

ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО КРИТЕРИЮ ИЗМЕНЕНИЯ АГРАНУЛОЦИТАРНО/ГРАНУЛОЦИТАРНОГО ИНДЕКСА

И. А. Платонов, В. Е. Новиков, С. А. Илюхин¹

Предложен критерий оценки противовоспалительной активности препаратов, представляющий отношение суммы агранулоцитов к сумме гранулоцитов в крови. На модели каррагенин-индуцированного воспаления конечности у крыс изучена противовоспалительная активность нестероидных противовоспалительных средств и их комбинаций с антигипоксантами по показателям объема конечности, лейкограммы и индекса противовоспалительной активности. Высокую противовоспалительную активность проявляли комбинации гипоксена с диклофенаком и ацетилсалициловой кислотой и метапрота с диклофенаком.

Ключевые слова: антигипоксанты; нестероидные противовоспалительные средства; острое воспаление; индекс противовоспалительной активности

ВВЕДЕНИЕ

Показателями противовоспалительного эффекта лекарственных средств служат антиэкссудативное, анальгезирующее и жаропонижающее действия. Известны способы экспериментальной оценки противовоспалительной активности препаратов онкометрическим методом, по изменению порога болевой чувствительности при контактно-тепловом раздражении, по способности исследуемых препаратов снижать температуру кожи животных над очагом воспаления [9]. Данными методами сложно оценить противовоспалительную активность препаратов из-за большого количества показателей, которые трудно интерпретировать однозначно. Кроме этого, для изучения противовоспалительной активности препаратов используются унифицированные биохимические и гематологические методы, где оцениваются общие показатели активности воспалительного процесса: лейкограмма, СОЭ, уровень сиаловых кислот и фибриногена [9]. По биохимическим и гематологическим показателям можно косвенно судить о наличии воспалительного процесса. Однако данными методами сложно сравнить противовоспалительную активность препаратов ввиду индивидуальных особенностей организма и большого “разброса” данных показателей.

При любом виде воспаления изменяется качественный и количественный состав форменных элементов крови, возрастает количество гранулоцитов, а количество агранулоцитов может уменьшаться [3]. Поэтому для оценки противовоспалительной активности препаратов можно использовать соотношение между количеством агранулоцитов и гранулоцитов по данным лейкограммы.

¹ ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия МЗ РФ, 214019, Смоленск, ул. Круппской, 28.

Целью работы явилась проверка возможности использования показателей лейкограммы в качестве критерия оценки противовоспалительной активности лекарственных препаратов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 140 крысах-самцах линии Вистар массой 160 – 220 г. Острую воспалительную реакцию воспроизводили путем субплантарного введения 0,1 мл 1 % раствора каррагенина в виде водного раствора в левую заднюю лапу [9]. Величину отека измеряли онкометрическим методом через 3 ч после индукции воспаления [12] и проводили забор крови для подсчета лейкограммы общепринятым методом [4]. После этого производили расчет агранулоцитарно/гранулоцитарного индекса (индекс противовоспалительной активности):

$$I = \frac{\sum \text{агранулоциты}}{\sum \text{гранулоциты}}$$

В работе применяли нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): ацетилсалициловую кислоту — АСК (100 мг/кг) и диклофенак натрия (8 мг/кг), а так же антигипоксанты (50 мг/кг), относящиеся к полифенольным производным (гипоксен), аминотиоловым производным (метапрот), производным гуанилтиомочевины (амтизол) и растительным флавоноидам (гесперидин). Все лекарственные вещества вводили внутривенно за 1 ч до индукции воспаления. При комбинированном применении антигипоксантов с НПВС их вводили с интервалом 1 ч.

Полученные данные проверены на нормальность распределения на основании уравнения гауссовой кривой [7]. В результате установлено, что вариационные ряды подчиняются распределению Стьюдента. В связи

с этим для описания таких рядов использованы методы параметрической статистики с указанием средних значений и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$) при равенстве дисперсий. Оценки корреляционных связей проведены с использованием коэффициента r . Полученные результаты оценивали при уровне значимости $p \leq 0,05$, принятому в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный объем конечности интактных крыс составил $1,43 \pm 0,05 \text{ см}^3$, что согласуется с данными литературы [6]. При индукции воспаления каррагенином через 3 ч наблюдалось увеличение объема конечности на $1,07 \pm 0,02 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$) (табл. 1). На фоне введения АСК и диклофенака объем конечности у опытных крыс увеличивался менее интенсивно до $1,81 \pm 0,07$ и $1,58 \pm 0,02 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$), соответственно. При введении гипоксена и метапрота наблюдали слабый противовоспалительный эффект — объем конечности увеличился до $2,14 \pm 0,07$ и $2,27 \pm 0,04 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$), соответственно. Предварительное введение амтизола и гесперидина не оказало влияния на развитие отека — прирост объема конечности был сопоставим с контролем.

При комбинированном применении гипоксена с АСК и диклофенаком для коррекции каррагенин-индуцированного воспаления отмечено минимальное увеличение объема конечности ($1,56 \pm 0,04$ и $1,51 \pm 0,03 \text{ см}^3$, соответственно, $p < 0,05$). Причем данные показатели достоверно не отличались от значений контрольной группы. Метапрот потенцировал действие АСК, объем конечности увеличился по сравнению с контрольной группой до $1,72 \pm 0,06 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$). Комбинированное применение АСК с амтизолом и гесперидином не оказало выраженного действия на противовоспалительный эффект АСК — полученные результаты изменения объема конечности при введении данных комбинаций статистически не отличались от монотерапии АСК (табл. 1). Учитывая, что антигипоксанты амтизол и гесперидин на основании проведенных исследований не влияли на развитие воспалительного отека конечности и не изменяли противовоспалительный эффект эталонного препарата — АСК, их комбинацию с диклофенаком не изучали.

Как известно, острое воспаление проявляется характерными изменениями лейкограммы крови. Проведено изучение этих показателей у контрольных и опытных животных (табл. 2). Во всех опытных группах животных введение каррагенина вызвало относительную нейтрофилию с увеличением содержания сегментоядерных нейтрофилов на фоне общего лейкоцитоза, что характерно для острого воспалительного процесса. Количество зрелых форм нейтрофилов и моноцитов в крови животных, которым вводили каррагенин, возросло до $49,60 \pm 3,75$ и $4,50 \pm 0,08 \%$ ($p < 0,05$), соответственно, по сравнению с контрольной группой. Количество эозинофилов ($0,90 \pm 0,07 \%$)

и лимфоцитов ($43,80 \pm 3,98 \%$) достоверно уменьшилось ($p < 0,05$). В группах животных, получавших лекарственные препараты до введения каррагенина, наблюдали подобные изменения, но они были менее значительны. Например, на фоне АСК и диклофенака количество нейтрофилов увеличилось до $37,40 \pm 4,53$ и $31,30 \pm 3,68 \%$ ($p < 0,05$), моноцитов до $3,40 \pm 0,21$ и $2,80 \pm 0,18 \%$ ($p < 0,05$), соответственно. При этом количество лимфоцитов уменьшилось при действии АСК до $57,30 \pm 5,38 \%$ и диклофенака до $63,8 \pm 4,52 \%$ ($p < 0,05$). Количество эозинофилов достоверно снизилось до $1,1 \pm 0,06$ и $1,40 \pm 0,08 \%$, соответственно. Обращает на себя внимание, что антигипоксанты не оказали существенного влияния на лейкограмму, но их комбинации с АСК и диклофенаком были наиболее эффективны. При комбинированном применении гипоксена и метапрота с диклофенаком наблюдали минимальные изменения лейкограммы (табл. 2) — снизилось количество нейтрофилов до $25,5 \pm 2,54$ и $27,6 \pm 2,68 \%$, моноцитов до $1,9 \pm 0,08$ и $2,1 \pm 0,07 \%$ ($p < 0,05$), увеличилось количество эозинофилов до $1,6 \pm 0,07$ и $1,3 \pm 0,05 \%$ ($p < 0,05$), лимфоцитов до $70,4 \pm 4,51$ и $68,4 \pm 4,22 \%$ ($p < 0,05$), соответственно. Гипоксен и метапрот оказали потенцирующий эффект и на действие АСК — до $31,8 \pm 3,1$ и $36,0 \pm 1,15 \%$ увеличилось количество нейтрофилов, количество моноцитов возросло до $2,2 \pm 0,28$ и $2,8 \pm 0,08 \%$ ($p < 0,05$), количество эозинофилов и лимфоцитов увеличилось до $1,3 \pm 0,05$, $1,2 \pm 0,04 \%$ ($p < 0,05$) и $64,0 \pm 3,60$; $59,3 \pm 4,33 \%$ ($p < 0,05$), соответственно.

На основании полученных данных сложно судить о выраженности воспалительного процесса и сравнивать противовоспалительные эффекты исследуемых препаратов, в то же время по показателям лейкограммы представляется возможность количественно оценить противовоспалительную активность исследуемых препаратов. Для интегрированной оценки их противовоспалительной активности мы рассчитали индекс, представляющий собой отношение суммарных показателей агранулоцитов (лимфоциты и моноциты) и гранулоцитов (нейтрофилы и эозинофилы) (см. формулу).

Как видно из табл. 3, наибольшее значение индекса противовоспалительной активности отмечено в контрольной группе — $3,07 \pm 0,11$, а наименьшее при моделировании воспаления — $0,95 \pm 0,02$. При наличии воспаления предлагаемый индекс уменьшается, а его величина зависит от тяжести патологического процесса.

При сравнении прироста объема конечности с индексом I видно, что между данными показателями имеется обратная корреляционная зависимость (при $r = -0,96$, $p < 0,05$). При этом наблюдается наибольший прирост объема конечности при каррагениновом воспалении в группе без фармакологической коррекции, а индекс противовоспалительной активности имеет наименьшее значение. Исходя из полученных данных следует, что при $I \leq 0,95 \pm 0,02$ противовоспа-

лительная активность исследуемого препарата отсутствует. На фоне препаратов наблюдается различный противовоспалительный эффект, что видно не только по изменению объема конечности, но и по изменению индекса. Например (табл. 3), на фоне АСК $I = 1,55 \pm 0,03$, а при введении диклофенака $I = 1,99 \pm 0,02$. Амтизол и гесперидин проявили минимальную противовоспалительную активность ($I = 0,96 \pm 0,02$, $I = 0,97 \pm 0,03$), в отличие от гипоксена и метапрота ($I = 1,29 \pm 0,01$, $I = 1,16 \pm 0,02$). Наиболее эффективными оказались комбинации гипоксена с диклофенаком ($I = 2,64 \pm 0,1$), метапрота с диклофенаком ($I = 2,39 \pm 0,08$), гипоксена с АСК ($I = 1,98 \pm 0,08$) и метапрота с АСК ($I = 1,64 \pm 0,05$).

На модели каррагенин-индуцированного воспаления установлено, что некоторые антигипоксанты потенцируют противовоспалительный эффект НПВС. Наиболее эффективными оказались комбинации гипоксена с диклофенаком, метапрота с диклофенаком, гипоксена с АСК и метапрота с АСК, что проявляется уменьшением величины отека конечности, снижением характерных изменений лейкограммы при воспалении и увеличением индекса противовоспалительной активности препаратов.

На основании разработанного индекса противовоспалительной активности можно произвести ранжирование противовоспалительной активности препаратов, что дает возможность упорядочить их по эффективности. Как видно из табл. 3, наименьший ранг присвоен контрольной группе (1), а наибольший — модели каррагенин-индуцированного воспаления (14).

При использовании ранжирования (по возрастанию ранга) получена следующая последовательность: контрольная группа > гипоксен + диклофенак > метапрот + диклофенак > диклофенак > гипоксен + АСК > метапрот + АСК > АСК > гипоксен > метапрот > амтизол + АСК > гесперидин + АСК > гесперидин > амтизол > каррагенин. Предлагаемый критерий оценки противовоспалительной активности препаратов является простым, довольно устойчивым, точным и информативным.

При дальнейшем анализе стало возможно условное разделение препаратов по их противовоспалительной активности на 3 группы: с высокой, средней и низкой противовоспалительной активностью (табл. 3). С этой целью было произведена линеаризация всех данных при уровне значимости $p = 0,05$. Это позволило создать равномерную шкалу индексов противовоспалительной активности в диапазоне изменения показателей от “интактного” до “модели” (минимальное значения данной величины) [8]. При оценке интервалов выделены три равновеликих, однородных и равноудаленных от центра распределения показателей индексов противовоспалительной активности ($p \leq 0,05$). Такие интервалы в биологическом эквиваленте являлись качественным выражением активности препаратов: с высокой, средней и низкой противовоспалительной активностью. Ранжированные показатели противовоспалительной активности коррелируют с ранжированными показателями прироста объема лапы ($\rho = -0,89$, $p < 0,0001$). Такая корреляционная связь близка к функциональной. При этом следует учитывать, что данный онкометрический показатель является интег-

Таблица 1. Влияние антигипоксантов и НПВС на объем конечности крыс через 3 ч после введения каррагенина ($M \pm m$)

Группа животных ($n = 10$)	Доза, мг/кг	Объем лапы, см ³		Прирост объема, см ³
		До введения	После введения	
Контрольная группа		1,43 ± 0,05	1,44 ± 0,06 [#]	0,01 ± 0,001
Каррагенин (модель)		1,45 ± 0,05	2,52 ± 0,07*	1,07 ± 0,01
НПВС + каррагенин				
АСК	100	1,46 ± 0,04	1,81 ± 0,07 ^{#*}	0,35 ± 0,02
Диклофенак	8	1,43 ± 0,02	1,58 ± 0,02 [#]	0,15 ± 0,01
Антигипоксанты + каррагенин				
Гипоксен	50	1,43 ± 0,05	2,14 ± 0,07 ^{#*}	0,71 ± 0,01
Метапрот	50	1,45 ± 0,037	2,27 ± 0,04 ^{#*}	0,82 ± 0,02
Амтизол	50	1,53 ± 0,03	2,58 ± 0,03*	1,05 ± 0,03
Гесперидин	50	1,45 ± 0,04	2,42 ± 0,04*	0,97 ± 0,02
Антигипоксанты + НПВС + каррагенин				
Гипоксен + АСК	50 100	1,37 ± 0,08	1,56 ± 0,04 [#]	0,19 ± 0,01
Гипоксен + Диклофенак	50 8	1,41 ± 0,03	1,51 ± 0,03 [#]	0,1 ± 0,01
Метапрот + АСК	50 100	1,48 ± 0,05	1,72 ± 0,06 ^{#*}	0,24 ± 0,02
Метапрот + Диклофенак	50 8	1,44 ± 0,03	1,58 ± 0,02 [#]	0,14 ± 0,02
Амтизол + АСК	50 100	1,53 ± 0,05	1,97 ± 0,06 ^{#*}	0,44 ± 0,04
Гесперидин + АСК	50 100	1,43 ± 0,05	1,79 ± 0,06 ^{#*}	0,36 ± 0,03

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — различие с группой “контроль” статистически значимо ($p < 0,05$).

[#] — различие с группой “каррагенин” статистически значимо ($p < 0,05$).

рированным и отражает выраженность воспалительного процесса. Следовательно, предложенный индекс противовоспалительной активности препаратов имеет качественный характер.

Высокой противовоспалительной активностью обладают препараты и их комбинации: гипоксен + диклофенак, метапрот + диклофенак, диклофенак, гипоксен + АСК. В данной группе гипоксен и метапрот потенцируют эффект диклофенака и АСК. Такой эффект гипоксена, возможно, связан с наличием в его структуре полифенольного убихинонового компонента. Гипоксен обладает прямым антирадикальным действием. Антиоксидантное действие проявляется благодаря наличию тиосульфатной группировки и полифенольного компонента, которые инициируют разрушение продуктов перекисного окисления липидов и ингибируют реакции свободнорадикального окисления. Имеются данные о достоверном повышении на фоне гипоксена активности фермента — супероксиддисмутазы, а так же о снижении концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида — продуктов перекисного окисления липидов [10]. По данным И. В. Волчек и соавт. [2], гипоксен положительно влияет на функциональную активность моноцитов при воспалении различной этиологии. К важным эффектам метапрота также относится наличие антиоксидантной активности. При различных состояниях, характеризующихся усилением перекисного окисления липидов, метапрот уменьшает образование гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, шиффовых оснований. Прямым антирадикальным действием он не обладает, но усиливает син-

тез антиоксидантных ферментов [10]. Все это способствует усилению противовоспалительных свойств комбинаций гипоксена и метапрота с диклофенаком и АСК.

Среднюю противовоспалительную активность проявляют: метапрот + АСК, АСК, гипоксен, метапрот, амтизол + АСК. При этом метапрот незначительно потенцировал эффект АСК. Амтизол никак не влиял на противовоспалительный эффект АСК.

Низкая противовоспалительная активность отмечена для групп: гесперидин + АСК, гесперидин, амтизол. Следует обратить внимание на то, что гесперидин несколько снижал эффективность АСК. Гесперидин относится к антигипоксантам прямого энергизирующего типа действия. Являясь антиоксидантом, он способен влиять на ключевые звенья развития патогенетических процессов, связанных с нарушением перекисного окисления липидов. Он характеризуется определённым сродством к липидам, что связано с наличием гидроксигрупп в аликоне. Легко окисляясь, гесперидин способствует восстановлению других веществ, либо предохраняет их от окисления [10]. По-видимому, данный механизм играет незначительную роль в противовоспалительном действии препаратов и их комбинаций.

Имеются данные подтверждающие наличие у ряда препаратов НПВС собственно антиокислительной и антирадикальной активности [1, 11]. Антиоксидантные свойства НПВС реализуются посредством нескольких биохимических механизмов. Так, в частности, НПВС способны увеличивать активность таких антиокислительных ферментов, как супероксиддисмутазы, глутатион-пероксидазы, глутатион-S-транс-

Таблица 2. Влияние антигипоксантов и НПВС на лейкограмму крови крыс при каррагенин-индуцированном воспалении ($M \pm m$)

Группа животных (n = 10)	Доза, мг/кг	Лейкограмма крови крыс				
		Нейтрофилы		Эозинофилы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %
		Палочкоядерные, %	Сегментоядерные, %			
Контрольная группа		0,6 ± 0,21 [#]	22,4 ± 0,26 [#]	1,7 ± 0,03 [#]	1,8 ± 0,17 [#]	73,5 ± 3,51 [#]
Каррагенин (модель)		1,1 ± 0,62*	49,6 ± 3,75*	0,9 ± 0,07*	4,5 ± 0,08*	43,8 ± 3,98*
<i>НПВС + каррагенин</i>						
АСК	100	0,8 ± 0,68	37,4 ± 4,53**	1,1 ± 0,06*	3,4 ± 0,21**	57,3 ± 5,38**
Диклофенак	8	0,7 ± 0,07	31,3 ± 3,68**	1,4 ± 0,08 [#]	2,8 ± 0,18**	63,8 ± 4,52**
<i>Антигипоксанты + каррагенин</i>						
Гипоксен	50	0,9 ± 0,03	41,8 ± 2,36**	0,9 ± 0,01*	4,2 ± 0,31*	52,2 ± 3,27**
Метапрот	50	1,1 ± 0,06*	44,2 ± 2,24**	0,9 ± 0,03*	4,4 ± 0,06*	49,4 ± 3,88**
Амтизол	50	1,2 ± 0,08*	49,1 ± 2,16*	0,8 ± 0,02*	4,5 ± 0,11*	44,4 ± 2,12*
Гесперидин	50	1,1 ± 0,05*	48,9 ± 2,68*	0,7 ± 0,03*	4,5 ± 0,12*	44,8 ± 3,18*
<i>Антигипоксанты + НПВС + каррагенин</i>						
Гипоксен + АСК	50 + 100	0,7 ± 0,46	31,8 ± 3,12**	1,3 ± 0,05 [#]	2,2 ± 0,28 [#]	64,0 ± 3,60 [#]
Гипоксен + Диклофенак	50 + 8	0,6 ± 0,09 [#]	25,5 ± 2,54 [#]	1,6 ± 0,07 [#]	1,9 ± 0,08 [#]	70,4 ± 4,51 [#]
Метапрот + АСК	50 + 100	0,8 ± 0,04	36,0 ± 1,15**	1,2 ± 0,04**	2,8 ± 0,08**	59,3 ± 4,33**
Метапрот + Диклофенак	50 + 8	0,6 ± 0,04 [#]	27,6 ± 2,68 [#]	1,3 ± 0,05 [#]	2,1 ± 0,07 [#]	68,4 ± 4,22 [#]
Амтизол + АСК	50 + 100	0,9 ± 0,05	44,3 ± 1,91**	1,0 ± 0,04*	3,2 ± 0,09**	50,6 ± 2,56**
Гесперидин + АСК	50 + 100	1,3 ± 0,21*	49,5 ± 0,26*	0,79 ± 0,03*	4,5 ± 0,17*	43,9 ± 3,51*

Таблица 3. Противовоспалительная активность антигипоксантов и НПВС при каррагенин-индуцированном воспалении ($M \pm m$)

Группа животных (n = 10)	Индекс противовоспалительной активности, усл. ед.	Ранги противовоспалительной активности	Противовоспалительная активность
Контрольная группа	3,07 ± 0,11 [#]	1	
Гипоксен + Диклофенак	2,64 ± 0,1 [#]	2	высокая
Метапрот + Диклофенак	2,39 ± 0,08 [#]	3	
Диклофенак	1,99 ± 0,02 [#]	4	
Гипоксен + АСК	1,98 ± 0,08 [#]	5	
Метапрот + АСК	1,64 ± 0,05 ^{*#}	6	средняя
АСК	1,55 ± 0,03 ^{*#}	7	
Гипоксен	1,29 ± 0,01 ^{*#}	8	
Метапрот	1,16 ± 0,02 ^{*#}	9	
Амтизол + АСК	1,16 ± 0,04 ^{*#}	10	
Гесперидин + АСК	0,99 ± 0,03 [*]	11	низкая
Гесперидин	0,97 ± 0,03 [*]	12	
Амтизол	0,96 ± 0,02 [*]	13	
Каррагенин (модель)	0,95 ± 0,02 [*]	14	

фераз; оказывают влияние на транспортные свойства белков-переносчиков сыворотки крови – вытесняют эндогенные стероиды из мест их связывания на молекулах белков сыворотки и, тем самым, существенно повышают в крови уровень свободных стероидов и тироксина, являющихся мощными антиоксидантами [5]; взаимодействуют с белками мембран, стабилизируя их структуру [5]. Совпадение данных механизмов с механизмами действия антигипоксантов способствует повышению их противовоспалительной активности.

Таким образом, можно предположить, что НПВС и антигипоксанты имеют общие точки в механизме действия, что и обуславливает их синергизм по противовоспалительному эффекту. Обращает на себя внимание прямой антирадикальный механизм действия гипоксена, в то время как у метапрота нет подобного механизма, но эти антигипоксанты объединяет способность повышать активность супероксиддисмутазы. Антигипоксанты амтизол и гесперидин отличаются действием на гликогеновую составляющую биоэнерге-

тики клетки и не имеют прямого действия на эндопериксис.

ВЫВОДЫ

1. Предложенный агранулоцитарно/гранулоцитарный индекс представляет критерий оценки противовоспалительной активности препаратов, который позволяет объективно сравнивать противовоспалительную активность новых препаратов. Значения индекса находятся в диапазоне от 0 до 4,0 и тесно и отрицательно коррелируют с противовоспалительной активностью препаратов ($\rho = -0,89$, $p < 0,0001$).

2. Антигипоксанты гипоксен и метапрот потенцируют противовоспалительный эффект нестероидных противовоспалительных средств. Комбинация их с кислотой ацетилсалициловой и диклофенаком обладает высокой противовоспалительной активностью и поэтому является рациональной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. А. Владимиров, М. П. Шерстнев, Т. К. Азимбаев, *Биофизика*, **37**(6), 1041 – 1047 (1992).
2. И. В. Волчек, *Terra Medica nova*, № 4, 11 – 15 (1998).
3. В. Г. Галактионов, *Эволюционная иммунология*, ИКЦ “Академкнига”, Москва (2005).
4. А. А. Кишкун, *Клиническая лабораторная диагностика*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2010).
5. А. И. Луйк, В. Д. Лукьянчук, *Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов*, Медицина, Москва (1984).
6. Н. С. Мосесова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2003).
7. М. Б. Славин, *Методы системного анализа в медицинских исследованиях*, Москва (1989).
8. В. Ю. Урбах, *Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях*, Москва (1975).
9. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005).
10. П. Д. Шабанов, И. В. Зарубина, В. Е. Новиков, В. Н. Цыган, *Фармакологические корректоры гипоксии*, Н-Л, Санкт-Петербург (2010).
11. T. C. Dinis, V. M. Maderia, L. M. Almedia, *Arch. Biochem. Biophys.*, **315**(1), 161 – 169 (1994).
12. M. Fereidoni, A. Ahmadiani, S. Semnanian, M. Javan, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **43**(1), 11 – 14 (2000).

Поступила 12.03.13

ESTIMATING THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF DRUGS BY CHANGES IN THE AGRANULOCYTE/GRANULOCYTE INDEX

I. A. Platonov, V. E. Novikov, and S. A. Ilyukhin

Smolensk State Medical Academy, ul. Krupskoi 28, Smolensk, 214019, Russia

It is suggested to assess the anti-inflammatory activity using the ratio of the sums of agranulocytes and granulocytes. On the model of carrageenan-induced inflammation in the rat limbs, the anti-inflammatory activity of NSAIDs and their combinations with antihypoxants was characterized in terms of limb size, leukogram, and the proposed index of anti-inflammatory activity. A high anti-inflammatory activity was observed for a combination of hypoxen with diclofenac and acetylsalicylic acid and a combination of metaprot with diclofenac.

Keywords antihypoxants; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; acute inflammation; anti-inflammatory activity index