

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ХОНДРОТИНУ СУЛЬФАТУ НА ПРОЯВИ ОСТЕОАРТРОЗУ  
ВНАСЛІДОК ГІПОТИРЕОЗУ****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» (№ державної реєстрації 0118U006631).

**Вступ.** Проблеми коморбідної патології пригортають все більше уваги фахівців різних спеціальностей [1,2]. Останнім часом все частіше розглядаються питання впливу функціональної недостатності щитоподібної залози на стан опорно-рухового апарату [3-5]. Згідно сучасним настановам з лікування цих патологічних станів доцільне призначення базової замісної фармакотерапії та препаратів, дія яких направлена на лікування та профілактику проявів остеоартрозу (ОА) [6,7]. Сучасні стандарти лікування ОА (EULAR – European League Against Rheumatism, OARSI – Osteoarthritis Research Society International та ESCO – The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) рекомендують до використання препарати з симптом-модифікуючим впливом на кісткову та хрящову тканину, проте ефективність та безпечність їх призначення на фоні гіпотиреозу досліджена недостатньо [8-10].

**Мета дослідження** – дослідити вплив хондритину сульфату на прояви остеоартрозу внаслідок гіпотиреозу при експериментальному моделюванні коморбідної патології (остеоартроз та гіпотиреоз) у щурів.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведено на 80 білих безпородних щурах обох статей, вагою 230-250 г, які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА». 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.).

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 [11]. Верифікація моделі проводилась за допомогою мікроскопії гістологічних препаратів колінних суглобів щурів та змін відповідних біохімічних маркерів сироватки крові [5].

Експериментальний гіпотиреоз (ЕГ) відтворювали шляхом ентерального введення 0,02% розчину карбімазолу (препарат «Еспа-карб», виробництва Еспарма 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 впро-

довж 6 тижнів [12]. Адекватність моделі підтверджували рівнем ТТГ, Т<sub>3</sub> та Т<sub>4</sub> сироватки крові щурів.

Після завершення формування експериментальних моделей з 42 доби проводилась морфометрична (макроскопічна) оцінка стану суглобів, вивчалися зміни порогу больової чутливості в тесті електрошкірного подразнення хвоста та зміни спонтанної поведінкової активності тварин вивчали в тесті «відкрите поле», оцінка біохімічних параметрів.

Морфометрична (макроскопічна) оцінка проводилась за розміром колінного суглобу щура за допомогою інженерного мікрометра у вихідному стані (ВС) та на 42 і 70 добу експерименту. Під розміром «ураженого» суглобу мали на увазі середнє значення окружності (в мм) самої широкої частини колінного суглобу, у який був введений розчин моноіодоцтової кислоти [13].

Для оцінки порогу больової чутливості тварин на фоні експериментальних моделей був використаний метод електричного подразнення хвоста щура, при виконанні якого сталеві голчаті електроди (діаметром 0,5 мм) з фіксованою міжелектродною відстанню (10 мм) вводились під шкіру дистальніше 1 см від кореня хвоста. Оцінку больової чутливості проводили через 2-3 хв. (тварина заспокоюється), 30, 60, 90 та 120 хв. після появи голосової реакції (писк, вокалізація) у відповідь на електричне подразнення від електростимулятора ЕСЛ-1, яке поступово збільшувалося. Тривалість кожного подразнення не перевищувала 1 сек. [13].

Зміни спонтанної поведінкової активності тварин вивчали в тесті «відкрите поле». Визначали рухову активність, орієнтовно-дослідницьку діяльність та вегетативні реакції, використовуючи майданчик розміром 100×100 см з білими вертикальними стінками висотою 40 см, розбитий на 16 квадратів та 9 отворів – «нірок» діаметром 5 см. Щура розташовували в центрі поля та спостерігали за ним впродовж 3 хв. За цей час рахували кількість пересічених горизонтальних квадратів (горизонтальна рухова активність), кількість обстежених «нірок» (орієнтовно-дослідницька активність), величину стійок на задніх лапах (вертикальна рухова активність), тривалість грумінгу та кількість болюсів дефекацій (емоційна активність) [4-7,13]. Оцінка змін у тесті «відкрите поле» проводилась у вихідному стані (ВС), на 42 та 70 добу експерименту [13].

Збір біологічного матеріалу (кров) виконували на 42 та 70 добу експерименту. Досліджували рівень серомукоїдів, сілових кислот, глюкозаміногліканів, оксипроліну, С-кінцевого телопептиду колагену II типу (СТХ II) та кальцію. Біохімічні показники визначали уніфікованими методами з використанням відповідних наборів тест-систем вітчизняних та закордонних виробників [13].

**Таблиця 1 – Середні значення розмірів уражених суглобів на етапах дослідження**

Групи тварин (n=2)	Стат. показники	Розміри уражених суглобів щурів дослідних груп, мм		
		Вихідний стан (BC)	42 доба експерименту	70 доба експерименту
Остеоартроз + гіпотиреоз (ЕОА+ЕГ) (n=40)	M±m % до BC	24,3±0,46	33,8#±0,95 +39	35,7#±0,83 +46
Хондроїтин сульфат 35 мг/кг (n=40)	M±m % до ЕОА+ЕГ	-	32,9#±0,89 +35	26,4*±0,63 -19

Примітка: # – відмінності достовірні (p<0,05) по відношенню до вихідного стану (ЕОА+ЕГ); \* – відмінності достовірні (p<0,05) по відношенню до відповідного показника групи ЕОА+ЕГ.

**Таблиця 2 – Зміни порогу больової чутливості під впливом препарату хондроїтину сульфату**

Групи тварин (n=4)	Стат. показники	Час до отдергивання хвоста, сек		
		Вихідний стан (BC)	42 доба експерименту	70 доба експерименту
Інтактні щури (ІЩ) (n=10)	M±m	2,56±0,25	2,3±0,19	2,36±0,19
Остеоартроз (ЕОА) (n=10)	M±m	2,47±0,23	1,73#*±0,07	1,78#±0,11
Остеоартроз + гіпотиреоз (ЕОА+ЕГ) (n=30)	M±m	-	1,93#±0,18	1,82#±0,06
Хондроїтин сульфат 35 мг/кг (n=30)	M±m	-	-	2,53*±0,22

Примітка: # – відмінності достовірні (p<0,05) по відношенню до вихідного стану інтактних щурів (ІЩ); \* – відмінності достовірні (p<0,05) по відношенню до відповідного показника групи ЕОА+ЕГ.

Введення хондроїтину сульфату здійснювали щоденно з 42 доби експерименту на фоні наростання патологічних змін впродовж 28 діб внутрішньом'язово у дозі 35 мг/кг [13].

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 проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [13].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Морфометрична (макроскопічна) оцінка. На першому етапі дослідження були виміряні розміри суглобів (BC) і введена монойодуксусна кислота. Як видно з **табл. 1**, на 42 добу з моменту моделювання ЕОА та ЕГ відзначалося виражене збільшення розмірів уражених суглобів, що свідчило про розвиток запальної

**Таблиця 3 – Показники рухової та емоційної активності щурів на 42 добу експерименту**

Групи тварин (n=2)	Стат. показники	Квадрати (кількість)	Стійка (кількість)	Нірки (кількість)	Болюси (кількість)	Грумінг (кількість)
Інтактні щури (ІЩ) (n=20)	M±m	27,75±4,7	9,25±1,68	10,25±1,65	1,62±0,33	2,75±0,61
Остеоартроз + гіпотиреоз (ЕОА+ЕГ) (n=30)	M±m % змін до ІЩ	4,5#±0,84 -83	1,12#±0,37 -87	2,5#±0,42 -75	0,87±0,17 -46	0,75#±0,18 -72

Примітка: # – відмінності достовірні (p<0,05) по відношенню до відповідного показника інтактних щурів.

реакції у відповідь на експериментальні моделі. На 70 добу експерименту в групі тварин, які отримували хондроїтин сульфат відзначено достовірне (p <0,05) зменшення розмірів суглобів на 19% у порівнянні з групою ЕОА+ЕГ. У групі ЕОА+ЕГ спостерігалось подальше наростання запальних явищ на 70 добу експерименту (**табл. 1**).

Як видно з **табл. 1**, введення хондроїтину сульфату впродовж 28 діб надає позитивний терапевтичний ефект за критерієм зменшення розміру колінних суглобів щурів на 19% порівняно з відповідним показником у групі на початку введення препарату.

**Дослідження порогу больової чутливості.** При оцінці порогу больової чутливості щурів на фоні експериментальних моделей методом електричного подразнення хвоста щура отримані наступні результати (**табл. 2**).

Як видно з **табл. 2**, ЕОА та ЕГ призводять до змін у реактивності на ноцицептивний вплив, що проявляється підвищенням больового порогу, а введення хондроїтину сульфату призводить до його відновлення порівняно з вихідним станом інтактних щурів.

**Дослідження спонтанної поведінкової активності.** Результати дослідження рухової та емоційної активності щурів на 42 та 70 добу експерименту представлені в **табл. 3** та **4** відповідно.

Як видно з **табл. 3**, на 42 добу дослідження спостерігалось пригнічення рухової, дослідницької та вегетативної активності щурів на фоні наростання патологічних змін під впливом ЕОА та ЕГ відносно групи інтактних щурів.

Як видно з **табл. 4**, призначення хондроїтину сульфату сприяє більш ефективному відновленню рухової, дослідницької та вегетативної активності щурів, що свідчить про позитивний вплив препарату на течію патологічного коморбідного стану.

**Біохімічні дослідження.** Результати біохімічних досліджень на 42 та 70 добу експерименту представлені в **табл. 5** та **6** відповідно.

Як видно з **табл. 5**, ЕОА та ЕГ призводить до значного підвищення рівня зазначених біохімічних маркерів внаслідок наростання патологічних змін у колінних суглобах щурів, які набувають максимуму на 70 добу експерименту (**табл. 6**).

Як видно з **табл. 6**, на фоні введення хондроїтину сульфату відмічається тенденція до зниження рівня біохімічних показників відносно інтактної групи щурів та групи ЕОА+ЕГ. Звертає на себе увагу зниження

рівня СТХ II, який відображає процес деструкції хрящової тканини, зокрема колагену II типу.

Таким чином, з огляду на отримані результати можна стверджувати, що експериментальні моделі ОА та гіпотиреозу сприяють руйнуванню хрящової тканини колінного суглобу щурів, що призводить до збільшення розмірів суглобів завдяки запальному процесу та пригніченню спонтанної поведінкової активності внаслідок болю під час рухів у суглобі та загального впливу функціональної недостатності щитоподібної залози. При дослідженні порогу больової чутливості спостерігається тенденція його підвищення на фоні експеримен-

**Таблиця 4 – Показники рухової та емоційної активності щурів на 70 добу експерименту**

Групи тварин (n=3)	Стат. показники	Квадрати (кількість)	Стька (кількість)	Нірки (кількість)	Болюси (кількість)	Грумінг (кількість)
Інтактні щури (ІЩ) (n=20)	M±m	25,75±4,21	6,62±1,18	8,5±1,43	0,87±0,28	1,25±0,28
Остеоартроз + гіпотиреоз (ЕОА+ЕГ) (n=30)	M±m % змін до ІЩ	12,12#±2,08 -53	1,75#±0,41 -73	2,25#±0,56 -73	1,5#±0,28 +72	0,62#±0,18 -50
Хондроїтин сульфат 35 мг/кг (n=30)	M±m % змін до контролю	28,5*±4,65 +135	9,12*±1,49 +421	9,62*±1,59 +327	1,37*±0,30 -8	2,25*±0,46 +262

**Примітка:** # – відмінності достовірні (p<0,05) по відношенню до відповідного показника інтактних щурів; \* – відмінності достовірні (p<0,05) по відношенню до відповідного показника групи ЕОА+ЕГ.

рів уражених суглобів, підвищення порогу больової чутливості, пригнічення показників рухової, дослідницької та вегетативної активності щурів та змін біохімічних показників сироватки крові на фоні запалення та дегенеративно-дистрофічного процесу.

2. Призначення хондроїтину сульфату сприяє позитивному впливу на протікання патологічних змін

**Таблиця 5 – Рівень біохімічних показників на 42 добу експерименту**

Групи тварин (n=3)	Стат. показники	Серомукоїди, од	Сіалові кислоти, ммоль/л	ГАГ, мг/г	Оксипролін, мкг/мл	Кальцій, ммоль/л	СТХ II, нг/мл
Інтактні щури (ІЩ)	M±m	0,12±0,01	1,54±0,02	0,83±0,02	1,01±0,04	2,55±0,25	0,04±0,12
Остеоартроз + гіпотиреоз (ЕОА+ЕГ) (n=40)	M±m % змін до ІЩ	0,56#±0,02 +366	4,85#±0,06 +215	1,14#±0,06 +37	4,06#±0,17 +302	3,29#±0,18 +29	51,45±12,79

**Примітка:** # – відмінності достовірні (p<0,05) по відношенню до відповідного показника інтактних щурів.

**Таблиця 6 – Рівень біохімічних показників на 70 добу експерименту**

Групи тварин (n=3)	Стат. показники	Серомукоїди, од	Сіалові кислоти, ммоль/л	ГАГ, мг/г	Оксипролін, мкг/мл	Кальцій, ммоль/л	СТХ II, нг/мл
Інтактні щури (ІЩ)	M±m	0,14±0,02	1,51±0,04	0,82±0,03	1,00±0,02	2,45±0,2	0,03±0,10
Остеоартроз + гіпотиреоз (ЕОА+ЕГ) (n=40)	M±m % змін до ІЩ	0,55#±0,02 +293	4,88#±0,05 +223	1,2#±0,05 +46	4,09#±0,16 +309	15,4#±0,37 +528	53,85±15,35
Хондроїтин сульфат 35 мг/кг (n=40)	M±m % змін до ЕОА+ЕГ	0,4±0,02 -27	3,45*±0,13 -29	0,94±0,05 -21	2,70*±0,03 -34	9,35*±0,25 -39	19,25±10,5 -64

**Примітка:** # – відмінності достовірні (p<0,05) по відношенню до відповідного показника інтактних щурів; \* – відмінності достовірні (p<0,05) по відношенню до відповідного показника групи ЕОА+ЕГ.

тальних патологій та відновлення на тлі призначення хондроїтину сульфату. Також спостерігається відновлення рухової, дослідницької та вегетативної активності щурів на тлі призначення хондроїтину сульфату. Показники біохімічних параметрів відображають загальну реакцію на запалення та дегенеративно-дистрофічний процес, що проявляється їх підвищенням та по мірі усунення патологічних явищ під впливом призначення хондроїтину сульфату спостерігається їх поступове відновлення до фізіологічних величин.

### Висновки

1. Експериментальний остеартроз та гіпотиреоз призводять до збільшення морфометричних розмі-

внаслідок коморбідного стану, що характеризується відновленням морфометричних розмірів уражених суглобів, показників рухової, дослідницької та вегетативної активності щурів та біохімічних показників і відновлення порогу больової чутливості.

3. Отримані результати обґрунтовують доцільність призначення хондроїтину сульфату при остеартрози на фоні гіпотиреозу та відображають роль препарату у лікуванні патологічних станів.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження будуть спрямовані на пошук раціональних комбінацій НПЗЗ та хондроїтину сульфату для симптоматичного лікування остеартрозу внаслідок гіпотиреозу.

### Література

1. Khimion LV, Klymas IV. Polimorbidnist pry revmatychnykh zakhvoriuvanniakh. Ukr. revmatol. zhurn. 2015;4(62):15-8. [in Ukrainian].
2. Oparin OA, Synelnyk VP. Problema komorbidnosti v klinichnii praktytsi likaria. Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia». 2015;4(52):325-30. [in Ukrainian].
3. Voloshyna LO, Smiian SI. Osteoartroz, poli- ta komorbidnist: vikovi, henderni, prohnostychni y likuvalno-profilaktychni aspekty: dani tryrichnoho prospektynoho doslidzhennia. Ukr. revmatol. zhurn. 2016;4(66):51-7. [in Ukrainian].
4. Voloshina LA. Rannya diagnostika gipotireozu, yak faktora progresuvannya osteoartrozu ta komorbidnih protsesiv, osoblyvosti fitokorektsiyi. Mezhdunarodnyy endokrinologicheskyy zhurnal. 2016;7(79):86-92. [in Ukrainian].
5. Nosyets DS. Vliyanye funktsionalnoi nedostatochnosti shchytovydnoi zhelezy na kostno-khriashchevuiu tkan. Morfolohiya. 2019;1(13):47-51. [in Russian].

- Nosivets DS. Farmakolohiia khondroprotektoriv (ohliad farmatsevtichnoho rynku Ukrainy). Visnyk problem biologii ta medytsyny. 2013;1(104):4:57-63. [in Ukrainian].
- Nosyvets DS. Vliyanye kombynatsyy NPVS na techenye osteoartroza pry sopusstvuiushchem hypotyreoze. Problemi endokrynoi patolohyy. 2019;2(68):40-5. [in Russian].
- Osteoartroz: klinichna nastanova [Internet]. Dostupno: mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/KN/AKN\_Osteo.pdf [in Ukrainian].
- Ter-Vartanian SKh. Diahnostyka ta likuvannya osteoartrozu na pervynnii lantsi. Zdorovia Ukrainy. 2018;1(56):27-9. [in Ukrainian].
- Nosivets DS. Mozhyvist sumisnoho vykorystannya L-tyroksynu, dyklofenaku natriyu ta khondroitynu sulfatu pry hipotyreozii. Visnyk problem biologii i medytsyny. 2019;2,1(150):172-6. [in Ukrainian].
- Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. Arthritis Rheum. 1997;40(9):1670-9.
- Argumedo GS, Sanz CR, Olguín HJ. Experimental models of developmental hypothyroidism. Horm Metab Res. 2012;44:79-85.
- Myronov AN, redactor. Rukovodstvo po provedeniyu dokllyncheskykh yssledovanyi lekarstvennykh sredstv. M.: Hryf y K; 2012. 944 s. [in Russian].

### **ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ХОНДРОІТИНУ СУЛЬФАТУ НА ПРОЯВИ ОСТЕОАРТРОЗУ ВНАСЛІДОК ГІПОТИРЕОЗУ Носивець Д. С.**

**Резюме.** В статті досліджений вплив хондроїтину сульфату на прояви остеоартрозу внаслідок гіпотиреозу. Експерименти проведені на 80 білих беспородних щурах обох статей, яким відтворений остеоартроз та гіпотиреоз. Після завершення формування експериментальних моделей проводилася морфометрична оцінка розмірів суглобів, вивчались зміни порогу больової чутливості та спонтанної поведінкової активності тварин, оцінка біохімічних параметрів. На підставі проведеного дослідження встановлено, що експериментальний остеоартроз та гіпотиреоз призводять до збільшення розмірів уражених суглобів, підвищення порогу больової чутливості, пригнічення показників рухової, дослідницької та вегетативної активності щурів та змін біохімічних показників на фоні дегенеративно-дистрофічного процесу. Призначення хондроїтину сульфату сприяє позитивному впливу на протікання патологічних змін, що характеризується відновленням розмірів уражених суглобів, порогу больової чутливості, показників спонтанної поведінкової активності щурів та біохімічних показників.

**Ключові слова:** остеоартроз, гіпотиреоз, морфометрія, відкрите поле, больовий поріг, біохімічні зміни.

### **ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА НА ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА В РЕЗУЛЬТАТЕ ГИПОТИРЕОЗА**

**Носивець Д. С.**

**Резюме.** В статье исследовано влияние хондроитина сульфата на проявления остеоартроза вследствие гипотиреоза. Эксперименты проведены на 80 белых беспородных крысах обоего пола, которым воспроизведен остеоартроз и гипотиреоз. После завершения формирования экспериментальных моделей проводилась морфометрическая оценка размеров суставов, изучались изменения порога болевой чувствительности и спонтанной поведенческой активности животных, оценка биохимических параметров. На основании проведенного исследования установлено, что экспериментальный остеоартроз и гипотиреоз приводят к увеличению размеров пораженных суставов, повышению порога болевой чувствительности, угнетению показателей двигательной, исследовательской и вегетативной активности крыс и изменению биохимических показателей на фоне дегенеративно-дистрофического процесса. Назначение хондроитина сульфата способствует положительному влиянию на протекание патологических изменений, характеризуется восстановлением размеров пораженных суставов, порога болевой чувствительности, показателей спонтанной поведенческой активности крыс и биохимических показателей.

**Ключевые слова:** остеоартроз, гипотиреоз, морфометрия, открытое поле, болевой порог, биохимические изменения.

### **STUDY OF THE IMPACT OF CHONDROITIN SULFATE ON OSTEOARTHRITIS MANIFESTATIONS AS A RESULT OF HYPOTHYROIDISM**

**Nosivets D. S.**

**Abstract.** The effect of chondroitin sulfate on the manifestation of osteoarthritis due to hypothyroidism in experimental modeling of comorbid pathology (osteoarthritis and hypothyroidism) in rats was investigated in this work. It is known that the problems of comorbid pathology cover more and more specialists of different specialties. Recently, issues of the influence of thyroid gland failure on the state of the musculoskeletal system are increasingly being considered. According to modern guidelines for the treatment of these pathological conditions, it is expedient to appoint a basic substitution therapy and drugs that are aimed at the treatment and prevention of osteoarthritis. Modern standards for the treatment of osteoarthritis (EULAR – European League Against Rheumatism, OARSI – Osteoarthritis Research Society International and ESCEO – The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) recommend the use of drugs with a symptom-modifying effect on bone and cartilage tissue, but the efficacy and safety of their administration against hypothyroidism is insufficient. The studies were performed on 80 white non-breeding rats of both sexes weighing 230-250 g. 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. The model was verified using microscopy of the histological preparations of the knee joints of the rats and changes of the corresponding biochemical markers of the blood serum. 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 completion of the formation of experimental models from 42 days, a morphometric (macroscopic) evaluation of the joint condition was performed, variations in the threshold of pain sensitivity in the test of the epidermis stimulation of the tail and changes in the spontaneous behavioural activity of the animals were studied in the "open field" test, an assessment of biochemical parameters. 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  $p \leq 0.05$ . Before the application of parametric criteria, a hypothesis was tested on a normal law of distribution of random variables.

Based on obtained results, experimental osteoarthritis and hypothyroidism have led to an increase in the morphometric size of the affected joints, an increase in the threshold of pain sensitivity, inhibition of motor, research and vegetative activity of rats and changes in biochemical parameters of blood serum against inflammation background and degenerative-dystrophic process. Appointment of chondroitin sulfate contributes positively to the pathological changes due to the comorbid state, characterized by the restoration of the morphometric dimensions of the affected joints, the parameters of motor, research and vegetative activity of rats and biochemical parameters and restoration of the threshold of pain sensitivity. The obtained results substantiate the expediency of the appointment of chondroitin sulfate in osteoarthritis against the background of hypothyroidism and reflect the role of the drug in the treatment of pathological conditions.

**Key words:** osteoarthritis, hypothyroidism, morphometry, open field, pain threshold, biochemical changes.

*Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.*

*Стаття надійшла 08.07.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-165-171

УДК 615.273.55:547.459.5:616.151.511: 615.015.21: 612.084

*Оклей Д. В., Штриголь С. Ю., Лар'яновська Ю. Б.*

### ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ЕФЕКТ СТРЕПТОКИНАЗИ ЗА РЕГІОНАРНОГО ТРОМБОЛІЗИСУ НА МОДЕЛІ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗУ Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

okley@ukr.net

**Вступ.** Вибір методу лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) у системі нижньої порожнистої вени – складна задача сучасної флебології. Існуючі методи ґрунтуються на відновленні кровоплину по глибоких венах та збереженні клапанного апарату [1,2]. Згідно з рекомендаціями Американської колегії торакальних хірургів тромболітична терапія є методом альтернативного лікування гострого тромбозу в системі нижньої порожнистої вени [3]. Системний тромболізис при поширеному оклюзивному тромбозі глибоких вен малоефективний через недостатню площу контакту препарату з тромботичними масами в умовах порушеної регіонарної гемодинаміки. Дедалі частіше замість системного введення тромболітиків застосовують регіонарний тромболізис [4].

Незадовільні результати лікування хворих із ТГВ пов'язано з відсутністю загально визнаного підходу до корекції гемостазіологічних порушень. Тривають пошуки засобів, які протидіють розладам гемостазу. Одним із напрямків вдосконалення лікування ТГВ, на нашу думку, могли б стати препарати глюкозаміну, які мають численні, але недостатньо вивчені позитивні ефекти щодо системи гемостазу [5].

**Мета дослідження** – визначити вплив глюкозаміну гідрохлориду (Г г/х) на гемостазіологічні порушення і стан судинної стінки при регіонарному тромболізисі стрептокіназою у гострій фазі експериментального венозного тромбозу.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження виконано на базі ЦНДЛ НФаУ в стандартних умовах операційного блоку віварію. Керувалися правилами та вимогами біоетики, які регламентують роботу з експериментальними тваринами, а також стандартами American Heart Association's «Guidelines for the Use of Animal in Research» і Guide for the care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Revised, 1996) [6].

Використано 32 рандомбредних щури-самці масою 320-350 г, які склали чотири групи (А, В, С і D) по 8 особин у кожній. Всі маніпуляції виконували на наркотизованих (тіопентал-натрій, 40 мг/кг внутрішньоочеревинно) тваринах. Групу А склали 8 псевдооперованих щурів, яким проводили розтин очеревини та виділення задньої порожнистої вени, але не моделювали тромбоз. Ця група була потрібна для нівелювання впливу наркозу та маніпуляцій на тромбоутворення. У групах В, С і D моделювали ТГВ шляхом накладання лігатури (синтетична нитка 4-0) на поліетиленовому провіднику з площею перерізу 1 кв. мм на ділянці задньої порожнистої вени довжиною 1-1,5 см нижче ниркових вен, що значно звужувало просвіт судини (**рис. 1**).

Після накладання лігатури провідник видаляли для запобігання зупинки кровообігу. При цьому швидко формувалася венозний тромб, місце утворення і прикріплення якого чітко проглядалось. Через 10 хв. лігатуру розв'язували, рану пошарово ушивали.