

(66.1%), the average age was 60.8 years; men – 75 (33.8%), the average age was 500.4 years. 154 (70.6%) patients with hip joint pathology were operated on, 64 (29.3%) patients with knee joint pathology were operated on.

Results. Knee replacement was performed in 64 patients (29.3%). Of these, 7 patients received total knee replacement with an AGG (Biometrics) implant. 57 patients had total arthroplasty with an AGS implant from Implants (Germany), the tibial component of which has a floating platform. 154 patients underwent hip replacement (70.6%), 52 (33.7%) with a cement implant. Of these, 4 patients had a subcapital fracture of the femoral neck, and 3 patients had a false joint of the femoral neck. 102 (66.2%) patients were operated with a cementless implant. All patients in the Department of gravity blood surgery had blood taken 5-6 days before the operation (on an outpatient basis) for autohemotransfusion to compensate for blood loss during the operation. In the pre- and post-operative period, prevention of thromboembolic complications was performed. 1 day, for 12 h before the operation the patient was subcutaneously injected solution Fraxiparine 0.3 ml or a solution Clexane 0.4 ml. In the same doses, continued to introduce these drugs until the patient's discharge, which averaged 12 days. The average duration of hip replacement surgery is 1 hour. 30 minutes for cementless implantation and 2 hours for cementless implantation. After the operation, patients are observed in the intensive care unit until the next day. Restorative conservative treatment was performed in patients who underwent reconstructive and bone-plastic surgery for diseases and lesions of the musculoskeletal system: 3 weeks after knee replacement surgery, 1.5 months – after hip replacement, and was aimed at optimizing and accelerating the recovery of lost limb function. Correctly performed restorative conservative treatment after surgery is an important component of the success of surgical treatment and medical rehabilitation of patients with diseases and injuries of the musculoskeletal system.

Key words: coxarthrosis, gonarthrosis, endoprosthesis treatment, rehabilitation.

*Рецензент – доц. Пелипенко О. В.
Стаття надійшла 14.02.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-1-155-175-179

УДК 615.017

Носівець Д. С.

ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ТА ПАРАЦЕТАМОЛУ НА РІВЕНЬ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ 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 орган- та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів» (№ державної реєстрації 0118U006631).

Вступ. На сьогоднішній день існує очевидна необхідність в визначенні факторів, які могли б передбачити ефективність 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 з боку хрящової тканини та синовіальної оболонки, яка реагує на захворювання запальною реакцією. Хоча 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 протікання ОА, 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 інтерлейкінів 1 та 6 під впливом нестероїдних про-

тизапальних засобів та парацетамолу за умов експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведені на 70 білих нелінійних щурах, вагою 200-250 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].

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»;

Таблиця – Показники рівня інтерлейкінів 1 (IL 1) та 6 (IL 6) сироватки крові у щурів на фоні введення НПЗЗ за умов моделювання гіпотиреозу та остеоартрозу (M±m)

Група, препарат та його доза	Рівень IL на 42 добу, пг/мл		Рівень IL на 47 добу, пг/мл	
	IL 1	IL 6	IL 1	IL 6
I група ЕГ+ЕОА (без лікування) (n=5)	27,4 ±1,14	31,4 ±2,07	26,74 ±1,30	29,4 ±3,05
II група L-тироксин (Т) 1,5 мкг/кг (n=5)	27,56 ±1,58	30,6 ±1,52	24 ±1,58	27,2 ±2,39
III група диклофенак натрію (Д) 10 мг/кг (n=5)	28 ±1,58	31,6 ±2,3	19,2 ±1,92	19 ±1,58
IV група диклофенак натрію (Д)+L-тироксин (Т) (n=5)	27,6 ±2,41	31,6 ±1,14	13 ±2,0	14,6 ±2,07
V група ібупрофен (І) 5 мг/кг (n=5)	27,4 ±2,07	30,2 ±1,48	21,2 ±2,59	22,5 ±2,06
VI група ібупрофен (І)+L-тироксин (Т) (n=5)	29 ±2,45	31,4 ±2,97	14,8 ±2,39	15,2 ±2,28
VII група мелоксикам (Мел) 10 мг/кг (n=5)	28,4 ±1,82	29,6 ±2,07	22 ±1,87	21,6 ±2,07
VIII група мелоксикам (Мел) +L-тироксин (Т) (n=5)	27,2 ±2,28	31,2 ±1,30	15,9 ±2,88	16,8 ±2,95
IX група парацетамол (П) 150 мг/кг (n=5)	28 ±1,58	32 ±2,0	25,1 ±2,97	30 ±2,0
X група парацетамол (П) +L-тироксин (Т) (n=5)	27,6 ±2,70	31,5 ±1,12	18,4 ±1,95	20,3 ±2,28
XI група німесулід (Н) 80 мг/кг (n=5)	26,8 ±1,92	30 ±1,87	21,9 ±2,30	22 ±2,24
XII група німесулід (Н) +L-тироксин (Т) (n=5)	27,2 ±1,92	29 ±2,74	15,7 ±1,92	17,1 ±1,43
XIII група целекоксиб (Ц) 50 мг/кг (n=5)	27,3 ±3,19	29,8 ±2,17	23 ±2,74	24,4 ±2,07
XIV група целекоксиб (Ц) +L-тироксин (Т) (n=5)	28,2 ±2,28	31 ±1,58	17,48 ±1,12	19 ±2,55

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

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 інтерлейкінів 1 (IL 1) та 6 (IL 6) сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі (на 42 та 47 добу експерименту) з використанням імуноферментної тест-системи Elabscience Biotechnology Inc. (США) згідно з методикою виробника, яка була описана в технічній документації. Зразки крові отримували з хвостової вени щурів шляхом її пункції за допомогою вакуумної системи на 42 та 47 добу експерименту [5]. На 47 добу експерименту всі тварини після забору біологічного матеріалу виводилися з дослідження шляхом декапітації під загальним знеболенням [9,10].

Статистична обробка даних проводилась з використанням пакету програм STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний номер AGAR909E415822FA) та включала розрахунки середніх арифметичних значень (M) та їх похибок (±m). Вірогідність різниці середніх арифметичних (p) значень показників проводилась 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). Відмінності вважали статистично достовірними при значенні p ≤ 0,05. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилась перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [11].

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі отриманих результатів встановлено, що зміни рівня IL 1 та IL 6 у сироватці крові щурів під впливом призначення НПЗЗ та парацетамолу відбуваються неоднаково (**табл.**).

Так, на 42 добу у всіх експериментальних групах спостерігалось виражене підвищення рівня IL 1 та IL 6, 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 досліджуваних цитокінів, що відображено показниками II експериментальної групи, проте більш виражене зниження рівня цитокінів спостерігалось при сумісному призначенні L-тироксину з НПЗЗ (**табл.**).

Як видно з **таблиці**, більш виражене зниження рівню цитокінів 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 запальні процеси у суглобі досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол, що відображає різну ефективність зазначених препаратів (**табл.**).

Відомо, що IL 1 (зокрема його переважаюча форма IL 1β) є найважливішим цитокіном, який має сильну протизапальну активність, стимулюючи вироблення прозапальних медіаторів, таких як інші цитокіни, хемокіни та матричні металопротеїнази. Також IL 1β сприяє окислювальному стресу і прискорює деградацію позаклітинного матриксу, індукуючи апоптоз клітинного старіння. Значне підвищення рівня IL 1 призводить до руйнування хрящової тканини у суглобах [12-16].

IL 6 є багатофункціональним цитокином, який впливає на імунну та гострофазову запальну відповідь. Продукується клітинами імунної системи, а також клітинами, які не мають прямого відношення до імунної системи, в тому числі і хондроцитами. IL 6 виконує функцію медіатора захисних процесів від пошкодження тканин та інфекцій. Крім того, IL 6 здатний пригнічувати синтез прозапальних цитокинів (IL 1 β та фактору некрозу пухлин), стимулює секрецію соматотропного гормону і пригнічує секрецію тиреотропного гормону, індукує синтез фібриногену та С-реактивного білку. IL 6 відіграє важливу роль в гомеостазі кісткової і хрящової тканини, стимулюючи розвиток остеокластів і руйнування суглобного хряща, перешкоджає розвитку остеобластів і стимулює резорбцію протеогліканів хряща. Встановлено, що потужний вплив стероїдних статевих гормонів, паратгормону, 1,25-дигідроксिवітаміна D3 і тироксину (T4) на ремоделювання та гомеостаз кісткової і хрящової тканини опосередковано їх впливом на секрецію і активність IL 6 та 11 (гормони регулюють активність цих цитокинів, модулюючи експресію їх рецепторів). При підвищенні рівня IL 6 у хворих на ОА відбувається деградація хряща і прогресування рентгенологічних змін. IL 6 сприяє збільшенню числа запальних клітин в синовіальній оболонці і болю, зумовленої запаленням [17-20].

В експериментальних роботах встановлено, що НПЗЗ можуть прискорити ураження суглобів при ОА, посилюючи вироблення прозапальних цитокинів або інгібуючи синтез протеогліканів хрящу. Так, у дослідженні Rainsford K.D. з співавт. (1997) було встановлено, що мелоксикам пригнічує синтез синовіально-го PGE2, але навіть у терапевтичних концентраціях не впливає на синовіальну продукцію прозапального цитокину IL 1. Проте, індометацин підвищує синовіальну продукцію прозапального цитокину IL 1. В той же час призначення мелоксикаму та індометацину у терапевтичних концентраціях підвищує синтез IL 6 та не впливає на рівень IL 8 [21].

Henrotin Y.E. з співавт. (1999) зробили висновок, що німесулід та диклофенак у терапевтичних кон-

центраціях є потужними інгібіторами вироблення PGE2 та IL 6, проте зазначені препарати не впливають на синтез IL 8 [22].

В дослідженні Bianchi M. з співавт. (2007) встановлено, що фармакологічні ефекти при прийомі німесуліду були більш вираженими, ніж при призначенні целекоксибу, про що свідчив швидший початок знеболюючої дії німесуліду. Як одноразове, так і повторне призначення німесуліду значно знижує концентрацію у синовіальній рідині IL 6, проте целекоксиб не впливає на концентрацію речовини P та значно знижує рівень IL 6 лише на 14 добу після початку лікування. Авторами встановлено, що жоден з препаратів не впливав на рівень IL 8, проте обидва препарати добре переносилися хворими. На підставі проведеного дослідження автори встановили, що німесулід є ефективним засобом для симптоматичного лікування ОА за рахунок дії на медіатори запального процесу [23].

Таким чином, на підставі проведеного дослідження вивчена протизапальна активність НПЗЗ при призначенні на фоні експериментальних моделей остеоартрозу та гіпотиреозу.

Висновки. Визначення рівня інтерлейкінів 1 (IL 1) та 6 (IL 6) дозволяє оцінити активність запального процесу на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу.

Отримані дані вмісту інтерлейкінів 1 (IL 1) та 6 (IL 6) у сироватці крові щурів відображають ступінь впливу НПЗЗ та парацетамолу на активність запального процесу внаслідок взаємодії препаратів при експериментальному остеоартрозі та гіпотиреозі.

За ступенем впливу на запальні процеси у суглобі досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше дослідження протизапальної активності НПЗЗ при експериментальних еквівалентах остеоартрозу та гіпотиреозу з метою визначення ефективності препаратів при коморбідній патології.

Література

1. Nosyvets DS. Vliyaniye funktsyonalnoi nedostatichnosti shchytovydnoi zhelezi 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. Vliyaniye kombynatsyyi NPVS na techenye osteoartroza pry soputstvuiushchem hypotyreoze. Problemi endokrynoi patolohiyi. 2019;2(68):40-5. [in Russian].
4. Nosyvets DS. Mozhlyvist sumisnoho vykorystannia L-tyroksynu, dyklofenaku natriiu ta khondroitynu sulfatu pry hipotyreozi. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2019;2,1(150):172-6. [in Ukrainian].
5. Mobasher 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-Pottier 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, Olgún HJ. Experimental models of developmental hypothyroidism. Horm Metab Res. 2012;44:79-85.
9. Poloz AI, Finogenov AYU. Metodicheskie ukazaniya po gumannoy evtanazii zhivotnykh. Minsk, 2008. 45 s. [in Russian].
10. Mironov AN, redaktor. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ch. 1. M.: 2012. 944 s. [in Russian].
11. Kostyuk VO. Prikladna statistika: navch. posibnik. H.: HNUMG im. O.M. Beketova; 2015. 191 s. [in Ukrainian].
12. Balabanova RM. Rol interleykina 1 pri osteoartroze i vozmozhnosti ego blokirovaniya. Sovremennaya revmatologiya. 2011;1:58-62. [in Russian].
13. Shirinskiy VS, Kazygashcheva EV, Shirinskiy IV. Vospalenie i imunitet: rol v patogeneze osteoartrita. Meditsinskaya imunologiya. 2019;21,1:39-48. [in Russian].
14. Starodubtseva IA, Vasileva LV, Nikitin AV. Korrektsiya vospalitel'nogo protsessa s pomoshchyu ingibitora interleykina-1 v kompleksnom lechenii vtorichnogo osteoartroza na fone komorbidnoy patologii. Terapevticheskiy arhiv. 2015;12:41-8. [in Russian].
15. Yin J, Huang Y, Gao G, Nong L, Xu N, Zhou D. Changes and significance of inflammatory cytokines in a rat model of cervical spondylosis. Experimental and therapeutic medicine. 2018;15:400-6.
16. Raskina TA, Letaeva MV. Novyy vzglyad na problemu terapii osteoartroza. Sovremennaya revmatologiya. 2012;4:86-9. [in Russian].

17. Kopylova DA, Ostapenko VA. Svyaz klinicheskikh proyavleniy osteoartroza s izmeneniyem urovnya interleykina 6 v krovi. Nauch-praktich revmatol. 2012;54(5):34-6. [in Russian].
18. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin 6 and the acute phase response. Biochem J. 2006;265:621-36.
19. McGee DW, Beagley KW, Aicher WK, McGhee JR. Transforming growth factor-beta and IL-1 beta act in synergy to enhance IL 6 secretion by the intestinal epithelial cell line, IEC-6. J Immunol. 2003;151:970-8.
20. Paquet J, Goebel J-C, Delaunay C, Pinzano A, Grossin L. Cytokines profiling by multiplex analysis in experimental arthritis: which pathophysiological relevance for articular versus systemic mediators? Arthritis Research and Therapy. 2012;14(2):60.
21. Rainsford KD, Ying C, Smith FC. Effects of meloxicam, compared with other nsaid, on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin e2, and production of interleukins 1, 6 and 8, in human and porcine explants in organ culture. J Pharm Pharmacol. 1997;49(10):991-8.
22. Henrotin YE, Labasse AH, Simonis PE, Zheng SX, Deby GP, Famaey JP, et al. Effects of nimesulide and sodium diclofenac on interleukin-6, interleukin-8, proteoglycans and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes in vitro. Clin Exp Rheumatol. 1999;17(2):151-60.
23. Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: Comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007;61(8):1270-7.

ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ТА ПАРАЦЕТАМОЛУ НА РІВЕНЬ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ

Носівець Д. С.

Резюме. В статті досліджені зміни рівня інтерлейкінів 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 інтерлейкінів сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі на 42 та 47 добу експерименту. При аналізі отриманих результатів встановлено, що зміни рівня інтерлейкінів у сироватці крові щурів під впливом призначення НПЗЗ та парацетамолу відбуваються неоднаково. На підставі проведеного дослідження встановлено, що визначення рівня інтерлейкінів дозволяє оцінити протизапальну активність НПЗЗ на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу. За ступенем впливу на дегенеративно-дистрофічні процеси у кістковій та хрящовій тканині досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Ключові слова: остеоартроз, гіпотиреоз, НПЗЗ, фармакотерапія, біохімічні маркери, інтерлейкіни 1 та 6.

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ И ПАРАЦЕТАМОЛА НА УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА И ОСТЕОАРТРОЗА

Носивец Д. С.

Резюме. В статье исследованы изменения уровня интерлейкинов 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 интерлейкинов сыворотки крови определяли методом конкурентного ИФА in vitro дважды на 42 и 47 сутки эксперимента. При анализе полученных результатов установлено, что изменения уровня интерлейкинов в сыворотке крови крыс под влиянием НПВС и парацетамола происходят неодинаково. На основании проведенного исследования установлено, что определение уровня интерлейкинов позволяет оценить противовоспалительную активность НПВС на фоне экспериментальных эквивалентов остеоартроза и гипотиреоза. По степени воздействия на дегенеративно-дистрофические процессы в костной и хрящевой ткани исследованные препараты можно расположить следующим образом: диклофенак натрия > ибупрофен > нимесулид = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Ключевые слова: остеоартроз, гипотиреоз, НПВС, фармакотерапия, биохимические маркеры, интерлейкины 1 и 6.

INFLUENCE OF NESTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND PARACETAMOL ON THE LEVEL OF INTERLEUKINS OF RAT BLOOD SERUM UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM AND OSTEOARTHRITIS

Nosivets D. S.

Abstract. The article investigated changes in the level of interleukins 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 interleukins 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 interleukins allows to evaluate the anti-inflammatory activity NSAIDs against the background of experimental equivalents of osteoarthritis and hypothyroidism. The data obtained from rat's serum interleukins reflects the extent of the effects of NSAIDs and paracetamol 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, interleukins 1 and 6.

Рецензент – доц. Луценко Р. В.

Стаття надійшла 03.01.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-1-155-179-182

УДК 616.12-008.331.1-009.72:612.397

Петров Є. Є., Бурмак Ю. Г., Треумова С. І., Іваницька Т. А.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ І ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА КОМПЕНСОВАНЕ ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ БРОНХО-ЛЕГЕНЕВОГО ГЕНЕЗУ ТА В УМОВАХ ЙОГО КОМОРБІДНОСТІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

ye.petrov2017@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Публікація є фрагментом планової науково-дослідницької роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики», № державної реєстрації 0119U1028.

Вступ. Відомо, що на даний час хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з основних проблем лікарської практики – в усьому світі відмічається збільшення захворюваності цією недугою [1]. Вона є провідною причиною розвитку хронічного легеневого серця (ХЛС), при цьому летальність поступає лише артеріальній гіпертензії (АГ) та ішемічній хворобі серця [2]. Останніми роками з'явилися роботи, де наголошується на несприятливий вплив на перебіг ХОЗЛ коморбідної патології і, перш за все, захворювань серцево-судинної системи [3]. Показано, що доволі часто (до 25% випадків) летальність таких хворих пов'язана саме із кардіоваскулярними причинами [4,5], і основною коморбідною патологією у хворих на ХОЗЛ є гіпертонічна хвороба (ГХ) – їхнє поєднання сягає 75% [6]. Часте поєднання ХЛС із ГХ передбачає детальніше вивчення різних патогенетичних механізмів, що задіяні у розвитку цієї коморбідної патології, як у випадках порушення системної кардіогемодинаміки, так і без такого.

Відомо, що значні порушення ліпідного обміну призводять до прогресуючого розвитку атеросклерозу, відіграють важливу роль у формуванні АГ, що знайшло відображення у численних публікаціях

[7,8]. Відомим також є факт суттєвої ролі порушень ліпідного обміну в посиленні тяжкості ХОЗЛ, особливо за наявності метаболічного синдрому [9,10,11]. В той же час, дослідження показників ліпідного обміну у хворих на компенсоване ХЛС бронхо-легеневого генезу в умовах коморбідності з ГХ не є численними, що і стало підґрунтям проведення цієї роботи.

Мета дослідження. Визначити характер змін ліпідного обміну, функції ендотелію та їх роль у формуванні склеротичного ураження судин хворих на компенсоване ХЛС бронхо-легеневого генезу в умовах коморбідності з ГХ.

Об'єкт і методи дослідження. Для вирішення мети, що була поставлена, вивчені та проаналізовані показники ліпідного обміну та функції ендотелію у 64 хворих на ХОЗЛ [12,13] із компенсованим ХЛС [14] (жінок – 22, чоловіків – 42, середній вік – 54,8 \pm 2,5 років), які були розподілені на дві групи – зіставлення (32 хворих) та основну – 32 хворих, що мали коморбідну ГХ II стадії, 2 ступеню АГ [15,16]. Усіма обстежуваними було підписано інформаційну згоду на участь в дослідженні, групи хворих були ідентичними за статтю, віком і тривалістю перебігу захворювання; лікування хворих на ХЛС бронхо-легеневого генезу і ГХ відповідало вимогам уніфікованих протоколів.

Ліпідний спектр крові вивчався за показниками загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), їхнього співвідношення та тригліцеридів (ТГ). Функцію ендотелію оцінювали спектрофотометричним методом за сумарним вмістом метаболітів оксиду азоту (NOx) в сироватці крові (Total NO, RL-system (USA) та ендотеліну-1 (ET-1) імуноферментним методом (BIG Endothelin-1 (HUMAN)