

gradual dose titration (21 day titration step) until euthyroidism was achieved. Observation period was 1 year. Statistical processing of data was performed using the computer program SPSS 21.0.

Results. The presence of significantly higher levels of MDA and significantly elevated (almost 2.3-fold) levels of 8-OHdG in the patients of the study group indicates a pronounced stimulation of oxidative processes in such a polymorbid clinical situation. Stimulation of the oxidation processes occurs against the background of inhibition of the antioxidant system, which is manifested by a significant decrease in levels of both GPO ($p < 0.05$) and SH-groups ($p < 0.05$). Correlation analysis revealed a positive association between TSH and GPO levels ($r = 0.226$, $p = 0.029$) and a negative relationship between TSH and SH group levels ($r = -0.227$, $p = 0.028$). Conducting a one-way ANOVA revealed the presence of an effect of TSH levels on the level of GPO ($p = 0.039$) in this category of patients.

The administration of levothyroxine was accompanied by a decrease in MDA and 8-OHdG levels at the end of the observation period, although these changes were unreliable, and a significant increase in the antioxidant protection indexes – GPO ($p = 0.016$) and SH-groups ($p = 0.001$).

Conclusions. The presence of a combined course of arterial hypertension, type 2 diabetes and subclinical hypothyroidism with TSH in the range 6.0-10.0 $\mu\text{Mud/ml}$ is accompanied by the presence of pronounced oxidative stress. Prescribing levothyroxine replacement therapy to patients with such polymorbid pathology leads to an improvement in the oxidant-antioxidant balance by intensifying the antioxidant defense mechanisms to a greater extent than by inhibiting the oxidative processes.

Key words: hypertension, type 2 diabetes, subclinical hypothyroidism, levothyroxine, oxidative stress.

*Рецензент – доц. Луценко Р. В.
Стаття надійшла 03.10.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-130-133

УДК 615.017

Носівець Д. С.

ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ТА ПАРАЦЕТАМОЛУ НА СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

dsnosivets@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана за матеріалами досліджень кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «ДМА МОЗ України» за темою «Фармакологічний аналіз органо- та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів» (№ держреєстрації 0118U006631).

Вступ. На сьогоднішній день існує очевидна необхідність в ідентифікації біомаркерів, які могли б передбачити реакцію пацієнта на лікування остеоартрозу (ОА), насамперед при коморбідних станах. Відомо, що гіпофункція щитоподібної залози (ЩЗ) призводить до метаболічних порушень, які негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини, зумовлюючи розвиток ОА [1,2].

Одними з проявів ОА вважається патологічна зміна субхондральної кістки, яка реагує на захворювання утворенням склерозу, крайових кісткових виростів та формуванням деформації суглобових поверхонь внаслідок руйнування кісткової тканини. Хоча нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) ефективні для зменшення болю і інвалідності у пацієнтів з ОА, до теперішнього часу неясно, якою мірою ці препарати можуть впливати на метаболізм суглобів і, отже, на структуру суглобів, особливо на тлі функціональної недостатності ЩЗ [3,4].

Особливість лікування ОА при супутньому гіпотиреозі є в призначенні базової замісної гормональної терапії та НПЗЗ, проте питання впливу НПЗЗ на кісткову тканину та взаємодія даних препаратів при коморбідній патології на наш погляд досліджені недостатньо [3-5].

Мета дослідження – дослідити зміни рівня маркеру СТХ І під впливом нестероїдних протизапальних

засобів та парацетамолу за умов експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведено на 70 білих безпородних щурах обох статей, вагою 230-250 г, які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Експериментальні дослідження виконані відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.) та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.). При проведенні дослідження регламент затверджений етичною комісією ДЗ «ДМА МОЗ України».

Експериментальний остеоартроз (ЕОА) відтворювали шляхом однократного внутрішньосуглобового введення 0,1 мл розчину моноіодоцтової кислоти у колінний суглоб, який готували з розрахунку 3 мг реактиву на 50 мкл стерильного фізіологічного розчину [6,7]. Експериментальний гіпотиреоз (ЕГ) відтворювали шляхом ентерального введення 0,02% розчину карбімазолу (препарат «Еспа-карб», виробництва Еспа-фарма ГмБХ, Німеччина; в таблетках по 5 або 10 мг), який готували з розрахунку 5 мг на 250 мл фізіологічного розчину та давали з питним раціоном тварин впродовж 6 тижнів [8]. Адекватність моделі підтверджували рівнем ТТГ, T_3 та T_4 сироватки крові щурів.

Після формування експериментальних моделей ЕГ та ЕОА на 42 добу експерименту тварин вибірково розділили на 14 дослідних груп по 5 щурів у кожній групі ($n=5$): I група – щури з ЕГ+ЕОА без «лікування»; II група, котра отримувала L-тироксин (Т) у дозі 1,5 мкг/кг (внутрішньошлунково); III група – диклофенак натрію (Д) у дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково); IV група – Т+Д у відповідних дозах та шляху введення;

V група – ібупрофен (І) у дозі 5 мг/кг (внутрішньошлунково); VI група – Т+І у відповідних дозах та шляху введення; VII група – мелоксикам (Мел) у дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково); VIII група – Т+Мел у відповідних дозах та шляху введення; IX група – парацетамол (П) у дозі 150 мг/кг (внутрішньошлунково); X група – Т+П у відповідних дозах та шляху введення; XI група – німесулід (Н) у дозі 80 мг/кг (внутрішньошлунково); XII група – Т+Н у відповідних дозах та шляху введення; XIII група – целекоксиб (Ц) у дозі 50 мг/кг (внутрішньошлунково); XIV група – Т+Ц у відповідних дозах та шляху введення. Вибір препаратів заснований на вимогах настанов для первинної медичної допомоги з лікування остеоартрозу та гіпотиреозу (<http://guidelines.moz.gov.ua>).

Введення препаратів здійснювали щоденно з 42 доби експерименту на фоні наростання патологічних змін впродовж 5 діб у дозах та режимах, наведених вище. Для отримання однорідної суспензії для внутрішньошлункового введення таблетованих форм використовували розчин Твіну-80 (Полісорбат 80, Україна).

Кількісний рівень СТХ I сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі (на 42 та 47 добу експерименту) з використанням імуноферментної тест-системи ELISA Kit for Cross Linked C-Telopeptide Of Type I Collagen (Cobas, Roche Diagnostics, Швейцарія) згідно з методикою виробника на аналізаторі «Elesys» фірми Roche (Roche Diagnostics, Швейцарія). Зразки крові отримували з хвостової вени щурів шляхом її пункції за допомогою вакуумної системи на 42 та 47 добу експерименту. Для отримання сироватки зразки крові впродовж 2 годин згорталися при кімнатній температурі (18-25° С) з подальшим центрифугуванням при прискоренні 1000g. Діапазон визначення складав від 123.5 до 10000 пг/мл, мінімально визначаєма концентрація маркеру у зразках складала 49.5 пг/мл [5].

На 47 добу експерименту всі тварини після забору біологічного матеріалу виводилися з дослідження шляхом декапітації під тіопенталовим загальним знеболенням за стандартною методикою.

Статистична обробка даних проводилася з використанням пакету програм STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний номер AGAR909E415822FA) та включала розрахунки середніх арифметичних значень (M) та їх похибок ($\pm m$). Вірогідність різниці середніх арифметичних (p) значень показників проводилася за допомогою непараметричного – U-критерію Манна-Уїтні. Встановлення вірогідності внутрішньогрупових та міжгрупових відмінностей проводилося за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA).

Таблиця – Показники рівня СТХ I сироватки крові у щурів на фоні введення НПЗЗ за умов моделювання гіпотиреозу та остеоартрозу (M \pm m)

Група, препарат та його доза	Рівень СТХ I на 42 добу, пг/мл	Рівень СТХ I на 47 добу, пг/мл
I група ЕГ+ЕОА (без «лікування») (n=5)	122,4 \pm 0,72	122,76 $\#$ \pm 0,56
II група L-тироксин (Т) 1,5 мг/кг (n=5)	122,08 \pm 0,99	117,96 $\#$ \pm 1,22
III група диклофенак натрію (Д) 10 мг/кг (n=5)	122,04 \pm 1,11	92,74 $\#$ \pm 2,44
IV група диклофенак натрію (Д)+L-тироксин (Т) (n=5)	121,78 \pm 1,28	85,76 $\#$ \pm 1,10
V група ібупрофен (І) 5 мг/кг (n=5)	121,7 \pm 1,18	97,84 $\#$ \pm 2,34
VI група ібупрофен (І)+L-тироксин (Т) (n=5)	122,1 \pm 1,10	95,04 $\#$ \pm 1,06
VII група мелоксикам (Мел) 10 мг/кг (n=5)	121,64 \pm 1,45	110,8 $\#$ \pm 1,40
VIII група мелоксикам (Мел) +L-тироксин (Т) (n=5)	122,38 \pm 1,05	104,42 $\#$ \pm 1,65
IX група парацетамол (П) 150 мг/кг (n=5)	121,86 \pm 0,89	120,74 $\#$ \pm 1,21
X група парацетамол (П) +L-тироксин (Т) (n=5)	121,58 \pm 1,20	117,1 $\#$ \pm 1,24
XI група німесулід (Н) 80 мг/кг (n=5)	122,12 \pm 0,93	110,98 $\#$ \pm 1,07
XII група німесулід (Н) +L-тироксин (Т) (n=5)	121,84 \pm 1,17	104,48 $\#$ \pm 1,47
XIII група целекоксиб (Ц) 50 мг/кг (n=5)	122,02 \pm 1,12	114,42 $\#$ \pm 1,51
XIV група целекоксиб (Ц) +L-тироксин (Т) (n=5)	122,54 \pm 0,73	112,82 $\#$ \pm 1,22

Примітка: # – значення достовірні (p \leq 0,05) по відношенню до відповідного показника I групи; * – значення достовірні (p \leq 0,05) по відношенню до відповідного показника II групи.

Відмінності вважали статистично достовірними при значенні p \leq 0,05. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [9].

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі отриманих результатів встановлено, що зміни рівня СТХ I у сироватці крові щурів під впливом призначення НПЗЗ та парацетамолу відбуваються неодночасно (**табл.**).

Так, на 42 добу у всіх експериментальних групах спостерігалось виражене підвищення рівня маркеру СТХ I, що відображає розвиток патологічних змін під впливом експериментальних моделей, які дещо збільшувались на 47 добу експерименту у I групі. Під впливом базової замісної терапії L-тироксином спостерігається незначна тенденція до зниження досліджуваного маркеру, що відображено показниками II експериментальної групи, проте більш виражене зниження рівня маркеру спостерігалось при сумісному призначенні L-тироксину з НПЗЗ (**табл.**).

Як видно з **таблиці**, більш виражене зниження рівню СТХ I спостерігається при сумісному призначенні НПЗЗ та L-тироксину, що зазначає більш ефективну фармакотерапію та доцільність призначення замісної терапії під час лікування даної коморбідної патології. Проте з огляду на отримані результати, за ступенем впливу на дегенеративно-дистрофічні процеси у кістковій тканині досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію >

ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол, що відображає різну ефективність зазначених препаратів (табл.).

Біохімічні маркери, які утворюються внаслідок руйнування колагену I типу, не знайшли широкого застосування в якості селективних індикаторів ОА внаслідок специфічності патологічного процесу, який більш стосується тканин утворених колагеном II типу. Більш широке використання вони отримали при патології суто кісткової тканини, таких як остеопороз, остеонекроз та гетеротопічна осифікація. Проте відомо, що диклофенак натрію здатний впливати на кількість остеоцитів при ОА [10,11] та має спроможність пригнічувати резорбцію кісткової тканини шляхом протизапальної дії [12].

У дослідженні Jankowski С.М. з співавт. (2013) було показано, що парацетамол не впливає на маркери утворення кісткової тканини у чоловіків середнього та старшого віку [13].

На жаль, інших даних щодо впливу НПЗЗ на рівень маркеру СТХ I при ОА та супутньому гіпотиреозі у доступній нам літературі не було знайдено.

Таким чином, проведене дослідження має важливе значення для визначення питання про вплив НПЗЗ та парацетамолу на активність остеобластів та остеокластів під час фармакотерапії проявів ОА на фоні гіпотиреозу та відображає ефективність лікування різними групами НПЗЗ. Отримані результати про вплив НПЗЗ та парацетамолу на рівень маркеру СТХ I на фоні експериментальних еквівалентів гіпо-

тиреозу та ОА відображають ефективність взаємодії препаратів на тлі призначення тироксину та ступінь впливу препаратів на кісткову тканину за рівнем її руйнування.

Висновки

1. Визначення рівня СТХ I дозволяє оцінити активність остеокластів за кількістю продуктів розпаду колагену I типу на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу.

2. При остеоартрозі найбільші патологічні зміни виражені у хрящовій тканині ніж у кістковій, внаслідок чого маркер СТХ I має допоміжний характер та відображає ступінь руйнування кісткової тканини на кінцевих стадіях патологічного процесу.

3. Отримані дані рівня СТХ I сироватки крові щурів відображає ступінь впливу НПЗЗ та парацетамолу на розпад колагену I типу внаслідок взаємодії препаратів при експериментальному остеоартрозі та гіпотиреозі.

4. За ступенем впливу на дегенеративно-дистрофічні процеси у кістковій тканині досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше дослідження протизапальної активності хондроїтину сульфату та НПЗЗ при експериментальних еквівалентах остеоартрозу та гіпотиреозу з метою обґрунтування раціональних комбінацій.

Література

1. Nosyvets DS. Vliyanye funktsionalnoi nedostatochnosti shchytovoydnoi zhelezы na kostno-khriashchevuiu tkan. Morfolohiya. 2019;1(13):47-51. [in Russian].
2. Graham RW. Thyroid hormone actions in cartilage and bone. Eur Thyroid J. 2013;2:3-13.
3. Nosyvets DS. Vliyanye kombynatsyy NPVS na techenye osteoartroza pry soputstvuiushchem hypotyreoze. Problemi endokrynoi patolohyy. 2019;2(68):40-5. [in Russian].
4. Nosyvets DS. Mozhylyvist sumisnoho vykorystannia L-tyroksynu, dyklofenaku natriiu ta khondroitynu sulfatu pry hipotyreozі. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2019;2.1(150):172-6. [in Ukrainian].
5. Mobasheri A, Bay-Jensen AC, Spil WE, Larkin J, Levesque MC. Osteoarthritis year in review 2016: biomarkers (biochemical markers). Osteoarthritis and Cartilage. 2017;25:199-208.
6. Nosyvets DS. Eksperimentalnyie modeli patologii hryashevoy tkani. Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal. 2019;21.4(115):554-60. [in Russian].
7. Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. Arthritis Rheum. 1997;40(9):1670-9.
8. Argumedo GS, Sanz CR, Olguín HJ. Experimental models of developmental hypothyroidism. Horm Metab Res. 2012;44:79-85.
9. Kostyuk VO. Prikladna statistika: navch. posibnik. H.: HNUMG im. O.M. Beketova; 2015. 191 s. [in Ukrainian].
10. Madzuki IN, Lau SF, Che Ahmad Tantowi NA, Mohd Ishak NI, Mohamed S. Labisia pumila prevented osteoarthritis cartilage degeneration by attenuating joint inflammation and collagen breakdown in postmenopausal rat model. Inflammopharmacology. 2018;26(5):1207-17. DOI: 10.1007/s10787-018-0452-6
11. Madzuki IN, Lau SF, Abdullah R, Mohd Ishak NI, Mohamed S. Vernonia amygdalina inhibited osteoarthritis development by anti-inflammatory and anticollagenase pathways in cartilage explant and osteoarthritis-induced rat model. Phytother Res. 2019;33(7):1784-93. DOI: 10.1002/ptr.6366
12. Che Ahmad Tantowi NA, Lau SF, Mohamed S. Ficus deltoidea prevented bone loss in preclinical osteoporosis/osteoarthritis model by suppressing inflammation. Calcif Tissue Int. 2018;103(4):388-99. DOI: 10.1007/s00223-018-0433-1
13. Jankowski CM, Gozansky WS, MacLean PS, Shulman B, Wolfe P, Schwartz RS, et al. N-acetyl-4-aminophenol and musculoskeletal adaptations to resistance exercise training. Eur J Appl Physiol. 2013;113(5):1127-36. DOI: 10.1007/s00421-012-2529-z

ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ТА ПАРАЦЕТАМОЛУ НА СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ

Носівець Д. С.

Резюме. В статті досліджені зміни рівня маркеру СТХ I під впливом нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу за умов експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу. Експерименти проведені на 70 білих безпородних щурах обох статей, яким відтворений остеоартроз та гіпотиреоз. Кількісний рівень СТХ I сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі на 42 та 47 добу експерименту. При аналізі отриманих результатів встановлено, що зміни рівня СТХ I у сироватці крові щурів під впливом призначення НПЗЗ та парацетамолу відбуваються неоднаково. На підставі проведеного дослідження встановлено, що визначення рівня СТХ I дозволяє оцінити активність остеокластів за кількістю продуктів розпаду колагену I типу на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу. За ступенем впливу на

дегенеративно-дистрофічні процеси у кістковій тканині досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Ключові слова: остеоартроз, гіпотиреоз, НПЗЗ, фармакотерапія, біохімічні маркери, СТХ І.

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ И ПАРАЦЕТАМОЛА НА СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ И ОСТЕОАРТРОЗЕ

Носивец Д. С.

Резюме. В статье исследованы изменения уровня маркера СТХ І под влиянием нестероидных противовоспалительных средств и парацетамола в условиях экспериментальных эквивалентов гипотиреоза и остеоартроза. Эксперименты проведены на 70 белых беспородных крысах обоего пола, которым воссоздан остеоартроз и гипотиреоз. Количественный уровень СТХ І сыворотки крови определяли методом конкурентного ИФА in vitro дважды на 42 и 47 сутки эксперимента. При анализе полученных результатов установлено, что изменения уровня СТХ І в сыворотке крови крыс под влиянием НПВС и парацетамола происходят неодинаково. На основании проведенного исследования установлено, что определение уровня СТХ І позволяет оценить активность остеокластов по количеству продуктов распада коллагена І типа на фоне экспериментальных эквивалентов остеоартроза и гипотиреоза. По степени воздействия на дегенеративно-дистрофические процессы в костной ткани исследованные препараты можно расположить следующим образом: диклофенак натрия > ибупрофен > нимесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Ключевые слова: остеоартроз, гипотиреоз, НПВС, фармакотерапия, биохимические маркеры, СТХ І.

INFLUENCE OF NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND PARACETAMOL ON THE CONDITION OF BONE TISSUE DURING EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM AND OSTEOARTHRITIS

Nosivets D. S.

Abstract. The article investigated changes in the level of СТХ І marker under the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol under experimental equivalents of hypothyroidism and osteoarthritis. To date, there is a clear need to identify biomarkers that could predict a patient's response to osteoarthritis treatment, primarily in comorbid conditions. It is known that hypofunction of the thyroid gland leads to metabolic disorders that negatively affect the condition of bone and cartilage, causing the development of osteoarthritis. One manifestation of osteoarthritis is considered to be a pathological change in the subchondral bone, which responds to the disease by the formation of sclerosis, marginal bone growths and the formation of deformation of the joint surfaces due to the destruction of bone tissue. Although NSAIDs are effective in reducing pain and disability in patients with osteoarthritis, it is still unclear to what extent these drugs can affect joint metabolism and, therefore, joint structure, especially against the background of functional thyroid insufficiency.

The experiments were carried out on 70 white outbred rats of both sexes, which recreated osteoarthritis and hypothyroidism. Experimental osteoarthritis was performed by single intra-articular administration of 0.1 ml of monoacetic acid solution in the knee joint, which was prepared at a rate of 3 mg of the reagent on 50 µl of sterile physiological saline. Experimental hypothyroidism was reconstructed by enteral administration of a 0.02% solution of carbimazole, which was prepared at a rate of 5 mg per 250 ml of physiological solution and given with a drinking ration of animals for 6 weeks. The adequacy of the model was confirmed by the level of serum TSH, T3 and T4 in rats. After the formation of the experimental models on the 42nd day of the experiment, the animals were divided into 14 groups and drug administration began daily for 5 days. The quantitative level of СТХ І of blood serum was determined by competitive in vitro ELISA twice on 42 and 47 days of the experiment. Blood samples were obtained from the rat tail vein by puncture using a vacuum system at 42 and 47 days of the experiment. Statistical data processing was performed using the Statistica 6.1 software package (StatSoftInc., Serial number AGAR909E415822FA) and included calculations of arithmetic mean values (M) and their errors ($\pm m$). The probability of the difference between the arithmetic mean (p) values of the indices was made using non-parametric – U-criterion Mann-Whitney. The determination of the probability of intragroup and intergroup differences was performed using the parametric t-criterion of the Student and the method of single-factor dispersion analysis (ANOVA). Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Based on the study, it was found that determining the level of СТХ І allows to evaluate the activity of osteoclasts by the number of products of disintegration of type І collagen against the background of experimental equivalents of osteoarthritis and hypothyroidism. The data obtained from rats serum СТХ І reflects the extent of the effects of NSAIDs and paracetamol on the breakdown of collagen type І due to the interaction of drugs in experimental osteoarthritis and hypothyroidism. According to the degree of influence on degenerative-dystrophic processes in bone tissue the investigated drugs can be arranged as follows: diclofenac sodium > ibuprofen > nimesulide = meloxicam > celecoxib > paracetamol.

Key words: osteoarthritis, hypothyroidism, NSAIDs, pharmacotherapy, biochemical markers, СТХ І.

*Рецензент – доц. Луценко Р. В.
Стаття надійшла 30.09.2019 року*