

УДК 615.322:615.2:615.033.1

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.243>

В. В. Постой, О. Ю. Кошова, Л. І. Вишнеvsька

*Національний фармацевтичний університет, Україна*

## ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ КОМПОНЕНТІВ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У ЩУРІВ

**Актуальність.** За даними ВООЗ понад 4 % населення земної кулі страждають на різні захворювання суглобів та хребта. В Україні щорічно реєструється більше 34500 пацієнтів із первинними захворюваннями суглобів. Захворювання опорно-рухового апарату мають хронічний перебіг, що потребує довготривалого лікування та створює підвищені вимоги до ефективності та безпечності протизапальних засобів. Отже, вищевикладене обґрунтовує доцільність та актуальність пошуку нових високоефективних та безпечних вітчизняних препаратів.

**Метою роботи** стало експериментальне вивчення фармакологічної активності комбінованого гелю для терапії запальних захворювань суглобів на моделі хронічного запалення – ад'ювантного артриту у щурів.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження були модельні зразки комбінованого гелю з активними фармацевтичними інгредієнтами – верби білої кори та шавлії лікарської листя екстрактами сухими та метилсаліцилатом. Протизапальні властивості нового гелю досліджували на моделі ад'ювантного артриту у щурів самців (сенсibilізація в основу хвоста по ПАФ по 0,1 мл/тварину та введення на сьому добу розрізняючої дози ПАФ по 0,1 мл/тварину під апоневроз правої задньої кінцівки субплантарно). Як препарат порівняння використовували гель Диклофенак натрію, 5 %. Досліджувані тест-зразки наносили на уражену поверхню лапи щоденно у дозі 0,2 мл/тварину. Показники: об'єм набряку лапи тварин (3, 7, 10, 14 та 21 доба досліджу); вміст лейкоцитів та ФАН у крові та активність лужної та кислої фосфатази і вміст ЦІК у сироватці крові (21 доба).

**Результати та їх обговорення.** За результатами досліджень на тлі хронічного запалення комбінований гель виявляє ефективність, порівнянню з гелем Диклофенак натрію, 5 %, поступаючись йому лише за антиексудативною дією. Проте позитивною рисою нового гелю на відміну від препарату порівняння є здатність до збереження клітинної ланки неспецифічного імунітету тварин, який суттєво порушується за умови даної патології.

**Висновки.** Отримані експериментальні дані обґрунтовують перспективність подальших фармакологічних досліджень розробленого комбінованого гелю на основі активних інгредієнтів верби білої кори та шавлії лікарської листя екстрактів сухих та метилсаліцилату.

**Ключові слова:** *гель; екстракти; верба біла; шавлія лікарська; метилсаліцилат; антиексудативна, протизапальна, імуномодулювальна дія*

**V. Postoy, O. Koshova, L. Vyshnevskya***National University of Pharmacy, Ukraine*

### **Anti-inflammatory activity of a combined gel based on plant components in a model of adjuvant arthritis in rats**

**Topicality.** According to WHO, more than 4 % of the population globe suffer from a variety of joint and spine disorders. In Ukraine, more than 34,500 patients with primary joint diseases are registered annually. Diseases of the musculoskeletal system have a chronic course that requires long-term treatment and puts increased demands on the effectiveness and safety of anti-inflammatory drugs. Therefore, the above justifies the feasibility and relevance of the search for new highly effective and safe domestic drugs.

**Aim.** To make an experimental study of the pharmacological activity of a combined gel for the treatment of inflammatory joint disease if chronic inflammation – adjuvant arthritis in rats.

**Materials and methods.** The subjects of the study were model samples of a combined gel with active pharmaceutical ingredients - white willow bark, common sage leaves dried extract and methyl salicylate. The anti-inflammatory properties of the new gel were studied using a model of adjuvant arthritis in rats (sensitization to the base of the tail by PAF at 0.1 ml/animal, and the introduction on the seventh day of a resolving dose by PAF 0.1 ml/animal under aponeurosis of the right hind limb subplantarily). Diclofenac sodium gel, 5 %, was used as the comparison drug. The test specimens were applied to the affected paw surface daily at a dose of 0.2 ml/animal. Indicators: volume of edema of animal paws (3, 7, 10, 14 and 21 days of experiment); leukocyte and FAN content in the blood and alkaline and acid phosphatase activity and serum CIK content (21 days).

**Results and discussion.** According to the results of studies, against the background of chronic inflammation, the combined gel shows an efficiency comparing to the diclofenac sodium gel, 5 %, conceding to it only in its anti-exudative effect. However, a positive feature of the new gel, in contrast to the drug of comparison, is the ability to maintain the cellular level of non-specific animal immunity, which is significantly impaired under the condition of this pathology.

**Conclusions.** The obtained experimental data substantiate the prospect of further pharmacological studies of the developed combination gel based on the active ingredients of white willow bark, sage medicinal leaves dried extract and methyl salicylate.

**Key words:** *gel; extracts; white willow; common sage; methyl salicylate; anti-exudative, anti-inflammatory, immunomodulatory action*

**В. В. Постой, Е. Ю. Кошева, Л. И. Вишневская**

*Национальный фармацевтический университет, Украина*

### **Противовоспалительная активность комбинированного геля на основе растительных компонентов на модели адьювантного артрита у крыс**

**Актуальность.** По данным ВОЗ свыше 4 % населения земного шара болеют разными заболеваниями суставов и позвоночника. В Украине ежегодно регистрируется более 34500 пациентов с первичными заболеваниями суставов. Заболевания опорно-двигательного аппарата имеют хроническое течение, что требует длительного лечения и выдвигает повышенные требования к эффективности и безопасности противовоспалительных средств. Таким образом, вышеизложенное обосновывает целесообразность и актуальность поиска новых высокоэффективных и безопасных отечественных препаратов.

**Целью работы** стало экспериментальное изучение фармакологической активности комбинированного геля для терапии воспалительных заболеваний суставов на модели хронического воспаления – адьювантного артрита у крыс.

**Материалы и методы.** Объектами исследования были модельные образцы геля с активными фармацевтическими ингредиентами – ивы белой коры и шалфея лекарственного листья экстрактами сухими, а также метилсалицилатом. Противовоспалительные свойства нового геля исследовали на модели адьювантного артрита у крыс самцов (сенсibilизация в основу хвоста по ПАФ по 0,1 мл/животное и введение на седьмые сутки разрешающей дозы ПАФ по 0,1 мл/животное под апоневроз правой задней конечности субплантарно). Как препарат сравнения использовали гель Диклофенак натрия, 5 %. Исследуемые тест-образцы наносили на пораженную поверхность лапы ежедневно в дозе 0,2 мл/животное. Показатели: объем отека лапы животного (3, 7, 10, 14 и 21 сутки испытаний); содержание лейкоцитов и ФАН в крови и активность основной и кислой фосфатазы, а также содержание ЦИК в сыворотке крови (21 сутки).

**Результаты и их обсуждение.** По результатам исследований на фоне хронического воспаления на модели адьювантного артрита разработанный комбинированный гель проявляет эффективность, сравнимую с гелем Диклофенак натрия, 5 %, уступая ему только по антиэкссудативному действию, но обнаруживая также и иммуномодулирующее действие. Также позитивным со стороны фармакологического действия исследуемого средства является сохранение клеточного звена неспецифического иммунитета животных, которое существенно нарушается при условии данной патологии.

**Выводы.** Полученные экспериментальные данные обосновывают перспективность дальнейших фармакологических исследований разработанного комбинированного геля на основе ивы белой коры и шалфея лекарственного листьев экстрактов сухих, а также метилсалицилата.

**Ключевые слова:** *гель; экстракты; ива белая; шалфей лекарственный; метилсалицилат; антиэкссудативное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие*

#### **ВСТУП**

Запальні та дегенеративні захворювання суглобів і хребта знаходяться на четвертому місці за поширеністю після захворювань кровообігу, дихання і травлення. За даними ВООЗ понад 4 % населення земної кулі страждають на різні захворювання суглобів та хребта. З ревматичними захворюваннями пов'язані більш ніж 30 % випадків тимчасової непрацездатності та 10 % – з інвалідизацією хворих, що обумовлює соціальну та медичну актуальність цієї проблеми.

В Україні щорічно реєструється більше 34500 пацієнтів із первинними захворюваннями суглобів. На організованій ВООЗ Всесвітній декаді кістково-суглобових захворювань (The Bone and Joint Decade 2000-2010) виділені наступні захворювання, які мають найбільш важливе медико-соціальне значення: остеоартроз, остеопороз, біль у нижній частині спини, ревматоїдний артрит, травматичні ушкодження. За захворювання опорно-рухового апарату мають хронічний перебіг, що потребує довготривалого лікування та зумовлює підвищені вимоги до ефективності та водночас безпечності протизапальних засобів. Відомо, що нестероїдні протизапальні засоби, які в нашій країні займають вагоме місце у лікуванні захворювань суглобів і хребта, є причиною 50 % усіх ускладнень фармакотерапії [1]. Враховуючи вищенаведене, створення нових протизапальних лікарських засобів повинно бути

орієнтовано як на підвищення ефективності, так і на підвищення безпеки лікування.

Отже, вищевикладене обґрунтовує доцільність та актуальність пошуку нових ефективних та високобезпечних вітчизняних препаратів.

**Метою роботи** стало фармакологічне дослідження комбінованого гелю для терапії запальних захворювань суглобів.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Досліди проведені із дотриманням правил Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [2], за схвалення комісії НФаУ з біоетики. Догляд за тваринами та маніпуляції проводили відповідно до стандартних операційних процедур ЦНДЛ НФаУ.

Найбільш поширеною в експериментальній фармакології моделлю системного захворювання, близькою до патогенезу та морфофункціональних змін при колагенових захворюваннях у людей, є модель адьювантного артриту (АДА) у щурів, яка супроводжується ураженням тканин суглобів [3, 4].

Експериментальний артрит моделювали одноразовою підшкірною сенсibilізацією щурів самців з масою тіла 200-220 г в основу хвоста повним адьювантом Фрейнда (ПАФ), що містить 1 мл ланоліну,

3 мл вазелінового масла, 4 мг вбитої вакцини БЦЖ, 50 мкл твіну-80 та 0,5 мл 0,9 % ізотонічного розчину (NaCl). Через сім діб тваринам під апоневроз правої задньої кінцівки субплантарно вводили 0,1 мл ПАФ [5]. Тварин розділили на 4 групи по 6 щурів у кожній: 1 група – інтактні тварини (ІК); 2 група – позитивний контроль (ПК), тварини, яким на тлі патології наносили основу гелю в дозі 0,2 мл/тварину; 3 група – тварини, яким на тлі патології наносили досліджуваний гель у дозі 0,2 мл/тварину; 4 група – тварини, яким на тлі патології наносили ПП гель Диклофенак натрію, 5 % у дозі 0,2 мл/тварину.

Починаючи з 1-го дня експерименту і впродовж трьох тижнів, усі тварини отримували досліджувані ТЗ щодня 1 раз на добу зовнішньо. Тваринам контрольної групи (ПК) наносили відповідну кількість основи досліджуваного гелю.

Виразність патології оцінювали за динамікою набряку лапи тварин і гематологічних, біохімічних та імунологічних показників.

Об'єм ураженої стопи (V) вимірювали за допомогою плетизмометра LE 7500 (фірма «PANLAB», Італія). Хід дослідження: у колбу плетизмометра занурювали лапу тварини та визначали кількість витисненої рідини у мл, яку вважали еквівалентом об'єму лапи. Про ефективність досліджуваних ТЗ судили за здатністю зменшувати набряк (виразність ексудації) ураженої стопи у порівнянні з нелікованими тваринами в динаміці: на 3, 7, 10, 14 та 21 добу після введення розрізнявальної дози ПАФ у лапу. Протизапальну активність досліджуваних тест-зразків виражали у відсотках (%) та розраховували за формулою:

$$\text{ПЕА} = 100 - (\Delta V_{\text{д}} / \Delta V_{\text{к}}) \times 100 \%,$$

де: ПЕА – протиексудативна активність;  $\Delta V_{\text{д}}$  – приріст об'єму лапи у дослідній групі після введення ПАФ;  $\Delta V_{\text{к}}$  – приріст об'єму лапи у контрольній групі після введення ПАФ.

Для оцінки загальної АЕА досліджуваних тест-зразків розраховували площу під кривими «Приріст об'єму лапи (у мл витисненої води)/доба» ( $\text{AUC}_{\text{paw volume/day}}$ ).

Виразність запального процесу на системному рівні та, відповідно, протизапальної дії комбінованого гелю оцінювали за кількістю лейкоцитів [6]; біохімічними показниками, що визначали у сироватці крові – активністю кислотої та лужної фосфатаз (КФ, ЛФ) [7, 8] та станом імунологічного статусу тварин, який визначали за вмістом циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові (набір реактивів виробництва НПЛ «Гранум», Україна) [9] та за фагоцитарною активністю нейтрофілів за показниками фагоцитарного індексу (ФІ) та фагоцитарного числа (ФЧ) [10]. Гематологічні дослідження проводили у динаміці: на 3, 14 та 21 добу експерименту. Біохімічні показники сироватки крові та ФАН визначали на 21 добу експерименту.

Отримані експериментальні дані виражали як середнє значення ( $M$ ) та його стандартну помилку ( $m$ ) або у вигляді максимального ( $Max$ ) та мінімального ( $Min$ ) значень. Для оцінки міжгрупових порівнянь, якщо дані вибірки підлягали закону нормального розподілення, застосовували параметричні методи аналізу (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, критерій Ньюмена-Кейлса), при невідповідності вибірки нормальному розподіленню застосовували непараметричні методи аналізу (критерій Крускала-Уолліса, Манна-Уїтні). Тип розподілу вибірок визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Прийнятий рівень значущості відмінностей між групами був прийнятий  $p < 0,05$  [11]. Для статистичної обробки даних використовували пакет стандартних програм «STATISTICA 6.0».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження впливу модельного зразка комбінованого гелю на розвиток набряку лапи у щурів у порівнянні з гелем Диклофенак натрію, 5 % наведено у табл. 1.

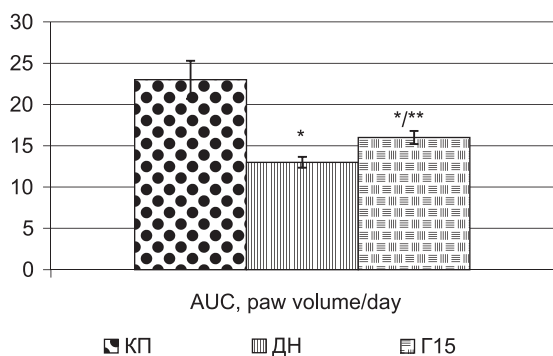
Відповідно до отриманих даних після введення ПАФ у щурів усіх груп розвивалася місцева запальна реакція, яка характеризувалася швидким розвитком набряку та гіперемією ураженої кінцівки. В групі ПК максимальний набряк розвивався на 7-10 добу ек-

Таблиця 1

### ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ НА РОЗВИТОК НАБРЯКУ ЛАПИ ЩУРІВ У ПОРІВНЯННІ З ГЕЛЕМ ДИКЛОФЕНАК НАТРІЮ, 5% НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ, n = 6

Групи тварин	Показники	Динаміка об'єму* лапи тварини, $\Delta V$ /термін спостереження ( $M \pm m$ )				
		3 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
Позитивний контроль	$\Delta V$ , мл	0,71 $\pm$ 0,10	2,58 $\pm$ 0,19	2,58 $\pm$ 0,24	1,02 $\pm$ 0,11	1,00 $\pm$ 0,09
	АЕА, %	36 $\pm$ 5	40 $\pm$ 2	40 $\pm$ 8	54 $\pm$ 5	67 $\pm$ 9
Гель Диклофенак натрію, 5 %	$\Delta V$ , мл	0,46 $\pm$ 0,04**	1,54 $\pm$ 0,05**	1,56 $\pm$ 0,19**	0,47 $\pm$ 0,05**	0,32 $\pm$ 0,09**
	АЕА, %	36 $\pm$ 5	40 $\pm$ 2	40 $\pm$ 8	54 $\pm$ 5	67 $\pm$ 9
Комбінований гель	$\Delta V$ , мл	0,50 $\pm$ 0,06**	1,75 $\pm$ 0,13**	1,88 $\pm$ 0,15**	0,60 $\pm$ 0,13**	0,45 $\pm$ 0,11**
	АЕА, %	29 $\pm$ 8	32 $\pm$ 5	27 $\pm$ 6	41 $\pm$ 12	53 $\pm$ 11

Примітки: критерій Ньюмена-Кейлса. \* –  $\Delta V$  – кількість води (мл), яку витіснила лапа тварини при зануренні її у колбу плетизмометра; \*\* – відмінності статистично значущі щодо позитивного контролю,  $p < 0,05$ ; АЕА – антиексудативна активність, %; n – кількість тварин у кожній групі.



**Рис.** Площа під кривими  $AUC_{\text{paw volume/day}}$  комбінованого гелю у порівнянні з ПП гелем Диклофенак натрію, 5 %

Примітки: критерій Манна-Уїтні. \* – відмінності статистично значущі щодо позитивного контролю,  $p < 0,05$ ; \*\* – відмінності статистично значущі щодо ПП Диклофенак натрію, гель 5 %,  $p < 0,05$ .

перименту, потім симптоми запалення поступово зменшувалися (табл. 1).

Нанесення досліджуваних ТЗ сприяло зменшенню набряку. У групі тварин, яким наносили комбінований гель, об'єм лапи зменшувався в 1,4 рази, у групі тварин, яких лікували ПП, гелем Диклофенак натрію, 5 % – в 1,5 рази. Слід зазначити, що порівняння між групами в усі терміни спостереження не виявило статистично значущих відмінностей, що свідчить про практично однакову АЕА досліджуваних засобів. Отримані результати є підставою для висновку, що комбінований гель на основі рослинних компонентів не поступається за активністю відомому та широкоживаному протизапальному засобу гелю Диклофенак натрію, 5 %. Середня антиексудативна активність комбінованого гелю склала 36 %, ПП гелю Диклофенак натрію – 47 %.

Для більш детальної характеристики антиексудативної дії комбінованого гелю застосовували інтегральний показник площі під кривими  $AUC_{\text{paw volume/day}}$  який дозволяє оцінити АЕА досліджуваного засобу не тільки у конкретний момент, а також у динаміці – впродовж всього експерименту. Результати визначення показника наведені на рис.

Як видно з даних, наведених на рисунку, визначення інтегрального показника площі під кривими  $AUC_{\text{paw volume/day}}$  показало, що АЕА комбінованого гелю, незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей у конкретний термін дослідження (табл. 1), все ж таки у середньому за виразністю поступається препарату порівняння гелю Диклофенак натрію, 5 %. Виявлені відмінності були статистично значущими.

#### Динаміка гематологічних, біохімічних та імунологічних показників на тлі хронічного запалення (ад'ювантного артриту) у щурів

Згідно з отриманими результатами у щурів з групи ПК перебіг хронічного запалення, викликаного ПАФ, супроводжувався розвитком системного запалення, про що свідчило статистично значуще збільшення кількості лейкоцитів у порівнянні з показниками групи інтактного контролю (ІК) на 7 та 14 добу експерименту (табл. 2).

Як видно з даних, наведених у табл. 2, на 21 добу спостереження вміст лейкоцитів у крові тварин з групи контрольної патології, хоча й мав тенденцію до зниження, залишався статистично значуще вищим за значення у групі інтактних тварин. Відсутність зниження вмісту лейкоцитів у крові щурів до нормального рівня свідчить про збереженість патологічного процесу в організмі тварин з групи ПК.

Як показали результати біохімічних досліджень, у сироватці крові нелікованих тварин на 21 добу експерименту спостерігали статистично значуще щодо ІК збільшення активності ЛФ – показника інтенсивності запального процесу на системному рівні та КФ, маркера мембранодеструктивних процесів у сполучній тканині суглобів. Отже, підвищення активності кислої та лужної фосфатаз у сироватці крові тварин свідчить про розвиток запалення та початок деструкції сполучної тканини суглобів за умов ад'ювантного артриту у щурів.

Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що розвиток артриту супроводжувався не лише місцевими проявами запальної реакції, а носив і генералізований характер, про що свідчило підвищення вмісту лейкоцитів та актив-

Таблиця 2

#### ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ НА ВМІСТ ЛЕЙКОЦИТІВ У КРОВІ ЩУРІВ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПОРІВНЯННІ З ГЕЛЕМ ДИКЛОФЕНАК НАТРІЮ, 5 %, НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ, $n = 6, M \pm m$

Групи тварин	Термін спостереження, доба		
	7 доба	14 доба	21 доба
Інтактний контроль	6,53 ± 0,21	7,01 ± 0,18	6,94 ± 0,31
Позитивний контроль	10,37 ± 1,11*	11,53 ± 0,50	8,20 ± 0,28*
Гель Диклофенак натрію, 5 %	8,50 ± 0,33*	7,97 ± 0,17*/**	7,02 ± 0,24**
Комбінований гель	8,57 ± 0,35*	7,62 ± 0,16**	7,11 ± 0,31**

Примітки: критерій Манна-Уїтні. \* – відмінності статистично значущі щодо ІК,  $p < 0,05$ ; \*\* – відмінності статистично значущі щодо ПК,  $p < 0,05$ ; n – кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 3

**ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ  
НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПОРІВНЯННІ  
З ГЕЛЕМ ДИКЛОФЕНАК НАТРІЮ, 5 % НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ (21 ДОБА), n = 6, M ± m**

Групи тварин	Показники (M ± m)	
	Лужна фосфатаза, мккат/л	Кисла фосфатаза, мккат/л
Інтактний контроль	5,28 ± 0,35	0,59 ± 0,03
Позитивний контроль	6,64 ± 0,94*	1,14 ± 0,04*
Гель Диклофенак натрію, 5 %	4,39 ± 0,31**	0,63 ± 0,05**
Гель (моделльний зразок № 2)	4,96 ± 0,36	0,59 ± 0,06**

Примітки: критерій Ньюмана-Кейлса. \* – відмінності статистично значущі щодо ІК, p < 0,05; \*\* – відмінності статистично значущі щодо ПК, p < 0,05; n – кількість тварин у кожній групі.

ності лужної та кислої фосфатаз у сироватці крові щурів з групи ПК.

Під дією комбінованого гелю та ПП гелю Диклофенак натрію, 5 %, виразність запалення знижувалася, що віддзеркалювалося зниженням всіх показників – вмісту лейкоцитів та активності лужної та кислої фосфатаз до рівня ІК (21 доба експерименту, табл. 3).

Отже, під впливом нового комбінованого гелю на основі рослинних компонентів та ПП спостерігали зниження виразності запалення як на місцевому, так і на системному рівні, що свідчить про їх ефективність на даній моделі.

Відомо, що розвиток запального процесу за умови ад'ювантного артриту супроводжується надходженням у крово- та лімфоток великої кількості антигенів, які взаємодіють з антитілами та утворюють імунні комплекси, що провокує розвиток імунопатологічного процесу автоімунного характеру. Імунні комплекси сприяють інактивації та елімінації антигенів [12, 13]. В свою чергу, елімінація імунних комплексів здійснюється лейкоцитами через фагоцитоз. Доведено, що у патогенезі запалення, індукованого ПАФ, ключову роль відіграють Т-клітини та нейтрофіли [14].

Враховуючи вищенаведене, цікаво було дослідити стан імунологічного статусу тварин та вплив дослі-

джуваних засобів на нього. Тому у сироватці крові визначали вміст імунних циркулюючих комплексів (ЦІК), який, як було зазначено вище, відображає ступінь виразності автоімунного патологічного процесу та фагоцитарну активність нейтрофілів.

Результати досліджень наведені у табл. 4.

Відповідно до отриманих даних (табл. 4), у групі контрольної патології вміст ЦІК підвищувався статистично значуще майже в 2 рази у порівнянні зі значеннями інтактного контролю, що свідчить про розвиток автоімунних процесів у результаті руйнування сполучної тканини суглобів щурів. Отримані дані співвідносяться з динамікою активності кислої фосфатази, яка також збільшувалася на тлі патології (табл. 3).

За застосування нового комбінованого гелю рівень ЦІК знижувався до значень інтактних тварин. Аналогічну динаміку ЦІК спостерігали й на тлі застосування РЗ, гелю Диклофенак натрію, 5 %.

Вивчення стану неспецифічної резистентності організму щурів показало, що на тлі хронічного запалення ФАН зазнає певних порушень. У першу чергу, знижується інтенсивність фагоцитозу (ФІ), яка у нашому досліді була у 1,2 рази менше, ніж у групі інтактного контролю. Наведені зміни були статистично значущими у порівнянні з показниками інтактного

Таблиця 4

**ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ НА ПОКАЗНИКИ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ТВАРИН  
НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПОРІВНЯННІ  
З ГЕЛЕМ ДИКЛОФЕНАК НАТРІЮ, 5 % НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ, n = 6**

Групи тварин	Показники (M (min; max))		
	ЦІК	ФІ	ФЧ
Інтактний контроль	0,027 (0,023; 0,032)	65 (61; 68)	2,0 (1,8; 2,3)
Позитивний контроль	0,050 (0,039; 0,069)*	52,7 (47; 61)*	1,78 (1,4; 2,05)
Гель Диклофенак натрію, 5 %	0,028 (0,022; 0,033)**	60 (54; 68)**	2,14 (1,6; 2,6)
Комбінований гель	0,025 (0,018; 0,038)**	77 (7; 93)**/#	2,5 (2,1; 2,8)*/**

Примітки: критерій Манна-Уїтні. \* – відмінності статистично значущі щодо ІК, p < 0,05; \*\* – відмінності статистично значущі щодо ПК, p < 0,05; # – відмінності статистично значущі щодо ПП гелю «Диклофенак натрію, 5 %», p < 0,05; n – кількість тварин у кожній групі.

контролю. Поглинаюча функція нейтрофілів при цьому також зменшувалася, але це зменшення не мало статистично значущого характеру (табл. 4), що ймовірно свідчить про достатній резерв адаптаційних можливостей організму дослідних тварин з групи позитивного контролю, оскільки відносно коротка тривалість дослідження (21 доба) недостатня для їх виснаження.

На тлі застосування комбінованого гелю спостережували відновлення ФАН. Інтенсивність фагоцитозу ФІ у цій групі щурів була статистично значуще вищою не тільки щодо показників, зареєстрованих у групі позитивного контролю, а й за значення у групі ІК та ПП гелю Диклофенак натрію, 5 %. Також підвищувалася й поглинаюча функція нейтрофілів, яку характеризує показник ФЧ.

На тлі застосування ПП ФАН відновлювалася до фізіологічних значень, що можна вважати наслідком терапевтичної дії гелю Диклофенак натрію, 5 %. Проте стимуляція неспецифічної резистентності організму тварин на тлі застосування нового комбінованого гелю ймовірно обумовлена не лише впливом на медіатори запалення, а також й імунотропними влас-

тивостями рослин, екстракти яких є активними інгредієнтами досліджуваного засобу.

### ВИСНОВКИ

1. Доведено, що за умови хронічного запалення на моделі ад'ювантного артриту у щурів новий комбінований гель на основі рослинних екстрактів виявляє протизапальну дію за більшістю досліджуваних показників, порівняну з гелем Диклофенак натрію, 5 %, поступаючись йому лише за антиексудативною активністю.
2. На даній моделі встановлено здатність нового комбінованого гелю до гальмування автоімунних процесів та збереження клітинної ланки неспецифічного імунітету тварин, який суттєво порушується за умови даної патології.
3. Отримані експериментальні дані обґрунтовують перспективність подальших фармакологічних досліджень розробленого комбінованого гелю на основі активних інгредієнтів верби білої кори та шавлії лікарської листя екстрактів сухих і метилсаліцилату.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Agarwal, S. K. Core Management Principles in Rheumatoid Arthritis to Help Guide Managed Care Professionals / S. K. Agarwal // J. of Managed Care Pharmacy. – 2011. – Vol. 17. – P. 3–9.
2. Директива Совета ЕС о сближении законов, постановлений и администрирование положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (86/609/ЕЕС) / в кн.: Надлежащая производственная практика лекарственных средств; под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – К.: Морион, 1999. – С. 508–545.
3. Саратиков, А. С. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия) / монография / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, Т. П. Прищеп. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1983. – 101 с.
4. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Turkish League Against Rheumatism / S. Ataman, P. Borman, D. Evcik et al. // Turk. J. Rheumatol. – 2011. – Vol. 26. – P. 273–294. <https://doi.org/10.5606/tjr.2011.046> <https://search.crossref.org/?q=Management+of+rheumatoid+arthritis%3A+consensus+recommendations+from+the+Turkish+League+Against+Rheumatism+>
5. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / С. М. Дрогозов, І. А. Зупанець, М. А. Мохорт та ін. / в кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. – К.: Авіценна, 2001. – С. 292–306.
6. Клінічні лабораторні методи дослідження: навч. посіб. / І. А. Зупанець, В. Ф. Москаленко, С. В. Місюрюва та ін. – Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. – 178 с.
7. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Мн.: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.
8. Комаров, Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. – М.: Элиста «Джангар», 2001. – 216 с.
9. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая и др.; под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 348 с.
10. Лабораторные методы оценки иммунного статуса: справочник медицинской и лабораторной технологии и диагностики / под ред. А. И. Карпищенко. – С-Пб.: Интермедика, 1999. – Т. 2.
11. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
12. Логинов, А. С. Иммунная система и болезни органов пищеварения / А. С. Логинов, Т. М. Царегородцева, М. М. Зотина // АМН СССР. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
13. Воробьев, А. А. Иммунология и аллергология / под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова, А. В. Караулова. – М.: Практическая медицина, 2006. – 287 с.
14. Орловская, И. А. Ревматоидный артрит: лабораторные модели заболевания / И. А. Орловская, Д. Д. Цырендоржиев, С. Н. Щелкунов // Медицинская иммунол. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 203–210.

### REFERENCES

1. Agarwal, S. K. (2011). Core Management Principles in Rheumatoid Arthritis to Help Guide Managed Care Professionals. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 17, 3–9.
2. Liapunova, N. A., Zagorii, V. A., Georgievskii, V. P., Bezuglaia, E. P. (1999). *Direktiva Soveta ES o sblizhenii zakonov, postanovlenii i administrirovanie polozhenii gosudarstv ES po voprosam zashchity zhivotnykh, ispolzuemykh dlia eksperimentalnykh i drugikh nauchnykh tcelei (86/609/EES)*. Naddlezhashchaia proizvodstvennaia praktika lekarstvennykh sredstv. Kyiv: Morion, 508–545.
3. Saratikov, A. S., Vengerovskii, A. I., Prishchep, T. P. (1983). *Adjuvantnaia bolezn (morfoloġiia, patogenez, eksperimentalnaia terapiia): monografiia*. Tomsk, 101.
4. Ataman, S., Borman, P., Evcik, D., Aydoġ, E., Ayhan, F., Yildizlar, D., Bodur, H., ... Özgöçmen, S. (2011). Management of Rheumatoid Arthritis: Consensus Recommendations From the Turkish League Against Rheumatism. *Turkish Journal of Rheumatology*, 26(4), 273–294. <https://doi.org/10.5606/tjr.2011.046> <https://search.crossref.org/?q=Management+of+rheumatoid+arthritis%3A+consensus+recommendations+from+the+Turkish+League+Against+Rheumatism+>

5. Drohovoz, S. M., Zupanets, I. A., Mokhort, M. A., Yakovlieva, L. V., Kliebanov, B. M. (2001). Eksperymentalne (doklinichne) vyvchennia farmakolohichnykh rechovyn, yaki proponuiutsia yak nesteroidni protyzapalni zasoby. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 292–306.
6. Zupanets, I. A., Moskalenko, V. F., Misiurova, S. V. (2001). *Klinichni laboratorni metody doslidzhennia: navchalnyi posibnyk*. Kharkiv: NFAU, Zoloti storinky, 178.
7. Kamyshnikov, V. S. (2000). *Spravochnik po kliniko-biokhimeskoi laboratornoi diagnostike*. Minsk: Belarus, 1, 495.
8. Komarov, F. I., Korovkin, B. F., Menshikov, V. V. (2001). *Biokhimeskie issledovaniia v klinike*. Moscow: Elista «Dzhangar», 216.
9. Menshikov, V. V., Delektorskaia, L. N., Zolotnitckaia, R. P., Andreeva, Z. M., Ankirskaia, A. S., Balakhovskii, I. S., Belokrinitckii, D. V., ... Voropaeva, S. D. (1987). *Laboratornye metody issledovaniia v klinike. Spravochnik*. Moscow: Meditsina, 348.
10. Karpishchenko, A. I. (Ed.). (1999). *Laboratornye metody otsenki immunnogo statusa. Spravochnik meditsinskoi i laboratornoi tekhnologii i diagnostiki*. St-Peterburg, Intermedika, 2.
11. Rebrova, O. Iu. (2006). *Statisticheskii analiz meditsynskikh dannykh. Primenenie paketa programm Statistica*. Moscow: MediaSfera, 312.
12. Loginov, A. S., Tcaregorodtceva, T. M., Zotina, M. M. (1986). *Immunnaiia sistema i bolezni organov pishchevarenii. AMN SSSR*. Moscow: Meditsina, 256.
13. Vorobev, A. A., Bykov, A. S., Karaulov, A. V. (Eds.). (2006). *Immunologiya i allergologiya*. Moscow: Prakticheskaiia meditsina, 287.
14. Orlovskaiia, I. A., Tcyrendorzhiev, D. D., & Shchelkunov, S. N. (2015). *Meditsynskaia immunologiya*, 17(3), 203–210.

**Відомості про авторів:**

Вишнеvska Л. І., д-р фармац. наук, професор, завідувач кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: liliavyshnevskia@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Кошова О. Ю., канд. фармац. наук, ст. науковий співробітник, доцент кафедри біології, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: elenko926734@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6601-3109>

Постой В. В., аспірант кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет. E-mail: 19\_vladik\_91@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3513-0724>

**Information about authors:**

Vyshnevskia L., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, head of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy.

E-mail: liliavyshnevskia@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Koshova O., Associate professor of the Department of Biology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

E-mail: elenko926734@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6601-3109>

Postoy V., postgraduate student of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy. E-mail: 19\_vladik\_91@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3513-0724>

**Відомості про авторів:**

Вишнеvska Л. И., д-р фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой аптечной технологии лекарств,

Национальный фармацевтический университет. E-mail: liliavyshnevskia@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Кошевая О. Ю., канд. фармац. наук, ст. научный сотрудник, доцент кафедры биологии. Национальный фармацевтический университет.

E-mail: elenko926734@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6601-3109>

Постой В. В., аспирант кафедры аптечной технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: 19\_vladik\_91@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3513-0724>

Надійшла до редакції 26.09.2019 р.