) and Methotrexate (gastropathy index fluctuated from 2,6 to 6,3) in different phases of adjuvant arthritis, both with self-administration of each of the drugs and with combined administration of the cytostatic agent with each of the NSAIDs. The lowest gastropathy indices were noted for the use of Leflunomide (1,4-5,4) and Enbrel (1,1-3,2). The safest regarding the effect on the gastric mucosa was the combined use of each of the NSAIDs with Leflunomide in all phases of adjuvant arthritis, and with Enbrel – during periods of generalization and fading of the inflammatory process, as evidenced by a decrease in gastropathy indices and a decrease in the number of animals with different types of injuries.

Against the background of adjuvant arthritis, signs of oxidative stress were noted, characterized by an increase in the content of TBA-reactive substances by 140,8% in blood serum and erythrocytes in white rats. NSAIDs do not have antioxidant properties in all but acute periods of inflammation, which is determined by the content of TBA-reactive substances in serum in white rats. Methotrexate and Leflunomide showed distinct antioxidant activity at different times of adjuvant arthritis development, as evidenced by a decrease in serum TBA-reactive substances in rats by (12-35)% and by (31,6-34)%, respectively. The use of all investigational

drugs (immunosuppressants and NSAIDs) contributed to the prevention of intensification of LPO in erythrocytes of rats with adjuvant arthritis, which was evidenced by a significant decrease in the content of TBA-reactive substances starting from the acute period. The antioxidant activity of Diclofenac in erythrocytes was 49% before the period of generalization of inflammation and subsequently weakened to 12,7%. The antioxidant activity of Celecoxib increased from 30% in the acute period to almost 73% in the period of attenuation of adjuvant arthritis. Methotrexate, Leflunomide and Enbrel exhibited antioxidant activity determined in rat erythrocytes, which was (33-68)%, (17-60)% and 57%, respectively, at different times of the development of the inflammatory process.

The results of the dissertation made it possible to obtain new information on the degrees of antinociceptive and anti-exudative activities of NSAIDs, different in terms of selectivity for COX, and immunosuppressants of various origins in a comparative aspect during their long-term independent use against the background of experimental rheumatoid arthritis. The effectiveness/ineffectiveness of drugs for pain relief and anti-edematous effect with the combined use of each of the investigated NSAIDs with each of the immunosuppressants has been experimentally proven. A comparative analysis of the side effects of Diclofenac, Celecoxib, Leflunomide, Methotrexate and Enbrel under independent long-term use is provided, as well as cardio- and gastrototoxic effects are determined under the combined use of NSAIDs with immunosuppressants against the background of adjuvant arthritis.

The results of the dissertation work are highlighted in the Information Bulletins of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine to acquaint experimentalists and clinicians with the positive and side effects of the studied drugs, which can manifest themselves against the background of rheumatic diseases, as well as implemented in the research and educational work of a number of departments of medical, biological and pharmaceutical specialization of higher education institutions of Ukraine.

The obtained results indicate the effects of pharmaco- and toxicodynamic interaction of immunosuppressants of various origins and NSAIDs, which have

different complementarity to cyclooxygenase, and are the basis for the optimized selection of one or another drug from the specified groups both for independent and combined long-term use against the background of experimental rheumatoid arthritis.

Publications. Based on the materials of the dissertation, 19 scientific works were published, including – 6 articles, including one in the journal indexed in the international citation database Web of Science, 1 Patent for an invention, 1 Information sheet on innovations in the field of health care, 2 on innovations in Information in the newsletter of the National Academy of Sciences of Ukraine, materials 9 abstracts of reports.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressants, combined use, efficacy, cardiotoxicity, gastrotoxicity, experimental rheumatoid arthritis.

Список публікацій здобувача:

1. Серединська Н. М., Мохорт М. А., Киричок Л. М., Хоменко В. С., Бершова Т. А., Суворова О. С. Протибольова активність лефлуноміду за комбінованого застосування з целекоксибом та амлодипіном на тлі експериментального ревматоїдного артриту, асоційованого з артеріальною гіпертензією. Фармакологія та лікарська токсикологія. Pharmacology and drug toxicology. 2018. № 2 (58). С. 49–56. ISSN 2524-2563 (Online), 2227-7943 (Print). doi: 10.33250 <https://pharma-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/issue/view/32> *(Особистий внесок здобувача полягає плануванні та проведенні досліджень щодо знеболювальної дії целекоксибу та лефлуноміду за самотійного та комбінованого застосування, статистичній обробці даних, опрацюванні й аналізі отриманих результатів).*
2. Серединська Н. М., Суворова О. С., Марченко-Толста К. С. Порівняльна оцінка протизапальної активності німесулідру та целекоксибу на фоні експериментального ревматоїдного артриту. Фармакологія та лікарська токсикологія. Pharmacology and Drug Toxicology. 2019. №2 (13), 114–118. ISSN (Online): 2524-2563, ISSN (Print): 2227-7943. doi: 10.33250 <https://pharma-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/issue/view/37> *(Особистий внесок здобувача полягає в проведенні досліджень щодо антиексудативної дії целекоксибу на тлі ад'ювантного артриту, статистичній обробці даних, опрацюванні й аналізі отриманих результатів).*
3. Seredynska N. M., Kornienko V. I., Kibkalo D. V., Suvorova O. S., Marchenko O. M., Ladogubets O. V. Amlodipine modulation of analgesic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis, comorbid with arterial hypertension. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2020. Vol. 11 (4). P. 557–562. ISSN (Print): 2519-8521, ISSN (Online): 2520-2588. doi: 10.33250 <https://doi.org/10.15421/022086> *(Особистий внесок здобувача полягає в проведенні досліджень щодо знеболювальної активності НПЗП на тлі ревматоїдного артриту, статистичній обробці даних, опрацюванні й аналізі отриманих результатів).*

4. Серединська Н. М., Марченко-Толста К. С., Суворова О. С., Бершова Т. А. Спосіб поглибленої оцінки гастро- та ентеротоксичного впливу як побічної дії ліків різних фармакологічних груп. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022. № 3. С. 89–101. ISSN (Print): 1811-2471, ISSN (Online): 2415-8836. [doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13296](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13296) *(Особистий внесок здобувача полягає у розробці бальної оцінки уражень слизової оболонки шлунка, у проведенні досліджень щодо частоти та інтенсивності уражень, статистичній обробці даних, опрацюванні й аналізі отриманих результатів).*

5. Серединська Н. М., Бабенко Л. П., Суворова О. С., Марченко О. М. Вплив нестероїдних протизапальних засобів, різних за селективністю до циклооксигенази, на стан перекисного окиснення ліпідів на тлі системного запалення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2025. №25 (3). С. 198–204. [doi: https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.3.198](https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.3.198) *(Особистий внесок здобувача полягає у моделюванні патологічного стану, у проведенні біохімічних досліджень досліджень, статистичній обробці даних, опрацюванні й аналізі отриманих результатів).*

6. Серединська Н. М., Бабенко Л. П., Суворова О. С., Величко О. М. Невідомі властивості відомих ліків: вплив монтелукасту на процеси перекисного окиснення ліпідів і структурно-динамічні особливості мембран еритроцитів за ад'ювантного артриту. Фармакологія та лікарська токсикологія. Pharmacology and Drug Toxicology. 2025. №19 (2). С. 147–156. <https://doi.org/10.33250/19.02.147> *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні тривалого спостереження за розвитком патологічного процесу і підготовці матеріалу для біохімічних досліджень, а також у проведенні власне біохімічних досліджень, статистичній обробці даних, опрацюванні й аналізі отриманих результатів).*

7. Патент на винахід : Спосіб моделювання експериментального ревматоїдного артриту, коморбідного з онкопроцесом : пат. 152994 Україна : G09B23/28 / Н. М. Серединська, О. О. Хавич, Т. А. Карацуба, О. С. Суворова, К.

С. Марченко-Толста, О. М. Марченко. - № 202202653; заявл. 25.07.2022; опубл. 10.05.2023, Бюл. № 19. – 17 с. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні досліджень з моделювання ревматоїдного артриту та визначення критеріальних ознак патологічного процесу, аналізі отриманих результатів).*

8. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Вплив лефлуноміду на серцево-судинну систему за комбінованого застосування з диклофенаком та амлодипіном на тлі експериментального ревматоїдного артриту, асоційованого з артеріальною гіпертензією» / Н. М. Серединська, В. С. Хоменко, Л. М. Киричок, О. М. Марченко, Т. А. Бершова, О. С. Суворова // Інф. Лист №72-2019. – К. : Укрмедпатентінформ. – 8 с. *(Особистий внесок здобувача полягає в організації та проведенні досліджень з моделювання ревматоїдного артриту, статистичній обробці даних, опрацюванні й аналізі отриманих результатів).*

9. Серединська Н. М., Мохорт М. А., Суворова О. С., Марченко О. М., Бершова Т. А. Протизапальна дія імуносупресорів синтетичного та біологічного походження за застосування на тлі експериментального ревматоїдного артриту, асоційованого з артеріальною гіпертензією // Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2020. – Вип. 49. – С. 168–169. *(Особистий внесок здобувача полягає в організації та проведенні досліджень з моделювання ревматоїдного артриту, статистичній обробці даних, аналізі отриманих результатів).*

10. Серединська Н. М., Хавич О. О., Марченко О. М., Суворова О. С., Бершова Т. А., Хоменко В. С. Онкогенний потенціал інгібітора рецепторів CystLT1 5-ліпоксигенази Монтелукасту на тлі ад'ювантного артриту, коморбідного з онкопатологією // Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2025. – Вип. 59. – С. 152–153. *(Особистий внесок здобувача полягає в організації та проведенні досліджень з моделювання ревматоїдного артриту, коморбідного з онкопатологією, аналізі отриманих результатів).*

11. Серединська Н. М., Суворова О. С., Марченко-Толста К. С., Марченко О. М. Порівняльна оцінка знеболювальної дії Енбрелу і Целекоксибу на тлі ревматоїдного артриту, коморбідного з артеріальною гіпертензією. Матеріали International scientific and practical conference, September 25–26, 2020, Lublin, Republic of Poland. P. 153–156.

12. Серединська Н. М., Хоменко В.С., Бершова Т. А., Суворова О. С. Стан серцево-судинної системи в щурів за комбінованого застосування НПЗП з антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду на тлі ад'ювантного артриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією. Матеріали V Національного з'їзду фармакологів України, 18–20 жовтня 2017 р., м. Запоріжжя. С. 115.

13. Серединська Н. М., Корнієнко В. І., Суворова О. С., Бабенко Л. П. Антиоксидантна та протизапальна дія нейротропних засобів на тлі експериментального больового синдрому. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні проблеми медицини та фармації», 12–13 березня 2020 р., м. Харків. С. 501–502.

14. Серединська Н. М., Марченко О. М., Хоменко В. С., Суворова О. С. Модуляція Енбрелом гіпотензивної активності амлодипіну у щурів на тлі ревматоїдного артриту, асоційованого з артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю з дня народження проф. О.О. Столярчука, 15–16 жовтня 2020 р., м. Вінниця. С. 40–42.

15. Суворова О. С., Марченко О. М. Порівняльна оцінка протинабрякової дії целекоксибу та лефлуноміду на тлі експериментального ревматоїдного артриту, коморбідного з артеріальною гіпертензією. Матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, 20 листопада 2020 р., м. Запоріжжя. С. 227–228.

16. Суворова О. С. Протизапальна активність лефлуноміду на тлі саркоми S-45. Матеріали V науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної

патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації», 18 травня 2023 р., м. Харків, Україна. С. 293–294.

17. Суворова О. С. Протибольова та протинабрякова активність метотрексату на тлі онкопатології (саркома s-45). Матеріали VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція», 16 листопада 2023 р., м. Харків. С. 458-459.

18. Серединська Н. М., Суворова О. С. Знеболювальна активність лефлуноміду на тлі експериментального ревматоїдного артрити поєднаного з онкопатологією. Матеріали VII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція», 14 листопада 2024 р., м. Харків. С. 308–309.

19. Серединська Н. М., Суворова О. С., Бершова Т. А. Протизапальна дія лефлуноміду за комбінованого застосування з целекоксибом на тлі ад'ювантного артрити поєднаного з онкопатологією у щурів. Тези доповідей IV науково-практичної конференції з міжнародною участю, 18 листопада 2021 р., м. Харків. С. 246–247.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	21
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	24
ВСТУП	25
1 Проблеми та перспективи фармакологічної корекції ревматоїдного артриту (огляд літератури).....	34
1.1 Патогенетичні та симптоматичні основи фармакологічної регуляції ревматоїдного артриту.....	35
1.2. Обґрунтування вибору лікарських засобів для дослідження з метою фармакологічної корекції експериментального ревматоїдного артриту.....	51
2 Матеріал та методи дослідження.....	56
2.1 Загальноетичні підходи до проведення досліджень з лабораторними тваринами.....	56
2.2 Формування груп тварин, моделювання патологічного стану...	56
2.3 Методи реєстрації знеболювальної та протизапальної активності препаратів.....	59
2.4 Методи реєстрації функціонування серцево-судинної системи....	60
2.5 Методика дослідження стану слизової оболонки шлунка.....	61
2.6 Методи дослідження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів.....	62
2.7 Методи дослідження активності трансаміназ.....	63
2.8 Статистична обробка результатів дослідження.....	63
3 Вплив НПЗП та імуносупресорів на виживання та масу тіла щурів за застосування на моделі ревматоїдного артриту.....	64
3.1 Виживання тварин за комбінованого застосування Диклофенаку та Целекоксибу з Лефлуномідом, Метотрексатом та Енбрелом на тлі ад'ювантного артриту.....	64
3.2 Маса тварин за застосування НПЗП та імуносупресорів на тлі	66

	ад'ювантного артриту.....	
4	Знеболювальна та антиексудативна активність імуносупресорів та НПЗП за комбінованого застосування на фоні ад'ювантного артриту...	70
4.1	Знеболювальна дія Лефлуноміду, Метотрексату та Енбрелу за самотійного і комбінованого застосування з Диклофенаком і з Целекоксибом на тлі експериментального ревматоїдного артриту.....	71
4.2	Антиексудативна активність Лефлуноміду, Метотрексату та Енбрелу за самотійного і комбінованого застосування з Диклофенаком і з Целекоксибом на тлі експериментального ревматоїдного артриту.....	76
5	Дослідження впливу на серцево-судинну систему щурів імуносупресорів та НПЗП за комбінованого застосування на фоні ад'ювантного артриту.....	81
5.1	Динаміка артеріального тиску за самотійного і комбінованого застосування Лефлуноміду, Метотрексату та Енбрелу з Диклофенаком і з Целекоксибом на тлі експериментального ревматоїдного артриту.....	81
5.2	Динаміка частоти серцевих скорочень за самотійного і комбінованого застосування Лефлуноміду, Метотрексату та Енбрелу з Диклофенаком і з Целекоксибом на тлі експериментального ревматоїдного артриту.....	86
6	Гастротропний вплив імуносупресорів та НПЗП на тлі ад'ювантного артриту у щурів.....	90
7	Деякі аспекти можливих механізмів дії НПЗП та імуносупресорів на тлі ад'ювантного артриту.....	99
7.1	Інтенсивність ПОЛ у білих щурів на тлі АА за самотійного застосування імуносупресорів та нестероїдних протизапальних препаратів.....	101
7.2	Активність маркерних ферментів запального процесу за самотійного застосування імуносупресорів та нестероїдних	105

протизапальних препаратів на тлі ад'ювантного артриту.....	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	108
ВИСНОВКИ.....	127
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	131
ДОДАТКИ.....	157

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АА – ад’ювантний артрит;
АФ – повний Адьювант Фрейнда;
АТ – артеріальний тиск, мм рт.ст.;
АЕА – антиексудативна активність;
АОА – антиоксидантна активність;
ГІБП – генно-інженерні біологічні препарати;
ДК – Диклофенак;
ЕНБ – Енбрел;
ІГ – індекс гастропатичності;
ЛФ – Лефлуномід;
МТ – Метотрексат;
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати;
ПБА – протибольова активність;
ПБЧ – поріг больової чутливості;
РА – ревматоїдний артрит;
СОШ – слизова оболонка шлунка;
ФНП- α – фактор некрозу пухлин альфа;
ЦК – Целекоксиб;
ЦОГ-1 – циклооксигеназа-1;
ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2;
ЧСС – частота серцевих скорочень, удар/ хв;
ШКТ – шлунково-кишечний тракт.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Поширеність процесів ревматичного характеру, проблеми лікування больового та запального синдромів, тяжкість перебігу, зокрема, ревматоїдного артриту, недостатня ефективність засобів фармакологічної корекції і ризик розвитку побічної дії ліків зумовили проведення досліджень для встановлення ефективності та безпечності препаратів різних фармакотерапевтичних груп з метою безпосередньої регуляції як патогенетичних ланок ревматоїдного артриту, так і усунення симптомів захворювання.

Патогенетичні аспекти та клінічні прояви ревматоїдного артриту як аутоімунного запального захворювання обґрунтовують патогенетичні та симптоматичні основи фармакотерапії і зумовлюють доцільність застосування препаратів відповідних фармакотерапевтичних груп [1 - 5]. З метою впливу на патогенетичні ланки ревматоїдного артриту застосування, зокрема, імуносупресорів синтетичного і біологічного походження є виправданим. Для подолання симптомів цього захворювання (болю, запалення) необхідне застосування протизапальних препаратів. Тому сучасні підходи до фармакологічної корекції РА базуються на використанні базисних препаратів, зокрема, імуносупресорів різного походження, та протизапальних, серед яких – нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Однак, достеменно не з'ясовані питання щодо ефективності та безпечності за комбінованого застосування імуносупресорів різного походження з НПЗП, різними за селективністю до циклооксигенази [6, 7].

Актуальність питань щодо власної специфічної фармакологічної ефективності і кардіо- та гастробезпечності імуносупресорів синтетичного і біологічного походження і НПЗП, щодо можливих змін терапевтичної ефективності відносно антиноцицептивної, протизапальної активності та токсичного впливу на серцево-судинну і травну системи за комбінованого застосування на тлі ревматоїдного артриту обґрунтовує пріоритетність та

необхідність проведення експериментальних досліджень, результати вивчення котрих дозволять обґрунтувати оптимізований вибір препаратів із зазначених груп для підвищення якості та безпечності фармакологічної корекції патологічного процесу.

Тому науковий інтерес у теоретичному та практичному сенсі мають дослідження з визначення у порівняльному аспекті особливостей фармакодинамічної взаємодії синтетичних препаратів (Лефлуноміду, що створений був спеціально для лікування ревматоїдного артриту, та Метотрексату, що широко застосовується для терапії цього захворювання і є препаратом «першої лінії») і біологічних (інгібітора ФНП- α Енбрелу, як одного з найефективніших агентів впливу на важливу ланку патогенезу ревматоїдного артриту) з НПЗП, різними за селективністю до ЦОГ (неселективним інгібітором ЦОГ Диклофенаком та високо селективним інгібітором ЦОГ-2 Целекоксибом), а також дослідження їхнього профілю кардіо- та гастробезпечності, як клас-специфічної побічної дії. Не з'ясовані питання щодо збереження/втрати специфічної фармакологічної активності НПЗП з різною селективністю до ЦОГ за умов комбінованого застосування з імуносупресорами. Достатньо не вивчені механізми реалізації специфічної фармакологічної активності та побічної дії НПЗП та імуносупресорів на тлі ревматоїдного артриту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертація виконана за темами і планами декількох науково-дослідних робіт, що були затверджені Національною академією медичних наук України та проведені у відділі фармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», співвиконавцем котрих була дисертантка Суворова О. С.: «Ефективність, кардіо- і гатроінтестинальна безпечність імунодепресантів та антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду за умов комбінованого застосування на моделі ревматоїдного артриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією» (номер державної реєстрації 0117U006446, АМН 07.17), «Фармакологічна взаємодія імунодепресантів, нестероїдних протизапальних засобів і антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду за умов комбінованого

застосування на моделях коморбідних станів, що супроводжуються запаленням» (номер державної реєстрації 0120U000415, АМН 12.20), «Медико-біологічні аспекти ефективності і безпечності та механізми дії нестероїдних протизапальних препаратів на моделях коморбідних станів» (номер державної реєстрації : тема завершується у 2025 р., АМН 08.23).

Мета та завдання дослідження.

Метою дисертаційного дослідження було порівняльне вивчення ефективності та кардіо- і гастробезпечності імуносупресорів синтетичного і біологічного походження за комбінованого застосування з нестероїдними протизапальними препаратами, різними за селективністю до циклооксигенази, для оптимізації фармакологічної корекції на тлі експериментального ревматоїдного артриту.

Для досягнення мети були поставлені завдання:

1. Вивчити знеболювальну активність імуносупресорів різного походження та НПЗП за самостійного та комбінованого застосування на тлі експериментального ревматоїдного артриту за показником порогу больової чутливості у щурів.
2. Вивчити антиексудативну активність імуносупресорів різного походження та НПЗП за самостійного та комбінованого застосування на тлі експериментального ревматоїдного артриту за показником об'єму стопи у щурів.
3. Дослідити кардіотоксичну дію імуносупресорів та НПЗП на моделі ревматоїдного артриту за критеріальними показниками функціонування серцево-судинної системи.
4. Визначити гастротоксичну дію імуносупресорів та НПЗП на моделі ревматоїдного артриту за впливом на стан слизової оболонки шлунка.
5. Дослідити механізми дії НПЗП з імуносупресорами за показниками інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів та активність маркерних ферментів запального процесу за застосування

імуносупресорів та НПЗП на фоні експериментального ревматоїдного артрити.

Об'єкт дослідження : фармакологічна корекція експериментального ревматоїдного артрити.

Предмет дослідження : ефективність щодо знеболення та запалення, кардіо- та гастробезпечність нестероїдних протизапальних препаратів, різних за селективністю до циклооксигенази за самотійного та комбінованого застосування з імуносупресорами синтетичного і біологічного походження на тлі експериментального ревматоїдного артрити.

Методи дослідження. Застосовані загальнонаукові методи, а саме бібліосемантичний аналіз за використання світових наукових баз Scopus, PubMed, WebofScience, GoogleScholar, метод систематизації та узагальнення даних світової літератури, метод порівняльного аналізу та методи математичної статистики.

Для дослідження специфічної фармакологічної активності використані методи визначення знеболювальної (за тестом «tail flick» на анальгезиметрі UgoBasile (Італія)) та антиексудативної (за зміною об'єму стопи у тварин на приладі плетизмометр Ugo Basil (Італія)) дії. Дослідження кардіотоксичності відбувалося за реєстрації електроманометричним методом критеріальних показників функціонування серцево-судинної системи – артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Вивчення гастротоксичності препаратів проводилося за макро- та мікроскопічного (за допомогою бінокулярної лупи) дослідження слизової оболонки шлунка після евтаназії тварин (за шийної дислокації під ефірним наркозом) та preparatoції шлунка. Для вивчення інтенсивності перекисного окиснення ліпідів та активності маркерних ферментів запалення застосовані біохімічні методи дослідження вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові та еритроцитах і активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази в сироватці крові.

Наукова новизна отриманих результатів окреслюється інноваційними результатами щодо знеболювальної, протизапальної, кардіо- та гастротоксичної

дії імуносупресорів синтетичного і біологічного походження за самотійного та комбінованого застосування з НПЗП, різними за селективністю до ізоформ циклооксигенази, та їхнього впливу на інтегральні показники життєдіяльності тварин за експериментального ревматоїдного (ад'ювантного) артриту.

Встановлено, що Целекоксиб, Лефлуномід, Метотрексат та Енбрел за умов самотійного застосування не викликають загибелі тварин на тлі ад'ювантного артриту. За комбінованої терапії зазначених імуносупресорів з Целекоксибом не відзначалося загибелі щурів, а комбіноване застосування Метотрексату і Енбрелу з Диклофенаком призводить до загибелі щурів, що може бути свідченням токсичної дії саме ДК. Таке припущення базується на факті загибелі тварин з ад'ювантним артритом за застосування лише Диклофенаку.

Диклофенак і Целекоксиб, незалежно від селективності до різних ізоформ циклооксигенази, за самотійного застосування призводили до зростання приросту маси тіла у щурів з ад'ювантним артритом, Лефлуномід та Метотрексат не перешкоджали приросту маси тіла тварин. Енбрелу притаманна властивість перешкоджати приросту маси тіла щурів як за самотійного, так і за комбінованого застосування з НПЗП.

Встановлені різні ступені антиноцицептивної та антиексудативної дії НПЗП, різних за селективністю до ЦОГ, та імуносупресорів різного походження на тлі експериментального ревматоїдного артриту. Вперше показано, що застосування Целекоксибу для знеболення виправдане лише у гострий період, а Диклофенаку – упродовж усіх періодів ад'ювантного артриту, що обґрунтовує принцип диференційованого вибору препаратів з групи НПЗП у різні фази патології для зменшення, зокрема, термінів застосування препаратів та дозового навантаження кожного з них.

Інноваційний результат свідчить, що Диклофенак і Целекоксиб потенціюють знеболювальну дію Лефлуноміду та Метотрексату, причому комбіноване застосування Целекоксибу з Метотрексатом призводить до сумачії знеболювального ефекту кожного із цих препаратів, що дозволяє констатувати доцільність комбінованого застосування цих імуносупресорів з НПЗП на тлі

ад'ювантного артриту. Вперше засвідчений факт високої протибольової активності Енбрелу упродовж гострого періоду запалення, однак за комбінованого його застосування з кожним із НПЗП відзначається антагоністичні відносини щодо знеболення.

Вперше встановлений факт щодо рівнозначності рівнів антиексудативної активності Диклофенаку і Целекоксибу у періоди генералізації та згасання запального процесу.

Вперше встановлені аспекти кардіотоксичної дії імуносупресорів різного походження за самотійного та комбінованого їхнього застосування з НПЗП, різними за селективністю до циклооксигенази, на тлі експериментального ревматоїдного артриту. Встановлено, що взаємодія Диклофенаку з Енбрелом, Целекоксибу з Метотрексатом та Целекоксибу з Лефлуномідом призводить до потенціювання гіпертензивного ефекту кожного з препаратів. За комбінованого застосування Целекоксибу з імуносупресорами різного походження на провідну систему серця відзначається антагонізм. Особливої обережності потребує застосування Метотрексату, що викликає тахікардію. Найбільш небезпечними з огляду на можливість порушення частоти серцевих скорочень за самотійного застосування на тлі ад'ювантного артриту є імуносупресори різного походження, тоді як НПЗП є відносно безпечними. Отриманий результат обґрунтовує необхідність моніторингу стану серцево-судинної системи на тлі ад'ювантного артриту за застосування імуносупресорів та НПЗП.

Новітні результати отримані за вивчення гастротоксичності НПЗП та імуносупресорів на тлі експериментального РА, що свідчать про зростання частоти набряку слизової оболонки шлунка за застосування Диклофенаку, що, як і Целекоксиб та Метотрексат були найбільш уразливими щодо оболонки шлунка як за самотійного застосування кожного з препаратів, так і за комбінованого застосування цитостатика з кожним з НПЗП. Найбільш безпечним щодо впливу на слизову оболонку шлунка було комбіноване застосування НПЗП з Лефлуномідом та Енбрелом.

Інноваційність результатів щодо дослідження гастротоксичності НПЗП та імносупресорів на тлі ад'ювантного артриту полягає у тому, що визначені частота та інтенсивність різних видів уражень слизової оболонки шлунка за патологічного процесу та за самотійного і комбінованого застосування препаратів, встановлені найбільш раціональні комбінації препаратів різних груп з метою гастропротекторного ефекту, висловлені пропозиції, що є експериментально-теоретичним обґрунтуванням доцільності проведення клінічних випробувань для підтвердження/спростування експериментальних результатів роботи, а також окреслені перспективні напрями доклінічних досліджень фармакодинамічної взаємодії імносупресорів та НПЗП на тлі експериментальних патологічних станів запального генезу.

Вперше досліджено, що Диклофенак та Целекоксиб проявляють антиоксидантні властивості за показником вмісту ТБК-активних продуктів в сироватці крові у білих щурів лише у гострий період, а Метотрексат та Лефлуномід у різні фази запального процесу. Диклофенаку властива прооксидантна дія за генералізації та згасання ад'ювантного артриту. Вперше встановлений результат щодо антиоксидантної активності НПЗП за впливом на вміст ТБК-активних продуктів в мембранах еритроцитів, що свідчить, що НПЗП та імносупресори запобігають інтенсифікації ПОЛ упродовж усіх фаз розвитку ад'ювантного артриту.

Наукова новизна дисертаційного дослідження підтверджена нововведеннями, що висвітлені в Інформаційних бюлетенях Національної академії наук України, в Інформаційних бюлетенях у Додатку до «Журналу Національної академії медичних наук України», і впровадженням результатів в науковий процес кафедр закладів вищої освіти України (Додатки).

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів. Порівняльний аналіз знеболювальної дії Диклофенаку та Целекоксибу обґрунтував вибір відповідного препарату в різні фази запального процесу та дозволив висловити рекомендацію щодо зменшення ризику розвитку побічної дії Диклофенаку за скорочення курсу його застосування, використовуючи для

знеболення, принаймні, у гострий період ревматоїдного артриту високо селективний інгібітор ЦОГ-2. Окреслений можливий шлях до підвищення знеболювальної активності Метотрексату і Лефлуноміду за їхнього комбінованого застосування з НПЗП через потенціювання цього ефекту в усі періоди ад'ювантного артриту. Обґрунтований результат щодо доцільності комбінованого застосування Лефлуноміду з Диклофенаком або з Целекоксибом з метою досягнення протизапального ефекту, що має теоретичне та практичне значення для фармакологів-експериментаторів та для клініцистів.

Отримані результати дозволяють здійснити оптимізований вибір препаратів з різних груп для самостійного та комбінованого застосування на тлі експериментального ревматоїдного артриту для покращення профілю безпечності за зниження кардіотоксичного та гастротоксичного впливу.

Теоретичне значення мають також результати дослідження деяких аспектів механізму дії НПЗП та імуносупресорів щодо антиоксидантного захисту та стабілізації клітинних мембран.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Спільно з науковим керівником були сформовані мета, задачі дисертаційної роботи та розроблені методичні підходи проведення експериментальних досліджень. Здобувачкою здійснено інформаційно-патентний пошук за темою дисертації, проаналізовано та узагальнено доступні дані сучасних літературних джерел з досліджуваної проблеми, проведено планування експерименту. Дисертантка особисто виконала ряд експериментальних досліджень, та їх порівняння з даними сучасних публікацій за тематикою дисертаційної роботи, самостійно проводила статистичну обробку, систематизацію отриманих результатів та оформлення дисертаційної роботи. Усі розділи дисертації написані власноруч. У наукових роботах, опублікованих у співавторстві з керівником та науковцями, спільно з якими були проведені дослідження, дисертанткою наведені результати власних експериментальних досліджень, взято участь в аналізі та узагальненні отриманих даних та написанні статей.

Апробація матеріалів дисертації.

Основні положення та результати дисертації були представлені на міжнародних та національних наукових конференціях, зокрема: International scientific and practical conference; V національний з'їзд фармакологів України; IV Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні проблеми медицини та фармації»; науково-практична конференція з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю з дня народження проф. О.О. Столярчука; XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю; IV науково-практична конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»; V науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»; VI науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»; VII науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»;

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 19 наукових праць, зокрема у журналах, що входять до фахових видань України 6 статей, в т. ч. 1 стаття у журналі, що індексується в міжнародній наукометричній базі Web of Science, 1 патент на винахід, 1 Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, 2 нововведення в Інформаційному бюлетені НАМН України, 9 тез доповідей публікацій у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 161 сторінках, у тому числі основний текст дисертації складає 156 сторінок друкованого тексту і складається зі вступу, 7 розділів, висновків, списку використаних джерел (204 найменувань, серед яких 177 видань латиницею) та додатків. Робота містить 4 рисунки та 13 таблиць.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне запальне захворювання, характерними ознаками якого є ураження периферичних синовіальних суглобів та периартикулярних тканин, що супроводжується аутоімунними розладами. Етіологія РА невідома. Вважають, що це – мультифакторне захворювання, і важливу роль у його виникненні має генетична складова [3, 6, 8].

Найголовнішим соціально-економічним наслідком РА є втрата працездатності та високий рівень інвалідизації. Вже на ранній стадії розвитку хвороби може виникати непрацездатність. Вона стає позиттєвою проблемою у 27% хворих на РА протягом перших 3 років після маніфестації хвороби, а через (8-11) років виникає близько у 85 % пацієнтів [4].

За РА розвиваються спочатку місцеві, а згодом – генералізовані запальні та больові реакції, що утримуються та посилюються за хронізації патології. Характерною для РА є наявність хронічного запалення. Власне РА проявляється виразною запальною реакцією суглобів, больовим синдромом, зниженням рухової активності та ін., що є обґрунтуванням для призначення препаратів зазначеної фармакотерапевтичної групи, а саме: їх ефективність щодо усунення болю та запалення, що зумовлена здатністю пригнічувати активність циклооксигенази (ключового ферменту перетворення арахідонової кислоти в простагландини) [9, 10].

Первинне хронічне запалення призводить до проліферації клітин синовіальної рідини, ангіогенезу, агресивного («псевдопухлинного») розростання сполучної тканини, що, своєю чергою, викликає деструкцію нормальних тканин і виникнення деформацій [3, 11]. За сучасними уявленнями РА є загальним запальним процесом, що характеризується потужним цитокіновим стресом. Саме цитокіни є індукторами запалення, що

розпочинається з підвищення рівнів білків гострої фази запального процесу [2, 12, 13].

Хронічне запалення зумовлене активацією та проліферацією імуннокомпетентних клітин (макрофагів, Т- та В-лімфоцитів) з виділенням клітинних медіаторів – цитокінів. Понад 100 цитокінів та хемокинів залучені до патогенезу РА. За останні роки сформоване уявлення про ключову роль в патогенезі РА двох цитокінів: фактору некроза пухлини альфа (ФНП- α) та інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) [14, 15]. Саме ці цитокіни сприяють персистенції запального процесу в синовіальній оболонці, деструкції хряща і кісткової тканини за рахунок прямого впливу на фібробласти, хондроцити та остеокласти. У процесі ініціації імунної реакції беруть участь також механізми антигенонезалежної активації (ко-стимуляція) Т-клітин за участю молекул CD28, CD80, CD86. Нині накопичені результати, що свідчать про фундаментальну роль В-лімфоцитів в регуляції Т-клітинної імунної відповіді, по-суті – в патогенезі РА. Фактично, РА є аутоімунним захворюванням, що призводить з часом до деструкції суглобового хряща та кістки, а також до системних запальних процесів. Клінічна картина РА від початку захворювання характеризується вираженим больовим синдромом та запальним процесом у суглобах [6, 16, 17]. За будь-якого запалення, в тому числі за РА, відзначається індукція циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), що супроводжується підвищенням синтезу простагландинів. Саме патогенетичні аспекти та клінічні прояви РА обґрунтовують патогенетичні та симптоматичні основи фармакотерапії і зумовлюють доцільність застосування препаратів відповідних фармакотерапевтичних груп [4, 18].

1.1 Патогенетичні та симптоматичні основи фармакологічної регуляції ревматоїдного артрити

Численні дослідження ефективності та безпечності лікарських засобів, що застосовуються для лікування РА, проводяться вченими різних країн світу.

Насамперед, це зумовлено поширеністю процесів запального та ревматичного характеру, проблемою лікування больового та запального синдромів, тяжкістю перебігу РА, недостатньою ефективністю існуючих засобів фармакотерапії та, безумовно, ризиком розвитку побічної дії за застосування ліків різних фармакологічних груп.

Складність фармакотерапії за РА зумовлена тим, що захворювання характеризується не лише ураженням периферичних синовіальних суглобів та периартикулярних тканин, а й широтою та тяжкістю ураження інших органів та систем. Залучення до патологічних змін різних органів та систем за РА зумовлює важкість вибору ефективних та безпечних ліків з різних фармакологічних груп. Тому проблеми фармакологічної корекції РА полягають у з'ясуванні питань щодо ефективності та безпечності як самостійного застосування окремих ліків, так і комбінованого використання препаратів з різних груп з метою безпосередньої регуляції як патогенетичних ланок РА, так і регуляції симптомів захворювання.

Проблеми фармакологічної корекції РА зумовлені недостатньою ефективністю та безпечністю засобів терапії і складністю їхнього вибору через недостатні знання сучасної медицини щодо етіологічних факторів та патогенетичних механізмів розвитку захворювання [3]. У світі здійснюється пошук новітніх засобів патогенетичної терапії РА [10, 15].

За останні десятиріччя відбувся суттєвий прогрес у фармакотерапії РА, що пов'язано з упровадженням у клінічну практику селективних інгібіторів ЦОГ-2 наприкінці минулого сторіччя та з розробкою і впровадженням генно-інженерних (біологічних) препаратів [2, 12, 13].

Сучасні підходи до фармакологічної корекції РА характеризуються використанням базисних препаратів (їх називають хворобомодифікуючими, серед яких – препарати золота, цитостатики, антибактеріальні препарати, сульфаніламід, препарати біологічного походження), та протизапальних, серед яких – НПЗП та глюкокортикоїди [4, 18].

Базисні препарати – групи лікарських засобів, що сприяють розвитку повільного терапевтичного ефекту, пригнічуючи клінічні, біохімічні та імунологічні прояви патологічного процесу. Вони належать до різних класів хімічних сполук: амінохінолінові препарати, препарати золота, D-пеніциламін, сульфаніламід, цитостатичні та біологічні імуносупресанти. Здебільшого, вони є препаратами патогенетичної терапії. За використання цих засобів уповільнюються темпи деструкції/дегенерації суглобів, а також зберігаються ознаки ремісії протягом декількох місяців після відміни препарату.

На ранніх стадіях захворювання призначають амінохінолінові препарати або проводять кризотерапію. У разі прогресування захворювання (або неефективності та побічної дії зазначених засобів) може бути використано D-пеніциламін, сульфаніламід, сульфасалазин і салазопіридазин.

Найширше застосування за РА демонстрували впродовж декількох десятиріч цитостатики. Основним базисним препаратом, з якого найчастіше починають лікування РА, є Метотрексат (МТ) [19, 20]. До сьогодення МТ залишається «золотим стандартом» базисної терапії за РА. Він є антиметаболітом групи структурних аналогів фолієвої кислоти. МТ пригнічує синтез і репарацію ДНК, клітинний мітоз, впливає на синтез РНК та білка, спричинює цитостатичну та імунодепресивну дію. Результати мета-аналізів свідчать про зниження (до 70%) кардіоваскулярної смертності на тлі РА саме за застосування МТ [21, 22].

За результатами системних мета-аналізів та оглядів літератури МТ здатен знижувати ризик усіх кардіоваскулярних катастроф, включаючи інфаркт міокарда [23, 24]. Найбільш важливі ефекти МТ, в т. ч. системні протизапальні, здатність уповільнювати розвиток атеросклерозу у пацієнтів із запальними імуноопосередкованими захворюваннями, такими як РА та псоріатичний артрит, пов'язані зі зниженням серцево-судинного ризику, що обґрунтовує погляд на МТ як терапевтичний агент для зниження серцево-судинних ризиків та смертності [24, 25, 26]. Не були відмічені статистично значимі зміни систолічного і діастолічного тиску у пацієнтів з РА за застосування МТ,

порівняно з такими, що реєструвалися за застосування інших хворобомодифікуючих препаратів [1].

Водночас, існує інша думка щодо зниження серцево-судинного ризику за введення МТ пацієнтам з РА, що свідчить про відсутність такого впливу препарату. Визначено, що МТ за застосування у низьких дозах у пацієнтів з атеросклерозом не знижує рівень прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та С-реактивного білка. Тому вважають, що МТ не призводить до меншої кількості серцево-судинних катастроф, ніж плацебо [26 - 29].

Отже, виразні побічні ефекти, непереносимість, недостатня ефективність цитостатиків, а також результати вивчення нових механізмів розвитку ревматичних процесів дали поштовх для створення та впровадження у медичну практику спеціально розробленого для лікування, власне, РА препарату Лефлуномід (ЛФ) – синтетичного імуносупресора, [30 - 33], і нового класу препаратів – генно-інженерних імуносупресорів – препаратів біологічного походження (ГІБП) [34, 35], що призвели до прогресу в лікуванні РА.

Імуносупресор синтетичного походження ЛФ проявляє протизапальну та імуномодулювальну активність [30, 36]. За призначення ЛФ клінічний ефект розвивається через 4 тижні і зберігається до 5 років. Механізм дії ЛФ пов'язаний зі здатністю інгібувати остеокласт-опосередковану кісткову резорбцію і взаємодію Т-лімфоцитів з антигенпрезентуючими клітинами на ранніх стадіях імунної відповіді. З певною періодичністю з'являється узагальнена інформація щодо ефективності та безпечності застосування ЛФ, де уточнюється, в т. ч., здатність препарату впливати на функціонування різних органів та систем на тлі РА [30, 32].

Донедавна не було зафіксовано жодного випадку розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи за застосування створеного ЛФ [37, 38]. Однак, з'явилося перше повідомлення про ішемічні напади у пацієнта з РА, що викликані саме цим препаратом [39, 40].

Синтетичні імуносупресори, що модифікують перебіг хвороби, є традиційними засобами терапії РА. Однак є частка пацієнтів, особливо зі

встановленим РА, в яких базисні препарати синтетичного походження можуть лише частково контролювати перебіг захворювання. Крім того, нерідко фіксуються випадки побічної дії, непередбачуваних реакцій та/або непереносимості імуносупресорів синтетичного походження. Тому для комбінованої терапії або у вигляді монотерапії нині застосовують ГІБП – імуносупресори генно-інженерного (біологічного) походження, що були нещодавно (кінець 90-х років 20-го та початок 21-го сторіччя) впроваджені у клінічну практику [2, 12, 13]. Вони створені на основі моноклональних антитіл, що застосовуються для лікування онкологічних, аутоімунних, алергічних та інших захворювань, причому царина їхнього клінічного застосування постійно розширюється. Їхнє застосування виправдане, першочергово, сучасними уявленнями щодо механізму розвитку РА [41, 42]. Згідно науковим надбанням сьогодення, в основі патогенезу РА лежать дефекти Т- та В-клітинних імунних реакцій, що призводять до гіперпродукції прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин α – ФНП- α , інтерлейкінів – ІЛ-6, ІЛ-1, ІЛ-17, ІЛ-12, ІЛ-23 та ін.) і широкого спектру «патогенних» органоспецифічних аутоантитіл (ревматоїдні фактори, антитіла до цитрулінірованих білків та ін.), що індукують запалення і деструкцію суглобів та інших тканин організму людини [15, 43, 44]. Основною властивістю цих препаратів і механізмом дії генно-інженерних імуносупресорів є спрямоване блокування ключових ланок запалення за допомогою антитіл або розчинних рецепторів цитокінів, а також інших біологічно активних речовин [45, 46]. Моноклональні антитіла є вельми ефективними, водночас, лікування ними дуже вартісне. Найчастіше вони застосовуються для лікування хронічних захворювань, що потребують постійного (або досить тривалого) застосування.

Для лікування власне РА протягом останніх 20 років спеціально розроблені вже десятки інноваційних ГІБП – моноклональних антитіл (мАТ) і рекомбінантних білків, що пригнічують активність найважливіших прозапальних цитокінів та патологічну активацію Т- і В-лімфоцитів. Застосування ГІБП дозволило суттєво покращити прогноз у пацієнтів з РА і

розширити уявлення про патогенетичні механізми, що лежать в основі прогресування захворювання [15, 47 - 49].

Фундаментальне значення в патогенезі РА відіграє ФНП- α – плеїотропний цитокін, що володіє протизапальною та імуномодельною активністю [6, 50 - 52]. Тому серед широкого спектру ГІБП, що застосовуються для лікування РА, інгібітори ФНП- α займають особливе місце.

Інгібітори ФНП- α , що були першими впровадженими в практику імуносупресорами біологічного походження, докорінним чином змінили терапевтичний підхід для РА та інших ревматичних (спонділоартрити, псоріатичний артрит) та аутоімунних і неревматичних (хвороба Крона, виразковий коліт, онкопатологія тощо) захворювань. Лікування інгібіторами ФНП- α є ефективним через вплив на різні ланки патогенезу РА. [53 - 55]. Вони пригнічують синтез медіаторів запалення у гостру фазу, уповільнюють деструкцію кісткової та хрящової тканини, ангіогенез, інгібують трафік (надходження) лейкоцитів у зону запалення, відновлюють імунний гомеостаз, що опосередкований нормалізацією функції Т-клітин [56].

Базуючись на знаннях щодо патогенезу РА, що свідчать про те, що дане захворювання є аутоімунним процесом і супроводжується зростанням рівня запальних цитокінів, що беруть участь у розвитку РА, особлива увага науковців була зосереджена на функціональній ролі ФНП- α , підвищення рівня якого визначалося, не лише за РА, а й за інших хронічних запальних процесів. ФНП- α розглядається як основний цитокін, який визначає розвиток синовіального запалення та остеобласт-опосередкованої кісткової деструкції за артритів. Тому саме ФНП- α є однією з основних фармакологічних мішеней для антицитокінової терапії РА та інших запальних захворювань суглобів. Аналітичні результати численних світових наукових досліджень ролі ФНП- α стали підґрунтям для розробки та впровадження в практику терапії, зокрема, ревматичних захворювань інгібіторів ФНП- α , що блокують біологічну активність власне цитокіна як за умов його циркуляції на тлі запалення, так і на клітинному рівні. Клінічний досвід застосування інгібіторів ФНП- α на тлі РА

засвідчує зменшення клінічних проявів хвороби, покращення якості життя, уповільнення темпу розвитку рентгенологічних ознак деструктивних змін у суглобах [15, 57].

І сьогодні інгібітори ФНП- α позиціонуються серед ГБП як препарати «першої лінії». Це, по-суті, початок таргетної терапії для РА, спрямованої на контроль прогресування захворювання. Однак, їхня побічна дія та взаємодія з препаратами інших фармакотерапевтичних груп вивчені недостатньо [20, 33, 52].

Клінічний досвід застосування цих препаратів засвідчив їхню ефективність у хворих на РА як перших біологічних препаратів, що застосовувалися з МТ у ранній період розвитку РА, про що свідчили такі показники, як уповільнення прогресування захворювання та зростання кількості пацієнтів з ремісією, ніж за умов монотерапії МТ.

Вельми ефективним та таким, що найчастіше застосовуються нині в клінічній практиці виявився інгібітор ФНП- α – Етанерцепт (торгова назва Енбрел; Enbrel; ЕНБ). Етанерцепт – химерний білок рецептора фактора некрозу пухлин людський та р75Fc, отриманий за технологією рекомбінантної ДНК із використанням клітин ссавців (клітин яєчника китайського хом'яка) як системи експресії. Препарат регулює активність ФНП- α за РА, в т.ч. – ювенільного, псоріатичного артрити, псоріазу, анкілозуючого спондиліту [42, 48, 49]. Показаннями до застосування ЕНБ є РА як у комбінації з МТ (активний РА від помірного до важкого ступеня в дорослих у випадках, коли відповідь на базові протиревматичні препарати, включаючи МТ, є недостатньою), так і за монотерапії у разі непереносимості МТ або у випадках, коли тривале лікування МТ є недоцільним. ЕНБ показаний для лікування важкого активного і прогресуючого РА у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію МТ.

Наявні відомості про певну небезпечність за застосування ЕНБ, що може проявлятися ураженням серцево-судинної і травної систем, зокрема. Тому отримання фундаментальних результатів щодо активності ЕНБ, здатності впливати на функціонування серцево-судинної та травної систем має велике

значення для розробки нових підходів для лікування ревматичної патології, в основу яких закладена ідея зниження вмісту та активності ФНП- α . Тобто, як за лікування власне РА, так і за лікування серцево-судинних захворювань патогенетично обґрунтованим вважається застосування препаратів, здатних знижувати активність ФНП- α [53, 58, 59].

Водночас не завжди реєструється адекватна відповідь пацієнтів з РА на застосування ГБП і не завжди їхнє використання є безпечним [59, 60]. Сучасний етап оптимізації терапії РА характеризується спрямуваннями науковців щодо дослідження побічної дії препаратів цього класу на тлі РА як за самостійного їхнього застосування, так і за комбінованого використання з препаратами інших груп, чого потребує, як зазначалося вище, це захворювання [6, 21, 33]. На жаль, у 30% хворих на РА за застосування базисних препаратів групи імуномодуляторів (цитостатиків, ГБП) не досягається належного ефекту і можуть виникати побічні ефекти [60].

Таким чином, численні ліки, що відносяться до хворобомодифікуючих засобів, що впливають на перебіг РА та можуть забезпечити тривалу ремісію, мають побічні ефекти, а майже в (30-40) % випадків виникає необхідність відмінити лікування базисними препаратами через низку побічних реакцій. Таким хворим, як правило, призначають НПЗП, що відносяться до переліку найбільш важливих симптоматичних засобів, особливо за ревматичних захворювань, і є препаратами «першої лінії».

Клінічні прояви РА спонукають до необхідності застосування ліків інших груп, зокрема, НПЗП тому, що вони здатні зменшувати больовий і запальний синдроми [61 - 63]. Така ситуація передбачає необхідність дослідження не лише рівня ефективності препаратів, що може змінюватися за взаємодії ліків різних фармакотерапевтичних груп, а і профілю безпечності за комбінованого їхнього застосування.

Застосування НПЗП потребує знань про їх механізм дії, про можливі небажані явища та шляхи їх фармакологічної корекції. Особливого значення набувають питання кардіобезпечності та гастробезпечності НПЗП за

застосування на тлі РА [64 - 66]. Проблема кардіотоксичності НПЗП не вирішена до сьогодні не лише через недостатню інформацію щодо механізму розвитку цього явища, а й через те, що НПЗП, різні за хімічною будовою та селективністю до ЦОГ, спричиняють різні за ступенем прояву кардіотропні ефекти [67 - 69]. За даними світових досліджень постулюється, що одним з пояснень різних ризиків кардіотоксичності різних класів НПЗП є ЦОГ-селективність [67]. Наприклад, кардіоваскулярний ризик ДК еквівалентний такому за лікування селективним інгібіторами ЦОГ-2, а Напроксен, очевидно, негативно не впливає на серцево-судинну систему. Вельми неоднозначні ефекти спричиняють різні НПЗП, навіть однакові за ступенем селективності до ЦОГ. Відома інформація, що Аспірин у дозі понад 325 мг/добу, Диклофенак (ДК), Індометацин, Кетопрофен, Ібупрофен, Напроксен, Піроксикам, Мелоксикам, Кеторолак, Еторикоксиб викликають різні небажані реакції з боку серцево-судинної системи. Еторикоксиб та ДК підвищують ризик кардіоваскулярної смерті, а в Напроксену – найнижчий кардіоваскулярний ризик, однак він збільшує, як і ДК, ризик розвитку інсульту. Саме за останнім перевищує інші препарати Ібупрофен. Водночас, існує думка, що не лише ЦОГ-селективність відіграє певну роль у розвитку кардіотоксичності НПЗП. Не менш важливе значення мають порушення у системі згортання крові [65, 68 - 70].

Вельми суттєвим може бути вплив НПЗП на артеріальний тиск (АТ). Важливо, що у пацієнтів з РА без ускладнень у функціонуванні серцево-судинної системи може розвиватися дестабілізація АТ, а у пацієнтів, в яких реєструвалася раніше артеріальна гіпертензія, може відбуватися значне погіршення стану через більш виражений ступінь гіпертензії. Масштабні дослідження, проведені на початку нинішнього сторіччя, надали результати, що Ібупрофен, ДК, Піроксикам, Індометацин, на відміну від високоселективних інгібіторів ЦОГ-2, підвищують АТ. Ризик розвитку інфаркту міокарда підвищений у хворих, які отримують як селективні, так і неселективні НПЗП [71 - 73]. Німесулід демонструє частоту інфаркту міокарда, близьку до інших

НПЗП, але поступається Целекоксиб (ЦК) [73]. Водночас, чіткі дані щодо кардіоваскулярної безпечності Німесулід, що базуються на результатах контрольованих клінічних досліджень, у світі відсутні [71]. Особливої обережності потребує призначення НПЗП за наявності захворювань серцево-судинної системи та ШКТ. Щодо коксибів, то виявлено, що ЦК є не більш небезпечним, ніж неселективні НПЗП [74, 75]. Водночас, Еторикоксиб негативно впливав на АТ. Для Еторикоксиба і ДК середнє підвищення систолічного/діастолічного тиску складало 3,4-3,6/1,0-1,5 і 0,9-1,9/0,0-0,5 мм рт. ст. відповідно. Терапія переривалася через розвиток або дестабілізацію АГ у (2,2-2,5) % хворих, які отримували Еторикоксиб, і у (0,7-1,6) % хворих, які отримували Диклофенак [76, 77]. Натомість визначено, що ЦК впливає на АТ меншою мірою, ніж Напроксен, що був, як зазначалося вище, віднесений до НПЗП з найменшим кардіоваскулярним ризиком [78].

Використання НПЗП базувалося на проблемі кардіоваскулярної безпечності НПЗП у хворих на ревматичні захворювання. За даними численних досліджень було встановлено, що препарати цієї групи можуть викликати небажані реакції з боку серцево-судинної системи, в т. ч., підвищуючи ризик розвитку небезпечних тромботичних ускладнень, некоронарогенної смерті [66, 79, 80]. Знання, що накопичуються за клінічного застосування та експериментального вивчення НПЗП, нерідко змінюють переконання учених світу щодо тривалості застосування, дозового навантаження, патогенетичного та симптоматичного аспектів їхньої дії, патологічних процесів. Нині вважають, що за неефективності повільно діючих препаратів (хондропротектори), парацетамола та інших методів терапії ревматичних хвороб призначення НПЗП повинно відбуватися не короткими курсами, а з перервами або постійно (тривалими циклами). Вважають, що таке положення обґрунтовано, власне, роллю НПЗП, що чітко визначена у публікації [81]. Якщо до 2016 р. рекомендувалося використання НПЗП найкоротшими курсами у мінімальних дозах, а в якості знеболювального засобу використання парацетамолу (як більш безпечного), то за даними клінічних рекомендацій, що базуються на сучасних

аналітичних висновках, розроблених групою провідних міжнародних експертів ECSEO (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*, Європейське товариство клінічних і економічних аспектів остеопорозу та остеоартриту), змінена думка щодо призначення НПЗП. Визнання суттєвої ролі НПЗП за лікування ревматичних захворювань зумовлено їхньою ефективністю щодо значного зниження активності запальних процесів. Вважають, що усунення запалення та болю може сприяти зниженню частоти кардіоваскулярних ускладнень. Таким чином, є думка, що коли переваги від призначення НПЗП перевищують ризик розвитку ускладнень у функціонуванні серцево-судинної системи, тривале застосування НПЗП на тлі ревматичних нозологій є необхідним.

Вище зазначена інформація зумовлює необхідність дослідження окремих НПЗП різних класів на тлі РА, що супроводжується запаленням і болем, за комбінованого застосування з імуносупресантами, а також доводить необхідність тривалого, постійного моніторингу критеріальних показників функціонування серцево-судинної системи (АТ, частоти серцевих скорочень – ЧСС). Значимість окреслених питань зростає з урахуванням факту щодо ризику серцево-судинних катастроф на тлі РА [82].

Імуносупресори різного походження також можуть негативно впливати на серцево-судинну систему. Зокрема, ЛФ, МТ та ЕНБ у різних пацієнтів можуть викликати кардіотоксичні ефекти [21, 52, 59, 83, 87].

До сьогоднішнього дня МТ залишається «золотим стандартом» базисної терапії за РА. Він є антиметаболітом групи структурних аналогів фолієвої кислоти. МТ пригнічує синтез і репарацію ДНК, клітинний мітоз, впливає на синтез РНК та білка, спричинює цитостатичну та імунодепресивну дію. Питанням кардіобезпечності, наприклад, МТ присвячені численні дослідження. Є інформація, що малі дози МТ, що застосовуються за РА, не лише не підвищують ризик небажаних серцево-судинних реакцій, а, навпаки, сприяють зменшенню кардіоваскулярних ускладнень за запального ураження суглобів [29, 84].

У численних випадках комбінована терапія МТ (низькі дози порівняно до тих, що застосовуються за онкопатології) з іншими хворобомодифікуючими засобами більш ефективна, ніж монотерапія МТ [85, 86]. Водночас, монотерапія МТ не поступається за ефективністю монотерапії ЛФ та інгібіторами ФНП- α [87, 88].

Якщо МТ як антиметаболітний засіб, у високих дозах проявляє цитотоксичний ефект за рахунок зниження синтезу ДНК шляхом пригнічення ферменту дигідрофолатредуктази, таким чином спричинюючи антипроліферативну дію, то реалізація впливу малих доз МТ, що застосовуються за лікування РА, реалізується іншими механізмами. Зокрема, це вплив глютамінованих похідних МТ на аденозинові рецептори (активація рецепторів) на поверхні клітин, що призводить до виділення аденозину. Відомо, що аденозину притаманні протизапальні властивості. Аденозин-залежним ефектом МТ є пригнічення проліферації ендотеліальних клітин, росту синовіальних фібробластів, прилипання лейкоцитів до ендотелію та їх транспорту (міграції) в зону запалення. Тому науковці вважають, що МТ у низьких дозах є не стільки імуномодуючим засобом з антипроліферативною дією, скільки протизапальним, механізм дії якого зумовлений стимуляцією вивільнення аденозину в зоні запалення [84].

Результати зведеного аналізу даних свідчать про зниження (до 70%) кардіоваскулярної смертності на тлі РА саме за застосування МТ [84]. За результатами системних мета-аналізів та оглядів літератури інгібітори МТ та ФНП- α , на відміну від НПЗП та глюкокортикостероїдів, здатні знижувати ризик усіх кардіоваскулярних катастроф, включаючи інфаркт міокарда [25, 89, 90].

Слід зауважити, що інші синтетичні препарати, що застосовуються для лікування РА, з протизапальними властивостями, зокрема, ЛФ та сульфасалазин, не продемонстрували аналогічного до МТ впливу на серцево-судинну систему та на смертність у пацієнтів з РА [91]. Загалом, найбільш важливі ефекти МТ, в т. ч. системні протизапальні, здатність уповільнювати розвиток атеросклерозу в пацієнтів із запальними імуноопосередкованими

захворюваннями, такими як РА та псоріатичний артрит, пов'язані зі зниженням серцево-судинного ризику, що обґрунтовує погляд на МТ як на терапевтичний агент для зниження серцево-судинних ризиків та смертності [24, 25, 28, 82].

Раніше зазначалося, що не зафіксовано підвищення кардіоваскулярних подій за окремого застосування препаратів, що, як і МТ, рекомендовані для лікування РА – гідроксихлорохін, сульфасалазин, ЛФ [92]. Не були відмічені статистично значимі зміни систолічного і діастолічного тиску в пацієнтів з РА за застосування МТ, порівняно з такими, що реєструвалися у разі застосування інших хворобомодифікуючих препаратів [93, 95, 96]. За застосування МТ слід зважати на те, що йому властива побічна дія, зокрема, негативний вплив на печінку, кров, легені, нирки, слизові оболонки та шкіру, а також можливість обтяження інфекційних захворювань [92]. Крім описаних вище побічних ефектів МТ щодо впливу на серцево-судинну систему, зареєстровані інші, а саме: випіт в порожнину перикарда, тампонада перикарда, перикардит. Зазначені побічні ефекти можуть обмежувати застосування МТ, в т. ч. на тлі РА.

Тим більш актуальним постає питання щодо кардіобезпечності застосування МТ у дозах, що рекомендовані для лікування РА, у комбінованій терапії з НПЗП, що також володіють протизапальною дією і застосовуються, як і МТ, на тлі РА. Крім того, препаратам цього класу, як зазначалося вище, теж притаманна кардіотоксична дія, що може відзначатися за тривалості застосування, від наявності у хворого на РА захворювань серцево-судинної системи, а може характеризуватися, наприклад, дестабілізацією АТ або ішемічними нападами у пацієнтів з РА, не обтяжених патологією серця та судин.

Не повною мірою висвітлені в літературі питання щодо кардіотоксичності та інших видів негативної дії ЛФ, а також його ефективності за різних патологічних станів [38, 96, 97]. Зазначається, що ЛФ може викликати суттєві зміни у функціонування серцево-судинної системи за РА, що характеризуються ішемією, порушенням ритму тощо [30, 39, 52, 85].

Наступною та однією з найактуальніших проблем щодо профілю безпечності НПЗП та імуносупресорів різного походження є проблема гастроінтестинальної безпечності за їхнього застосування на тлі численних патологічних станів, в т. ч. – на тлі ревматичних хвороб. Надзвичайно високий ризик ускладнень у функціонуванні ШКТ може відбуватися у пацієнтів на тлі РА, які мають захворювання травної системи [99 - 101].

Тому аспектам гастроінтестинальної безпечності як імуносупресорів, так і НПЗП, що засосовуються за РА, потрібно приділяти особливу увагу [63, 102].

Відомі суттєві негативні впливи НПЗП на травну систему (частота проявів сягає 53,4%) [103 - 106]. Достеменно наукова інформація, накопичена упродовж років застосування цих препаратів та вивчення їхнього механізму дії, свідчить, що пригнічення ЦОГ-1 призводить до зниження концентрації простагландинів ПГЕ₂ та ПГІ₂, необхідних для нормального функціонування ШКТ, що забезпечується відповідним кровообігом у слизовій оболонці шлунка, репаративними процесами, стабілізацією і збільшенням товщини слизового бар'єру, який захищає шлунок і кишечник від дії агресивних факторів, пригніченням секреції соляної кислоти у шлунку, стимуляцією росткових чинників епітелію слизової оболонки шлунка, стимуляцією секреції бікарбонатів шляхом активації натрієвого насоса слизової оболонки шлунка, що сприяє нейтралізації іонів водню і попереджає їх зворотну дифузію [63, 105, 107]. Поява побічних ефектів НПЗП з боку ШКТ, власне, і зумовлена пригніченням активності структурної (конституційної) ізоформи циклооксигенази – ЦОГ-1 [106, 109].

Відомо, що факторами ризику для НПЗП-асоційованих гастропатій є похилий вік (старше 65 років), виразковий анамнез, супутній прийом препаратів, що впливають на згортання крові [69, 101, 103, 104]. Клінічними проявами гастропатій за застосування НПЗП є диспепсії, відчуття тяжкості та печії у шлунку, нудота, поява різного ступеня ерозій, виразок, аж до шлунково-кишечних кровотеч та перфорації. Ризик такої патології зростає майже в 4 рази

за регулярного (тривалого) застосування НПЗП. Ризик небажаних реакцій з боку ШКТ значно знижується за застосування селективних інгібіторів ЦОГ.

Вважалося, що серед органів та систем, що уражуються АФ, ШКТ не належить до найбільш вразливих [110, 111]. Однак згодом з'явилися підтвердження про наявність за дії цього патогенного агента серйозних порушень морфологічної структури та функціональної активності [112].

З огляду на те, що впровадження ГІБП для лікування РА відбулося відносно нещодавно, зрозуміло, що специфічних досліджень щодо з'ясування можливості комбінованого використання імуносупресорів, зокрема, з НПЗП, різними за селективністю до циклооксигенази, фактично, не проводилося на засадах доказової медицини з урахуванням даних доклінічних досліджень. Водночас, літературні джерела містять інформацію щодо кардіотропної дії ГІБП як за самотійного, так і за комбінованого застосування з препаратами, що рекомендовані для терапії РА [83, 97, 113, 114]. Достатніх відомостей щодо кардіотоксичної дії ГІБП за комбінованого застосування з НПЗП немає, що породжує необхідність проведення експериментальних досліджень з метою вивчення, зокрема, фармакодинамічної взаємодії імуносупресорів, що рекомендуються для лікування ревматичних хвороб, з НПЗП, різних за селективністю до ЦОГ, що проявляють специфічну активність відносно РА.

Отже, аналізуючи дані літератури щодо патогенезу РА, способів його фармакологічної корекції, спроб застосовувати препарати різних фармакотерапевтичних груп, приходимо до наступних міркувань. Стратегічним напрямом лікування РА є використання імуносупресорів різного походження, що можуть застосовуватися як самотійно, так і в комплексі з препаратами інших груп. Часто у пацієнтів, які лікуються імуносупресорами, не зникає больовий та запальний синдроми. Саме ці обставини обґрунтовують необхідність застосування НПЗП, зокрема.

Достеменно не визначений вплив біологічних і синтетичних імуносупресорів та НПЗП на серцево-судинну та травну системи на тлі РА [60, 115 - 117]. Ці аспекти зумовлюють складність вибору імуносупресорів та НПЗП

як для самотійного застосування препарату кожної з груп, так і для комбінованого використання. Знання, що накопичуються за клінічного застосування та експериментального вивчення НПЗП, нерідко змінюють переконання учених світу щодо тривалості застосування, дозового навантаження, патогенетичного та симптоматичного аспектів їхньої дії, патологічних процесів. Тому питання щодо можливості тривалого застосування НПЗП з огляду на їхню безпечність залишаються актуальними та не дослідженими, особливо, на тлі РА, коли препарати цієї групи не лише призначаються лікарями, а і безконтрольно застосовуються у процесі самолікування упродовж термінів, що значно перевищують рекомендавані в інструкціях для їхнього медичного застосування.

Достеменно не з'ясований вплив на серцево-судинну систему, зокрема, ЛФ, МТ та ЕНБ на тлі РА, адже у різних пацієнтів вони можуть викликати або гіпер-, або гіпотензію, ішемічні напади тощо. Фактично, не існує єдиної думки серед науковців світу щодо гастробезпечності синтетичних та біологічних імуносупресорів (зокрема, ЛФ, МТ, ЕНБ) і НПЗП з різним ступенем селективності до ізоформ ЦОГ за комбінованого застосування [99, 118 - 122]

Тому науковий інтерес у теоретичному та практичному сенсі мають дослідження з визначення у порівняльному аспекті особливостей фармакодинамічної взаємодії синтетичних (наприклад, ЛФ, що створений був спеціально для лікування РА, та МТ, що широко застосовується для терапії РА) і біологічних (наприклад, інгібітора ФНП- α) препаратів з НПЗП, різними за селективністю до ЦОГ, а також дослідження їхнього профілю кардіо- та гастробезпечності. Не з'ясовані питання щодо збереження специфічної фармакологічної активності НПЗП з різним впливом на активність ЦОГ за умов комбінованого застосування з імуносупресорами. Достатньо не вивчені механізми реалізації специфічної фармакологічної активності та побічної дії НПЗП та імуносупресорів на тлі РА.

Дослідження ефективності біологічних і синтетичних імуносупресорів за комбінованого застосування з НПЗП на тлі РА є актуальним та недостатньо

вивченим аспектом, результати якого нададуть відповідь щодо можливості та доцільності відповідних комбінацій лікарських засобів з огляду на ефективність, кардіо- та гастробезпечність за сумісного використання препаратів зазначених фармакотерапевтичних груп.

Таким чином, актуальність питань щодо збереження власної специфічної фармакологічної ефективності і кардіо- та гастробезпечності імуносупресорів синтетичного і біологічного походження і НПЗП, щодо можливих змін терапевтичної ефективності відносно антиноцицептивної, протизапальної активності та токсичного впливу на серцево-судинну та травну системи за тривалого комбінованого застосування на тлі РА обґрунтовує необхідність проведення першочергово, доклінічних досліджень. Тому в основу даної розробки покладені ідеї вивчення фармакодинамічної взаємодії імуносупресорів синтетичного та біологічного походження і НПЗП, порівняльне визначення ступеня виразності кардіотропної дії синтетичних та генно-інженерних імуносупресорів і НПЗП. Наведені аргументи зумовили необхідність проведення досліджень з вивчення впливу НПЗП, зокрема, ДК і ЦК, як препаратів з різною компліментарністю до ЦОГ-1 та ЦОГ-2, на стан слизову оболонку шлунка (СОШ) за умов монотерапії та за комбінованого застосування з імуносупресорами різного походження, зокрема, з МТ, ЛФ та ЕНБ на тлі АА.

Отримані дані за виконання даної наукової розробки дозволять отримати нову інформацію щодо оптимізованого вибору того чи іншого засобу з групи імуносупресорів та НПЗП, щодо побічної дії препаратів цих класів, а також відомості щодо взаємодії лікарських засобів зазначених фармакотерапевтичних груп за їхнього комбінованого застосування на тлі експериментального РА.

1.2. Обґрунтування вибору лікарських засобів для дослідження з метою фармакологічної корекції експериментального ревматоїдного артриту

Вибір ЛФ зумовлений тим, що це є один з основних синтетичних імуносупресорів, створений спеціально для лікування РА, і включений до

засобів базисної терапії цього захворювання. За даними численних досліджень, ЛФ проявив високу ефективність і безпечність на тлі інших патологічних станів та можливість застосування з іншими засобами базисної терапії РА [30, 96, 123, 124]. Підтверджені протизапальні властивості ЛФ за коморбідного стану [125]. Водночас, численні ефекти цього препарату, в т. ч. токсичні, а також взаємодія з препаратами інших фармакотерапевтичних груп вивчені недостатньо. Нещодавно опублікована інформація щодо кардіотоксичності ЛФ [39]. Це зумовлює доцільність уточнення такої думки та доводить необхідність вивчення аспектів токсичної дії ЛФ на тлі РА за комбінованого його застосування з іншими препаратами, що рекомендовані за цього захворювання.

Вибір МТ обґрунтований широтою застосування препарату на тлі загальних запальних процесів, таких як РА, онкопатологія тощо. Він внесений до Протоколу лікування РА [52, 126]. Однак, нерідко спостерігаються негативний вплив МТ на серцево-судинну систему, що характеризується гіпо- або гіпертензією, порушенням ритму серцевих скорочень.

Неоднозначна думка дослідників щодо фармакологічних властивостей МТ взагалі, і щодо впливу на ШКТ, зокрема, як зазначалося вище. Достеменно невідомі процеси фармакодинамічної взаємодії МТ з різними за селективністю до ЦОГ НПЗП на фоні РА. Не досліджені аспекти впливу МТ на процеси знеболення та запалення за РА.

Вибір ЕНБ обґрунтований низкою міркувань. Зважаючи на те, що впровадження генно-інженерних препаратів для лікування РА відбулося відносно нещодавно, зрозуміло, що специфічних досліджень щодо з'ясування переваги за комбінованого використання нових імуносупресорів біологічного походження, зокрема, з НПЗП, не проводилося на засадах доказової медицини з урахуванням даних доклінічних досліджень. В літературі міститься інформація з результатами клінічних досліджень, що отримані, здебільшого, за комбінованого застосування ЕНБ з іншими імуносупресорами, наприклад – з цитостатиками (МТ) та з ЛФ [86, 87, 115, 116]. Узагальнених даних щодо кардіо- та гастробезпечності ЕНБ як за самостійного застосування, так і за

комбінованого застосування з НПЗП на тлі АА ми не виявили за патентного пошуку та аналітичного опрацювання даних літератури. Дана ситуація породжує необхідність поведення експериментальних досліджень з метою вивчення, зокрема, фармакодинамічної взаємодії ЕНБ з НПЗП, що застосовуються на тлі РА, проявляючи специфічну властивість відносно корегування запального синдрому. Тобто, залишаються дотепер невивченими питання щодо взаємодії хворобомодифікуючого препарату (зокрема, ЕНБ), що впливає на патогенез РА, модулюючи імунний статус, з НПЗП, різними за селективністю до ізоформ ЦОГ.

Крім того, вибір ЕНБ обґрунтований тим, що за серцевої недостатності серце продукує велику кількість запального цитокіну, саме ФНП- α , вміст якого корелює зі ступенем порушення функції лівого шлуночка, наявністю змін у міокарді. Патогенетичні механізми патології серця та судин, пов'язані з вмістом та активністю ФНП- α , різноматні, про що зазначалося вище. Даний факт зумовив передбачення, що зниження рівня ФНП- α , що відбувається за дії ЕНБ, може позитивно впливати на функціональний стан серця на тлі РА.

Літературні дані містять неоднозначну інформацію щодо впливу ЕНБ на ШКТ. Зазначається, до прикладу, що цьому препарату властиві вельми негативні впливи на СОШ [42, 60].

Тому отримання фундаментальних результатів щодо активності ЕНБ, здатності впливати на функціонування, зокрема, серцево-судинної та травної системи на тлі РА має велике значення для розробки нових підходів для лікування, в основу яких покладена ідея не лише модуляції імунних процесів за рахунок зниження вмісту та активності ФНП- α , а й можливості підвищення ефективності терапії та покращення профілю безпечності за взаємодії з НПЗП.

Ефективність селективних та неселективних НПЗП різна [74, 128]. Найширше застосування серед неселективних інгібіторів ЦОГ отримав ДК як один з потужних протизапальних НПЗП [129]. Однак його негативний вплив на ШКТ, недостатня вивченість питань щодо його кардіобезпечності, в т. ч. на тлі

АА, доводять доцільність дослідження взаємодії ДК з препаратами інших фармакотерапевтичних груп.

Вибір ЦК зумовлений тим, що він є високоселективним інгібітором ЦОГ-2, гастротоксичні ефекти якого значно нижчі від тих, що реєструються за застосування неселективних інгібіторів ЦОГ. Наукова дискуссія, як зазначалося вище, відносно кардіотоксичного впливу коксибів і ЦК, зокрема, ведеться донині. Встановлено, що кардіотропний профіль ЦК кращий за профіль Еторикоксибу і суттєво вигідно вирізняє ЦК від інших неселективних НПЗП, принаймні, на тлі РА або за його застосування на тлі больового синдрому іншого генезу. Можливо, це зумовлено тим, що інгібітори ЦОГ-2 (ЦК, зокрема) значною мірою впливають на ендотелій-залежну вазодилатацію, завдяки підвищенню біодоступності оксиду азоту, зменшення запалення та окислювального стресу. За даними клінічних досліджень встановлено, що ЦК здатен покращувати ендотеліальну функцію судин, завдяки пригніченню синтезу ЦОГ-2, шляхом зниження концентрації С-реактивного білка (зростання концентрації С-реактивного білка підвищує ризик розвитку атеросклерозу та рівня окислених атерогенних ліпопротеїдів низької щільності) [130].

Від селективності до ЦОГ залежить також наявність і ступінь ураження серцево-судинної та травної систем. Так ДК властивий виразний негативний вплив на СОШ, можливі ускладнення у функціонуванні серцево-судинної системи [131, 132]. Високо селективним інгібіторам ЦОГ-2, зокрема, ЦК притаманний кардіотоксичний вплив, що є більш значущим, ніж вплив на ШКТ. [130, 131, 133]. Суттєво різниться ефективність згаданих НПЗП. Так, ДК притаманна потужніша протизапальна дія, ніж антиноцицептивна, тоді як високо селективні інгібітори ЦОГ-2 проявляють знеболювальний ефект, що перевищує антиексудативний. Недостатньо дослідженими є питання, чи змінюватиметься і як специфічна фармакологічна активність НПЗП, різних за селективністю до ЦОГ, за комбінованого застосування з імуносупресорами синтетичного та біологічного походження, і які, власне, протизапальні ефекти

будуть проявляти імуносупресори за комбінованого застосування з НПЗП на тлі РА.

Таким чином, окреслені в огляді літератури недостатньо вивчені питання щодо ефективності та безпечності застосування НПЗП, різних за селективністю до ЦОГ, та імуносупресорів різного походження на тлі РА, зумовили актуальність накових спрямувань та обґрунтували доцільність вивчення зазначених аспектів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальноетичні підходи до проведення досліджень з лабораторними тваринами

Усі експериментальні процедури проводились у відповідності до міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин, що окреслені Європейською конвенцією про захист хребетних тварин (Директива 86/609/ЕС, Страсбург, 1986) і використовуються в експериментальних та інших наукових цілях із дотриманням правил поводження з лабораторними тваринами, що регламентовані відповідними вимогами.

Правила евтаназії та утилізації загиблих тварин відповідали вимогам умов доклінічної практики. Експериментальні дослідження виконані із застосуванням відомих і валідованих методів, що рекомендовані за доклінічного вивчення лікарських засобів [134].

Експериментальні процедури узгоджені Комітетом з біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» відповідно до заявок на проведення біоетичної експертизи № 03.12.16, № 03.12.19, № 03.12.22, та визначені експертним висновком комісії з питань біоетики (протоколом №01/07/25 від 31 липня 2025 р.) .

2.2 Формування груп тварин, моделювання патологічного стану

Тест-система: білі статевозрілі щури обох статей.

Досліди проведено на статевозрілих білих щурах з вихідною масою ($174,45 \pm 3,42$) г. Після акліматизації тварин у лабораторному приміщенні (14 діб) відібрано методом випадкової вибірки 10 щурів (група інтактних тварин – перша), які утримувалися у клітках на звичайному режимі харчування за умов вільного доступу до їжі та води упродовж того ж терміну, як і тварини

інших груп. Решті тварин (кількість тварин зазначена за текстом та в таблиці на кожную з дослідних груп) було введено повний ад'ювант Фрейнда (АФ, Freund's adjuvant) з метою моделювання патологічного процесу – експериментального РА – ад'ювантного артрититу (АА) [135 - 137]. Тварини з АА рандомізовано за групами, серед яких – група негативного контролю (неліковані щури) та групи тварин, яким на тлі АА вводили ДК, ЦК, МТ, ЛФ або ЕНБ (по 30 особин у кожній). Щурам інших 6 груп (по 30 особин у кожній) вводили ДК з ЛФ, ДК з МТ та ДК з ЕНБ, а також ЦК з ЛФ, ЦК з МТ та ЦК з ЕНБ.

У тварин, рандомізованих за групами вищезазначеним чином, визначали інтегральні показники життєдіяльності, поріг больової чутливості (ПБЧ, с) та об'єм стопи (V, ум. од.), артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, а також показники, що характеризують ураження шлунка.

Повний АФ є ксенобіотиком, що вміщує вбиті туберкульозні мікобактерії, суспензовані в масляній фазі водної емульсії, що, за даними літератури, є одним з найбільш адекватних агентів, здатних відтворювати згаданий патологічний стан, зокрема, у щурів, клінічні, морфологічні, біохімічні ознаки котрого вважаються найбільш подібними до таких, що відслідковуються у людини за РА. Тобто, за даними літератури, саме АФ є одним з найбільш адекватних агентів, здатних відтворювати згаданий патологічний стан. [138 - 140].

Тому експериментальний РА викликали за підшкірного уведення в підошовну частину задньої кінцівки (лівої) АФ [136].

Досліджувані лікарські засоби: ЛФ, таблетки по 20 мг; МТ, таблетки по 10 мг, ДК, таблетки по 50 мг, ЦК, капсули по 100 мг. ЕНБ – попередньо заповнені шприці з автоматичним вивільненням розчину, що містить 50 мг/мл діючої субстанції.

Лікарські засоби – МТ, ЛФ, ДК та ЦК вводили через спеціальний металевий зонд у шлунок в 1 % крохмальному зависі (з 10 до 11 год). ДК та ЦК вводили щоденно. Щоденно упродовж 60 діб застосовували ДК і ЦК у терапевтичних дозах, що становили 8 мг/кг і 15 мг/кг маси тіла тварини

відповідно. Дози визначені з урахуванням видової чутливості. Особливість застосування НПЗП, що полягає у щоденному введенні препаратів упродовж зазначеного терміну, зумовлена новітнім підходом до визначення можливості їхнього тривалого застосування на тлі ревматоїдного артриту, зокрема. Такий експериментальний підхід здійснений спеціально для подальшого встановлення ефективності і, головне – безпечності цих препаратів на тлі патологічного процесу. Беручи до уваги положення Інструкцій для медичного застосування різних НПЗП щодо тривалості курсу лікування, слід звернути увагу, що препарати цієї групи, здебільшого, застосовуються у процесі самолікування на тлі больового та запального синдромів, що продовжуються (або загострюються) тривалий час за ревматоїдного артриту. Тому саме біль та набряки змушують хворих застосовувати НПЗП упродовж тривалого часу.

Беручи до уваги недостатню вивченість питань щодо збереження ефективності і, зокрема, кардіо- та гастротоксичності НПЗП за їхнього тривалого застосування, на нашу думку, слід усвідомити, що дослідження цих аспектів впливу препаратів за зазначеного режиму є вельми актуальним та необхідним. Результати такого дослідження можуть слугувати підґрунтям для розробки рекомендацій щодо можливості їхнього тривалого застосування за прояву відповідних клінічних ознак захворювань.

Застосування МТ відбувалося щотижня (по п'ятницях, з 10 год до 11 год). Застосування ЛФ здійснювалося за терапевтичною схемою, що рекомендована для використання на тлі РА: перші три дні – в дозі 15 мг/кг (ударна доза), а далі – щоденно в дозі 1,5 мг/кг (терапевтична доза).

Тривалість застосування ЛФ і реєстрація досліджуваних показників зумовлені тим, що перший клінічний ефект від застосування цього препарату, як зазначається в літературі, слід очікувати через (2-4) тижні, а виразний ефект – через (6-8) тижнів.

Введення ЕНБ відбувалося підшкірно у дозі 4 мг/кг, що, фактично, відповідає терапевтичній дозі для людини у перерахунку на тварин (щури).

Введення ЕНБ здійснили чотири рази (один раз на тиждень, в однаковій дозі) – через 7, 14, 21 та 28 діб після введення повного АФ.

За умов комбінованого застосування зі щоденним використанням препаратів різних фармакотерапевтичних груп (ЛФ з ДК та ЛФ з ЦК), препарати вводили по-черзі, один за одним, з інтервалом у 40 хв. За умов комбінованого застосування ЕНБ з ДК чи ЕНБ з ЦК пероральне введення останніх відбувалося за 30 хв до ін'єкції ЕНБ.

Тривалість спостереження за тваринами складала 9 тижнів після введення АФ (в тому числі 8 тижнів лікування, що розпочиналося через 7 діб після введення АФ – гострий період власне АА).

Спостереження за тваринами проводилося з метою динамічної реєстрації об'єктивних показників аналгетичної та протинабрякової активності ліків, їхніх кардіотропного та гастротропного ефектів та зміни відповідних показників за умов фармакологічної корекції препаратами зазначених фармакотерапевтичних груп.

2.3 Методи дослідження знеболювальної та протизапальної активності препаратів

Визначення показників знеболювальної, протинабрякової, кардіо- та гастротропної дії у тварин проводилося в динаміці, у терміни, що відповідали певним етапам розвитку патологічного процесу. Але першочергово усі досліджувані показники визначалися у всіх тварин (вихідні дані), які залучалися до експерименту до застосування АФ. У подальшому реєстрація відбувалася через 7, 14, 28, 42 та 60 діб після введення патогенного агента. Терміни дослідження зумовлені фазністю АА. На (7-14) доби спостерігається максимум розвитку місцевої реакції на введення АФ, (14-35-42) доби є термінами, коли відбувається генералізація експериментального РА, період від 42 до 60 доби характеризується як згасання патологічного процесу.

Знеболювальна активність лікарських засобів досліджувалася за тестом «tail-flick» (подразнення проксимальної частини хвоста здійснювалося шляхом фокусування інфрачервоного променя) і оцінювалася за показником порогу больової чутливості (ПБЧ, с) на анальгезиметрії фірми Ugo Basil (Італія) з подальшим формуванням груп тварин з вихідним порогом больової чутливості від 4 с до 12 с. Тварини зі значенням ПБЧ, що знаходився поза зазначеними межами, до експерименту не залучалися [141].

Протинабрякова дія НПЗП оцінювалася за величиною (змінною) об'єму стопи, у яку було уведено АФ, процентом зміни цього показника під впливом ліків за самостійного застосування кожного з них та за умов комбінованого застосування кожного з НПЗП з кожним з досліджуваних імуносупресорів. Визначалася також протинабрякова (антиексудативна) активність (АЕА) як відношення різниці об'єму (V) стопи у групі контрольних та дослідних тварин до цього показника у групі контрольних тварин.

Реєстрацію V щура (в ум. од.) здійснювали на плетизмометрії Ugo Basil (Італія).

2.4 Методи реєстрації функціонування серцево-судинної системи

Функціональний стан серцево-судинної системи досліджувався з використанням сфігмоманометру з хвостовою манжетою (S-2, Hugo-Sachs Elektronik, Німеччина), під'єднаного до осцилографа (HAMEG HM 303-4, Hugo-Sachs Elektronik, Німеччина), в динаміці у терміни, що відповідали певним етапам розвитку патологічного процесу. Динамічне дослідження дозволяло відстежувати стан серцево-судинної системи за тривалого застосування лікарських засобів на тлі хронічного запального процесу. Тварин поміщали у спеціальні тубуси з отворами на підложку в боксі та за допомогою хвостової манжети електроманометричним методом фіксували значення АТ та ЧСС, що відображалися на моніторі.

Серед критеріальних показників, що характеризують діяльність серцево-судинної системи і що використовуються у клініці, були: частота серцевих скорочень, артеріальний тиск.

2.5 Методика дослідження стану слизової оболонки шлунка

На кожний з термінів дослідження, що відповідали певним фазам (періодам) розвитку АА, проводили евтаназію тварин (по $n=7$) шляхом дислокації хребців [134]. З метою подальшого макроскопічного дослідження проводилася лапаротомія і препарція шлунка у кожної тварини. Після розтину шлунка по малій кривизні та промивання морфологічного препарату у фізіологічному розчині, шлунок за допомогою голок фіксували на корковій поверхні (пластині). З використанням бінокулярної лупи проводили обстеження СОШ [142].

Як правило, за дослідження стану СОШ використовують такий показник як виразковий індекс [143]. Водночас, даний метод не враховує усіх можливих ушкоджень СОШ, крім виразок різної величини. Тому, свого часу, нами була запропонована інша методика оцінки стану СОШ, що базувалася на фіксації усіх знайдених ушкоджень [142].

Користуючись зазначеною методикою, оцінювався стан СОШ як на тлі АА у нелікованих тварин, так і за застосування НПЗП та імуносупресорів. Він визначався з урахуванням наявності таких клінічних ознак, як гіперемія, петехії, набряк, ерозії та виразки.

Кількість уражень СОШ за кожним із зазначених проявів відзначали у кожної окремої тварини, підсумовували їх, а потім підраховували середню кількість виявлених випадків її деструкції на кожну тварину.

Тому нами визначався не виразковий індекс, а індекс гастропатії (ІГ) і цей індекс та кількість тварин з відповідними симптомами були основними показниками ураження СОШ, що розраховувався за запропонованою нами бальною оцінкою:

- 0 балів – відсутність видимих ушкоджень;
- 1 бал – локальна гіперемія слизової оболонки шлунка;
- 2 бали – тотальна гіперемія слизової оболонки шлунка;
- 3 бали – наявність набряку слизової оболонки шлунка;
- 4 бали – петехії та/або крововиливи;
- 5 балів – наявність 1-3 невеликих виразок;
- 6 балів – більше 3 невеликих виразок чи 1 виразка значних розмірів;
- 7 балів – одна виразка значних розмірів (діаметр до 4 мм);
- 8 балів – кілька великих виразок;
- 9 балів – проривна виразка.

Кількість балів за кожним із зазначених показників підраховано на всіх тварин даної групи, а інтенсивність кожного з уражень (гіперемії, набряку тощо) розраховано як відношення сумарної кількості балів для всіх тварин, у яких спостерігався даний показник, до кількості тварин в групі.

Після оцінювання ушкоджень слизової оболонки шлунка у балах розраховано ІГ.

2.6 Методи дослідження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів

Відразу після знеживлення тварин методом цервікальної дислокації хребців на кожний із зазначених термінів спостереження та проведення декапітації у них забирали кров для отримання сироватки та еритроцитів, здійснювали відповідну пробопідготовку. Інтенсивність процесів ПОЛ у сироватці крові та у мембранах еритроцитів у щурів оцінювали за кількістю накопичених вторинних молекулярних продуктів, що утворюються внаслідок руйнування гідропероксидів поліненасичених жирних кислот – малонового діальдегіду (МДА) та інших низькомолекулярних діальдегідів за умов індукованого аскорбатом (АЗП) ПОЛ за 2 год інкубації по реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [144 - 147].

2.7 Методи дослідження активності трансаміназ

Визначення активності аланінамінотрансферази у сироватці крові щурів за проведення відповідної пробопідготовки здійснювали на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige 24i Tokyo Boeki (Японія).

2.8 Статистична обробка результатів дослідження

Отримані дані обраховували за допомогою програми Origin Pro 2023b та сайту Statistic Kingdom [149]. Нормальність даних перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані з нормальним розподілом подавали як середнє значення $\pm$ похибка середнього ($M \pm m$) та порівнювали з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з наступним тестом Тьюкі. Дані з ненормальним розподілом представляли як медіану (Me) та міжквартильний діапазон (IQR) і порівнювали з використанням критерію Краскела-Уолліса. Для парних вимірів у незалежних вибірках отримані дані порівнювали з використанням критерію Манна-Вітні (для ненормального розподілу) та критерію Стьюдента (для нормального розподілу). Різницю вважали статистично значущою, якщо рівень $p \leq 0,05$.

Таким чином, Statistics Kingdom був застосований як інструмент для статистичної обробки експериментальних даних [149].

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ НПЗП ТА ІМУНОСУПРЕСОРІВ НА ВИЖИВАННЯ ТА МАСУ ТІЛА ЩУРІВ ЗА ЗАСТОСУВАННЯ НА МОДЕЛІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Виживання тварин за дії ксенобіотиків та динаміка маси тіла за тривалого спостереження за щурами на тлі, зокрема, хронічних запальних процесів є інтегральними показниками життєдіяльності. Ці показники є свідченням загального стану тварин та їхньої реакції як на хворобу, так і на ефекти препаратів, що використовуються на тлі відповідного модельного патологічного стану. Крім цих показників слід враховувати поведінкові та вегетативні реакції, що дозволяють характеризувати функціональний стан різних органів та систем. Тому цей розділ дисертаційного дослідження присвячений з'ясуванню аспектів впливу НПЗП та імуносупресорів на зазначені показники.

3.1 Виживання тварин за комбінованого застосування Диклофенаку та Целекоксибу з Лефлуномідом, Метотрексатом та Енбрелом на тлі ад'ювантного артриту

За умов розвитку АА упродовж 60 діб після індукції патологічного процесу не спостерігалось загибелі тварин (табл. 3.1). За умов застосування ДК загибель трьох тварин (з 35 гол.) на тлі розвитку РА була зареєстрована впродовж перших 7 діб; впродовж наступних 7 діб загинуло ще 5 тварин, а до 21 доби спостереження – ще 3 щури (див. табл. 3.1). Загальна кількість загиблих тварин склала 11 щурів (або 31 %). Таким чином, тривале щоденне застосування ДК на тлі РА призводило до зростання загибелі тварин у порівнянні з цим показником у тварин контрольної групи, що було вперше раніше засвідчено дослідженнями, проведеними у відділі фармакології

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» і відтворено за теперішніх [150].

За умов тривалого щоденного застосування ЦК на тлі АА не зареєстровано загибелі тварин впродовж 60 діб спостереження. Водночас, змінилася поведінка у тварин, які отримували селективний інгібітор ЦОГ-2 ЦК, що характеризувалося підвищенням рухової активності тварин, швидким пересуванням в клітках у відповідь на зовнішнє подразнення, настороженістю.

Таблиця 3.1

Виживання[#] тварин за застосування НПЗП з імуносупресорами на тлі експериментального ревматоїдного артриту

Група тварин	Термін дослідження, доба							
	Вихідні дані	7	14	21	28	42	60	Всього загинуло в групі
АА	50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
АА+ДК*	35	3/35	5/32	3/27	0/24	0/24	0/24	11/35
АА+ЦК	15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
АА+ЛФ	15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
АА+МТ	15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
АФ+ЕНБ	15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
АА+ЛФ+ДК	15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
АА+МТ+ДК	15	0/15	0/15	3/15	2/12	0/10	0/10	5/15
АА+ЕНБ+ДК	15	0/15	0/15	2/15	0/13	0/13	0/13	2/15
АА+ЛФ+ЦК	15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
АА+МТ+ЦК	15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
АА+ЕНБ+ЦК	15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15

Примітки: 1.[#] – кількість тварин, що вижили на відповідний термін.
2. * – зазначена кількість тварин зумовлена необхідністю повторення дослідження щодо виживання тварин на тлі застосування ДК за АА через виявлену за попередніх досліджень загибель тварин [150].

Застосування ЛФ, МТ та ЕНБ не призводило до загибелі тварин ні за самостійного їхнього застосування, ні за комбінованого використання кожного з них з ЦК. Натомість застосування ДК з МТ та ДК з ЕНБ призводило до загибелі 2 щурів з кожної групи. Слід відмітити, що загибель тварин у зазначених групах відбувалася, в основному, до 28 доби від індукції АА.

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що ЦК, ЛФ, МТ та ЕНБ за умов самостійного застосування не викликають загибелі тварин на тлі АА. За комбінованої терапії зазначених імуносупресорів з ЦК також не відзначалося загибелі щурів, тоді як за комбінованого застосування МТ і ЕНБ з ДК реєструвалася загибель щурів, що може бути свідченням токсичної дії саме ДК. Такий висновок базується на факті загибелі тварин з АА за застосування лише ДК.

3.2 Маса тварин за застосування НПЗП та імуносупресорів на тлі ад'ювантного артриту

Контроль маси тіла щурів відбувався у динаміці на тлі АА за застосування лікарських засобів. Повний АФ не призводив до зниження приросту маси тіла щурів відносно значень в інтактних тварин, що узгоджувалося з даними попередніх досліджень [150].

До суттєвого зростання приросту маси тіла тварин призводило застосування ДК (на 13%) і ЦК (на 16%) відносно значень, що відзначалися у нелікованих щурів у період генералізації АА, причому цей показник зростав за згасання запального процесу до 27% (табл. 3.2). Отже, незалежно від селективності до різних ізоформ ЦОГ, НПЗП ДК і ЦК призводять до зростання приросту маси тіла у щурів з АА.

Ні ЛФ, ні МТ за самостійного застосування на тлі АА не перешкоджали приросту маси тіла тварин упродовж усього терміну спостереження, хоча він і був дещо нижчим, ніж в інтактних тварин та у нелікованих тварин з АА.

Водночас, за застосування ЕНБ на тлі АА не реєструвався приріст маси тіла щурів ні у гострий період розвитку запального процесу, ні у період його маніфестації.

Таблиця 3.2

Маса тіла ($M \pm m$, г) тварин (n=15) на терапії за ад'ювантного артриту

Група тварин	Термін спостереження, доба терапії					
	0	7	14	28	42-49	60
Інтактні тварини, (n=10) Δ	163,4 $\pm$ 5,5 -	178,4 $\pm$ 7,5 15,0	183,6 $\pm$ 4,8 20,2	195,0 $\pm$ 5,5 31,6	226,0 $\pm$ 6,1* 62,6	231,7 $\pm$ 9,0* 68,3
АА (n=50) Δ	164,1 $\pm$ 3,9 -	177,3 $\pm$ 5,7 13,2	189,7 $\pm$ 4,2 25,6	214,0 $\pm$ 7,8* 49,9	225,3 $\pm$ 7,8* 61,2	230,4 $\pm$ 4,6* 66,3
АА+ДК Δ	168,3 $\pm$ 3,47 -	192,2 $\pm$ 2,2* 23,9	195,2 $\pm$ 5,31 26,9	211,0 $\pm$ 5,9 42,7	254,0 $\pm$ 7,6** 85,7	293,0 $\pm$ 6,7** 124,7
АА+ЦК Δ	171,3 $\pm$ 3,47 -	203,0 $\pm$ 3,4** 31,7	220,4 $\pm$ 7,5* 49,1	241,5 $\pm$ 11,5* 70,2	261,0 $\pm$ 9,4** 89,7	292,8 $\pm$ 6,7** 121,5
АА+ЛФ Δ	188,3 $\pm$ 3,47 -	201,4 $\pm$ 3,26 13,1	204,4 $\pm$ 3,92 16,1	204,4 $\pm$ 4,33* 16,1	209,2 $\pm$ 4,64** 20,9	211,7 $\pm$ 7,22* 23,4
АА+МТ Δ	188,3 $\pm$ 3,47 -	198,8 $\pm$ 5,62 10,5	207,1 $\pm$ 6,42* 18,8	219,0 $\pm$ 7,44* 30,7	225,2 $\pm$ 6,64* 36,9	236,6 $\pm$ 6,24 48,3
АА+ЕНБ Δ	160,1 $\pm$ 3,9 -	168,3 $\pm$ 4,0 8,2	167,0 $\pm$ 2,7 6,9	161,8 $\pm$ 3,5 1,7	159,2 $\pm$ 4,4 -0,9	192,3 $\pm$ 8,3** 32,2
АА+ДК+ЛФ Δ	168,3 $\pm$ 3,47 -	184,1 $\pm$ 4,7 15,8	195,4 $\pm$ 7,31 27,1	201,0 $\pm$ 6,7 32,7	256,0 $\pm$ 6,6** 87,7	290,0 $\pm$ 6,7** 121,7
АА+ДК+МТ Δ	181,3 $\pm$ 2,54 -	193,0 $\pm$ 4,4** 11,7	200,4 $\pm$ 4,5* 19,1	223,4 $\pm$ 3,5* 42,1	231,0 $\pm$ 7,4 49,7	237,5 $\pm$ 5,7 56,2
АА+ДК+ЕНБ Δ	179,4 $\pm$ 4,73 -	182,2 $\pm$ 2,4 2,8	180,4 $\pm$ 6,31 1	181,0 $\pm$ 7,9# 1,6	185,0 $\pm$ 4,6** 5,6	193,0 $\pm$ 6,7** 13,6

Кінець таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6	7
АА+ЦК+ЛФ	181,3 ± ± 4,47	210,0 ± ± 3,4* [#]	220,4 ± ± 6,5* [#]	245,3 ± ± 6,5* [#]	279,0 ± ± 9,4* [#]	299,7 ± ± 7,7* [#]
Δ	-	28,7	39,1	64	97,7	118,4
АА+ЦК+МТ	188,7 ± ± 3,54	192,4 ± ± 3,41	214,4 ± ± 5,91* [#]	223,6 ± ± 6,13*	229,2 ± ± 4,74	235,9 ± ± 4,24
Δ	-	3,7	25,7	34,9	40,5	47,2
АА+ЦК+ЕНБ	160,1 ± ± 3,9	168,5 ± ± 5,2* [#]	169,9 ± ± 4,7* [#]	167,8 ± ± 5,5* [#]	171,2 ± ± 7,9* [#]	177,7 ± ± 7,3* [#]
Δ	-	8,4	9,8	7,7	11,1	17,6

Примітки: 1. * - $p \leq 0,05$ у відповідний термін відносно вихідних даних.
2 [#] – $p \leq 0,05$ у відповідний термін відносно даних у тварин з АА.

Навпаки, з 28 доби до 42 доби відмічалось навіть зниження даного показника відносно вихідних значень. Лише наприкінці періоду згасання АА зареєстрований приріст маси тіла тварин на 32,2 г (на 20%), що все одно є суттєво нижчим, ніж у нелікованих тварин з АА, у яких спостерігалось зростання маси тіла на 31%. Зважаючи на те, що власне АА (або АФ) не призводив до зниження приросту маси тіла щурів, вірогідно, що зазначена властивість притаманна саме ЕНБ на тлі АА.

Суттєвого впливу (потенціювання або сумачії ефекту) за комбінованого застосування МТ з ЦК за впливом на приріст маси тіла не спостерігалось. Водночас, за взаємодії ЛФ з ЦК спостерігалось зростання приросту маси тіла тварин відносно значення, що реєструвалось за самотійного застосування ЛФ або ЦК, що може бути свідченням взаємного потенціювання впливу на зазначений показник цих ліків на 60 добу спостереження за комбінованого їхнього застосування у щурів.

У порівнянні до груп контрольної патології (АА) визначено, що усі досліджувані лікарські засоби, за винятком ЕНБ, спричинювали корегувальний вплив на приріст маси тіла тварин за самотійного застосування. Негативно не впливало на приріст маси тіла комбіноване застосування МТ з ЦК, ЛФ з ЦК,

МТ з ДК та ЛФ з ДК, тоді як за комбінованого застосування ЕНБ з НПЗП спостерігалось зниження цього показника на тлі патології.

Результати досліджень, викладені у даному розділі, дозволяють свідчити, що:

- а) за АА зберігається фізіологічний приріст маси тіла тварин;
- б) НПЗП, незалежно від селективності до різних ізоформ ЦОГ, НПЗП ДК і ЦК призводять до зростання приросту маси тіла у щурів з АА;
- в) ні ЛФ, ні МТ за самотійного застосування на тлі АА не перешкоджали приросту маси тіла тварин упродовж усього терміну спостереження за АА;
- г) за застосування ЕНБ на тлі АА не реєструвався приріст маси тіла щурів ні у гострий період розвитку запального процесу, ні у період його маніфестації;
- д) негативно не впливало на приріст маси тіла комбіноване застосування МТ з ЦК, ЛФ з ЦК, МТ з ДК та ЛФ з ДК, тоді як за комбінованого застосування ЕНБ з НПЗП спостерігалось зниження цього показника на тлі патології.

РОЗДІЛ 4

ЗНЕБОЛЮВАЛЬНА ТА АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ ІМУНОСУПРЕСОРІВ ТА НПЗП ЗА КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НА ФОНІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ

Метою даного етапу роботи було вивчити протизапальну та знеболювальну активність ЛФ, МТ, ЕНБ та НПЗП – ДК і ЦК за умов комбінованого застосування на тлі експериментального РА у щурів.

Актуальність розробки полягає у оптимізації вибору лікарських засобів з груп синтетичних та/або біологічних імуносупресорів, що можуть ефективно та безпечно застосовуватися з НПЗП, різними за селективністю до ЦОГ, на тлі РА.

За показниками протизапальної та знеболювальної активності, зокрема, за реєстрації ПБЧ та V стопи, визначені антиноцицептивна та протинабрякова дії препаратів, що характеризували ефективність імуносупресорів за самостійного та за комбінованого з НПЗП застосування.

Досліди проведено на тваринах, у яких визначалися інтегральні показники життєдіяльності (див. розд. 2). Розподіл тварин за групами відповідав тому, що описаний у зазначеному розділі.

Терміни спостереження за тваринами та реєстрації відповідних показників для оцінки знеболювальної та протинабрякової дії препаратів, способи та терміни введення патогенних агентів та лікарських засобів також аналогічні зазначеним у розділі 2.

До кожної з дослідних груп, окрім групи негативного контролю (неліковані щури з АА), входило по 15 особин. Кількість нелікованих тварин з АА ($n = 80$) є сумарною, і зумовлена необхідністю відтворення патологічного процесу за проведення експерименту в різні періоди виконання дисертаційного дослідження.

4.1 Знеболювальна дія Лефлуноміду, Метотрексату та Енбрелу за самостійного і комбінованого застосування з Диклофенаком і з Целекоксибом на тлі експериментального ревматоїдного артриту

Вплив патогенного агента – АФ, що спричинював розвиток експериментального РА, характеризувався зниженням ПБЧ у щурів, починаючи з перших діб після ураження; цей показник у гострий період АА – (7-14) доба – знижувався на (41,6-49,2) % порівняно до вихідного значення, що узгоджується з даними попередніх досліджень, проведених в лабораторії фармакології ефektorних органів та систем ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (табл. 4.1; [128]). Суттєве зниження ПБЧ спостерігалось упродовж маніфестації АА – (28-49) доби: він був на (15,3-18,7) % нижчим за вихідні значення. Отримані факти, зрозуміло, свідчать про зростання больової чутливості у білих щурів на тлі АА. Відновлення цього показника відбулося за згасання патологічного процесу – на 60 добу від початку дослідження.

Вплив на ПБЧ різних за селективністю до ЦОГ НПЗП на тлі АА був неоднаковим. Так, ДК була властива суттєва знеболювальна дія, що характеризувалася підвищенням ПБЧ на (24-41) % у різні терміни розвитку АА. Значення ПБЧ за дії ДК були достовірними не лише відносно вихідних даних у тварин відповідної групи, а і відносно даних, що реєструвалися у нелікованих щурів з АА, а ПБА неселективного інгібітора ЦОГ коливалася від 30% до 63% у різні фази розвитку запального процесу.

Натомість, селективний інгібітор ЦОГ-2 ЦК призводив до найсуттєвішого зниження ПБЧ, що відзначалося у період згасання патологічного процесу (через 42 та 60 діб від уведення АФ) на 19,6% та на 11% відповідно. Водночас, слід констатувати прояв анальгезуючого ефекту за застосування ЦК у гострий період та на початку маніфестації (генералізації) АА, про що свідчить суттєво вищий ПБЧ у лікованих ЦК щурів відносно значення цього показника у нелікованих тварин через (7-28) діб від індукції запального процесу.

Отримані дані є доказом необхідності диференційованого підходу до вибору препаратів з групи НПЗП для зменшення больової реакції у тварин за АА.

Таблиця 4.1

Динаміка порогу больової чутливості ($M \pm m$, с) у щурів ($n = 15$) за застосування імуносупресорів та НПЗП

Група, % зміни	Термін спостереження, доба					
	0	7	14	28	42-49	56-60
1	2	3	4	5	6	7
Інтактні	6,73 $\pm$ 0,58	6,82 $\pm$ 0,67	6,74 $\pm$ 0,52	6,90 $\pm$ 0,61	6,88 $\pm$ 0,72	6,81 $\pm$ 0,68
АА, % до вих.	6,73 $\pm$ 0,65 -	3,42 $\pm$ 0,49 -49,2	3,93 $\pm$ 0,47* -41,6	5,47 $\pm$ 0,47* -18,7	5,7 $\pm$ 0,39* -15,3	6,70 $\pm$ 0,52 0
АА+ЛФ	6,62 $\pm$ 0,40	6,92 $\pm$ 0,40 [#]	6,97 $\pm$ 0,40 [#]	7,77 $\pm$ 0,5 ^{*#}	7,66 $\pm$ 0,7 [#]	7,2 $\pm$ 0,4 [#]
АА+ МТ	6,03 $\pm$ 0,26	5,49 $\pm$ 0,36	5,33 $\pm$ 0,20	5,13 $\pm$ 0,41*	5,16 $\pm$ 0,28*	5,70 $\pm$ 0,29
АА + ЕНБ	6,48 $\pm$ 0,57	9,98 $\pm$ 0,34*	7,96 $\pm$ 0,28*	6,48 $\pm$ 0,34	6,56 $\pm$ 0,3	6,46 $\pm$ 0,42
АА + ДК	6,71 $\pm$ 0,30	8,33 $\pm$ 0,43 [#]	8,83 $\pm$ 0,53 [#]	8,92 $\pm$ 0,30 [#]	7,71 $\pm$ 0,42 [#]	8,69 $\pm$ 0,37 [#]
АА + ЦК	6,12 $\pm$ 0,32	5,87 $\pm$ 0,34 [#]	5,66 $\pm$ 0,35 [#]	5,91 $\pm$ 0,37	4,92 $\pm$ 0,23*	5,44 $\pm$ 0,47
АА + ДК + МТ	6,71 $\pm$ 0,27	9,07 $\pm$ 0,6 ^{*#}	9,28 $\pm$ 0,7 ^{*#}	8,64 $\pm$ 0,6 ^{*#}	9,14 $\pm$ 0,88 ^{*#}	9,64 $\pm$ 0,82 ^{*#}
АА + ДК + ЛФ	6,71 $\pm$ 0,27	9,86 $\pm$ 0,5 ^{*#}	9,07 $\pm$ 0,7 ^{*#}	8,79 $\pm$ 0,6 ^{*#}	8,93 $\pm$ 0,9 ^{*#}	9,29 $\pm$ 0,6 ^{*#}
АА + ДК+ ЕНБ	6,51 $\pm$ 0,28	5,55 $\pm$ 0,42	5,33 $\pm$ 0,23*	4,05 $\pm$ 0,38	4,98 $\pm$ 0,62	4,85 $\pm$ 0,34*
АА + ЦК + МТ	6,71 $\pm$ 0,27	10,1 $\pm$ 0,29*	8,36 $\pm$ 0,73*	8,43 $\pm$ 0,53*	8,43 $\pm$ 0,61*	11,6 $\pm$ 0,61*
АА + ЦК + ЛФ	6,71 $\pm$ 0,27	9,79 $\pm$ 0,61*	9,57 $\pm$ 0,66*	8,21 $\pm$ 0,68*	8,86 $\pm$ 1,18*	10,5 $\pm$ 0,87*
АА + ЦК +ЕНБ	7,73 $\pm$ 0,34	7,53 $\pm$ 0,39	6,47 $\pm$ 0,29*	6,16 $\pm$ 0,41*	7,12 $\pm$ 0,60	6,48 $\pm$ 0,25*

Примітки: 1. * – $p \leq 0,05$ відносно вихідного значення у тварин даної групи. 2. [#] – $p \leq 0,05$ відносно значення у тварин з АА.

Якщо неселективний інгібітор ЦОГ ДК може бути ефективним щодо знеболення упродовж усього періоду патологічного процесу, то застосування ЦК з цією метою виправдане лише до 28-ї доби. Дана інформація може бути використаною за призначення ліків на відповідний термін. Так, з метою зменшення ризику розвитку побічної дії ДК доцільно скоротити курс його

застосування, використовуючи, принаймні, у гострий період РА, високо селективний інгібітор ЦОГ-2. В подальшому, за наявності (або продовження) больового синдрому доцільним є застосування ДК через відсутність знеболювальної дії за застосування ЦК.

Імуносупресор ЛФ суттєво підвищував ПБЧ у білих щурів на тлі АА як відносно вихідних даних, так і відносно значень, що реєструвалися у нелікованих тварин з АА. Зареєстрована суттєва знеболювальна активність ЛФ на рівні (34-102) % у гострий період (упродовж 14 діб від уведення АФ) та у період генералізації АА (рис. 4.1). За взаємодії ДК з ЛФ та ЦК з ЛФ відзначалося потенціювання знеболювального ефекту ЛФ на тлі АА, про що свідчило суттєве зростання ПБА у всі періоди розвитку патології. Різні за селективністю до ЦОГ НПЗП потенціюють знеболювальну активність ЛФ.

За застосування МТ знижувалася больова чутливість у тварин відносно такої у нелікованих щурів лише у гострий період АА, а його ПБА знаходилася на рівні (36-60)%. Упродовж інших термінів спостереження МТ на фоні АА не проявляв знеболювальної дії. Отриманий результат зумовив передбачення щодо доцільності посилення аналгетичної активності МТ шляхом комбінованого застосування з НПЗП.

Проведення відповідного дослідження, коли терапію МТ було поєднано із застосуванням НПЗП, дозволило отримати результат, що свідчив про суттєву знеболювальну реакцію у щурів. За комбінованого застосування МТ з ДК зростав ПБЧ майже на (30-44)% відносно вихідних даних у тварин цієї групи у різні терміни спостереження, а протибольова активність за комбінованого застосування цих препаратів становила (42-61)%. Результат свідчить про посилення (потенціювання) знеболювальної дії МТ за взаємодії з ДК.

Посилення знеболювальної дії МТ за комбінованого застосування з ЦК було ще більш суттєвим, ніж за застосування МТ з ДК. Фактично, взаємодія цитостатика з високо селективним інгібітором ЦОГ-2 призвела до сумачії знеболювального ефекту кожного із цих препаратів на тлі АА про що свідчила висока ПБА.

Отриманий результат є свідченням прояву на тлі АА аналгетичної активності у МТ, що потребує підвищення, вочевидь, шляхом комбінованого застосування цитостатика з НПЗП. Потенціювання знеболювальної дії МТ за застосування з ДК і сумація знеболювального ефекту за взаємодії МТ з ЦК дозволяє констатувати доцільність комбінованого застосування МТ з НПЗП за АА.

Таблиця 4.2

**Протибольова активність (%) імуносупресорів та нестероїдних
протизапальних препаратів за самостійного та комбінованого
застосування**

Група	Термін спостереження, доба				
	7	14	28	42-49	56-60
АА+ЛФ	102	77	42	34,4	7,5
АА+ МТ	60	36	0	0	0
АА + ЕНБ	192	102	18	15	0
АА + ДК	43	25	63	35	30
АА + ЦК	71,6	44	8	0	0
АА + ДК + МТ	52,7	60,8	44,0	51,3	41,8
АА + ДК + ЛФ	188	131	61	57	37
АА + ДК+ ЕНБ	62	36	0	0	0
АА + ЦК + МТ	195	112	54	48	73
АА + ЦК + ЛФ	186	143	50	55	57
АА + ЦК +ЕНБ	120	64	12,6	25	0

Препарат ЕНБ проявляв суттєву ПБА на рівні (102-192)% на тлі АА упродовж гострого періоду запалення (до 14-ї доби), тоді як у наступні періоди розвитку АА його ПБА значно знижувалася і була на рівні (15-18)% у період маніфестації запалення. За дії ЕНБ фактично не реєструвалася його ПБА у період згасання патологічного процесу.

Ми спробували відкорегувати знеболювальну активність ЕНБ шляхом комбінованого його застосування з ДК або з ЦК. Отримали невтішний

результат, що свідчив про значне зменшення знеболення за комбінованого застосування ЕНБ з кожним із НПЗП у гострий період АА, а ПБА в інші терміни спостереження взагалі не проявлялася. Тобто, за взаємодії ДК з ЕНБ та ЦК з ЕНБ відзначався антагонізм щодо знеболювальної дії цих препаратів за комбінованого застосування.

Результати, висвітлені у підрозділі 4.1, є свідченням, що:

а) неселективний інгібітор ЦОГ ДК може бути ефективним щодо знеболення упродовж усього періоду АА, а застосування ЦК з цією метою виправдане лише до 28-ї доби, тобто – у гострий період та на початку маніфестації (генералізації) АА. ПБА неселективного інгібітора ЦОГ ДК коливалася від 30% до 63% у різні фази розвитку запального процесу і перевищувала ПБА ЦК;

б) необхідний диференційований підхід як до вибору препаратів з групи НПЗП для зменшення больової реакції за АА, такі до визначення відповідного періоду для застосування різних за селективністю до ЦОГ препаратів;

в) МТ проявляв ПБА лише у гострий період АА, ЕНБ – у гостру фазу та фазу генералізації АА, а ЛФ властива суттєва ПБА упродовж усього терміну спостереження;

г) НПЗП (ДК і ЦК) за комбінованого застосування з ЛФ та з МТ призводили до потенціювання знеболювального ефекту ЛФ на тлі АА, а за взаємодії зазначених НПЗП з ЕНБ відзначався антагонізм щодо знеболення.

Отримані дані, вочевидь, можуть бути врахованими за умов призначення лікарських засобів досліджуваних фармакотерапевтичних груп на фоні РА. Попереднє передбачення щодо комбінованого застосування НПЗП з ЕНБ з метою посилення знеболення спростоване результатами прикінцевих досліджень. Результати дослідження дозволяють рекомендувати застосування з МТ та з ЛФ знеболювальних засобів групи НПЗП на тлі АА.

4.2 Антиексудативна активність Лефлуноміду, Метотрексату та Енбрелу за самостійного і комбінованого застосування з Диклофенаком і з Целекоксибом на тлі експериментального ревматоїдного артрити

Динаміка запального процесу за умов експериментального РА та відповідної терапії у щурів вивчалася у ті ж самі терміни, коли досліджувалася знеболювальна активність препаратів, у групах тварин, сформованих аналогічно до попередніх досліджень (див. підрозд. 4.1).

В інтактних тварин зареєстровані фізіологічні зміни V щурів, що зумовлені зростанням віку упродовж терміну фактично двохмісячного дослідження (табл. 4.3), що узгоджувалося з даними наших попередніх досліджень та з інформацією з літературних джерел [128, 151 - 153].

Починаючи з третьої години від уведення АФ відзначалася первинна ексудативна реакція та гіперемія стопи. Суттєве зростання V ушкодженої (лівої) стопи у щурів на (84-117)% реєструвалося у гострий період АА (упродовж 14 діб). Навіть за згасання (42-60) доба патологічного процесу V залишався суттєво вищим.

Значно знижувався приріст об'єму стопи за умов застосування ДК, починаючи з перших діб після введення АФ. Найсуттєвішу протизапальну (протинабрякову) дію ДК проявляв через 14 діб спостереження і до згасання АА, зменшуючи об'єм стопи на (24-28,8)% відносно до цього показника, що реєструвався у нелікованих тварин. Тобто, неселективний інгібітор ЦОГ ДК проявляв протинабрякову (антиексудативну – АЕА) дію за різних фаз розвитку АА. Отриманий результат узгоджується з даними літератури щодо потужної протизапальної активності ДК [152, 154 - 158].

Протинабрякова дія ЦК була значно нижчою за ту, що властива ДК, у гострий період АА. Водночас, у інші фази розвитку АА ЦК демонстрував суттєвий, аналогічний до ДК, вплив на набряк стопи у щурів, знижуючи цей показник на (21-22)%.

Таблиця 4.3

**Динаміка об'єму стопи ($M \pm m$, ум. од.) у щурів ($n = 15$) за застосування
імуносупресорів та НПЗП на тлі ад'ювантного артриту**

Група	Термін спостереження, доба					
	Вих. дані	7	14	28	42-49	56-60
Інтактні	1,02±0,02	1,06±0,10	1,06±0,07	1,16±0,05*	1,17±0,03*	1,28±0,10*
% (до вих)	-	+ 3,9	+3,9	+ 3,7	+ 4,7	+ 25
АА	1,03±0,1	1,90±0,06*	2,30±0,07*	2,50±0,09*	2,44±0,14*	2,40±0,11*
% (до інт.)	-	+84	+117	+115	+108,5	+87,5
АА+ДК	1,03±0,04	1,71±0,13* [#]	1,72±0,13* [#]	1,78±0,04* [#]	1,85±0,08* [#]	1,83±0,09* [#]
АА+ЦК	1,08±0,01	1,94±0,18	2,05±0,13	1,96±0,11* [#]	1,89±0,09* [#]	1,88±0,09* [#]
АА + ЛФ	1,03±0,02	1,79±0,10* [#]	2,08±0,12* [#]	1,93±0,08* [#]	1,99±0,12* [#]	2,08±0,09* [#]
АА + МТ	1,06±0,02	2,4±0,07* [#]	2,38±0,10*	2,82±0,18*	2,29±0,21*	2,14±0,18*
АА + ЕНБ	1,08±0,01	2,19±0,2*	2,72±0,13* [#]	2,74±0,11*	2,56±0,08*	2,41±0,07*
АА+ДК+МТ	1,06±0,02	2,0±0,07*	2,23±0,10*	2,22±0,11*	2,10±0,21*	2,0±0,18*
АА+ДК+ЛФ	1,09±0,04	1,83±0,04*	1,80±0,07* [#]	1,80±0,07* [#]	1,87±0,2* [#]	1,75±0,22* [#]
АА+ДК+ЕНБ	1,08±0,01	1,98±0,07*	2,32±0,09*	2,34±0,07*	2,43±0,07*	2,41±0,07*
АА+ЦК+МТ	1,03±0,02	1,8±0,05* [#]	1,9±0,05* [#]	1,9±0,07* [#]	1,95±0,05* [#]	1,82±0,08* [#]
АА+ ЦК+ЛФ	1,02±0,02	1,8±0,04* [#]	1,84±0,04* [#]	1,8±0,04* [#]	1,74±0,07* [#]	1,69±0,10* [#]
АА+ЦК+ЕНБ	1,05±0,02	2,0±0,1*	1,9±0,07* [#]	1,9±0,05* [#]	1,99±0,07*	1,82±0,1* [#]

Примітки: 1.* – $p \leq 0,05$ відносно значення показника у інтактних тварин.
2.[#] – $p \leq 0,05$ відносно значень у нелікованих тварин з АА на відповідний термін спостереження.

Таким чином, визначено, що ДК проявляв виразнішу протинабрякову активність, ніж ЦК, у гострий період АА, в інші фази запального процесу АЕА ДК і ЦК була, фактично, рівнозначною (табл. 4.4).

Отриманий результат може бути використаний за вибору НПЗП для зменшення ексудативної реакції.

Таблиця 4.4

**Антиексудативна активність (%) імуносупресорів та нестероїдних
протизапальних препаратів за самостійного та комбінованого
застосування**

Група	Термін спостереження, доба				
	7	14	28	42-49	56-60
АА + ЛФ	- 10	- 25,2	- 28,8	- 24	- 23,8
АА + МТ	+ 2	- 10,9	- 21,6	- 22,5	- 21,6
АА + ЕНБ	- 5,7	- 9,6	- 22,8	- 18,4	- 13,3
АА + ДК	+ 26,3	+ 3,5	+ 12,8	- 6,1	- 10,8
АА + ЦК	+ 15,2	+ 18,3	+ 9,6	+ 5	- 0,4
АА + ДК + МТ	+ 5,6	- 3	- 11,2	- 14	- 16,7
АА + ДК + ЛФ	- 3,7	- 21,7	- 28	- 23,3	- 27,1
АА + ДК + ЕНБ	+ 4,2	+ 0,9	- 6,4	- 0,5	- 0,4
АА + ЦК + МТ	- 5,2	- 17,4	- 24	- 20	- 24
АА + ЦК + ЛФ	- 5,2	- 20	- 28	- 28,7	- 29,6
АА + ЦК + ЕНБ	+ 5,2	- 17,4	- 24	- 18	- 24

Вірогідно, що більш доцільним у гострий період запального процесу з метою зменшення набряку кінцівок є призначення ДК. В подальшому, для запобігання гастротоксичних ефектів, що, як відомо, властиві ДК, більш доцільним є застосування ЦК.

Такий підхід, вочевидь, може бути виправданим і за застосування зазначених НПЗП на тлі АА, якщо він супроводжується порушенням у функціонуванні ШКТ.

Суттєву АЕА проявляв ЛФ на тлі АА, що характеризувалася зменшенням набряку стопи у щурів на (9,6-22,8)% у різні терміни спостереження, причому цей показник був більш значущим у періоди генералізації та згасання

запалення, ніж у гострий період АА. Водночас, ЛФ повністю не нормалізував об'єм ураженої кінцівки.

Не відзначалося прояву АЕА за застосування МТ. Фактично, рівень набряку стопи у щурів за дії МТ не зменшувався, а зростав у гострий період АА та у період генералізації запалення, і лише наприкінці періоду згасання АА зареєстроване зменшення набряку на 10%, що є несуттєвою зміною відносно показника у нелікованих тварин.

Застосування ЕНБ призводило до зростання набряку стопи на (5-18)% відносно значень у нелікованих тварин, що свідчить про недоцільність використання цього ГІБП для досягнення антиексудативного ефекту. Така ситуація згенерувала передбачення щодо можливості індукції (посилення) протинабрякової дії ЕНБ, а також МТ за комбінованого застосування з НПЗП.

Комбіноване застосування ДК з МТ сприяло певному зменшенню набряку кінцівок у щурів. Вочевидь, що ДК призводив до незначного посилення протинабрякової активності МТ або, навпаки, МТ «заважав» прояву антиексудативної дії ДК, про що свідчило суттєве зниження АЕА порівняно до значень у тварин, лікованих лише ДК. Фактично, отриманий результат є проявом антагоністичних взаємовідносин між МТ та ДК в реалізації механізму(ів) протинабрякової дії. Натомість ДК суттєво посилював АЕА ЛФ (14 доба та 60 доба), що може бути свідченням потенціювання ефекту, притаманного ЛФ. Однак, ДК не впливав на протизапальну активність ЕНБ.

За комбінованого застосування МТ з ЦК значно зменшувався набряк кінцівок у тварин, порівняно до значення у нелікованих щурів. Вочевидь, зареєстрований ефект зумовлений протизапальною активністю власне ЦК як НПЗП. Однак, посилення протинабрякового ефекту власне ЦК за взаємодії з МТ не відбувалося, що може бути свідченням опосередкування антиексудативної дії ЦК та МТ за різними механізмами.

За взаємодії ЦК з ЛФ відбувалося потенціювання протинабрякової активності ЛФ, про що свідчило зростання цього показника відносно даних у тварин, яким застосовували лише ЦК або лише ЛФ (див. табл. 4.3).

Імуносупресор ЕНБ не впливав на протинабрякову активність ЦК. Цей результат може бути свідченням різних механізмів впливу на розвиток набряків кінцівок у ГІБП та високо селективних НПЗП.

Результати проведених досліджень з вивчення протинабрякової дії НПЗП та імуносупресорів на тлі експериментального РА за умов їхнього самотійного та комбінованого застосування дозволяють констатувати, що:

а) НПЗП (неселективному інгібітору ЦОГ ДК та високо селективному інгібітору ЦОГ-2 ЦК) притаманна антиексудативна активність, що характеризується зменшенням об'єму стопи у тварин;

б) ступінь АЕА ДК був вищим у гострий період розвитку АА, тоді як в інші фази запального процесу протинабрякова активність ЦК переважала таку, що властива ДК;

в) ЛФ, на відміну від МТ, притаманна АЕА, а ЕНБ – здатність посилювати набряк кінцівок у щурів на тлі АА;

г) АЕА МТ несуттєво підвищувалася за комбінованого його застосування з ДК, водночас цей НПЗП потенціював АЕА ЛФ і не впливав на протизапальну активність ЕНБ;

д) ЦК потенціював АЕА ЛФ та не впливав на АЕА ЕНБ і МТ.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ ЩУРІВ ІМУНОСУПРЕСОРІВ ТА НПЗП ЗА КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НА ФОНІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ

Як зазначалося в розд. 1, дані літератури свідчать, що імуносупресори, зокрема, МТ, ЛФ та ЕНБ у пацієнтів можуть викликати або гіпер-, або гіпотензію, порушення ритму серцевих скорочень тощо. Кардіотоксичність притаманна також НПЗП. Достеменно не вивчені питання щодо кардіотропності (кардіотоксичності) за взаємодії МТ, ЛФ та ЕНБ з НПЗП, різними за селективністю до ЦОГ, що можуть тривало застосовуватися на тлі РА за комбінованої терапії з метою подолання патогенетично-зумовлених проявів РА, а також симптомів захворювання.

Дослідженню окреслених питань присвячено розділ роботи щодо впливу НПЗП і МТ, ЛФ та ЕНБ на стан серцево-судинної системи за умов їхнього комбінованого застосування на тлі експериментального РА.

5.1 Динаміка артеріального тиску за самостійного і комбінованого застосування Лефлуноміду, Метотрексату та Енбрелу з Диклофенаком і з Целекоксибом на тлі експериментального ревматоїдного артриту

На тлі експериментального РА розвивається гіпертензивна реакція, що характеризується значним підвищенням АТ на (7-20,5)% у різні терміни спостереження, що узгоджується з даними літератури і попередніх досліджень [74, 97]. У гострий період АА (до 14 доби) ДК не призводив до нормалізації АТ, коли він залишався вищим на (8-13)% відносно значень в інтактних тварин, але і не посилював гіпертензивну реакцію на введення АФ. Водночас, у подальші терміни спостереження ДК суттєво знижував АТ відносно значень у нелікованих тварин, однак повної нормалізації цього показника не відзначалося (табл. 5.1). Отриманий результат узгоджується з даними попередніх

досліджень, проведених у відділі фармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» [128].

Таблиця 5.1

Артеріальний тиск ($M \pm m$, мм рт. ст.) у щурів ($n = 15$) за застосування імуносупресорів та НПЗП на тлі ад'ювантного артриту

Група тварин, % зміни	Термін спостереження, доба					
	0	7	14	28	42-49	56-60
Інтактні тварини	91,2 $\pm$ 4,2	91,4 $\pm$ 1,4	90,7 $\pm$ 2,8	90,2 $\pm$ 1,4	92,2 $\pm$ 1,8	91,7 $\pm$ 1,2
АА	87,9 $\pm$ 2,3	97,5 $\pm$ 1,54*	104,3 $\pm$ 1,3*	108,7 $\pm$ 2,2*	109,1 $\pm$ 1,9*	104,2 $\pm$ 2,0*
-	-	-	-	-	-	-
АА+ДК	87,7 $\pm$ 1,1	99,2 $\pm$ 2,3	102,8 $\pm$ 1,7*	96,78 $\pm$ 2,4 [#]	101,77 $\pm$ 1,9 [#]	94,42 $\pm$ 2,6 [#]
АА+ЦК	87,5 $\pm$ 2,4	103,2 $\pm$ 2,4*	101,2 $\pm$ 1,6*	96,7 $\pm$ 2,5 [#]	103,2 $\pm$ 2,4*	100,1 $\pm$ 3,0*
АА+МТ	90,4 $\pm$ 2,3	91,0 $\pm$ 1,67 [#]	90,1 $\pm$ 2,32 [#]	112,9 $\pm$ 2,1*	128,4 $\pm$ 8,7*	143,5 $\pm$ 5,6*
АА+ЛФ	87,4 $\pm$ 1,2	-	97,7 $\pm$ 3,5*	95,7 $\pm$ 2,4 [#]	96,0 $\pm$ 2,90* [#]	98,1 $\pm$ 4,0*
АА+ЕНБ	89,0 $\pm$ 3,7	99,9 $\pm$ 2,24	96,4 $\pm$ 2,7 [#]	95,0 $\pm$ 1,9 [#]	99,7 $\pm$ 2,4 [#]	98,8 $\pm$ 2,7
АА+ДК+МТ	88,3 $\pm$ 3,7	86,9 $\pm$ 2,54 [#]	95,35 $\pm$ 3,7 [#]	86,52 $\pm$ 3,6 [#]	87,9 $\pm$ 4,1 [#]	85,6 $\pm$ 3,77 [#]
АА+ДК+ЛФ	87,7 $\pm$ 1,1	95,3 $\pm$ 2,04	95,1 $\pm$ 3,15 [#]	98,2 $\pm$ 2,5* [#]	98,3 $\pm$ 1,9* [#]	97,1 $\pm$ 2,9
АА+ДК+ЕНБ	85,3 $\pm$ 2,0	90,8 $\pm$ 2,05 [#]	99,3 $\pm$ 2,23*	113,5 $\pm$ 4,5*	125 $\pm$ 4,6* [#]	128,8 $\pm$ 4,7* [#]
АА+ЦК+МТ	92,5 $\pm$ 2,2	92,3 $\pm$ 2,12	104,0 $\pm$ 2,6*	120,5 $\pm$ 4,5* [#]	138 $\pm$ 2,7* [#]	135,0 $\pm$ 4,0* [#]
АА+ЦК+ЛФ	93,2 $\pm$ 2,0	96,3 $\pm$ 1,92	108,7 $\pm$ 1,6*	116,0 $\pm$ 3,9* [#]	116,7 $\pm$ 1,7* [#]	113,3 $\pm$ 8,8* [#]
АА+ЦК+ЕНБ	92,5 $\pm$ 1,7	100,7 $\pm$ 2,2*	105,7 $\pm$ 2,9*	101,0 $\pm$ 3,5*	109 $\pm$ 4,0*	101 $\pm$ 4,3*

Приміткаи: 1. * – $p \leq 0,05$ у даний термін спостереження відмінності показника порівняно до його значення в інтактних тварин. 2. [#] – $p \leq 0,05$ у даний термін спостереження відмінності показника порівняно до значення у нелікованих тварин з АА.

За самотійного застосування ЦК не нормалізував АТ на тлі АА, про що свідчило зростання цього показника на 13% відносно значень в інтактних

тварин і майже на 6% відносно значень у нелікованих тварин на 7-му добу спостереження. В подальші терміни не відбувалося суттєвого зниження АТ відносно даних у нелікованих щурів. Отже, ЦК не сприяв зниженню АТ упродовж усіх фаз розвитку АА. Селективний інгібітор ЦОГ-2 не призводив до нормалізації АТ, що може бути обґрунтуванням до призначення разом з ЦК препаратів з гіпотензивною дією за АА.

Як свідчать отримані дані (див. табл. 5.1), ЛФ призводив до суттєвого зниження АТ у щурів з АА у період генералізації патологічного процесу, про що свідчило зниження показника на 12% відносно значень у нелікованих тварин, однак повної нормалізації цього показника (відносно вихідних значень у тварин цієї групи) не відзначалося. Результатами дослідження засвідчена гіпотензивна дія ЕНБ на тлі АА, що характеризувалася суттєвим зниженням АТ відносно значень у нелікованих щурів, однак даний показник залишався підвищеним (на понад (10-12)% відносно вихідних значень у щурів цієї групи). Фактично, зміни АТ за застосування ЛФ та ЕНБ були аналогічними. За самостійного застосування кожного з цих препаратів відзначалася гіпотензивна дія, водночас значення АТ залишалися вищими (на 9-12)% за вихідний рівень цього показника.

Натомість, застосування МТ спричинювало розвиток гіпертензії у періоди маніфестації та згасання АА, тоді як у гострий період патологічного процесу МТ проявив гіпотензивну активність, що характеризувалася значним ($p \leq 0,05$) зменшенням АТ на (8,9-13,6)% порівняно до нелікованих тварин (див. табл. 5.1). Різке зростання АТ у періоди маніфестації та згасання АА, є пересторогою до тривалого застосування МТ і може бути обґрунтуванням доцільності моніторингу АТ на тлі РА. Отриманий результат зумовив передбачення щодо проведення подальших досліджень, присвячених з'ясуванню можливості комбінованого застосування МТ з гіпотензивними засобами.

Водночас, за результатами наступної серії експериментів було встановлено, що фармакодинамічна (а, можливо, і фармакокінетична) взаємодія

ДК з МТ призводила до суттєвого зниження АТ на тлі АА. Фактично, ДК усував прогіпертензивний ефект МТ, що відзначався на тлі самостійного застосування цитостатика у періоди генералізації та згасання запалення. Тому, на нашу думку, немає сенсу в додатковому призначенні препаратів з гіпотензивною дією на тлі АА за умови комбінованого застосування МТ з ДК. Але, у разі самостійного застосування МТ на тлі АА, потрібен моніторинг АТ і, вочевидь, застосування гіпотензивних засобів. Однак, це припущення потребує обережності за призначення останніх і, першочергово, проведення відповідних доклінічних досліджень щодо взаємодії цитостатика з гіпотензивними препаратами різних груп для визначення найбільш ефективного та безпечного засобу для комбінованого застосування, зокрема, з МТ на тлі РА.

Не було зареєстровано суттєвих змін АТ за комбінованого застосування ДК з ЛФ. Фактично, ДК не впливав на рівень показника, що відзначався за самостійного застосування ЛФ. Натомість взаємодія ДК з ЕНБ призводила до суттєвого ($p \leq 0,05$) підвищення АТ на (14, %-23,6)% у період згасання АА, що унеможлиблює їхнє комбіноване застосування у цю фазу патологічного процесу через розвиток гіпертензії, а також обґрунтовує доцільність моніторингу АТ весь період, коли ДК застосовуватиметься з ЕНБ.

За комбінованого застосування ЦК з МТ відбувалося взаємне посилення гіпертензивної активності цих ліків, про що свідчило зростання АТ майже на (11-30)% відносно значень у нелікованих тварин, що перевищувало значення цього показника за самостійного використання кожного з цих препаратів.

До нейтралізації (усунення) гіпотензивної дії ЦК та ЛФ призводило їхнє комбіноване застосування на тлі АА (див. табл. 5.1). За таких умов проявлявся суттєвий ($p \leq 0,05$) гіпертензивний ефект у періоди генералізації та згасання запального процесу, про що свідчило зростання АТ на (7-8,7)% порівняно до значень у нелікованих тварин з АА, тоді як за самостійного використання кожного з цих препаратів спостерігався гіпотензивний ефект. Водночас, за комбінованого застосування ЦК з ЕНБ не відбувалося суттєвих змін АТ на фоні АА.

Таким чином, отримані дані свідчать про потенціювання гіпертензивного ефекту за комбінованого застосування ДК з ЕНБ, ЦК з МТ та ЦК з ЛФ за АА.

Результати, що отримані за проведення досліджень, висвітлених у даному підрозділі, свідчать, що:

а) неселективний інгібітор ДК у гострий період АА не призводив до нормалізації АТ, тоді як у подальші терміни спостереження він суттєво знижував АТ відносно значень у нелікованих тварин; повної нормалізації цього показника не відзначалося;

б) високо селективний інгібітор ЦОГ-2 ЦК не сприяв зниженню АТ упродовж усіх фаз розвитку АА;

в) за самотійного застосування ЛФ та ЕНБ відзначалося суттєве зниження АТ у щурів з АА у період генералізації патологічного процесу, а рівень цих змін був аналогічним за дії обох препаратів;

г) застосування МТ спричинювало розвиток гіпертензії у періоди маніфестації та згасання АА, тоді як у гострий період патологічного процесу МТ проявив гіпотензивну активність;

д) ДК усував прогіпертензивний ефект МТ, що відзначався на тлі самотійного застосування цитостатика у періоди генералізації та згасання запалення, не впливав на АТ за комбінованого застосування з ЛФ та призводив до суттєвого підвищення АТ за комбінованого застосування з ЕНБ у період згасання АА;

ж) за комбінованого застосування ЦК з МТ реєструвалося взаємне посилення гіпертензивної активності, нівелювання гіпотензивної дії ЦК та ЛФ у періоди генералізації і згасання запального процесу, про що свідчило зростання АТ, а за комбінованого застосування ЦК з ЕНБ не відбувалося суттєвих змін АТ на фоні АА;

з) взаємодія ДК з ЕНБ, ЦК з МТ та ЦК з ЛФ є свідченням потенціювання гіпертензивного ефекту за комбінованого застосування.

Отримані результати можуть бути обґрунтуванням до призначення гіпотензивних засобів за самотійного застосування ЦК у всі періоди розвитку

АА, за самостійного застосування МТ та за комбінованого застосування ЦК з МТ, а також ЦК з ЛФ – у періоди генералізації та згасання запального процесу, за комбінованого застосування ДК з ЕНБ – у період згасання патологічного процесу. Однак, таке передбачення потребує подальших досліджень щодо як можливості застосування препаратів з гіпотензивною активністю, так і щодо вибору таких препаратів з відповідних фармакологічних груп.

5.2 Динаміка частоти серцевих скорочень за самостійного і комбінованого застосування Лефлуноміду, Метотрексату та Енбрелу з Диклофенаком і з Целекоксибом на тлі експериментального ревматоїдного артрити

На тлі АА (гострий період) у щурів відзначалося підвищення ЧСС на 6% (табл. 5.2). В інші фази розвитку АА спостерігалася тенденція до зниження ЧСС і цей показник був на рівні значень в інтактних щурів, що узгоджується з даними попередніх досліджень [128].

За застосування ДК на тлі АА спостерігалася суттєве зниження ЧСС відносно вихідних даних у щурів цієї групи, починаючи з 42 доби, тоді як на початку періоду генералізації запалення ЧСС була достовірно вищою за цей показник у групі нелікованих тварин. Коливання значень ЧСС за дії ЦК були незакономірними упродовж гострого періоду та періоду генералізації запалення, а з початку періоду згасання АА (від 42 доби) відзначалося суттєве зниження показника відносно вихідних даних у тварин цієї групи та відносно нелікованих щурів. Фактично НПЗП, різні за селективністю до ЦОГ, спричинювали однотиповий вплив на ЧСС на тлі АА упродовж гострого періоду та періоду генералізації запалення, тоді як надалі і ДК і ЦК, більшою мірою ЦК, призводили до достовірного зниження ЧСС (див. табл. 5.2). Застосування МТ викликало зростання ЧСС лише наприкінці терміну спостереження, про що свідчило збільшення цього показника на понад 8% відносно вихідного значення у тварин цієї групи.

Таблиця 5.2

Динаміка частоти серцевих скорочень ($M \pm m$, уд/хв) у щурів ($n = 15$) за застосування імуносупресорів та НПЗП на тлі ад'ювантного артриту

Група тварин	Термін спостереження, доба					
	0	7	14	28	42-49	56-60
Інтактні тварини	368,3 $\pm$ 3,3	370,7 $\pm$ 4,3	365,1 $\pm$ 11,4	368,4 $\pm$ 12,1	363,3 $\pm$ 10,7	372,3 $\pm$ 11,2
АА	365,2 $\pm$ 8,8	386,0 $\pm$ 3,2*	386,8 $\pm$ 3,2*	368,2 $\pm$ 5,73	360,0 $\pm$ 6,78	354,1 $\pm$ 6,40
АА+ДК	386,3 $\pm$ 6,9	382,4 $\pm$ 8,36	378,3 $\pm$ 7,48	391,9 $\pm$ 8,04 [#]	360,5 $\pm$ 7,0	362,2 $\pm$ 6,2
АА+ЦК	375,8 $\pm$ 8,4	366,2 $\pm$ 7,71	383,9 $\pm$ 9,93	376,2 $\pm$ 7,8	340,0 $\pm$ 4,5 ^{*#}	355,8 $\pm$ 7,0
АА+МТ	364,0 $\pm$ 5,2	366,0 $\pm$ 5,23	377,7 $\pm$ 6,37	359,0 $\pm$ 4,99	365,0 $\pm$ 6,12	394,0 $\pm$ 8,7 ^{*#}
АА+ЛФ	378,6 $\pm$ 4,7	-	398,5 $\pm$ 7,8 ^{*#}	417,9 $\pm$ 9,7 ^{*#}	417,8 $\pm$ 6,3 ^{*#}	416,8 $\pm$ 8,2 ^{*#}
АА+ЕНБ	361,1 $\pm$ 6,2	363,0 $\pm$ 8,4	363,9 $\pm$ 6,2	326,7 $\pm$ 7,4 ^{*#}	320,6 $\pm$ 9,4 ^{*#}	326,7 $\pm$ 4,9 ^{*#}
АА+ДК+МТ	368,3 $\pm$ 3,3	371,7 $\pm$ 6,2	367,0 $\pm$ 10,0	343,8 $\pm$ 7,8	348,0 $\pm$ 9,4	370,0 $\pm$ 7,8
АА+ДК+ЛФ	371,7 $\pm$ 9,2	375,3 $\pm$ 7,7	375,3 $\pm$ 7,7	362,5 $\pm$ 4,55	388,0 $\pm$ 9,69 [#]	403,3 $\pm$ 9,0 ^{*#}
АА+ДК+ЕНБ	368,3 $\pm$ 3,3	383,2 $\pm$ 7,56	367,2 $\pm$ 4,28	357,8 $\pm$ 4,74	356,7 $\pm$ 7,92	343,9 $\pm$ 9,47
АА+ЦК+МТ	377,3 $\pm$ 8,4	367,3 $\pm$ 5,40	368,3 $\pm$ 7,55	367,5 $\pm$ 4,67	362,0 $\pm$ 9,16	354,0 $\pm$ 8,71
АА+ЦК+ЛФ	373,7 $\pm$ 7,56	361,0 $\pm$ 6,74	368,0 $\pm$ 4,92 [#]	357,5 $\pm$ 7,60	360,0 $\pm$ 8,54	346,7 $\pm$ 3,31
АА+ЦК+ЕНБ	368,3 $\pm$ 3,3	339,6 $\pm$ 5,9 ^{*#}	351,6 $\pm$ 8,97 [#]	338,7 $\pm$ 4,10 ^{*#}	347,2 $\pm$ 5,8*	358,8 $\pm$ 7,20

Примітки: 1. * - $p \leq 0,05$ у даний термін спостереження відмінності показника порівняно до його значення в інтактних тварин. 2. [#] - $p \leq 0,05$ у даний термін спостереження відмінності показника порівняно до значення у нелікованих тварин з АА.

Відносно даних, що реєструвалися у цей же період у нелікованих щурів, зміни ЧСС були протилежно спрямованими: на тлі АА (група негативного контролю – неліковані щури) – брадикардія, за використання МТ – тахікардія.

Суттєві зміни (зростання) ЧСС на (13,5-17,7)% відносно значень у нелікованих тварин викликав синтетичний імуносупресор ЛФ у різні терміни його застосування (періоди генералізації та згасання запального процесу) на тлі АА. Даний факт може розглядатися як застереження за застосування ЛФ на

тлі АА. Встановлений розвиток тахікардії на тлі АА за застосування ЛФ доводить необхідність моніторингу за частотою та ритмом серцевих скорочень.

За використання ЕНБ на тлі АА реєструвалося суттєве зменшення ЧСС, починаючи з 28-ї доби і до кінця терміну спостереження (60 доба) на (7,7-11,3)% відносно вихідних значень у тварин даної групи та показників, зареєстрованих у нелікованих щурів (див. табл. 5.2). Негативний хронотропний ефект за застосування цього ГБП свідчить про необхідність моніторингу за ритмом та ЧСС за самостійного застосування ЕНБ на тлі АА.

Отримані результати є свідченням доцільності моніторингу ЧСС на фоні АА за самостійного застосування ЛФ та ЕНБ через розвиток тахі- або брадикардії відповідно. Доцільним буде і моніторинг ЧСС за застосування МТ через різноспрямовану зміну ЧСС, що реєструвався у нелікованих щурів і за застосування МТ у період згасання запалення.

Закономірних та суттєвих змін ЧСС за комбінованого застосування ДК з МТ не зареєстровано, хоча тенденція до зниження цього показника відзначалася у період згасання патологічного процесу. Отже, ДК суттєво не впливав на хронотропну дію МТ. Натомість, ДК значно зменшував позитивний хронотропний ефект ЛФ у період згасання АА, хоча і не відбувалося повної нормалізації ЧСС і вона залишалася суттєво вищою за показник, що реєструвався у нелікованих тварин у цей же термін.

Негативний хронотропний ефект ЕНБ суттєво зменшувався за застосування з ДК, що проявлялося відсутністю змін ЧСС, на відміну від тих, що проявлялися за самостійного застосування ЕНБ.

Результати, отримані за комбінованого застосування імуносупресорів з ДК свідчать, що неселективний інгібітор ЦОГ зменшує позитивну хронотропну дію синтетичних імуносупресорів та значно впливає на негативний хронотропний ефект ЕНБ, підвищуючи ЧСС, у період згасання АА.

Високо селективний інгібітор ЦОГ-2 ЦК за комбінованого застосування з МТ убезпечував від розвитку тахікардії, що відзначалася за самостійного застосування цитостатика у період згасання АА. Крім того, ЦК сприяв

значному ($p \leq 0,05$) зниженню ЧСС за комбінованого застосування з ЛФ, що було значимим відносно значень у тварин, яким застосовували лише ЛФ, у всі ті періоди, коли відзначалася виразна тахікардія (з 14 до 60 доби). Особливої уваги заслуговували результати, що свідчили про нівелювання негативного хронотропного ефекту ЕНБ на тлі АА за комбінованого його застосування з ЦК. Фактично, отримані результати можуть бути свідченням антагоністичних відносин між синтетичними і ГІБП імуносупресорами та ЦК та за впливом на провідну систему серця, зокрема.

РОЗДІЛ 6

ГАСТРОТРОПНИЙ ВПЛИВ ІМУНОСУПРЕСОРІВ ТА НПЗП НА ТЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У ЩУРІВ

Метою даного розділу дослідження було вивчення стану СОШ у щурів за самостійного і комбінованого застосування НПЗП, різних за селективністю до ЦОГ, з імуносупресорами різного походження на тлі АА.

Результати досліджень свідчать про вельми суттєві ураження СОШ за впливу АФ, що характеризувалися гіперемією, набряком, появою петехій, ерозивних ушкоджень та виразок. Найчастішими ознаками ураження СОШ були гіперемія та набряк, вони відзначалися у переважної більшості щурів з АА упродовж усього терміну спостереження (табл. 6.1). У тварин спостерігалися крапкові крововиливи протягом 42 діб після уведення АФ. На 14 добу спостереження (гострий період розвитку АА) та на початку періоду маніфестації запального процесу в 2 та 3 тварин відповідно відзначалися поодинокі випадки наявності виразкових дефектів невеликих розмірів (до 2 мм). Набряк СОШ (вочевидь, за рахунок набухання крипт) збільшувався у період згасання патологічного процесу. Найінтенсивнішою та найчастішою ознакою ураження СОШ у нелікованих тварин була гіперемія, що відзначалася майже у половини (гострий період – до 14 доби) та у всіх тварин (періоди генералізації та згасання АА). Результати стали підтвердженням попередньо отриманих даних у відділі фармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», а також відомостей, висвітлених у публікації щодо методів поглибленої оцінки стану СОШ за патологічних станів запального генезу [128, 142]. Вони слугували підґрунтям для порівняльного аналізу гастротоксичної дії НПЗП за комбінованого застосування з імуносупресорами на тлі АА.

Таблиця 6.1

Кількість тварин* з ураженням слизової оболонки шлунка (гіперемія, петехії, набряки, виразки) на тлі ад'ювантного артриту за застосування НПЗП та імуносупресорів

Клінічна ознака	Термін спостереження, доба				
	7	14	28	42	60
1	2	3	4	5	6
Інтактні тварини					
Гіперемія	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
Петехії	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
Набряк	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Виразки	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
АА					
Гіперемія	6/15	8/15	15/15	13/15	15/15
Петехії	6/15	6/15	8/15	2/15	0/15
Набряк	6/15	15/15	15/15	13/15	9/15
Виразки	0/15	2/15	3/15	0/15	0/15
АА+ДК					
Гіперемія	6/15	12/15	9/15	6/15	6/15
Петехії	9/15	0/15	0/15	1/15	0/15
Набряк	15/15	14/15	14/15	13/15	12/15
Виразки	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
АА+ЦК					
Гіперемія	6/15	9/15	10/15	9/15	9/15
Петехії	6/15	9/15	12/15	6/15	0/15
Набряк	6/15	6/15	15/15	15/15	6/15
Виразки	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
АА+МТ					
Гіперемія	8/15	7/15	10/15	12/15	13/15
Петехії	6/15	9/15	11/15	12/15	12/15
Набряк	6/15	6/15	9/15	9/15	9/15
Виразки	0/15	0/15	2/15	2/15	3/15
АА+ЛФ					
Гіперемія	6/15	8/15	8/15	9/15	9/15
Петехії	3/15	5/15	10/15	6/15	6/15
Набряк	6/15	6/15	7/15	7/15	7/15
Виразки	0/15	2/15	5/15	5/15	3/15

Кінець табл.6.1

1	2	3	4	5	6
АА+ЕНБ					
Гіперемія	3/15	7/15	7/15	6/15	6/15
Петехії	3/15	3/15	4/15	4/15	2/15
Набряк	2/15	4/15	5/15	5/15	5/15
Виразки	0/15	0/15	1/15	2/15	2/15
АА+ДК+ЛФ					
Гіперемія	4/15	5/15	9/15	9/15	9/15
Петехії	4/15	5/15	5/15	4/15	4/15
Набряк	11/15	11/15	11/15	12/15	6/15
Виразки	0/15	2/15	4/15	5/15	5/15
АА+ДК+ЕНБ					
Гіперемія	4/15	6/15	7/15	7/15	7/15
Петехії	2/15	2/15	3/15	2/15	2/15
Набряк	6/15	7/15	6/15	6/15	6/15
Виразки	0/15	1/15	2/15	1/15	1/15
АА+ЦК+МТ					
Гіперемія	5/15	9/15	8/15	9/15	10/15
Петехії	5/15	9/15	9/15	11/15	13/15
Набряк	7/15	7/15	11/15	11/15	11/15
Виразки	0/15	0/15	1/15	2/15	2/15
АА+ЦК+ЛФ					
Гіперемія	3/15	9/15	8/15	8/15	8/15
Петехії	4/15	9/15	8/15	6/15	4/15
Набряк	6/15	6/15	15/15	15/15	6/15
Виразки	0/15	0/15	3/15	4/215	4/185
АА+ЦК+ЕНБ					
Гіперемія	5/15	9/15	8/15	7/15	7/15
Петехії	4/15	9/15	8/15	3/15	3/15
Набряк	6/15	6/15	9/15	9/15	6/15
Виразки	0/15	1/15	3/15	2/15	2/15

Примітка: * – відношення кількості тварин з наявністю досліджуваного симптому до загальної кількості тварин в групі.

Застосування ДК на тлі АА сприяло появі гіперемії та петехій у меншій кількості щурів, але ДК не усував набряк СОШ, а, навпаки, ця клінічна ознака з'явилася у більшій кількості тварин, ніж в групі нелікованих щурів. Зважаючи на протизапальну, антиексудативну, зокрема, дію, що властива ДК, отриманий

результат щодо збільшення кількості тварин з набряком СОШ на тлі АА за застосування ДК був неочікуваним. Не виключено, що отриманий результат зумовлений пригніченням синтезу захисних простагландинів за впливу неселективного інгібітора ЦОГ, що здатні убезпечувати СОШ від ушкоджень. Можливо, патогенетичні аспекти набряку СОШ зумовлені механізмами, що відрізняються від тих, завдяки яким реалізується загальна протинабрякова дія ДК. Натомість у жодної тварини з АА, яку лікували ДК, не відмічено виразкових уражень. Вірогідно даний результат зумовлений дозою власне ДК (8,0 мг/ кг маси тіла тварини), що застосовувалася як середня ефективна доза за протизапальною активністю для цього препарату, тоді як його ульцерогенна доза становить, як відомо, 20 мг/кг маси тіла тварини.

Гіперемія, петехії, набряк СОШ відзначалися у більшості щурів з АА, яких лікували ЦК, причому в період генералізації запального процесу найчастішою клінічною ознакою ураження СОШ був набряк. Отриманий результат був також неочікуваним через те, що, як відомо, селективні інгібітори ЦОГ-2 меншою мірою, ніж неселективні НПЗП, уражують СОШ. Не виключено, що цей результат зумовлений нижчим ступенем протизапальної (порівняно до знеболювальної) дії селективних інгібіторів ЦОГ-2. Можливо механізм дії ЦК, також як і ДК, реалізується, певною мірою, шляхом пригнічення на тлі АА захисних простагландинів. Вірогідно, слід висловити передбачення щодо можливості реалізації протизапальної дії ЦК іншими механізмами. У жодної тварини не відмічалось виразок на СОШ за дії ЦК на тлі АА.

Не зменшувалася кількість тварин з гіперемією, набряком, петехіальними ушкодженнями СОШ за впливу МТ на тлі АА. До того, цитостатик викликав і появу виразок на СОШ у періоди генералізації та згасання запального процесу.

Особливої уваги потребує застосування ЛФ на тлі АА через його низьку ефективність щодо зменшення кількості тварин з гіперемією, петехіями, набряком, а також через те, що за його застосування значно збільшилася кількість щурів з виразковими ушкодженнями СОШ, фактично, у всі періоди спостереження.

За застосування ЕНБ у меншій кількості тварин спостерігалися гіперемія, петехії, набряк, однак у більшій кількості щурів відзначалися виразкові ураження СОШ порівняно до нелікованих тварин з АА.

Отриманий результат дозволяє висловити передбачення щодо доцільності застосування з імуносупресорами гастропротекторних препаратів на тлі АА. Водночас, за подальших наукових розробок слід визначити, гастропротекторні препарати яких груп можуть бути ефективно та безпечно застосовані за комбінованого використання з МТ, ЛФ та ЕНБ. По-суті, необхідно досліджувати питання взаємодії синтетичних та біологічних імуносупресорів з гастропротекторними засобами через відсутність достатньої інформації з цього питання у науковій літературі.

У (70-80)% і у (13-30)% тварин з групи відзначалися суттєвий набряк та виразки відповідно на СОШ за комбінованого застосування ДК з ЛФ на тлі АА. Фактично ЛФ не впливав на кількість тварин, у яких реєструвався набряк СОШ, порівняно до щурів, яким був введений лише ДК. Застосування ДК з ЛФ не сприяло зменшенню кількості тварин, у яких відзначалися виразки за самостійного застосування ЛФ. Вочевидь, вплив цих препаратів на СОШ реалізується різними механізмами.

За комбінованого застосування ЕНБ з ДК у меншій кількості тварин (у 40%-46)% реєструвалися набряк, порівняно до тварин, яким вводили лише ДК (у 86%-93)%. Таким чином, ЕНБ призводив до зменшення удвічі кількості тварин з набряком СОШ на тлі АА. Водночас, кількість тварин з виразками СОШ суттєво не зменшувалася за комбінованого застосування ДК з ЕНБ порівняно до їхньої кількості у групі, де ЕНБ застосовувався самостійно. Однак, зважаючи на меншу кількість тварин, у яких відзначалися набряк, гіперемія СОШ, можна свідчити, що більш раціональним з точки зору безпеки є комбіноване застосування ДК з ЕНБ, ніж ДК з ЛФ на тлі АА.

Не відзначалося суттєвих змін у кількості тварин, в яких реєструвалися зазначені клінічні симптоми ураження СОШ за взаємодії ЦК з МТ і ЦК з ЛФ. За комбінованого застосування ЦК з ЕНБ суттєво знижувалася кількість тварин

(на 40%) з набряком СОШ у періоди генералізації та згасання запального процесу. Тобто, якщо за самостійного застосування ЦК відзначався набряк СОШ у всіх тварин групи, то за комбінованого його застосування з ЕНБ цей симптом було помічено лише у 60% щурів у ці ж самі фази АА.

Отже, результати досліджень свідчили про зниження кількості тварин з виразними ушкодженнями СОШ за комбінованого застосування НПЗП з ЕНБ (ГІБП) порівняно до кількості тварин, яким вводили ДК або ЦК з синтетичними імуносупресорами – МТ та ЛФ.

Одночасно з проведенням досліджень щодо визначення кількості тварин, у яких реєструвалися ознаки ураження СОШ, згідно методики [142], була визначена інтенсивність (у балах) кожного з наявних симптомів (гіперемії, набряку, петехій, виразок) та розрахований індекс гастропатії (ІГ) у різні терміни спостереження.

Так у тварин групи негативного контролю (неліковані щури з АА) ІГ коливався від 3,3 у гострий період АА до 7,1 у період генералізації патологічного процесу, поступово зменшуюсь до 1,8 у період згасання запалення (рис. 6.1). Основний «внесок» до величини ІГ, вочевидь, залежав від інтенсивності гіперемії та набряку СОШ. Зростання ступеня набряку за застосування ДК (упродовж усіх фаз АА) та інтенсивності гіперемії, ступеня набряку та кількості петехій за уведення ЦК (у гострий період АА) зумовили високі індекси гастропатії цих препаратів. У періоди генералізації та згасання запалення ЦК не впливав на ІГ у щурів на тлі АА.

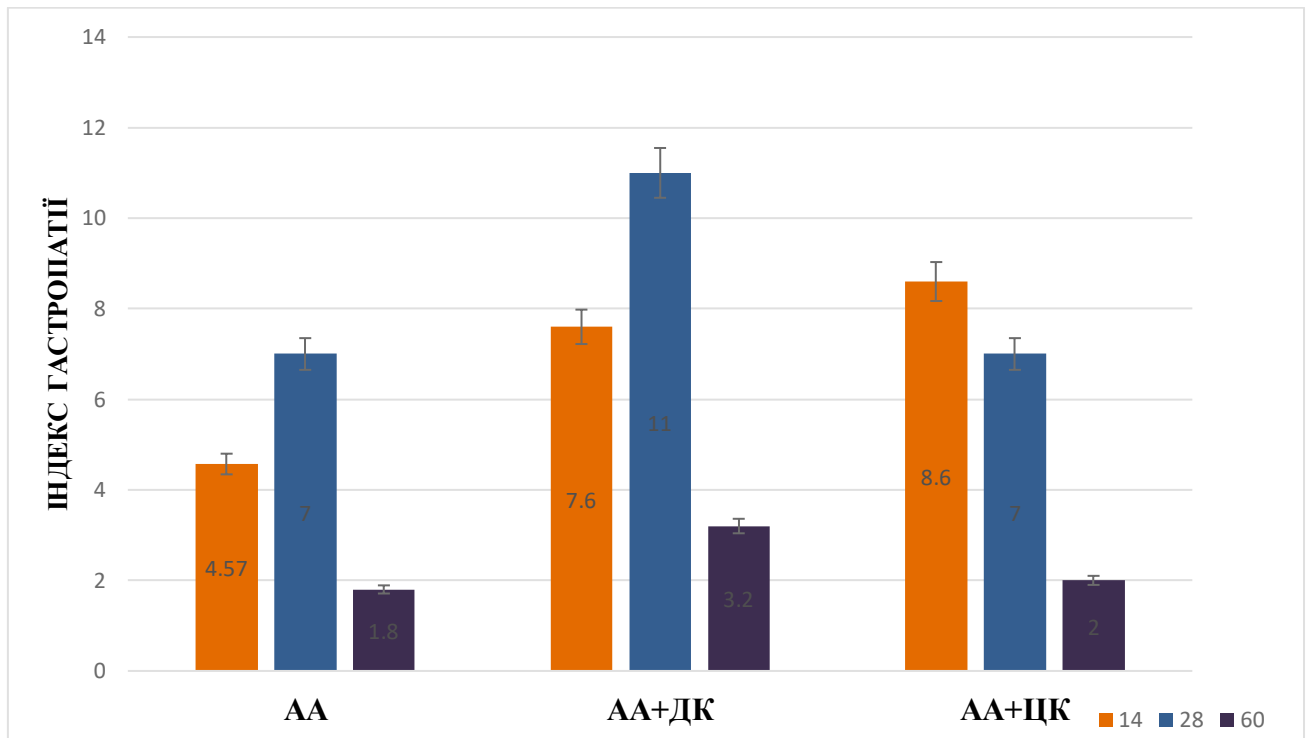


Рис. 6.1 Індеси гастропатії за самостійного застосування НПЗП на тлі АА

Терапевтичний ефект щодо зменшення інтенсивності ураження СОШ проявлявся за самостійного застосування ЛФ та ЕНБ, порівняно до нелікованих тварин з АА, про що свідчило зниження ІГ у всі фази запального процесу. (рис. 6.2).

Виявилося, що МТ за комбінованого застосування з НПЗП (і з ДК, і з ЦК) призводив до погіршення стану СОШ, як це відбувалося і за самостійного застосування цього цитостатика. Натомість, ЛФ у всі періоди розвитку АА, а ЕНБ – у фази генералізації та згасання (але не в гострий період) сприяли зниженню рівня ушкодження СОШ за комбінованого застосування як з ДК, так і з ЦК.

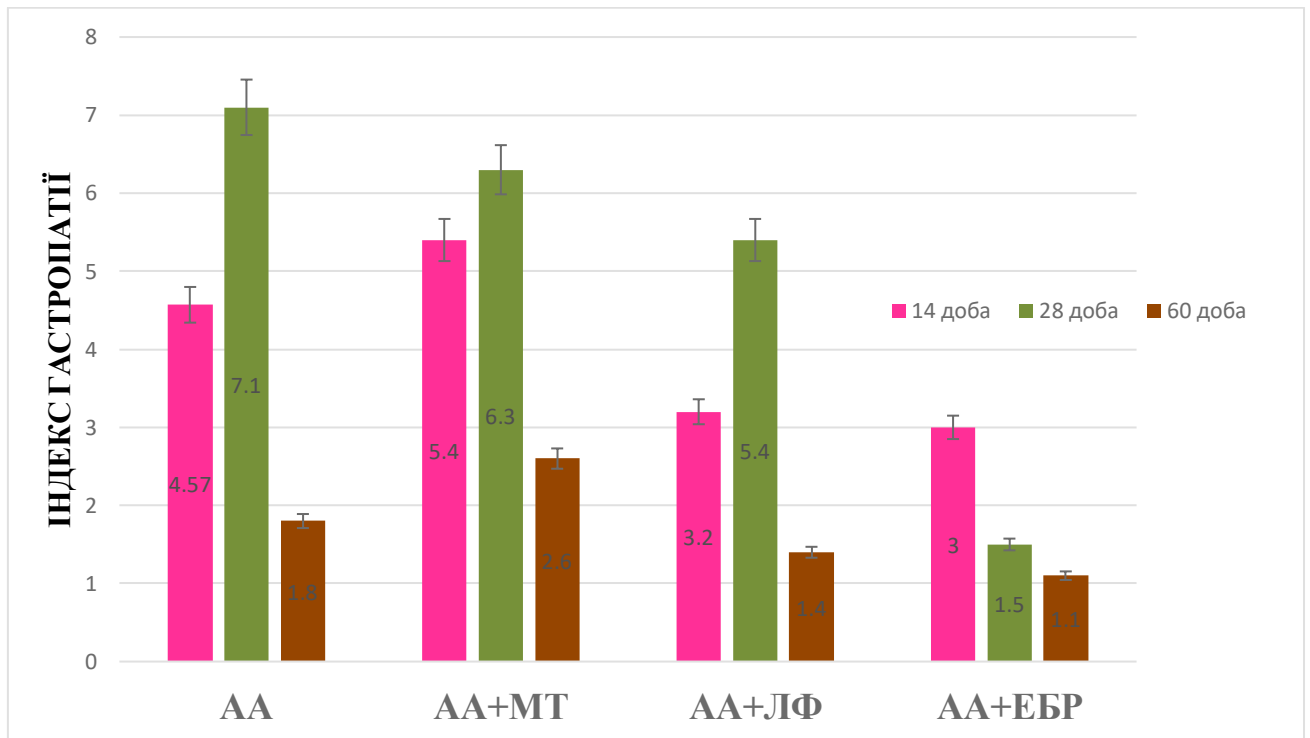


Рис. 6.2 Індеси гастропатії за самостійного застосування імуносупресорів на тлі АА

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що АА супроводжується ураженням СОШ. За застосування НПЗП, різних за селективністю до ЦОГ, та імуносупресорів різного походження не усувалися повною мірою симптоми ураження СОШ, такі як гіперемія, набряк, петехіальні ушкодження, виразки. Найбільш уразливими агентами щодо СОШ на тлі АА були ДК, ЦК та МТ як за самостійного застосування кожного з препаратів, так і за комбінованого застосування цитостатика з кожним з НПЗП. Найбільш безпечним щодо впливу на СОШ було комбіноване застосування НПЗП з ЛФ у всі періоди розвитку АА, та з ЕНБ – у періоди генералізації та згасання запального процесу (табл. 6.2).

Комбіноване застосування НПЗП з ЕНБ (ГІБП) призводило до зниження кількості тварин з виразними ушкодженнями СОШ порівняно до кількості тварин, яким вводили ДК або ЦК з синтетичними імуносупресорами – МТ та ЛФ.

Таблиця 6,2

**Індекси гастропатії у тварин (n=15) за застосування імуносупресорів та
НПЗП на тлі ад'ювантного артриту**

Група тварин	Термін спостереження, доба				
	7	14	28	45	60
АА	3,3	4,57	7,1	2,44	1,8
АА+ДК+МТ	4,9	9,2	7,9	6,8	4,0
АА+ДК+ЛФ	2,8	2,8	2,3	2,6	1,4
АА+ДК+ЕНБ	3,6	4,8	2,0	1,6	1,1
АА+ЦК+МТ	4,9	9,2	7,9	6,8	4,0
АА+ЦК+ЛФ	2,8	3,8	4,3	2,8	2,4
АА+ЦК+ЕНБ	3,4	3,0	2,4	1,9	1,1

Повного відновлення стану СОШ не відбувалося за жодного з терапевтичних підходів. Базуючись на результатах дослідження, висвітлених у цьому розділі роботи, можна висловити передбачення, що з метою нормалізації СОШ за ревматичного ушкодження на тлі застосування НПЗП та імуносупресорів доцільне використання препаратів з гастропротекторною активністю. Вибір таких препаратів можна здійснити на основі вивчення аспектів їхньої взаємодії з НПЗП та імуносупресорами, першочергово, за доклінічних досліджень.

РОЗДІЛ 7

ДЕЯКІ АСПЕКТИ МОЖЛИВИХ МЕХАНІЗМІВ ДІЇ НІЗП ТА ІМУНОСУПРЕСОРІВ НА ТЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ

Відомо, що численні захворювання, в т. ч. ревматичні, супроводжуються активацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що призводить до оксидативного стресу [159, 160]. Проявом оксидативного стресу є накопичення продуктів ПОЛ у крові та тканинах. У результаті цього виникають порушення у функціонуванні органів, зміни їх бар'єрної, рецепторної та каталітичної функцій, ушкодження структур біологічних мембран і біомолекул, що спричинює дестабілізацію гомеостазу й розвиток захворювань [161]. Оксидативний стрес може бути ключовою ланкою патогенезу, зокрема, РА як аутоімунного захворювання [162 - 165].

Суглоби знаходяться у постійному русі за циклічних процесів гіпоксії-реперфузії. За умов РА вони активовані нейтрофілами, макрофагами. Активні форми кисню спричинюють ушкодження синовіальних клітин, хрящових та кісткових тканин, обтяжуючи РА. Оксидативний стрес супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів, що можуть бути пусковим моментом для виникнення РА, або поглиблювати патологічні зміни уже за існуючого захворювання, або викликати на тлі РА розвиток інших (коморбідних) станів [165, 166]. Навіть незначна інтенсивність оксидативного стресу може індукувати РА (та інші захворювання), а тривалість стресу значно підвищує ризик розвитку запальних процесів. За аналізу патогенезу ревматичних захворювань та патологічних станів серцево-судинної, нервової систем, зокрема, визначений певний синергічний зв'язок між механізмами розвитку відповідних захворювань та оксидативного стресу [160, 165].

Інтенсивність ПОЛ відображає і характеризує гостроту, тяжкість, особливості перебігу захворювань, а також ефективність лікувальних заходів [147, 167]. Для зниження активності процесів ПОЛ за РА призначають численні

лікарські засоби та ведуть пошук потенційних ефективних у цьому сенсі препаратів.

Продукти ПОЛ є повноправними медіаторами запалення. Вони ушкоджують мембрани клітин, спричиняють структурні зміни її білкових і ліпідних компонентів, що призводить до порушень трансмембранного перенесення іонів, електролітного балансу клітин, втрати мембранних рецепторів і, нарешті, до деструктивних змін тканин через порушення низки ланок метаболізму та порушення функції органів [147, 159].

За руйнування клітинних мембран на тлі РА можуть вивільнюватися різні субстрати, зокрема, ферменти аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, що, своєю чергою, свідчать про ураження клітин численних органів (серце, печінка) за запального імунного процесу [168, 169]. Тому ці ферменти віднесені до тих, що обов'язково визначаються за ревматичних захворювань і мають прогностичне значення на тлі РА, зокрема [170 – 172].

Вільнорадикальна дестабілізація біосистем корелює з тяжкістю клінічних проявів патології. Неминуча активація ПОЛ у разі розвитку патологічного процесу виснажує антиоксидантні ресурси клітин і організму. Це робить доцільним і патогенетично обґрунтованим вивчення стану ПОЛ під час розвитку патологічних станів запального характеру та пошук антиоксидантних та мембрано-стабілізуючих властивостей у лікарських засобів, що застосовують у терапії, зокрема експериментального РА.

Розвиток АА у тварин характеризується інтенсифікацією вільнорадикального окиснення ліпідів та мобілізацією антиоксидантного захисту [161, 165]. Важливо проводити визначення продуктів ПОЛ у певні фази розвитку АА.

7.1 Інтенсивність ПОЛ в сироватці крові у білих щурів на тлі АА за самостійного застосування імуносупресорів та нестероїдних протизапальних препаратів

За розвитку експериментального РА на 14 добу та 28 добу експерименту у сироватці крові щурів спостерігали ознаки оксидативного стресу, про що свідчило зростання вмісту ТБК-активних продуктів на 81,7% та 41,0% як у гострий період АА, так у період маніфестації запалення відповідно відносно значень в інтактних тварин. У період згасання АА виразних ознак порушення ПОЛ за показником вмісту ТБК-активних продуктів в сироватці крові не відзначалося (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Інтенсивність ПОЛ у сироватці крові у білих щурів (n = 10) на тлі ад'ювантного артриту за самостійного застосування імуносупресорів та нестероїдних протизапальних препаратів

Група тварин та показник	ТБК-активні продукти, нмоль/мг білка за 2 год інкубації		
	14 доба	28 доба	56 доба
Інтактні, n = 20	33,00 ± 2,60		
АА % змін до інт.	59,97 ± 5,23* + 81,7	46,54 ± 1,29* + 41,0	33,76 ± 1,17 + 2,3
АА + ДК	47,47 ± 2,96*#	60,78 ± 5,21*#	68,0 ± 5,46*#
АА + ЦК	41,13 ± 3,58#	47,33 ± 4,25*	34,11 ± 2,83
АА + МТ	38,98 ± 2,91#	40,70 ± 1,73#	30,41 ± 0,63
АА + ЛФ	41,02 ± 5,45#	31,0 ± 0,62#	30,6 ± 1,5

Примітки : 1. * – $p \leq 0,05$ відносно значень в інтактних тварин. 2. # – $p \leq 0,05$ відносно значень у нелікованих тварин з АА.

За застосування ДК встановлено, що у гострий період АА вміст ТБК-активних продуктів в сироватці крові у щурів знизився на 20%. У подальші

терміни спостереження ДК проявляв прооксидантну дію. Так у період генералізації запалення вміст ТБК-активних продуктів в сироватці крові зростав на 84,2% (відносно значень в інтактних щурів) та на 30,6% відносно значень у нелікованих тварин з АА на аналогічний термін спостереження.

Високо селективний інгібітор ЦОГ-2 ЦК лише у гострий період розвитку АА проявляв антиоксидантні властивості, зменшуючи вміст ТБК-активних продуктів в сироватці крові на 31,4%. За генералізації АА він не спричинював ні прооксидантної ні антиоксидантної дії.

Застосування МТ призводило до зменшення інтенсивності ПОЛ на 14 добу та на 28 добу (тобто у ті самі терміни, коли в нелікованих тварин з АА спостерігалось суттєве підвищення цього показника). За дії МТ вміст ТБК-активних продуктів в сироватці крові був достовірно нижчим, ніж у нелікованих тварин з АА (на 35% і на 12,5% відповідно до зазначених періодів спостереження), що дає змогу припустити наявність антиоксидантних властивостей у цього лікарського засобу (див. табл. 7.1).

За застосування ЛФ проявлялася його здатність зменшувати інтенсивність ПОЛ у гострий період та у період генералізації запалення, про що свідчило зниження вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові у щурів на 31,6% та на 34% відповідно. Навіть у період згасання запального процесу ЛФ проявляв антиоксидантну активність на рівні 10%.

Отже, отримані дані свідчать про відсутність антиоксидантних властивостей у препаратів групи НПЗП у всі, крім гострого, періоди запалення за показником вмісту ТБК-активних продуктів в сироватці у білих щурів. Імуносупресори МТ та ЛФ проявляли виразну антиоксидантну активність у всі терміни спостереження. Водночас, рівень антиоксидантної дії МТ зменшувався майже втричі на початку періоду генералізації запалення (28 доба) порівняно до її рівня у гострий період АА (14 доба), а антиоксидантна активність ЛФ знижувався лише у період згасання патологічного процесу, коли, по-суті, спадала інтенсивність оксидативного стресу, про що свідчило зменшення

вмісту ТБК-активних продуктів в сироватці крові у нелікованих щурів (60 доба; рис. 7.1).

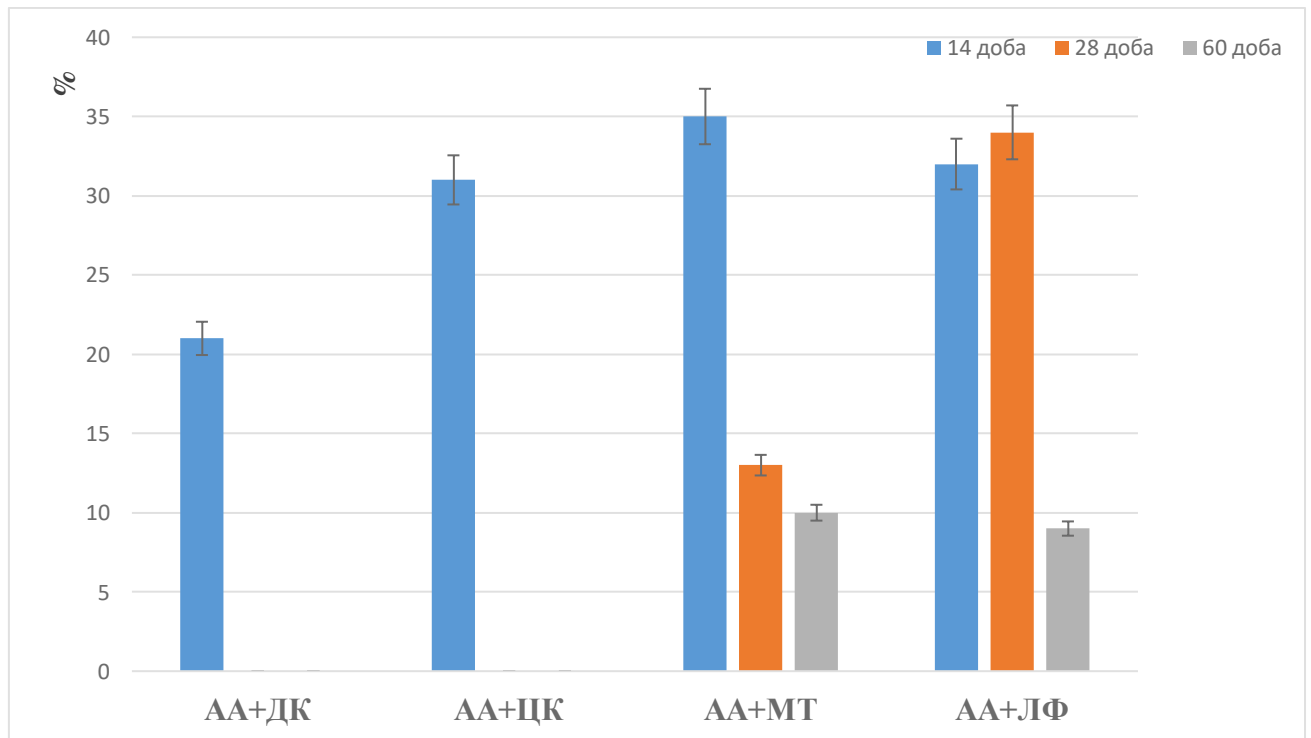


Рис. 7.1 Антиоксидантна активність (%) НПЗП та імуносупресорів у сироватці крові у щурів на тлі АА

У мембранах еритроцитів щурів на тлі АА спостерігали ознаки оксидативного стресу за вмістом ТБК-активних продуктів, особливо вираженого на 28 добу експерименту, про що свідчило зростання вмісту ТБК-активних продуктів на 140,8%, відносно значень в інтактних тварин. Навіть у період згасання патології активність цього показника перевищувала значення в інтактних щурів на 78% (табл. 7.2).

Застосування усіх досліджуваних лікарських засобів (імуносупресорів і НПЗП) сприяло запобіганню інтенсифікації ПОЛ, свідченням чого було достовірне зменшення вмісту ТБК-активних продуктів в мембранах еритроцитів щурів з АА, починаючи з 14 доби (гострий період). Їхня дія зберігалася й у періоди маніфестації та згасання запального процесу (АА), коли

вміст ТБК-активних продуктів був достовірно нижчим, ніж у нелікованих тварин з АА та, навіть, в інтактних.

Таблиця 7.2

Інтенсивність ПОЛ в еритроцитах у білих щурів (n=15) на тлі ад'ювантного артриту за самостійного застосування імуносупресорів та нестероїдних протизапальних препаратів

Група тварин	ТБК-активні продукти, нмоль/мг білка за 2 год інкубації		
	14 доба	28 доба	56 доба
1	2	3	4
Інтактні, n=20	188,36 ± 12,76		
АА	241,83 ± 29,72	453,58 ± 58,41*	335,32 ± 49,03*
% змін до інт.	+ 28,4	+ 140,8	+ 78
АА + ДК	162,80 ± 5,46 [#]	229,41 ± 33,39 [#]	292,80 ± 5,46 [#]
АА + ЦК	167,88 ± 12,14 [#]	154,31 ± 10,81 [#]	94,69 ± 3,25 ^{*#}
АА + МТ	162,97 ± 19,36	121,0 ± 16,96 [#]	107,94 ± 6,74 [#]
АА + ЛФ	327,04 ± 22,77*	156,87 ± 17,58 [#]	132,27 ± 5,92 ^{*#}
АА + ЕНБ	—	—	145,09 ± 12,93 ^{*#}

Примітки. 1. * - $p \leq 0,05$ на відповідний термін відносно даних у тварин групи інтактні. 2. [#] - $p \leq 0,05$ на відповідний термін відносно даних у нелікованих тварин з АА.

Важливо, що антиоксидантна активність ДК проявлялася на рівні 49% до 28 доби спостереження, а з часом розвитку АА послаблювалася до 12,7%. Натомість, антиоксидантна активність ЦК зростала з 30% у гострий період до майже 73% у період згасання АА (рис. 7.2).

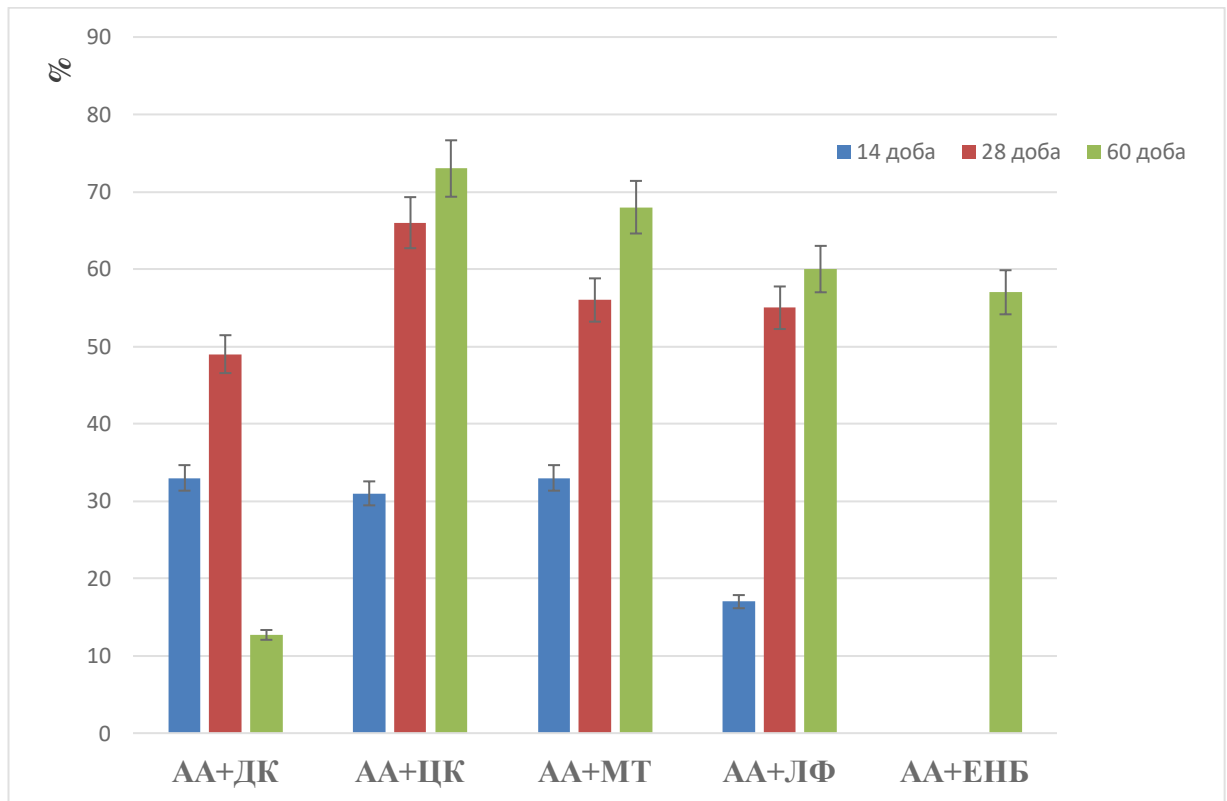


Рис. 7.2 Антиоксидантна активність (%) НПЗП та імуносупресорів в еритроцитах у щурів на тлі АА

Значна антиоксидантна активність, що визначена за зниженням ТБК-активних продуктів в еритроцитах у білих щурів, притаманна досліджуваним імуносупресорам МТ, ЛФ та ЕНБ, причому її рівень у періоди генералізації та згасання запалення аналогічний у МТ та ЛФ, тоді як антиоксидантна дія МТ перевищувала таку для ЛФ лише у гостру фазу АА.

7.2 Активність маркерних ферментів запального процесу за самостійного застосування імуносупресорів та нестероїдних протизапальних препаратів на тлі ад'ювантного артрити

За запальних процесів різного генезу відзначається підвищення активності численних ферментів. З клінічної точки зору численні з них можуть бути маркерними агентами, що визначають наявність патології, ступінь патологічного процесу, а також можуть мати прогностичне значення.

Серед найбільш універсальних маркерів запального процесу є, зокрема, ферменти аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ). Визначення активності цих ферментів є обов'язковим за встановлення діагнозу РА.

За їхньою активністю можна відзначити наявність ураження різних органів і систем та його ступінь на тлі АА, зокрема, а також за захворювань/ушкоджень шлунково-кишечного тракту, серцево-судинної систем тощо, що розвиваються не лише за патологічних станів, а й за впливу (небажаного) лікарських засобів. Зумовлено це тим, що зазначені ферменти можуть бути як патогенетичними ланками певних нозологій, так і мішенями для дії ліків.

З метою виявлення можливих механізмів розвитку АА і механізмів дії ліків різних фармакотерапевтичних груп досліджували активність АлАТ, АсАТ в сироватці крові тварин з використанням стандартних наборів на біохімічному аналізаторі.

Встановлено, що на тлі АА знижувалася активність АлАТ на 18 % у період маніфестації АА і підвищувалася активність АсАТ на 26,4 % лише у гострий період запалення (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Активність трансаміназ ($M \pm m$, од/л) в сироватці крові у щурів ($n = 8$) за самотійного застосування імуносупресорів та нестероїдних протизапальних препаратів на тлі ад'ювантного артриту

Група тварин	Термін спостереження, доба					
	14	28	56-60	14	28	56-60
	АлАТ			АсАТ		
1	2	3	4	5	6	7
Інтактні	66,99 ± ± 5,16	76,44 ± ± 2,64	73,33 ± ± 4,18	274,23 ± ± 9,86	274,04 ± ± 8,28	271,18 ± ± 8,38
АА	73,04 ± ± 6,20	54,90 ± ± 5,66*	70,73 ± ± 4,47	303,66 ± ± 22,74*	254,7 ± ± 14,14	267,1 ± ± 16,88

1	2	3	4	5	6	7
АА + ДК	61,2 ± ± 2,96	72,33 ± ± 2,17 [#]	-	234,93 ± ± 4,82 ^{*#}	251,3 ± ± 8,20 [*]	-
АА + ЦК	65,18 ± ± 8,60	79,34 ± ± 2,39 [#]	113,64 ± ± 25,08	247,93 ± ± 19,05 ^{*#}	250,24 ± ± 9,03 [*]	272,34 ± ± 16,66
АА + МТ	68,55 ± ± 3,12	75,86 ± ± 5,55 [#]	75,72 ± ± 4,99	281,8 ± ± 17,73	237,84 ± ± 5,48 [*]	255,58 ± ± 12,51 [*]
АА+ЛФ	96,18 ± ± 3,63 ^{*#}	61,5 ± ± 2,52 [*]	66,58 ± ± 7,75	281,04 ± ± 14,23	332,63 ± ± 13,8 ^{*#}	177,75 ± ± 12,39 ^{*#}

Примітки. 1. * – $p \leq 0,05$ на відповідний термін відносно даних у тварин групи інтактні. 2. # – $p \leq 0,05$ на відповідний термін відносно даних у нелікованих тварин з АА.

Імуносупресор МТ та ДК і ЦК знижували активність АсАТ на тлі АА. Натомість ЛФ сприяв суттєвому зростанню (майже на 32%) рівня АЛАТ у гострий період АА та значному зниженню (на 33,5%) рівня АсАТ у період згасання патологічного процесу порівняно до значень у нелікованих тварин (див. табл. 7.3).

Отримані результати можуть бути свідченням порушення цілісності клітинних мембран різних органів, зокрема, судин, СОШ, печінки, м'язів навколо уражених суглобів тощо за дії як імуносупресорів, так і НПЗП.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поширеність і тяжкість перебігу патологічних процесів ревматичного характеру, проблема їхнього лікування та недостатні знання сучасної медицини щодо етіологічних факторів і патогенетичних механізмів розвитку, зокрема, РА, а також недостатня ефективність існуючих засобів фармакотерапії та, безумовно, ризик виникнення побічної дії при їхньому застосуванні значним чином пояснюють масштабність експериментальних та клінічних досліджень, що проводяться у всьому світі, з метою пошуку шляхів терапії цього захворювання [173,174].

Патогенез РА та його клінічні симптоми обґрунтовують застосування ліків відповідних фармакотерапевтичних груп, серед яких хворобомодифікуючі (препарати золота, цитостатики, антибактеріальні препарати, сульфаніламід, препарати біологічного походження) та протизапальні засоби (НПЗП та глюкокортикоїди). Хворобомодифікуючі засоби впливають на перебіг РА як аутоімунного захворювання та можуть забезпечити тривалу ремісію [4, 6]. Протизапальні препарати здатні усувати біль та запалення, що є невід'ємними не лише проявами, а й патогенетичними ланками РА. Нерідко, через низку побічних ефектів, ризик виникнення котрих надзвичайно високий за застосування хворобомодифікуючих засобів, майже в (30-40)% випадків виникає необхідність відмінити лікування базисними препаратами.

Часто застосування хворобомодифікуючих препаратів є недостатнім заходом терапії через їхню низьку ефективність щодо усунення болю, набряків, запальних реакцій. Ця ситуація призводить до необхідності призначення, зокрема, НПЗП. Саме завдяки поєднанню протизапальної, антиноцицептивної, жарознижувальної активностям, що притаманні препаратам цієї фармакологічної групи, можливо досягти досить високої ефективності щодо зменшення больового відчуття у хворих, зменшення кількості набряків та їхньої інтенсивності, зниження інтенсивності запалення [175, 176]. Більш того, новітні наукові літературні дані свідчать про наявність у НПЗП спазмолітичної,

імуномодулювальної дії [177 – 181]. Зазначені властивості НПЗП є бажаними та необхідними за їхньої реалізації на тлі РА, що супроводжується виразними больовим та запальним синдромами, місцевою і, нерідко, загальною гіпертермією, порушенням імунних реакцій організму.

Навіть тоді, коли хворобомодифікуючі препарати, зокрема, цитостатики, імуносупресори синтетичного та біологічного походження спричинюють належний ефект, клінічні прояви РА, такі як біль та запалення, спонукають до необхідності застосування, зокрема, НПЗП тому, що саме вони здатні зменшувати больовий і запальний синдроми.

Водночас, клініцисти стикаються з проблемами вибору засобів терапії РА з різних фармакологічних та фармакотерапевтичних груп для комбінованого застосування у пацієнта з РА через низку недосліджених достатньо мірою питань щодо наслідків взаємодії цих препаратів. Така ситуація передбачає необхідність дослідження не лише рівня ефективності препаратів, що може змінюватися за взаємодії ліків різних фармакотерапевтичних груп, а і профілю безпечності за комбінованого їхнього застосування.

Як зазначалося в огляді літератури (див. розділ 1), імуносупресори різного походження, модулюючи імунний статус за РА, усувають патогенетичні симптоми захворювання. Для посилення їхньої ефективності нерідко ці препарати застосовуються у комбінованій терапії. Наприклад, за застосування імуносупресорів синтетичного походження (ЛФ або МТ) з ГІБП (зокрема, з інгібіторами прозапальних інтерлейкінів та/або з ФНП-α) відзначається певний прогрес у терапії РА, що було встановлено за клінічних досліджень [6, 182]. Водночас, дослідники фіксували результати недостатньої ефективності щодо зменшення больового та запального синдромів, а також низку побічних ефектів.

Досліджень щодо модуляції ефективності та безпечності хворобомодифікуючих засобів терапії РА за комбінованого застосування з НПЗП, різних за ефективністю до ЦОГ, фактично не проводилося на принципах доказової медицини з урахуванням результатів доклінічних даних. Більш того,

НПЗП також можуть змінювати свою специфічну фармакологічну активність за комбінованого застосування з препаратами інших фармакологічних груп.

На нашу думку, підходи до терапії РА, що характеризуються комбінованим застосуванням імуносупресорів різного походження та НПЗП з різним ступенем селективності до ЦОГ, можуть мати непересічне значення для підвищення ефективності лікування РА, шляхом як модуляції імунного статусу пацієнта, так і зменшення інтенсивності болю і запалення.

Виникає передбачення щодо можливості зниження ризику розвитку побічної дії препаратів, що може бути реалізовано різними шляхами. Наприклад, у разі підвищення знеболювальної та/або протизапальної дії за комбінованого застосування імуносупресорів та НПЗП, можливе зменшення дози певного препарату або тривалості його застосування. Важливо враховувати період (фазу) РА, коли застосовуються відповідні ліки, з метою зменшення/усунення поліпрагмазії. Така ситуація є прогнозованою, наприклад, за умов ремісії, коли застосування імуносупресорів припиняється (або зменшується доза), а для усунення легкого або помірного болю потрібне застосування протизапальних препаратів, особливо, пацієнтам з РА у вранішні часи (скутість, набряки, біль) або у певний період року (загострення РА у весінньо-осінні періоди).

Зазначені аспекти, на нашу думку, є обґрунтуванням актуальності дисертаційного дослідження. Його планування відбувалося ще й з урахуванням необхідності моніторингу ризиків розвитку побічної дії як за самостійного застосування імуносупресорів та НПЗП, так і за комбінованого їхнього застосування. Як зазначалося вище (див. розділ 1), імуносупресорам синтетичного та біологічного походження притаманні, в основному, гастротоксичні ефекти [183]. Їхнє застосування нерідко супроводжується порушенням у функціонуванні серцево-судинної системи. Необхідно врахувати, що НПЗП також притаманна побічна дія на тлі різних захворювань. Особливого значення набувають питання кардіобезпечності та гастробезпечності НПЗП за застосування на тлі РА, тому саме кардіопатії та

гастропатії віднесені до клас-специфічних уражень за дії препаратів цієї групи. Однак, визнання суттєвої ролі НПЗП за лікування ревматичних захворювань, що зумовлена їхньою ефективністю щодо значного зниження активності запальних процесів, доводить доцільність їхнього застосування. Більш того, дослідники вважають, що усунення запалення та болю може сприяти зниженню частоти кардіоваскулярних ускладнень. Таким чином, існує думка, що коли переваги від призначення НПЗП перевищують ризик розвитку ускладнень у функціонуванні серцево-судинної системи, тривале застосування НПЗП на тлі ревматичних нозологій є необхідним.

Окреслені аспекти дозволяють нам ще раз засвідчити актуальність дисертаційного дослідження, що полягає у вивченні ефективності, кардіо- та гастробезпечності за комбінованого застосування імуносупресорів різного походження та НПЗП з різною селективністю до ЦОГ з метою раціонального вибору препаратів зазначених груп для фармакологічної корекції на тлі РА.

Експериментальна робота була присвячена дослідженню фармакодинамічної взаємодії синтетичних імуносупресорів МТ і ЛФ та інгібітору ФНП- α ЕНБ з НПЗП, що мають різну селективність до ЦОГ – ДК і ЦК, на тлі експериментального РА.

Першочергово була визначена виживаність тварин на тлі АА за застосування усіх досліджуваних засобів. Встановлена висока загибель тварин за застосування лише ДК, що реєструвалася до 21 доби після його щоденного самостійного використання. Аналогічний результат ми отримували за попередніх досліджень [128]. Наразі проведення повторного експерименту було необхідним для дослідження токсичного впливу ДК за комбінованого застосування з препаратами інших груп та для порівняння токсичного впливу різних НПЗП. Встановлено, що застосування ЦК не призводило до загибелі тварин. За комбінованого застосування НПЗП з імуносупресорами було визначено, що саме ДК, а не ЦК, призводив до підвищення смертності тварин з АА упродовж усього терміну спостереження. Отриманий результат, безумовно, є пересторогою для тривалого застосування ДК.

З'явилось передбачення, що даний ефект ДК зумовлений токсичним впливом на СОШ, що характеризується, за даними літератури [183], появою виразок. Однак, за розтину загиблих тварин не спостерігалось виразок СОШ такої площі, що могли би призвести до загибелі щурів. Відзначалися поодинокі випадки наявності виразок у декількох тварин. Не було зареєстровано жодного випадку ознак шлункової кровотечі. Слід наголосити, що ДК застосовувався не в ульцерогенній, а в середній ефективній за протизапальною дією дозі. Отже причину загибелі тварин за застосування ДК за дизайном та цілями власне дисертаційного дослідження не було встановлено. Не були знайдені відомості у літературі щодо такого феномену. Можливо, до загибелі тварин призводили зміни метаболізму на тлі експериментального ревматоїдного артрити, а також зміни у метаболізмі ліків, що могли відбуватися, зокрема, за допомогою ферментів цитохрому Р-450 у печінці.

Вочевидь, механізм токсичного впливу ДК, що призводить до загибелі тварин на тлі АА, повинен досліджуватися за проведення окремих, відповідним чином спланованих, досліджень гомеостазу в щурів на тлі цього патологічного процесу.

Окремий блок досліджень був спрямований на визначення ефективності щодо знеболення і антиексудативної активності НПЗП та імуносупресорів за самостійного застосування кожного з препаратів на тлі АА з метою надання порівняльної характеристики цих ефектів і означення доцільності тривалого застосування ліків. Суттєва знеболювальна дія, що характеризувалася підвищенням ПБЧ у різні терміни розвитку АА, була властива ДК, що узгоджується з даними наших попередніх досліджень. Натомість ЦК проявляв знеболювальну дію лише у гострий період та початку маніфестації (генералізації) АА, а у період згасання патологічного процесу навіть посилював больові відчуття у щурів. Цей факт є застереженням щодо застосування ЦК у фазу згасання патологічного процесу і зумовлює доцільність використання ДК. Водночас, факт загибелі тварин за дії ДК зумовлює також відповідні застереження. Тому логічним, на нашу думку, є використання ЦК у гострий

період та на початку генералізації запалення (до 28 доби). Застосування ЦК для аналгезії в інші періоди АА є неефективним. Тому у період генералізації больового синдрому та за згасання АА доцільне застосування ДК. Отримані дані є доказом необхідності диференційованого вибору препаратів з групи НПЗП для зменшення больової реакції у тварин за АА. За такого підходу до диференційованого вибору НПЗП для самостійного застосування з метою знеболення досягатимуться вищий антиноцицептивний ефект ЦК у зазначені періоди, менший термін застосування ДК і, можна передбачати, нижчий токсичний вплив неселективного інгібітора ЦОГ.

Окреслена інформація може бути використана за призначення ліків з групи НПЗП на відповідний термін. З метою зменшення ризику розвитку побічної дії ДК доцільно скоротити курс його застосування, використовуючи, принаймні, у гострий період РА, високо селективний інгібітор ЦОГ-2. В подальшому, за наявності (або продовження) больового синдрому доцільним є застосування ДК.

Імуносупресор ЛФ суттєво підвищував ПБЧ у білих щурів відносно значень, що реєструвалися у нелікованих тварин з АА. За взаємодії ДК з ЛФ та ЦК з ЛФ відзначалося потенціювання знеболювального ефекту ЛФ на тлі АА, про що свідчило суттєве зростання ПБА у всі періоди розвитку патології. Отже, різні за селективністю до ЦОГ НПЗП потенціюють знеболювальну активність ЛФ. Отриманий результат може бути обґрунтуванням доцільності комбінованого застосування ЛФ з будь-яким із досліджуваних НПЗП з метою знеболення. Можливим слід вважати комбіноване застосування ЛФ з ЦК у всі періоди АА, тому що реєструвалася висока ПБА навіть у період згасання патологічного процесу, чого не відзначалося за самостійного застосування ЦК. Однак, таке тривале застосування, зокрема, ЦК повинно супроводжуватися моніторингом його можливої органоспецифічної дії, наприклад, кардіотропної, що властива, як відомо, селективним інгібіторам ЦОГ-2 [90, 185].

Антиноцицептивну дію проявляв МТ лише у гострий період АА, коли його ПБА знаходилася на рівні (36-60)%. Водночас, слід засвідчити посилення

(потенціювання) цієї активності МТ за взаємодії з ДК. Посилення знеболювальної дії МТ за комбінованого застосування з ЦК було ще більш суттєвим, ніж за застосування МТ з ДК, і взаємодія цитостатика з високо селективним інгібітором ЦОГ-2 призвела до сумачії знеболювального ефекту кожного із цих препаратів на тлі АА. Вочевидь, шляхом до підвищення ефективності (знеболювальної активності) МТ можна вважати комбіноване застосування цитостатика з НПЗП. Потенціювання знеболювальної дії МТ за застосування з ДК і сумачія знеболювального ефекту за взаємодії МТ з ЦК дозволяє констатувати доцільність його комбінованого застосування з будь-яким з досліджуваних НПЗП у всі періоди розвитку патологічного процесу.

Застосування ЕНБ призводило до суттєвого аналгетичного ефекту лише упродовж 14 діб від індукції запалення (гостра фаза). У період маніфестації та згасання патологічного процесу за дії ЕНБ фактично не реєструвалася його ПБА. Тому виникла думка щодо можливого посилення знеболення за комбінованого застосування ЕНБ з НПЗП. Однак, нами був отриманий негативний результат, що свідчив про значне зменшення знеболення за комбінованого застосування ЕНБ з кожним із НПЗП у гострий період АА, а ПБА в інші терміни спостереження взагалі не проявлялася. Тобто, за взаємодії ДК з ЕНБ та ЦК з ЕНБ відзначався антагонізм щодо знеболювальної дії цих препаратів за комбінованого застосування. Механізм антагоністичних відносин НПЗП з ЕНБ (а, можливо, і з іншими ГІБП) може бути предметом наукових досліджень в фармакології.

Отже, попереднє передбачення щодо доцільності комбінованого застосування НПЗП з ЕНБ з метою посилення знеболення спростоване результатами прикінцевих досліджень. Водночас, експериментальні результати дозволяють рекомендувати застосування знеболювальних засобів групи НПЗП з МТ та з ЛФ на тлі АА.

За різних фаз розвитку АА неселективний інгібітор ЦОГ ДК проявляв протинабрякову дію. Отриманий результат узгоджується з даними літератури щодо потужної протизапальної активності, що притаманна ДК [186 – 188]. У

гострий період патологічного процесу ДК проявляв більш виражену протинабрякову активність, ніж ЦК, і цей результат був передбачуваним, адже відомо, що неселективним інгібіторам ЦОГ притаманна більш виразна протизапальна дія, ніж високо селективним до ЦОГ-2 НПЗП [74, 187, 189]. Водночас, нами вперше встановлений факт щодо рівнів АЕА ДК і ЦК в інші періоди АА (генералізація та згасання запального процесу): визначено, що АЕА ДК і ЦК була, фактично, рівнозначною.

Отриманий результат може бути використаний за вибору НПЗП для зменшення ексудативної реакції. Вірогідно, що більш доцільним у гострий період запального процесу з метою зменшення набряку кінцівок є призначення ДК. В подальшому, для запобігання токсичних ефектів, що, як зазначалося, властиві ДК, більш доцільним з метою зменшення набряків є застосування ЦК. Такий підхід, вочевидь, може бути виправданим і за застосування зазначених НПЗП на тлі РА, якщо він супроводжується порушенням у функціонуванні ШКТ через можливу відому негативну дію ДК [190, 191]. Водночас, дане припущення потребує клінічного підтвердження.

Суттєву АЕА проявляв ЛФ на тлі АА, що характеризувалася зменшенням набряку стопи у щурів на (9,6-22,8)% у різні терміни спостереження. Однак він повністю не нормалізував об'єм ураженої кінцівки за АА. Не відзначалося прояву АЕА за застосування МТ. Відсутність протинабрякового ефекту за дії ЕНБ свідчить про недоцільність використання цього ГІБП для зменшення набряку.

Не відбувалося посилення АЕА МТ за комбінованого застосування з ДК, а, навпаки, реєструвалося суттєве зниження АЕА порівняно до значень у тварин, лікованих лише ДК. Тому отриманий результат розцінений нами як антагоністичні взаємовідносини між МТ та ДК в реалізації механізму(ів) протинабрякової дії. Можливо, одним з механізмів антагонізму щодо антиексудативної дії МТ і ДК може бути взаємодія субстратів, що утворюються за метаболізму НПЗП та МТ.

Суттєве посилення АЕА ЛФ (14 доба та 60 доба) за комбінованого застосування з ДК може бути свідченням потенціювання протинабрякового ефекту, притаманного ЛФ. На протизапальну активність ЕНБ ДК не впливав.

Ефект щодо зменшення набряку кінцівок у тварин, порівняно до значення у нелікованих щурів, що відзначався за комбінованого застосування МТ з ЦК, зумовлений, вочевидь, протизапальною активністю власне ЦК як НПЗП. Однак, посилення протинабрякового ефекту власне ЦК за взаємодії з МТ не відбувалося, що може бути свідченням опосередкування антиексудативної дії ЦК та МТ за різними механізмами.

За взаємодії ЦК з ЛФ відбувалося потенціювання АЕА ЛФ, про що свідчило зростання цього показника відносно даних у тварин, яким застосовували лише ЦК або лише ЛФ. Комбіноване застосування ЕНБ з ЦК не призводило до змін АЕА цих препаратів, що може бути свідченням різних механізмів впливу на розвиток набряків кінцівок у ГІБП та високо селективних НПЗП.

Таким чином, результати проведених досліджень щодо АЕА препаратів на тлі АА свідчили про потенціювання ДК і ЦК протинабрякового ефекту ЛФ, про антагонізм між ДК і МТ, а також про відсутність впливу НПЗП на АЕА ГІБП ЕНБ.

До клас-специфічних негативних ефектів (побічних реакцій) НПЗП відноситься їхня кардіотоксичність на тлі РА [192 – 195]. Тому одним із завдань нашого дослідження було вивчення за критеріальними показниками функціонування серцево-судинної системи ступеня кардіотоксичної (кардіотропної) дії імуносупресорів та НПЗП.

Неселективний інгібітор ЦОГ ДК не призводив до нормалізації АТ, але і не посилював гіпертензивну реакцію на введення АФ у гострий період АА, тоді як у подальші терміни спостереження він суттєво знижував АТ відносно значень у нелікованих тварин, однак повної нормалізації цього показника не відзначалося. Фактично даний результат свідчить про відносну безпеку щодо впливу ДК на рівень АТ. Селективний інгібітор ЦОГ-2 не призводив до

нормалізації АТ, що може бути обґрунтуванням до призначення разом з ЦК препаратів з гіпотензивною дією за АА.

Ступінь гіпотензивної дії ЛФ та ЕНБ був аналогічним і характеризувався зниженням АТ на (на 9-12)%, тоді як застосування МТ спричинювало розвиток гіпертензії у періоди маніфестації та згасання АА. Однак, у гострий період патологічного процесу МТ також проявив гіпотензивну активність. Різке зростання АТ за дії МТ у періоди маніфестації та згасання АА, є пересторогою до тривалого застосування МТ і може бути обґрунтуванням доцільності моніторингу АТ на тлі РА. Отриманий результат зумовив передбачення щодо доцільності проведення подальших досліджень, присвячених з'ясуванню можливості комбінованого застосування МТ з гіпотензивними засобами.

Фармакодинамічна (а, можливо, і фармакокінетична) взаємодія ДК з МТ призводила до суттєвого зниження АТ на тлі АА. Фактично, ДК усував прогіпертензивний ефект МТ, що відзначався на тлі самостійного застосування цитостатика у періоди генералізації та згасання запалення. Тому, на нашу думку, немає сенсу у додатковому призначенні препаратів з гіпотензивною дією на тлі АА за умови комбінованого застосування МТ з ДК. Водночас, попередньо висловлене припущення щодо доцільності проведення досліджень взаємодії МТ з гіпотензивними препаратами, має сенс з огляду на те, що комбіноване застосування цитостатика з антигіпертензивними засобами буде необхідним за асоційованої патології, коли РА супроводжуватиметься артеріальною гіпертензією. У разі самостійного застосування МТ на тлі АА, потрібен моніторинг АТ і, вочевидь, застосування гіпотензивних засобів. Це припущення потребує обережності за призначення останніх і, першочергово, проведення відповідних доклінічних досліджень щодо взаємодії цитостатика з гіпотензивними препаратами різних груп для визначення найбільш ефективного та безпечного засобу для комбінованого застосування з МТ на тлі РА.

Не було зареєстровано суттєвих змін АТ за комбінованого застосування ДК з ЛФ. Цей факт забезпечує можливість комбінованого застосування ДК з

ЛФ без суттєвого ризику розвитку гіпертензії. Розвиток гіпертензії за взаємодії ДК з ЕНБ унеможлиблює їхнє комбіноване застосування у період згасання АА, а також обґрунтовує доцільність моніторингу АТ весь період, коли ДК застосовуватиметься з ЕНБ.

За комбінованого застосування ЦК з МТ реєструвалося взаємне посилення гіпертензивної активності, нівелювання гіпотензивної дії ЦК та ЛФ у періоди генералізації і згасання запального процесу, а за комбінованого застосування ЦК з ЕНБ не відбувалося суттєвих змін АТ на фоні АА.

Таким чином, взаємодія ДК з ЕНБ, ЦК з МТ та ЦК з ЛФ призводить до потенціювання гіпертензивного ефекту кожного з препаратів.

Отримані результати можуть бути обґрунтуванням до призначення гіпотензивних засобів за самотійного застосування ЦК у всі періоди розвитку АА, за самотійного застосування МТ та за комбінованого застосування ЦК з МТ, а також ЦК з ЛФ – у періоди генералізації та згасання запального процесу, а за комбінованого застосування ДК з ЕНБ – у період згасання патологічного процесу. Однак, таке передбачення потребує подальших досліджень щодо як можливості комбінованого застосування НПЗП, імуносупресорів з препаратами з гіпотензивною активністю, так і щодо вибору таких препаратів з відповідних груп.

НПЗП, різні за селективністю до ЦОГ, спричинювали однотиповий вплив на ЧСС на тлі АА упродовж гострого періоду та періоду генералізації запалення, тоді як надалі і ДК і ЦК, більшою мірою ЦК, призводили до достовірного зниження ЧСС. Цей результат свідчить про відносну безпечність застосування НПЗП щодо їхнього впливу на частоту скорочень серця, однак, за їхнього тривалого застосування може виникати потреба у корегуванні цього показника.

Тахікардія, що розвивалася у щурів з АА на тлі застосування МТ і ЛФ, може розглядатися як застереження для застосування цих препаратів за РА. Тахікардія на тлі АА за застосування МТ і ЛФ та негативний хронотропний

ефект за застосування ЕНБ доводять необхідність моніторингу за частотою та ритмом серцевих скорочень за самотійного застосування на тлі АА.

Результати, отримані за комбінованого застосування імуносупресорів з ДК свідчать, що неселективний інгібітор ЦОГ зменшував позитивну хронотропну дію ЛФ та значно впливав на негативний хронотропний ефект ЕНБ, підвищуючи ЧСС, у період згасання АА. Однак, ДК не впливав на здатність МТ викликати тахікардію на тлі АА.

Натомість високо селективний інгібітор ЦОГ-2 ЦК за комбінованого застосування з МТ убезпечував від розвитку тахікардії у період згасання АА та сприяв значному ($p \leq 0,05$) зниженню ЧСС за комбінованого застосування з ЛФ. Крім того, ЦК призводив до нівелювання негативного хронотропного ефекту ЕНБ на тлі АА. Отримані результати можуть бути свідченням антагоністичних відносин між імуносупресорами різного походження та ЦК за впливом на провідну систему серця, зокрема.

Нами вперше встановлені аспекти кардіотоксичної дії імуносупресорів різного походження за комбінованого їхнього застосування з НПЗП, різними за селективністю до ЦОГ, на тлі експериментального РА. Факти свідчать, що взаємодія ДК з ЕНБ, ЦК з МТ та ЦК з ЛФ призводить до потенціювання гіпертензивного ефекту кожного з препаратів. Результати можуть бути обґрунтуванням до призначення гіпотензивних засобів, як зазначалося вище. На нашу думку, застосування гіпотензивних препаратів може бути виправданим за самотійного застосування ЦК, МТ, за комбінованого застосування ЦК з МТ, а також ЦК з ЛФ і ДК з ЕНБ. Отримані дані можуть бути підтвердженими або спростованими за спеціально спланованих клінічних досліджень, про що ми наголошували за публікації результатів дослідження у відповідних виданнях, що містять інформаційні матеріали для впровадження в практику охорони здоров'я.

За порівняльною оцінкою кардіотоксичної дії (щодо впливу на провідну систему серця, зокрема) досліджуваних ліків нами встановлений результат, що найбільш небезпечними з огляду на можливість порушення ритму та ЧСС за

самостійного застосування кожного із досліджуваних препаратів на тлі АА є імуносупресори різного походження, тоді як НПЗП є відносно безпечними. Особливої обережності потребує застосування МТ, що викликає тахікардію, яка є, по-суті, енергетично «невигідною» для функціонування серця взагалі і на тлі АА, зокрема.

Передбачення щодо як можливості комбінованого застосування НПЗП, імуносупресорів з препаратами з гіпотензивною активністю, так і щодо вибору таких препаратів з відповідних груп потребує подальших, першочергово, доклінічних досліджень. Саме ця наша пропозиція для науковців-фармакологів країни є експериментально-теоретичним обґрунтуванням шляхів подолання кардіотоксичної дії НПЗП та імуносупресорів, що може проявлятися на тлі РА. Отримані результати можуть бути використані за вибору препаратів зазначених груп у процесі фармакологічної корекції порушень у функціонуванні серцево-судинної системи за РА.

Новітні результати отримані за вивчення гастротоксичності НПЗП і імуносупресорів на тлі експериментального РА. Ми свідчимо про неочікуваний результат щодо збільшення кількості тварин з набряком СОШ на тлі АА за застосування ДК. Зважаючи на протизапальну, антиексудативну, зокрема, дію, що властива ДК, ми передбачали відзначити його терапевтичний ефект, що характеризувався би зменшенням кількості ушкоджень. Це передбачення було продиктоване знаннями щодо механізму антиексудативної дії ДК, адже достеменно відомо, що пригнічення ЦОГ-1 призводить до зниження концентрації простагландинів ПГЕ₂ та ПГІ₂, необхідних для нормального функціонування ШКТ, що забезпечується відповідним кровообігом у слизовій оболонці шлунка, репаративними процесами, стабілізацією і збільшенням товщини слизового бар'єру, який захищає шлунок і кишечник від дії агресивних факторів, пригніченням секреції соляної кислоти у шлунку, стимуляцією росткових чинників епітелію слизової оболонки шлунка, стимуляцією секреції бікарбонатів шляхом активації натрієвого насоса слизової оболонки шлунка, що сприяє нейтралізації іонів водню і попереджає їх

зворотну дифузію [63, 107]. Поява побічних ефектів НПЗП з боку ШКТ, власне, і зумовлена пригніченням активності структурної (конституційної) ізоформи циклооксигенази – ЦОГ-1 [196, 197]. Не виключено, що отриманий нами результат зумовлений пригніченням синтезу захисних простагландинів за впливу неселективного інгібітора ЦОГ, що здатні забезпечувати СОШ від ушкоджень. А, можливо, патогенетичні аспекти набряку СОШ за АА зумовлені механізмами, що відрізняються від тих, завдяки яким реалізується загальна протинабрякова дія ДК.

Натомість у жодної тварини з АА, яку лікували ДК, не відмічено виразкових уражень. Вірогідно даний результат зумовлений дозою власне ДК (8,0 мг/ кг маси тіла тварини), що застосовувалася як середня ефективна доза за протизапальною активністю для цього препарату, тоді як його ульцерогенна доза становить, як відомо, 20 мг/кг маси тіла тварини [151, 197, 198].

Результат щодо наявності таких симптомів, як гіперемія, петехії, набряк СОШ у більшості тварин з АА, яких лікували ЦК, був також неочікуваним через те, що, як відомо, селективні інгібітори ЦОГ-2 меншою мірою, ніж неселективні НПЗП, уражують СОШ [63]. Не виключено, що цей результат зумовлений нижчим ступенем протизапальної (порівняно до знеболювальної) дії селективних інгібіторів ЦОГ-2. Можливо механізм дії ЦК, також як і ДК, реалізується, певною мірою, шляхом пригнічення на тлі АА захисних простагландинів. Вірогідно, слід висловити припущення щодо реалізації протизапальної дії ЦК іншими механізмами.

Гастротоксичну дію проявили МТ та ЛФ за самостійного застосування на тлі АА, що характеризувалася збільшенням кількості щурів з різними видами уражень, в т. ч. виразковими, порівняно до нелікованих тварин з АА.

Застосування ДК з ЛФ не сприяло зменшенню кількості тварин, у яких відзначалися виразки за самостійного застосування ЛФ. Вочевидь, вплив цих препаратів на СОШ реалізується різними механізмами. Зважаючи на меншу кількість тварин, у яких відзначалися набряк, гіперемія СОШ, можна свідчити,

що більш раціональним з точки зору безпеки є комбіноване застосування ДК з ЕНБ, ніж ДК з ЛФ на тлі АА.

За взаємодії ЦК з МТ і ЦК з ЛФ не відзначалося суттєвих змін у кількості тварин, в яких реєструвалися зазначені клінічні симптоми ураження СОШ, тоді як відзначене зменшення частоти набряку у щурів, яким вводили ЦК з ЕНБ. Тому можна констатувати факт зниження кількості тварин з виразними ушкодженнями СОШ за комбінованого застосування НПЗП з ЕНБ (ГІБП) порівняно до кількості тварин, яким вводили ДК або ЦК з синтетичними імуносупресорами – МТ та ЛФ.

Найбільш уразливими щодо СОШ на тлі АА були ДК, ЦК та МТ як за самостійного застосування кожного з препаратів, так і за комбінованого застосування цитостатика з кожним з НПЗП. Найбільш безпечним щодо впливу на СОШ було комбіноване застосування НПЗП з ЛФ та НПЗП з ЕНБ. Повного відновлення стану СОШ не відбувалося за жодного з терапевтичних підходів.

Базуючись на результатах дослідження щодо гастротоксичної дії НПЗП та імуносупресорів на тлі АА, можна висловити передбачення, що з метою нормалізації СОШ за ревматичного ушкодження на тлі застосування НПЗП та імуносупресорів доцільне використання препаратів з гастропротекторною активністю. Вибір таких препаратів можна здійснити на основі вивчення аспектів їхньої взаємодії з НПЗП та імуносупресорами, першочергово, за доклінічних досліджень. Саме експериментально-теоретичне обґрунтування гастротоксичної активності досліджуваних препаратів на різних підходів до їхнього застосування (самостійне, комбіноване) дозволяє зробити такий висновок.

Водночас, за подальших наукових розробок слід визначити, гастропротекторні препарати яких груп можуть бути ефективно та безпечно застосовані за комбінованого використання з МТ, ЛФ та ЕНБ. По-суті, необхідно досліджувати питання взаємодії синтетичних та біологічних імуносупресорів з гастропротекторними засобами через відсутність достатньої інформації з цього питання у науковій літературі.

Отже, інноваційність результатів щодо дослідження гастротоксичності НПЗП та імносупресорів на тлі АА полягає у наступному. По-перше, визначена частота різних видів уражень СОШ за патологічного процесу і за самостійного та комбінованого застосування препаратів зазначених груп. По-друге, визначена інтенсивність пошкодження СОШ. По-третє, встановлені найбільш раціональні комбінації препаратів різних груп для усунення/зменшення інтенсивності та частоти ушкоджень СОШ. По-четверте, висловлені пропозиції, що є експериментально-теоретичним обґрунтуванням доцільності проведення клінічних випробувань для підтвердження/спростування експериментальних результатів роботи, а також окреслені перспективні напрями доклінічних досліджень фармакодинамічної взаємодії імносупресорів та НПЗП на тлі експериментальних патологічних станів запального генезу.

Наші дослідження підтвердили дані літературних джерел про розвиток оксидативного стресу на тлі запальних і, зокрема, ревматичних патологічних процесів [199 – 201]. Ми ознайомилися з даними літератури щодо можливої корекції оксидативних процесів за застосування, зокрема, НПЗП [202, 203]. Наші наукові дослідження були спрямовані на вивчення анти/прооксидантних властивостей ДК, ЦК та ЛФ, МТ і ЕНБ на тлі АА у порівняльному аспекті.

Встановлено, що за АА у сироватці крові та в мембранах еритроцитів у щурів спостерігали ознаки оксидативного стресу, про що свідчило зростання вмісту ТБК-активних продуктів [204]. За застосування ДК та ЦК вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові у щурів знижувався у гострий період запального процесу, що може бути свідченням антиоксидантних властивостей цих препаратів. Однак, за застосування ДК в інші фази АА реєструвалося зростання вмісту ТБК-активних продуктів в сироватці крові, що вказує на прооксидантний вплив ДК. За генералізації запалення ЦК не спричинював ні прооксидантної ні антиоксидантної дії. Результати щодо розвитку оксидативного стресу на тлі АА обґрунтовують доцільність застосування препаратів з антиоксидантними властивостями. Водночас, застосування НПЗП,

різних за селективністю до ЦОГ, з метою зниження окиснювальних процесів за РА навряд чи буде ефективним.

Можна припустити наявність антиоксидантних властивостей у МТ та ЛФ, що проявлялися як зменшення вмісту ТБК-активних продуктів в сироватці крові у тварин у різні періоди запального процесу.

Отримані дані свідчать про відсутність антиоксидантних властивостей у препаратів групи НПЗП у всі, крім гострого, періоди запалення за показником вмісту ТБК-активних продуктів в сироватці у білих щурів. Однак нами встановлений протилежний результат щодо антиоксидантної активності НПЗП за впливом на вміст ТБК-активних продуктів в мембранах еритроцитів. Застосування НПЗП, а також імуносупресорів, сприяло запобіганню інтенсифікації ПОЛ, свідченням чого було достовірне зменшення вмісту ТБК-активних продуктів в мембранах еритроцитів упродовж усіх фаз розвитку АА. Аналізуючи результати досліджень щодо ефективності НПЗП та імуносупресорів на тлі ревматичного процесу, доцільно висловити припущення, що одним із механізмів реалізації терапевтичного впливу препаратів цих груп може бути їхня антиоксидативна активність. НПЗП (ДК і ЦК), а також МТ, на відміну від ЛФ, вочевидь, не призводять до порушення цілісності клітинних мембран. Цей факт також необхідно враховувати за призначення досліджуваних нами препаратів, особливу увагу звертаючи на наявність за РА інших хвороб, зокрема серцево-судинних, печінкових патологій тощо.

Аналізуючи та узагальнюючи результати проведених досліджень, необхідно вчергове засвідчити і підтвердити їхню наукову новизну, теоретичну та практичну значимість. Встановлені різні ступені антиноцицептивної та антиексудативної дії НПЗП, різних за селективністю до ЦОГ, та імуносупресорів різного походження на тлі експериментального ревматоїдного артриту. Порівняльний аналіз знеболювальної дії ДК та ЦК обґрунтував вибір відповідного препарату у різні фази запального процесу. З метою зменшення ризику розвитку побічної дії ДК доцільно скоротити курс його застосування,

використовуючи для знеболення, принаймні, у гострий період РА, високо селективний інгібітор ЦОГ-2.

Важливим новітнім результатом є те, що різні за селективністю до ЦОГ НПЗП потенціюють знеболювальну активність ЛФ. Шляхом до підвищення ефективності (знеболювальної активності) МТ можна вважати комбіноване застосування цитостатика з НПЗП через потенціювання знеболювальної дії МТ за застосування з ДК і сумачію знеболювального ефекту за взаємодії МТ з ЦК у всі періоди розвитку патологічного процесу.

Вперше засвідчено, що за взаємодії ДК з ЕНБ та ЦК з ЕНБ відзначався антагонізм щодо знеболювальної дії цих препаратів за комбінованого застосування.

Вперше отримані дані щодо видів фармакодинамічної взаємодії НПЗП та імуносупресорів і опосередкування ними антиексудативного ефекту, що мають теоретичне та практичне значення для фармакологів-експериментаторів та для клініцистів. Показано, що на тлі АА відбувається потенціювання протинабрякового ефекту ЛФ за комбінованого його застосування з ДК і з ЦК, розвивається антагонізм між ДК і МТ, тоді як не відслідковується ефектів взаємодії щодо набряку за комбінованого застосування НПЗП з ЕНБ. Таким чином, проведені дослідження щодо ефективності НПЗП та імуносупресорів на тлі АА за порівняльного аналізу дозволяють зробити вибір того чи іншого препарату для знеболення і зменшення запалення як за самостійного застосування кожного з них, так і за комбінованого використання препаратів цих груп у різні фази патологічного процесу.

Інноваційність результатів роботи стосується питань безпеки застосування НПЗП та імуносупресорів. Особливого значення набула проблема кардіотоксичності як НПЗП, так і імуносупресорів на тлі РА, не лише через безпосередній вплив цих препаратів на серце та судини, а й через коморбідність РА з кардіопатологією. Вперше отримані нами результати свідчать про можливість комбінованого застосування ДК з ЛФ без суттєвого ризику розвитку гіпертензії, тоді як комбіноване застосування ДК з ЕНБ, ЦК з МТ та

ЦК з ЛФ потребує моніторингу артеріального тиску та частоти серцевих скорочень через потенціювання гіпертензивного ефекту кожного з препаратів та через тахікардію за застосування МТ і ЛФ і негативний хронотропний ефект за застосування ЕНБ.

Встановлені та детально охарактеризовані гастротоксичні ефекти досліджуваних препаратів і експериментально доведена та теоретично обґрунтована необхідність корегування функціонування травної системи шляхом нормалізації СОШ, зокрема.

Висвітлені певні аспекти механізмів дії НПЗП та імуносупресорів на тлі експериментального РА, що стосуються можливості застосування препаратів цих груп для антиоксидантного захисту та стабілізації клітинних мембран.

ВИСНОВКИ

За виконання дисертаційного дослідження проведений порівняльний аналіз антиноцицептивної, протизапальної дії НПЗП, різних за селективністю до циклооксигенази, за тривалого комбінованого застосування з імуносупресорами синтетичного та біологічного походження та встановлені профілі кардіо- та гастротоксичності препаратів на тлі експериментального ревматоїдного артрити.

1. Отримані результати щодо суттєвого зростання приросту маси тіла у щурів з ад'ювантним артритом на 13% і на 16% за дії Диклофенаку і Целекоксибу відповідно у період генералізації ад'ювантного артрити та за згасання запального процесу до 27% можуть свідчити про порушення метаболічних процесів, що призводили до змін засвоєння їжі. Ні Лефлуноміду, ні Метотрексату не притаманні подібні до НПЗП властивості щодо впливу на масу тіла щурів. Свідченням антагоністичних відносин між імуносупресорами синтетичного і біологічного походження і НПЗП за впливом на метаболічні процеси є комбіноване застосування Метотрексату і Лефлуноміду з Диклофенаком або з Целекоксибом, що убезпечувало від зростання приросту маси тіла тварин, та комбіноване застосування Енбрелу з кожним з НПЗП, що призводило до зниження цього показника на тлі ад'ювантного артрити.

2. Необхідний диференційований підхід до вибору препаратів з групи НПЗП для зменшення больової реакції за різних фаз ад'ювантного артрити. Застосування Целекоксибу може бути доцільним лише у гострий період ад'ювантного артрити, що зумовлено проявом його протибольової активності на рівні (44-72)%, на відміну від Диклофенаку, протибольова активність котрого проявлялася у різні фази патологічного процесу і становила (30-63)%, що доводить можливість вибору препарату на різних етапах хвороби для зменшення тривалості курсу застосування кожного з НПЗП. Застосування НПЗП з Лефлуномідом з метою знеболення на тлі слабкого та помірного больового синдрому не є доцільним через прояв суттєвої знеболювальної

активності останнього за самостійного застосування на рівні (34,4-102)% за різних фаз розвитку ад'ювантного артриту. Доцільним з метою аналгезії за сильного болю у всі періоди розвитку патологічного процесу слід вважати комбіноване застосування Диклофенаку чи Целекоксибу з Лефлуномідом і з Метотрексатом через потенціювання знеболювальних ефектів синтетичних імуносупресорів. За взаємодії кожного з НПЗП з Енбрелом відзначався антагонізм щодо знеболення, що унеможливило рекомендацію про комбіноване застосування останнього з будь-яким з НПЗП з метою подолання больової реакції на тлі ад'ювантного артриту.

3. Протинабрякова дія Целекоксибу, що становила 22%, була значно нижчою за дію Диклофенаку у гострий період та аналогічна за ступенем до антиексудативної активності Диклофенаку в інші фази розвитку ад'ювантного артриту. Лефлуноміду, на відміну від Метотрексату, притаманна висока антиексудативна активність, про що свідчило суттєве зниження об'єму стопи на (23,7-36,7)% у гострий період та за маніфестації запального процесу, а Енбрелу – здатність посилювати набряк кінцівок на (10-18)% у зазначені періоди ад'ювантного артриту. Метотрексат не впливав на антиексудативну дію Целекоксибу та зменшував протизапальний ефект Диклофенаку, що свідчить про антагоністичні відносини неселективного інгібітора ЦОГ та цитостатика. Диклофенак та Целекоксиб потенціювали протинабряковий ефект Лефлуноміду і не впливали на антиексудативну дію Енбрелу.

4. Диклофенак проявляв гіпотензивну активність, знижуючи артеріальний тиск на (7-11)% ($p \leq 0,05$) у періоди генералізації та згасання ад'ювантного артриту, тоді як Целекоксибу не притаманна антигіпертензивна дія. Кардіотропність Лефлуноміду та Енбрелу за самостійного застосування характеризується зниженням артеріального тиску на (6-12)% ($p \leq 0,05$) у щурів у період генералізації патологічного процесу. Кардіотоксичність Метотрексату підтверджена розвитком гіпертензії у періоди маніфестації та згасання ад'ювантного артриту, про що свідчить зростання артеріального тиску на (18-38)% ($p \leq 0,05$).

5. Кардіопротекторний ефект зареєстрований за комбінованого застосування Диклофенаку з Метотрексатом, про що свідчила відсутність прогіпертензивної дії цитостатика. Кардіотоксичність відзначалася за комбінованого застосування Диклофенаку з Енбрелом, що характеризувалася підвищенням артеріального тиску на (14,%-23,6)% ($p \leq 0,05$). Не рекомендоване комбіноване застосування Целекоксибу з Метотрексатом через суттєве взаємне посилення гіпертензивної активності на (11-30)%. Диклофенак та Целекоксиб зменшували позитивну хронотропну дію синтетичних імуносупресорів Метотрексату та Лефлуноміду, значно впливали на негативний хронотропний ефект Енбрелу, убезпечуючи від розвитку брадикардії, яка відзначалася за самотійного застосування Енбрелу, що може бути свідченням антагоністичних відносин за вплив на провідну систему серця. Кардіотоксичні ефекти НПЗП та імуносупресорів за тривалого самотійного та комбінованого застосування визначають шляхи вибору препаратів з різних груп для корегування функціонування серцево-судинної системи та обґрунтовують доцільність моніторингу критеріальних показників функціонування серцево-судинної системи на тлі ад'ювантного артрити.

6. НПЗП, різні за селективністю до циклооксигенази, та імуносупресори різного походження не усували повною мірою симптоми ураження слизової оболонки шлунка на тлі ад'ювантного артрити, серед яких були гіперемія, набряк, петехії, ерозивні та виразкові зміни. Найбільш уразливими агентами щодо слизової оболонки шлунка на тлі ад'ювантного артрити були Диклофенак (індекс гастропатії коливався від 3,2 до 11), Целекоксиб (індекс гастропатії коливався від 2 до 8,6) та Метотрексат (індекс гастропатії коливався від 2,6 до 6,3) у різні фази ад'ювантного артрити як за тривалого самотійного застосування кожного з препаратів так і за комбінованого застосування цитостатика з кожним з НПЗП. Найнижчі індекси гастропатії визначені для Лефлуноміду (1,4-5,4) та Енбрелу (1,1-3,2). Найбезпечнішим щодо впливу на слизову оболонку шлунка було комбіноване застосування кожного з НПЗП з Лефлуномідом у всі періоди розвитку

ад'ювантного артрити, та з Енбрелом – у періоди генералізації та згасання запального процесу, про що свідчило зменшення індексів гастропатії та зниження частоти різних видів ушкоджень.

7. НПЗП не притаманні антиоксидантні властивості у всі, крім гострого, періоди запалення, що визначено за показником вмісту ТБК-активних продуктів в сироватці у білих щурів, що суттєво зростав як у сироватці крові, так і в еритроцитах у білих щурів на 140,8%. Застосування НПЗП сприяло запобіганню інтенсифікації ПОЛ в еритроцитах щурів з ад'ювантним артритом, свідченням чого було достовірне зменшення вмісту ТБК-активних продуктів. Антиоксидантна активність Диклофенаку в еритроцитах становила 49% до періоду генералізації запалення і згодом послаблювалася до 12,7%, тоді як антиоксидантна активність Целекоксибу зростала з 30% у гострий період до майже 73% у період згасання ад'ювантного артрити. Антиоксидантна активність Метотрексату, Лефлуноміду та Енбрелу, визначена в еритроцитах щурів, становила (33-68)%, (17-60)% і 57% відповідно, у різні терміни розвитку запального процесу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Singh J. A., Saag K. G., Bridges S. L. Jr. et al. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2016. N 68. P. 1–25.
2. Pandolfi F., Franza L., Carusi V. et al. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 15. P. 5238. DOI: 10.3390/ijms21155238
3. Fraenkel L., Bathon J. M., England B. R. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2021. Vol. 73. P. 924–939. DOI: 10.1002/acr.24596
4. Studenic P., Aletaha D., De Wit M. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023. Vol. 82. P. 74–80. DOI: 10.1136/ard-2022-223413
5. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023. Vol. 82. P. e76–e76. DOI: 10.1136/ard-2022-223356corr1
6. Kerschbaumer A., Sepriano A., Bergstra A. et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2022 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023. Vol. 82 (1). P. 95–106. DOI: 10.1136/ard-2022-223365
7. Erten P. T. Evaluation of the efficacy, side effects, and drug survival data with methotrexate–leflunomide combination therapy in patients with inflammatory arthritis. *Meandros Medical and Dental Journal*. 2023. DOI: 10.4274/meandros.galenos.2023.59320
8. Kerschbaumer A., Sepriano A., Smolen J. S. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of

rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. Vol. 79. P. 744–759. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216656. PMID: 32033937

9. Guo Q., Wang Y., Xu D., et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research*. 2018. Vol. 6. P. 15. DOI: 10.1038/s41413-018-0016-9

10. Gao Y., Zhang Y., Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *Med. Comm*. 2024. Vol. 5. P. e509. DOI: 10.1002/mco2.509

11. Smolen J. S., Aletaha D., Redlich K. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insights from old clinical data? *Nat. Rev. Rheumatol*. 2012. Vol. 8. N 4. P. 235–243. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.23

12. Yamanaka H. TNF as a target of inflammation in rheumatoid arthritis. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2015. Vol. 15. N 2. P. 129–134. DOI: 10.2174/1871530315666150316121808

13. Gabay C., Lamacchia C., Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2010. Vol. 6. N 4. P. 232–241. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.4

14. Farias T. D., Canto L. M., Medeiros M. D. et al. Lack of association between interleukin-18 polymorphisms and rheumatoid arthritis. *Rev. Bras. Reumatol*. 2013. Vol. 53. N 2. P. 199–205. PMID: 23856797 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2255-5021\(13\)70023-3](https://doi.org/10.1016/S2255-5021(13)70023-3)

15. Qin Y., Cai M. L., Jin H. Z. et al. Age-associated B cells contribute to the pathogenesis of rheumatoid arthritis by inducing activation of fibroblast-like synoviocytes via TNF- α -mediated ERK1/2 and JAK-STAT1 pathways. *Ann. Rheum. Dis*. 2022. Vol. 81. N 11. P. 1504–1514. DOI: 10.1136/ard-2022-222605.

16. Рекалов Д. Г. Проблема болю в ревматології: ефективні шляхи вирішення. *Здоров'я України – Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія*. 2017. № 1. С. 46–47.

17. Huang Y., Wang Z., Zhong C. et al. CRISPRa engineered elite macrophages enable adoptive cell therapy for rheumatoid arthritis. *The Innovation Medicine*. 2024. Vol. 2. N 1. P. 100050. DOI: 10.59717/j.xinn-med.2024.100050

18. Singh J. A., Furst D. E., Bharat A. et al. American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2012. Vol. 64. N 5. P. 625–639. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.21641>
19. Wasco M. C. M. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013. N 65. P. 334–342. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.37747>
20. Stuart A., Hoelmer A. Immunosuppressant Therapy in Small Animal Medicine: What, When, and Why. *Today's Veterinary Practice*. 2023. – July/August.
21. Baker J. F., Sauer B., Teng C. C. [et al.]. Initiation of disease-modifying therapies in rheumatoid arthritis is associated with changes in blood pressure. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2018. Vol. 24, No. 4. P. 203–209. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000736.
22. Johri N., Varshney S., Gandha S., Maurya A., Mittal P., Jangra S., Garg R., Saraf A. Association of cardiovascular risks in rheumatoid arthritis patients: management, treatment and future perspectives. *Health Sciences Review*. 2023. – Vol. 8. – Article 100108. – DOI: 10.1016/j.hsr.2023.100108.
23. Ridker P. M., Brendan M. D., Everett M. Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *New Eng. J. Medicine*. 2019. Vol. 380. P. 752–762. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798
24. Deyab G., Hokstad I., Whist J. E. Methotrexate and anti-tumor necrosis factor treatment improves endothelial function in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Res. Ther*. 2017. Vol. 19. P. 232. DOI: 10.1186/s13075-017-1439-1
25. Johnson T., Baker J., Roul P. Methotrexate Is Associated with Reduced Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis Independent of Disease Activity Modification. *Arthritis & Rheumatology*. 2019. ol. 71, Suppl. 10. Режим доступа: <https://acrabstracts.org/abstract/methotrexate-is-associated-with-reduced-cardiovascular-risk-in-rheumatoid-arthritis-independent-of-disease-activity-modification/>

26. Gaujoux-Viala C., Smolen J. S., Landewé R. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010. Vol. 69. P. 1004–1009. DOI: 10.1136/ard.2009.127225
27. Le Bras A. No benefit of methotrexate on the risk of cardiovascular events. *Nature Reviews Cardiology*. 2019. Vol. 16. P. 2–3. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0133-6>
28. Westlake S. L., Colebatch A. N., Baird J. et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009. Vol. 49. P. 295–307. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep366>
29. Van Vollenhoven R. F., Nurmohamed M. D. Methotrexate for prevention of cardiovascular events. *New Eng. J. Med.* 2019. Vol. 380. P. 2276–2277. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1905061>
30. Conway R., Low C., Coughlan R. J. et al. Leflunomide use and risk of lung disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Rheumatol.* 2016. Vol. 43 (5). P. 855–860. DOI: 10.3899/jrheum.150674
31. Безшейко В. Г. Лефлуномід в монотерапії при ревматоїдному артриті. *Український медичний часопис*. 2012. 29 березня. Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/uk/novyna-30311-leflunomid-v-monoterapii-pri-revmatoidnom-artrite>.
32. Deng D., Zhou J., Li M. et al. Leflunomide monotherapy versus combination therapy with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. Article 12339. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69309-z>
33. Smolen J. S., Landewé R. B. M., Bijlsma J. W. J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the*

Rheumatic Diseases. 2020. Vol. 79. P. 685–699. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>

34. Smolen J. S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2007. V 370 (9602). P. 1861–1874. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60784-3

35. Garcés S., Demengeot J., Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory disease: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013. Vol. 72. N 12. P. 1947–1955. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202220

36. Seredynska N. M., Korniyenko V. I., Mokhort M. A. et al. Antiinflammatory activity of leflunomide for combined application with celecoxib and amlodipine in adjuvant arthritis against the background of arterial hypertension. *Світ медицини та біології*. 2020. № 1 (71). С. 218–223. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-1-71-218-223>

37. Rho Y. H., Oeser A., Chung C. P. et al. Drugs Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Relationship between Current Use and Cardiovascular Risk Factors. *Archives of Drug Information*. 2009. T. 2. C. 34–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-5174.2009.00019.x>

38. Adizie T., Dawson T., Jawad A. et al.. Efficacy and Tolerability of Leflunomide in Difficult-to-Treat Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteriitis: A Case Series. *Int. J. Clin. Practice*. 2012. № 66. C. 906–909. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02988.x>

39. Navarro C. E., Enríquez-Ruano P., Enríquez-Ruano M. N. Leflunomide-Induced Recurrent-Transient Ischaemic Attacks in a Patient with Rheumatoid Arthritis: First Case Report. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2020. T. 76. C. 1341–1342. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02887-9>

40. Guadagnin D.A., Mazzali L.V., Skare T.L., Kahlow B.S. Treating rheumatoid arthritis with leflunomide monotherapy versus combination therapy with methotrexate. *Eur. J. Rheumatol*. 2021. Vol. 8. P. 12–15. DOI: 10.5152/eurjrheum.2020.20113

41. Lopez-Olivo M. A., Colmegna I., Karpes Matusevich A. R. Systematic review of recommendations on the use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and cancer. *Arthritis Care & Research*. 2019. N 3. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.23865>
42. Campanati A., Diotallevi F., Martina E. et al. Safety update of etanercept treatment for moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020. Vol. 19. N 4. P. 439–448. DOI: 10.1080/14740338.2020.1740204
43. Feldman M., Maini R. N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and ther Campanati apeutics. *Immunol. Rev.* 2008. N 223. P. 7–19. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00626.x
44. Kondo N., Kuroda T., Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, N 20. P. 10922. DOI: 10.3390/ijms222010922
45. Garces S., Demengeot J., Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory disease: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013. Vol. 72. N 12. P. 1947–1955. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202220
46. Naguwa S. M. Tumor necrosis factor inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005. Vol. 1051. P. 709–715. DOI: 10.1196/annals.1361.129
47. Mitoma H., Horiuchi T., Tsukamoto H., Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents – Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine*. 2018. Vol. 101. P. 56–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.014>
48. Armaroli G., Klein A., Ganser G. et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry. *Arthritis Research & Therapy*. 2020. Vol. 22. P. 258. DOI: 10.1186/s13075-020-02326-5
49. Edwards C. J., Roshak K., Bukowski J. F. et al. Efficacy and safety of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis: a post-hoc analysis of

randomized controlled trials. *Drugs & Aging*. 2019. Vol. 36. P. 853–862. DOI: 10.1007/s40266-019-00691-8

50. Tracey D., Klareskog L., Sasso E. H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics*. 2008. Vol. 117. N 2. P. 244–279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.10.001>

51. Chaabo K., Kirkham B. Rheumatoid Arthritis – Anti-TNF. *Int. Immunopharmacol.* 2015. Vol. 27. N 2. P. 180–184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.05.023>

52. Sepriano A., Kerschbaumer A., Bergstra S. A. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023. Vol. 82. P. 107–118. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223357>

53. Wolfe F., Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am. J. Med.* 2004. N 116. P. 305–311. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.09.039

54. Wolfe F., Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis and Rheumatism*. 2007. Vol. 56. P. 2886–2895. DOI: 10.1002/art.22864

55. Dixon W. G., Watson K. D., Lunt M. et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care & Research*. 2010. Vol. 62. P. 775–783. DOI: 10.1002/acr.20133.

56. Smolen J. S., Landewé R. B. M., Bijlsma J. W. J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. Vol. 79. P. 685–699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655

57. Walton S. A., Hoelmer A. Immunosuppressant Therapy in Small Animal Medicine: What, When, and Why. *Today's Veterinary Practice*. 2023. URL: <https://todaysveterinarypractice.com/articles/immunosuppressant-therapy-in-small-animal-medicine-what-when-and-why/>
58. Antivalle M., Chevallard M., Battellino M. et al. Reduced response to biologic treatments in rheumatoid arthritis patients affected by arterial hypertension. *Arthritis and Rheumatism*. 2013. Vol. 65. N 10. P. 462–465.
59. Ytterberg S. R., Bhatt D. L., Mikuls T. R. et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med.* 2022. Vol. 386. P. 316–326. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927.
60. Barbulescu A., Delcoigne B., Askling J. et al. Gastrointestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs in Sweden: a nationwide cohort study. *RMD Open*. 2020. Vol. 6. P. e001201. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001201
61. Молодан Ю. О., Ларіонов В. Б. Порівняльна оцінка протизапальної активності кверцетину та диклофенаку натрію на моделі карагінанового запалення у щурів. *Вісник ОНУ. Біологія*. 2024. Т. 29. Вип. 2 (55). С. 87–99. DOI: 10.18524/2077-1746.2024.2(55).320489
62. Rovenský J., Payer J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification. *Dictionary of Rheumatology*. Vienna : Springer, 2009. DOI: 10.1007/978-3-211-79280-3_797
63. Graeme K. A., Brent J., Burkhart K. et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Critical Care Toxicology*. Cham : Springer, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-20790-2_96-1
64. Ahmadi M., Bekeschus S., Weltmann K.-D. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors. *RSC Medicinal Chemistry*. 2022. Vol. 13. No 5. P. 471–496. DOI: 10.1039/D1MD00280E
65. Zingler G., Hermann B., Fischer T., Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the

risks. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2016. Vol. 9. No 11. P. 1479–1492. DOI: 10.1080/17512433.2016.1230495

66. Van den Hoek J., Boshuizen H. C., Roorda L. D. et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol. Int.* 2017. Vol. 37. N 4. P. 487–493. DOI:10.1007/s00296-016-3638-5. PubMed+2PMC+2

67. Mitchell J. A., Kirkby N. S. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol.* 2019. Vol. 176. N 8. P. 1038–1050. DOI: 10.1111/bph.14167. PubMed+2bpspubs. onlinelibrary. wiley. com+2

68. Ruschitzka F., Borer J. S., Krum H. et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement). *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38. N 44. P. 3282–3292. DOI:10.1093/eurheartj/ehx508

69. Solomon D. H., Shao M., Wolski K. et al. Derivation and Validation of a Major Toxicity Risk Score Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Users Based on Data From a Randomized Controlled Trial. *Arthritis. Rheumatol.* 2019. Vol. 71. N 8. P. 1225–1231. DOI:10.1002/art.40870

70. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 16. N 5. P. 821–847. DOI: 10.18433/J3VW2F

71. Meune C., Touzé E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology.* 2009. Vol. 48. N 10. P. 1309–1313. DOI: 10.1093/rheumatology/kep25.

72. Horn J. R., Hansten P. D. Coadministration of NSAIDs and Antihypertensive Agents. *Pharmacy Times.* 2006. P. 54.

73. Luque M., Navarro A., Martell N. Use of non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs Does Not Modify the Antihypertensive Effect of Lercanidipine in Essential Hypertension. *Brit. J. Cardiol.* 2006. Vol. 13. N 5. P. 353–359.

74. Серединська Н. М., Павлюк Г. В. Кардіотропна дія інгібіторів ЦОГ-1 та ЦОГ-2 за умов їх комплексного застосування з антагоністом кальцію дигідропіридинового ряду на моделі ревматоїдного артриту. *Журн Нац. академії мед. наук України.* 2013. Т. 19. № 3. С. 297–306.

75. Álvarez-Soria M. A., Largo R., Santillana J. et al. Long-term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile. *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. N 8. P. 998–1005. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2005.046920>

76. Atar D., Birkeland K. I., Uhlig T. 'Treat to target': moving targets from hypertension, hyperlipidaemia and diabetes to rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. N 4. P. 629–630. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.128462>

77. Chan F. K., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet.* 2010. Vol. 376. N 9736. P. 173–179. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60673-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60673-3)

78. Chen Y. F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment.* 2008. Vol. 12. N 11. P. 1–278. DOI: <https://doi.org/10.3310/hta12110>

79. Graham D. J., Campen D., Hui R. et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 475–481. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17864-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17864-7)

80. Шишкова К. В. Особливості функціонального стану серцево-судинної системи хворих на ревматоїдний артрит, поєднаний з ішемічною

хворобою. *Український медичний альманах*. 2009. Т. 12. № 6. С. 219–221. DOI: [https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.2009.6\(12\).14992](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.2009.6(12).14992)

81. Graeme K. A., Brent J., Burkhart K. et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Critical Care Toxicology*. Springer, Cham, 2016. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-20790-2_96-1

82. Soubrier M., Barber-Chamoux N., Tatar Z. et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014. Vol. 81. P. 298–302. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.01.009>

83. DeMizio D. J., Geraldino-Pardilla L. B. Autoimmunity and inflammation link to cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology and Therapy*. 2020. Vol. 7. P. 19–33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40744-019-00183-6>

84. Bălănescu A. R., Bojincă V. C., Bojincă M. et al. Cardiovascular effects of methotrexate in immune-mediated inflammatory diseases. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019. Vol. 17. N 2. P. 1024–1029. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6992>

85. Chen F., Wang Y., Wang L. et al. Combination of Methotrexate and Leflunomide Is Efficient and Safe for 60 Patients with Rheumatoid Arthritis. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2022. Vol. 2022. P. 6. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/6829358>

86. Assefi M., Lewandrowski K.-U., Lorio M. et al. Network-Based In Silico Analysis of New Combinations of Modern Drug Targets with Methotrexate for Response-Based Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J. Personalized Medicine*. 2023. Vol. 13 (11). P. 1550. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13111550>

87. Bredemeier M., Ranza R., Kakehasi A. M. et al. Safety of the Methotrexate-leflunomide Combination in Rheumatoid Arthritis: Results of a Multicentric, Registry-based, Cohort Study (Biobada Brasil). *J. Rheumatol.* 2021. Vol. 48. P. 1519–1527. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.201087>

88. Talu Erten P. Evaluation of the Efficacy, Side Effects, and Drug Survival Data with Methotrexate-leflunomide Combination Therapy in Patients with

Inflammatory Arthritis. *Meandros Medical and Dental Journal*. 2023. Vol. 24. N 3. P. 232–236. DOI: <https://doi.org/10.4274/meandros.galenos.2023.59320>

89. Wasko M. C., Dasgupta A., Hubert H. et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 65. P. 334–342. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.37723>

90. Roubille C., Richer V., Starnino T. et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis*. 2015. Vol. 74. P. 480–489. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206624>

91. Tabit C. E., Holbrook M., Shenouda S. M. et al. Effect of sulfasalazine on inflammation and endothelial function in patients with established coronary artery disease. *Vasc. Med*. 2012. Vol. 17. P. 101–107. DOI: <https://doi.org/10.1177/1358863X12440117>

92. Micha R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M. et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol*. 2011. Vol. 108. N 9. P. 1362–1370. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.054>

93. Rho Y. H., Oeser A., Chung C. P. et al. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Archives of Drug Information*. 2009. Vol. 2. P. 34–40. DOI: 10.1111/j.1753-5174.2009.00019.x

94. LeBras A. No benefit of methotrexate on the risk of cardiovascular events. *Nature Reviews Cardiology*. 2019. Vol. 16. P. 2–3. DOI: 10.1038/s41569-018-0133-6

95. Ridker P. M., Brendan M. D., Everett M. et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *New Engl. J. Med*. 2019. Vol. 380. P. 752–762. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798

96. Lu C. H., Tsai G. H., Wu M. Z. et al. Can leflunomide play a role in cytomegalovirus disease prophylaxis besides its antirheumatic effects? *Antiviral Therapy*. 2015. № 20. P. 93–96. DOI: 10.3851/IMP279470
97. Seredynska N. M., Korniyenko V. I., Marchenko-Tolsta K. S. et al. Cardiotropic influence of synthetic and genetically-engineered suppressors in rats with experimental rheumatoid arthritis combined with arterial hypertension. *Csim медицини та біології*. 2020. Т. 3. № 73. С. 205–210. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-205-210
98. Eduardo Navarro C., Enríquez-Ruano P., Enríquez-Ruano M. N. Leflunomide-induced recurrent transient ischaemic attacks in a patient with rheumatoid arthritis: first case report. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2020. Vol. 76. P. 1341–1342. DOI: 10.1007/s00228-020-02888-z
99. Westergren T., Narum S., Klemp M. Characterization of gastrointestinal adverse effects reported in clinical studies of corticosteroid therapy. *J. Clin. Epidemiol.* 2018. Vol. 94. P. 19–26. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.018
100. Namvar Z. A., Mahdavi R., Shirmohammadi M., Nikniaz Z. The effect of group-based education on gastrointestinal symptoms and quality of life in patients with celiac disease: randomized controlled clinical trial. *BMC Gastroenterology*. 2022. Vol. 22. N 18. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02082-1>
101. Litou C., Effinger A., Kostewicz E. S. et al. Effects of medicines used to treat gastrointestinal diseases on the pharmacokinetics of coadministered drugs: a PEARRL Review. *J. Pharmacy Pharmacol.* 2019. Vol. 71. N 4. P. 643–673. DOI: <https://doi.org/10.1111/jphp.12983>
102. Aleo M. D., Luo Y., Swiss R. et al. Human drug-induced liver injury severity is highly associated with dual inhibition of liver mitochondrial function and bile salt export pump. *Hepatology*. 2014. Vol. 60. No. 3. P. 1015–1022. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.27206>
103. Madanick R. D., O'Loughlin C. J., Barkin J. S. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde

cholangiopancreatography. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005. Vol. 50. No. 5. P. 879–881. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2671-7>

104. Ma Z., Shi X., Zhang G. et al. Metabolism and metabolic inhibition of Xanthotoxol in human liver microsomes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016. Vol. 2016. P. 5416509. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/5416509>

105. Yokoyama T., Mizuguchi M. Transthyretin amyloidogenesis inhibitors: From discovery to current developments. *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63 (23). P. 14228–14242. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00934>

106. Liu T., Hwang L., Burley S. K. et al. BindingDB in 2024: a FAIR knowledgebase of protein-small molecule binding data. *Nucleic Acids Research*. 2025. Vol. 53 (D1). P. D1633–D1644. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1075>

107. Kirchheiner J., Meineke I., Steinbach N. et al. Pharmacokinetics of diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: No relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 55 (1). P. 51–61.

108. Kämpfer H., Bräutigam L., Geisslinger G. et al. Cyclooxygenase-1-coupled prostaglandin biosynthesis constitutes an essential prerequisite for skin repair. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003. Vol. 120 (5). P. 880–890.

109. Pedersen J. M., Matsson P., Bergström C. A. et al. Early identification of clinically relevant drug interactions with the human bile salt export pump (BSEP/ABCB11). *Toxicological Sciences*. 2013. Vol. 136. N 2. P. 328–343. DOI: [10.1093/toxsci/kft197](https://doi.org/10.1093/toxsci/kft197)

110. Allison A. S., Byars N. E. An adjuvant formulation that selectively elicits the formation of antibodies of protective isotypes and of cell-mediated immunity. *Journal of Immunological Methods*. 1986. N 95. P. 157–168. DOI: [10.1016/0022-1759\(86\)90402-3](https://doi.org/10.1016/0022-1759(86)90402-3)

111. Theisen-Popp P., Müller-Peddinghaus R. Antirheumatic drug profiles evaluated in the adjuvant arthritis of rats by multiparameter analysis. *Agents Actions (Inflammation)*. 1994. Vol. 42. P. 50–55. DOI: [10.1007/BF02014300](https://doi.org/10.1007/BF02014300)

112. Ісаєнко О. Ю., Бабич Є. М., Єлисеєва І. В. Ад'юванти в сучасній вакцинології. *Ann. Mechnikov Institute*. 2013. № 4. С. 5–21.
113. Asquith D. L., Miller A. M., McInnes I. B., Liew F. Y. Animal models of rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunol.* 2009. Vol. 39. No. 8. P. 2040–2044. DOI: 10.1002/eji.200939578
114. Roy T., Ghosh S. Animal models of rheumatoid arthritis: correlation and usefulness with human rheumatoid arthritis. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2013. Vol. 3. No. 8. P. 6131–6142.
115. Lodhi R., Saraf S., Kaithwas G., Saha S. Pharmacology and toxicology of Leflunomide. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*. 2012. Vol. 11. N 1. P. 26–32. Available at: <http://ijpt.iums.ac.ir>
116. Johri N., Varshney S., Gandha S. et al. Association of cardiovascular risks in rheumatoid arthritis patients: management, treatment and future perspectives. *Health Sciences Review*. 2023. Vol. 8. P. 100108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100108>
117. Food and Drug Administration USA. Initial safety trial results find increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib), 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/initial-safety-trial-results-find-increased-risk-serious-heart-related-problems-and-cancer-arthritis>
118. Wallace J. L. NSAID gastropathy and enteropathy: Distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Brit. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 165. N 1. P. 67–74. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x
119. Tkach S. M., Onischuk L. O., Balabanceva A. P., Chychula Y. V. Side effects of various medications on the gastrointestinal tract. *Medical Science of Ukraine*. 2015. Vol. 11. N 1–2. P. 99–104.
120. Fortun P. J., Hawkey C. J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2005. Vol. 21 (2). P. 169–175. DOI: 10.1097/01.mog.0000153314.51198.58

121. Безпека НПЗП: вплив на серцево-судинну систему та функцію нирок. *Український медичний часопис*. 2019. Т. 1. № 5. С. 52–53. Режим доступу: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-161910-bezpeka-npzp-vpliv-na-sertsevo-sudinnu-sistemu-ta-funktsiyu-nirok>. Український Медичний Часопис
122. U.S. Food and Drug Administration. Initial safety trial results find increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib) [Electronic resource] – 2021. — Режим доступу: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/initial-safety-trial-results-find-increased-risk-serious-heart-related-problems-and-cancer-arthritis>. U.S. Food and Drug Administration
123. Cao H., Rao Y., Liu L. et al. The efficacy and safety of leflunomide for the treatment of lupus nephritis in Chinese patients: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10. Article e0144548. DOI: 10.1371/journal.pone.0144548
124. Chen P., Feng H., Deng J. et al. Leflunomide treatment in corticosteroid-dependent myasthenia gravis: an open-label pilot study. *J. Neurol.* 2016. Vol. 263 (1). P. 83–88. DOI: 10.1007/s00415-015-7944-8
125. Seredynska N. M., Korniyenko V. I., Mokhort M. A. et al. Antiinflammatory activity of leflunomide for combined application with celecoxib and amlodipine in adjuvant arthritis against the background of arterial hypertension. *Світ медицини та біології*. 2020. Vol. 71. N 1. С. 218–223. Режим доступу: <https://womab.com.ua/en/smb-2020-01/8391>
126. Braun, J. Methotrexate: Optimizing the Efficacy in Rheumatoid Arthritis. *Ther Adv. Musculoskelet Dis*. 2011. Vol. 3. № 3. P. 151–158.
127. Johri N., Varshney S., Gandha S. et al. Association of cardiovascular risks in rheumatoid arthritis patients: management, treatment and future perspectives. *Health Sciences Review*. 2023. Vol. 8. Article 100108. DOI: 10.1016/j.hsr.2023.100108
128. Серединська Н. М., Киричок Л. М., Мохорт М. А., Павлюк Г. В. Порівняльна оцінка протизапальної активності німесулід, диклофенаку та

амлодипіну за ад'ювантного артриту. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2013. № 2. С. 65–69. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt_2013_2_13

129. Іваніцька Л. М. Побічні ефекти нестероїдних протизапальних препаратів та місце диклофенаку. *Біль. Сустави. Хребет*. 2018. Т. 8. № 3. С. 75–83.

130. Nissen S. E., Yeomans N. D., Solomon D. H. et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *New Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. N 26. P. 2519–2529. DOI: 10.1056/NEJMoA1611593

131. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E. et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154. N 3. P. 500–514. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049

132. Bhala N., Emberson J. et al. Coxib and Traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2013. Vol. 382. P. 769–779. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9

133. Rostom A., Muir K., Dubé C. J. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007. V. 5. P. 818–828. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.009>

134. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації. За ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.

135. Xing J., Zhao X., Li X., Fang R., Sun M., Zhang Y., Song N. The recent advances in vaccine adjuvants. *Front Immunol.* 2025. Vol. 16. P. 1557415. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1557415>

136. Саратиков А. С., Венгеровський А. І., Прищеп Т. П. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия). Томск : Изд-во Томского ун-та, 1983. 104 с.

137. Darren L. A., Ashley M. M., Iain B. Mc., Foo Y. L. Animal models of rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunol.* 2013. Vol. 39. N 8. P. 2040–2044. DOI: 10.1002/eji.201339030
138. Colpaert F. C., Meert T., De Witte P., Schmitt P. Further evidence validating adjuvant arthritis as an experimental model of chronic pain in the rat. *Life Sciences*. 1982. Vol. 31. N 3. P. 67–75. DOI: 10.1016/0024-3205(82)90417-5
139. Kannan K., Ortmann R. A., Kimpe D. Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. *Pathophysiology*. 2005. Vol. 12. N 3. P. 167–181. DOI: 10.1016/j.pathophys.2005.07.011
140. Tanushree R., Saikat G. Animal models of rheumatoid arthritis: correlation and usefulness with human rheumatoid arthritis. *Am. J. Pharmac. Res.* 2013. Vol. 3. N 8. P. 6131–6142. DOI: 10.36721/AJPR.2013.0313
141. Серединська Н. М., Мохорт М. А., Киричок Л. М. Больова чутливість та адекватність її оцінки за тестом «tail-flick» у білих щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 3. С. 45–51. DOI: 10.32471/pharmtox.2014.03
142. Серединська Н. М., Марченко-Толста К. С., Суворова О. С., Бершова Т. А. Спосіб поглибленої оцінки гастро- та ентеротоксичного впливу як побічної дії ліків різних фармакологічних груп. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 3. С. 89–101. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13296>
143. Яковлєва, Л. В., Маційчук О. П., Ковальова Є. О., Чорна Н. С. Вплив нових фітопрепаратів на основі соку подорожника на секрецію шлункового соку та стан слизової оболонки шлунка щурів за умов норми та патології. *Фармакол. та лікарська токсикол.* 2012. Т. 30. № 5. С. 88–92.
144. Fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. Ed. by C. A. Burtis, D. E. Bruns. 7th ed. St. Louis : Elsevier, 2014. 1152 p.
145. Beutler E. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. New York; 1984. 175–195 p.

146. Del Rio D. Rapid fluorimetric method to detect total plasma malondialdehyde with mild derivation conditions. *Clin. Chem.* 2003. Vol. 49. P. 690–692. DOI: 10.1373/49.4.690

147. Коцюруба А. В., Коп'як Б. С., Сагач В. Ф., Співак М. Я. Вільнорадикальні процеси зумовлюють зниження стійкості до кислотного гемолізу еритроцитів старих щурів, яке запобігається нанодисперсним діоксидом церію. *Фізіологічний журнал.* 2015. Т. 1. С. 3–9. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz61.01.003>

148. Beutler E. Catalase: In: Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. New York, 1982. P. 105–106.

149. Statistics Kingdom. Melbourne, 2017–2025 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.statskingdom.com>

150. Мохорт М. А., Серединська Н. М., Киричок Л. М. та ін. Динаміка інтегральних показників життєдіяльності білих щурів з експериментальним ревматоїдним артритом за умов моно- та комбінованого застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів і антагоністів кальцію. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2012. № 4 (29). С. 32–39

151. Капелька І. Г., Штриголь С. Ю. Характеристика протизапальної дії диклофенаку натрію за низької та нормальної температури. *Вісник фармації.* 2020. № 2 (100). С. 106. DOI: 10.24959/nphj.20.37

152. Ahmed T., Archie S. R., Faruk A. et al. Evaluation of the Anti-Inflammatory Activities of Diclofenac Sodium, Prednisolone and Atorvastatin in Combination with Ascorbic Acid. *Antiinflammatory & Antiallergy Agents in Medicinal Chemistry.* 2020. Vol. 19. N 3. P. 291–301. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871523018666190514112048>

153. Fidahic M., Jelcic Kadic A., Radic M., Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017. Vol. 6. Issue 6. P. CD012095. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012095.pub2>

154. Ye S., Yim J.-H., Kim J.-R. et al. Effects of Diclofenac Sodium on BMP-induced Inflammation in a Rodent Model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015. Vol. 40. N 14. P. E799–E807. DOI: <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000926>
155. Boarescu I., Boarescu P.-M., Pop R. M. et al. Curcumin Nanoparticles Enhance Antioxidant Efficacy of Diclofenac Sodium in Experimental Acute Inflammation. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10. N 1. P. 61. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010061>
156. Patil K. R., Mahajan U. B., Unger B. S. et al. Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-inflammatory Drugs: Implications for the Discovery and Development of Phytopharmaceuticals. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 4367. DOI: [10.3390/ijms20184367](https://doi.org/10.3390/ijms20184367)
157. Day R. O., Graham G. G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *BMJ*. 2013. Vol. 346. P. f3195. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f3195>
158. Bantupalli S., Deekshit A., Bala Yaswanth S. Kumar, Madhavi R.B., Nelluri K.D.D. A comparative study of analgesic and anti-inflammatory activities of diclofenac sodium in some generic and branded drugs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2021. № 26. P. 1670–1679. DOI: [10.13040/IJPSR.0975-8232.13\(4\).1670-79](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13(4).1670-79)
159. Фуштей І. М., Риндіна Н. Г., Сідь Є. В. Зв'язок маркерів оксидативного стресу з діастолічною функцією лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з ревматоїдним артритом. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4. № 5 (21). С. 208–214.
160. Волотовська Н. В., Гудима А. А., Вадзюк Н. С. Прогностичне значення динаміки вмісту малонового діальдегіду в нирці щурів на тлі ішемічно-реперфузійного ушкодження кінцівки. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2019. № 2. С. 5–10. DOI: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2019.2.10695>
161. Ferreira H. B., Melo T., Paiva A., Domingues M. D. R. Insights in the role of lipids, oxidative stress and inflammation in rheumatoid arthritis unveiled by

new trends in lipidomic investigations. *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10 (1). P. 45. DOI: <http://doi.org/10.3390/antiox10010045>

162. Dong H., Liu F., Ma F. et al. Montelukast inhibits inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Int. Immunopharmacol.* 2018. Vol. 61. P. 215–221. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.04.042

163. Monfort Faure J., Verges Milano J., García Alonso F. et al. Montelukast for the treatment of erosive hand osteoarthritis. Applicants MMC Intellectual Property Institute, S.L. [ES]/[ES]. *Spaine, Publication Number WO/2020/109230*. Publication Date 04.06.2020; International Application No. PCT/EP2019/082425. International Filing Date 25.11.2019.

164. Basma M. A., Noha O. M., Rehab A. S., Moetaza M. S. Efficacy of montelukast as an adjuvant therapy in rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled study. *Int. Immunopharmacol.* 2023. Vol. 124. P. 110959. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110959>

165. Риндіна Н. Г. Особливості перебігу та корекція процесів оксидативного стресу у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 2. Т. 1 (150). С. 181–186. DOI: <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-181-186>

166. Supekar A. V., Sarukh V. S., Badnale A. B. et al. A review on rheumatoid arthritis and its medication. *International Journal of Creative Research Thoughts (IJCRT)*. 2022. Vol. 10. Iss. 5. P. 1–10. ISSN 2320-2882

167. Шелест Д. В., Колотій О. В., Свиридова К. О., Гарманчук Л. В. Рівень малонового діальдегіду в культивованих клітинах за впливу сполук зі стимулюючою та інгібуючою дією на проліферацію. *Science Rise: Biological Science*. 2016. № 3 (3). С. 61–64. DOI: 10.15587/2519-8025.2016.83401

168. Wang J., Huang Q., Yang Y. et al. Systemic Inflammatory Burden Causes Liver Injury in H1N1-Infected Mice. *Viruses*. 2025. Vol. 17. N 8. P. 1132. DOI: <https://doi.org/10.3390/v17081132>

169. Choi S., Nah S., Suh G. J. et al. Prognostic Value of the AST/ALT Ratio in Patients with Septic Shock: A Prospective, Multicenter, Registry-Based Observational Study. *Diagnostics*. 2025. Vol. 15. N 14. Article 1773. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics15141773>
170. Lazo M., Rubin J., Clark J. M. et al. The association of liver enzymes with biomarkers of subclinical myocardial damage and structural heart disease. *Journal of Hepatology*. 2015. T. 62. № 4. C. 841–847. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.024>
171. Tawfeeq H. R. Assessment of Liver Enzymes Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis in Nineveh Province. *Tikrit Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012. Vol. 8. N 2. P. 284–290. DOI: <https://doi.org/10.25130/tjphs.2012.8.2.18.284.290>
172. Dirven L., Klarenbeek N. B., van den Broek M. et al. Risk of alanine transferase (ALT) elevation in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate in a DAS steered strategy. *Clinical Rheumatology*. 2013. Vol. 32. N 5. P. 585–590. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2136-8>
173. McInnes I. B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012. Vol. 365 (23). P. 2205–2219. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>
174. Smolen J. S., Aletaha D., McInnes I. B. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016. Vol. 388 (10055). P. 2023–2038. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
175. Єгудіна Є. Д. Нестероїдні протизапальні препарати в ревматології. Оптимальний вибір на основі даних доказової медицини. *Клінічні дослідження*. 2021. № 85 (3). DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16422>
176. Van Walssem A., Pandhi S., Nixon R. M. et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.* 2015. Vol. 17. P. 66. DOI: [10.1186/s13075-015-0554-0](https://doi.org/10.1186/s13075-015-0554-0)

177. Chen C., Yang Y., Yu M.-F. et al. Relaxant Action of Diclofenac Sodium on Mouse Airway Smooth Muscle. *Front Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 608. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00608>
178. Callingham B. A., Gilliver R. L., Jaker S. et al. Smooth muscle relaxation by ibuprofen and diclofenac: in vitro models reveal differences in their modes of action. *Dig. Dis. Sci.* 2022. Vol. 59. P. 1651.
179. Hussain M., Javeed A., Ashraf M. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, tumour immunity and immunotherapy. *Pharmacol. Res.* 2012. Vol. 66. N 1. P. 7–18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.02.003>
180. Raaijmakers T. K., van den Bijgaart R. J. E., Scheffer G. J. et al. NSAIDs affect dendritic cell cytokine production. *PLoS One.* 2022. Vol. 17. N 10. P. e0275906. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275906>
181. Bosch D. J., Nieuwenhuijs-Moeke G. J., van Meurs M. et al. Immune Modulatory Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in the Perioperative Period and Their Consequence on Postoperative Outcome. *Anesthesiology.* 2022. Vol. 136. N 5. P. 843–860. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.00000000000004141>
182. Rosman Z., Shoenfeld Y., Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Medicine.* 2013. Vol. 11. Article 88. DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-88>
183. Zhang P., Mao R., Zhang C. et al. Gastrointestinal injury induced by immunomodulators: A review article. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2023. Vol. 16. P. 17562848231158549. DOI: <https://doi.org/10.1177/17562848231158549>
184. Othman A. A. A. Evaluation of gastric tolerability for long-term use of diclofenac and celecoxib in male albino rats and potential gastroprotective benefits of royal jelly: a randomized controlled trial. *J. Complement Integr. Med.* 2024. Vol. 22. N 1. P. 181–192. DOI: <https://doi.org/10.1515/jcim-2024-0324>
185. Bäck M., Yin L., Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. N 15. P. 1928–1933. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr421>

186. Tiwari S. A., Daswani B. R., Dabhade S. S. et al. Interaction of diclofenac sodium and atorvastatin in rodent model of acute inflammation. *Int. J. Pharmac. Biomed. Res.* 2012. Vol. 3. P. 167–171.
187. Paglia M. D. G., Silva M. T., Lopes L. C. et al. Use of corticoids and non-steroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021. Vol. 16. N 4. P. e0248866. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248866>
188. Adown S., Ewuzie S.R., Obi H., Okoli A., Okeke I., Nwakile C. Anti-inflammatory activity of diclofenac sodium creams formulated with powdered soap and Aloe vera. *Journal of Preventive and Complementary Medicine*. 2025. Vol. 4. № 2. P. 67–75. DOI: 10.22034/jpcm.2025.529081.1222
189. Ureña N. M., de Oliveira C. P., Guterres S. S. et al. The Anti-Arthritic Activity of Diclofenac Lipid-Core Nanocapsules: Stereological Analysis Showing More Protection of Deep Joint Components. *Molecules*. 2023. Vol. 28. N 13. Article 5219. DOI: 10.3390/molecules28135219
190. Kellner H. L., Li C., Essex M. N. Efficacy and safety of celecoxib versus diclofenac and omeprazole in elderly arthritis patients: a subgroup analysis of the CONDOR trial. *Current Medical Research and Opinion*. 2012. Vol. 28. N 9. P. 1537–1545. DOI: <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.717528>
191. Bakhriansyah M., Souverein P. C., de Boer A., Klungel O.H. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case–control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017. Vol. 26. N 10. P. 1141–1148. DOI: <https://doi.org/10.1002/pds.4183>
192. Summary Safety Review – Celecoxib – Assessing the Risk of Serious Heart and Stroke Side Effects at High Doses Relative to Other Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs); April 11, 2016. URL: <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR00073>

193. Huang H., Luo M., Liang H. et al. Meta-analysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. *Pain Medicine*. 2021. Vol. 22. N 2. P. 352–362. DOI: 10.1093/pm/pnaa230
194. Bassyoni L. Comparative Effect of Celecoxib, Diclofenac, and Ibuprofen in Controlling Postoperative Pain, Edema, and Trismus After Third Molar Extraction: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Cureus*. 2024. Vol. 16. N 2. P. e53687. DOI: 10.7759/cureus.53687
195. Sruthi M., Vermeulen M. Celecoxib (Celebrex, Elyxyb) – Uses, Side Effects, and More. Medically Reviewed by Michelle Vermeulen, PharmD on May 21, 2024.
196. Kampfer H., Brautigam L., Geisslinger G. et al. Cyclooxygenase-1-coupled prostaglandin biosynthesis constitutes an essential prerequisite for skin repair. *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 120 (5). P. 880–890.
197. Волощук Н. І., Таран І. В. Гастротоксична дія диклофенаку натрію на тлі дефіциту та надлишку гідроген сульфід у експерименті. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. Vol. 4–5. P. 17–24. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt_2014_4-5_4
198. Ніколаєва Я. Ю., Главачек Д. О. Дослідження токсичної дії субстанції диклофенаку натрію при різних способах введення. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2023. Т. 27. № 4. С. 548–553. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(4)-02
199. Shaito A., Aramouni K., Assaf R. et al. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Front Biosci (Landmark Ed.)*. 2022. Vol. 27. N 3. P. 105. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2703105>
200. Margotti W., Goldim M. P. S., Machado R. S. et al. Oxidative stress in multiple organs after sepsis in elderly rats. *Exp. Gerontol.* 2022. Vol. 160. P. 111705. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111705>
201. Akel Bilgic H., Kilic B., Kockaya B. D. et al. Oxidative stress stimulation leads to cell-specific oxidant and antioxidant responses in airway resident

and inflammatory cells. *Life Sci.* 2023. Vol. 315. P. 121358. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121358>

202. Хаврона О. П., Білецька Л. П., Мигаль Л. Р. Дослідження метаболічних порушень у різних органах щурів за умов водно-імобілізаційного стресу та їх корекція фармпрепаратами. *Буковинський медичний вісник*. 2024. Т. 28. № 2 (110). С. 63–69. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.10>

203. Curcelli E. C., Muller S. S., Novelli Filho J. L. Beneficial effects of diclofenac therapy on serum lipids, oxidized low-density lipoprotein and antioxidant defenses in rats. *Life Sci.* 2008. Vol. 82. N 15–16. P. 892–898. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.02.004>

204. Серединська Н. М., Бабенко Л. П., Суворова О. С., Величко О. М. Невідомі властивості відомих ліків: вплив монтелукасту на процеси перекисного окиснення ліпідів і структурно-динамічні особливості мембран еритроцитів за ад'ювантного артриту. *Фармакологія та лікарська токсикологія. Pharmacology and Drug Toxicology*. 2025. №19 (2). С. 147–156. DOI: <https://doi.org/10.33250/19.02.147>

ДОДАТКИ

ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор з наукової роботи ПВНЗ
«Київський медичний університет»
Юрій П'ЯТНИЦЬКИЙ

» 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Обґрунтування можливості комбінованого застосування амлодипіну з нестероїдними протизапальними препаратами на тлі аутоімунного больового синдрому для посилення знеболювального ефекту.

2. Автори: Серединська Н. М., Суворова О. С., Марченко О. М.

3. Установа-розробник, його поштова адреса: ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (03680, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14).

4. Джерела інформації: N. M Seredynska, V. I. Kornienko, D. V. Kibkalo, O. S. Suvorova, O. M. Marchenko, O. V. Ladogubets Amlodipin modulation of analgesic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis, comorbid with arterial hypertension // Regulatory mechanisms in Biosystems. 2020. – Vol. 11. - No 4. - P. 557-562.

Серединська Н.М., Суворова О.С., Марченко-Толста К.С. Порівняльна оцінка протизапальної активності німесулідів та целекоксибу на фоні експериментального ревматоїдного артриту // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 114-118.

5. Базова установа, в якій здійснено впровадження: Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет» (вулиця Бориспільська, 2, Київ, 02099).

6. Термін впровадження: протягом 2025 р.

7. Форма впровадження пропозиції: у наукову та навчальну роботу.

8. Результати впровадження: за результатами наукових досліджень пропонується інноваційний підхід до оптимізації фармакологічної корекції експериментального ревматоїдного артриту. Результати впроваджено при прсведенні експериментальних досліджень та за освітнього процесу.

9. Зауваження, пропозиції: не вносились.

10. Обговорено та затверджено на засіданні структурного підрозділу: кафедра фармакології та фармакотерапії.

Протокол № 10 від «13» березня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри,
доцент, канд..мед. наук



Ірина ТИМЧЕНКО

Згідно з оригіналом
Учасник секретар

Юрій П'ЯТНИЦЬКИЙ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи ПВНЗ

«Київський медичний університет»

Юрій П'ЯТНИЦЬКИЙ



_____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб моделювання експериментального ревматоїдного артриту, коморбідного з онкопроцесом.
2. **Автори:** Серединська Н.М., Хавич О.О., Карацуба Т.А., Суворова О.С., Марченко-Толства К.С., Марченко О.М.
3. **Установа-розробник, його поштова адреса:** ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (03680, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14).
4. **Джерела інформації:** Патент на корисну модель №152994. Спосіб моделювання експериментального ревматоїдного артриту, коморбідного з онкопроцесом / Н. М. Серединська, О. О. Хавич, Т. А. Карацуба, О. С. Суворова, К. С. Марченко-Толста, О. М. Марченко (Україна) ; володілець Державна установа «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України». – Заявл. 25.07.2022; опубл. 10.05.2023, Бюл. №19.
5. **Базова установа, в якій здійснено впровадження:** Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет» (вулиця Бориспільська, 2, Київ, 02099).
6. **Термін впровадження:** протягом 2025 р.
7. **Форма впровадження пропозиції:** у наукову та навчальну роботу.
8. **Результати впровадження:** використання результатів наукових досліджень забезпечує методичну підтримку нових підходів до оптимізації фармакотерапії коморбідних станів (ревматоїдний артрит та онкопатологія). Результати впроваджено при проведенні експериментальних досліджень та освітньому процесу.
9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
10. **Обговорено та затверджено на засіданні структурного підрозділу:** Кафедра фармакології та фармакотерапії.

Протокол № 10 від «13» березня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри,

доцент, канд..мед. наук

*Згідно з рішенням
Ученої секретар*



Ірина ТИМЧЕНКО

Ірина ТИМЧЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи ПВНЗ
«Київський медичний університет»
Юрій П'ЯТНИЦЬКИЙ

» _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб моделювання експериментального ревматоїдного артриту, коморбідного з артеріальною гіпертензією.
2. **Автори:** Серединська Н.М., Хавич О.О., Карацуба Т.А., Суворова О.С., Марченко-Толста К.С., Марченко О.М.
3. **Установа-розробник, його поштова адреса:** ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (03680, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14).
4. **Джерела інформації:** Патент на корисну модель №158456. Спосіб моделювання експериментального ревматоїдного артриту, коморбідного з артеріальною гіпертензією / Н. М. Серединська, К. С. Марченко-Толста, О.Є. Ядловський Л.П. Бабенко, О. С. Суворова, (Україна) ; володілець Державна установа «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України». – Заявл. 18.03.2024; опубл. 12.02.2025, Бюл. №7.
5. **Базова установа, в якій здійснено впровадження:** Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет» (вулиця Бориспільська, 2, Київ, 02099).
6. **Термін впровадження:** протягом 2025 р.
7. **Форма впровадження пропозиції:** у наукову та навчальну роботу.
8. **Результати впровадження:** використання результатів наукових досліджень забезпечує методичну підтримку розробки нових підходів до оптимізації фармакотерапії коморбідних станів (ревматоїдний артрит та артеріальна гіпертензія). Результати впроваджено при проведенні експериментальних досліджень та освітньому процесу.
9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
10. **Обговорено та затверджено на засіданні структурного підрозділу:** Кафедра фармакології та фармакотерапії.

Протокол № 10 від «13» березня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри,
доцент, канд..мед. наук

на ТИМЧЕНКО

Згідно з дирекцією
власний секретар Р.М. [Signature]

ЗАТВЕРДЖУЮ

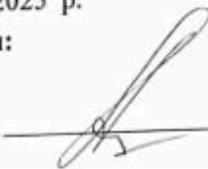
Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

проф. Іван МИРОНЮК

 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Перспектива розробки та створення комбінованого лікарського засобу для підвищення ефективності знеболювальної терапії на тлі ревматоїдного артриту
2. **Автори:** Серединська Н. М., Суворова О. С., Бабенко Л. П., Марченко О. М.
3. **Установа-розробник, його поштова адреса:** ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (03680, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14).
4. **Джерела інформації:** N. M. Seredynska, V. I. Kornienko, D. V. Kibkalo, O. S. Suvorova, O. M. Marchenko, O. V. Ladogubets Amlodepin modulation of analgesic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis, comorbid with arterial hypertension // Regulatory mechanisms in Biosystems. 2020. – Vol. 11. - No 4. - P. 557-562.
Серединська Н.М., Суворова О.С., Марченко-Толста К.С. Порівняльна оцінка протизапальної активності німесулідів та целекоксибу на фоні експериментального ревматоїдного артриту // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 114-118.
Серединська Н. М., Мохорт М. А., Киричок Л. М., Хоменко В. С., Бершова Т. А., Суворова О. С. Протизапальна активність лефлуноміду за комбінованого застосування з целекоксибом та амлодипіном на тлі експериментального ревматоїдного артриту, асоційованого з артеріальною гіпертензією. Фармакологія та лікарська токсикологія. Pharmacology and drug toxicology. 2018. № 2 (58). С. 49–56. ISSN 2524-2563 (Online), 2227-7943 (Print). doi: 10.33250/https://pharma-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/issue/view/32
5. **Базова установа, в якій здійснено впровадження:** ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (площа Народна, 3. 88000)
6. **Термін впровадження:** протягом 2025-2026 рр.
7. **Форма впровадження пропозиції:** у наукову та навчальну роботу.
8. **Результати впровадження:** за результатами наукових досліджень пропонується підхід до створення комбінованого препарату для оптимізації фармакологічної корекції ревматоїдного артриту, діючими компонентами якого можуть бути імуносупресори і НПЗП. Результати впроваджено за проведення експериментальних досліджень та за освітнього процесу.
9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
10. **Обговорено та затверджено на засіданні структурного підрозділу:** кафедра фармацевтичних дисциплін
Протокол № 4 від «20» листопада 2025 р.
Відповідальний за впровадження:
завідувачка кафедри,
доцент, канд.фарм. наук



Анжела ШТРОБЛЯ