

DOI: 10.26693/jmbs05.02.077

УДК 615.017

Носівець Д. С.

## ОЦІНКА ВПЛИВУ ХОНДРОЇТИНУ СУЛЬФАТУ НА МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ КОЛІННОГО СУГЛОБУ, БОЛЬОВИЙ ПОРІГ ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОСТЕОАРТРОЗІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

dsnosivets@ukr.net

На сьогоднішній день увагу дослідників привертають питання пов'язані з вивченням ефективності застосування хондроїтину сульфату при остеоартрозі та різноманітних коморбідних станах. Проте, на сьогоднішній день продовжується дискусія стосовно доцільності призначення хондроїтину сульфату при остеоартрозі, його ефективності в залежності від стадії захворювання та дози препарату, впливу на запальний процес та стан кісткової і хрящової тканини внаслідок дегенеративно-дистрофічного процесу.

*Мета* – оцінити вплив хондроїтину сульфату на морфометричні розміри колінного суглобу, больовий поріг та біохімічні показники у щурів при експериментальному остеоартрозі.

Дослідження проведенні на 90 білих нелінійних щурах обох статей, вагою 200-250 г., які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Експериментальний остеоартроз 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. В дослідженні проводилася морфометрична (макроскопічна) оцінка стану суглобів, вивчалися зміни порогу больової чутливості в тесті електрошкірного подразнення хвоста та оцінка біохімічних параметрів. Збір біологічного матеріалу (кров) виконували на 28 та 56 добу експерименту. На 56 добу експерименту всі тварини після забору біологічного матеріалу виводилися з дослідження шляхом декапітації під загальним знеболенням.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що призначення хондроїтину сульфату сприяє позитивному впливу на протікання експериментального остеоартрозу у щурів, що характеризується зменшенням розмірів уражених суглобів, відновленням порогу больової чутливості та нормалізацією рівня біохімічних маркерів у сироватці крові, а отримані результати обґрунтовують доцільність призначення хондроїтину сульфату при остеоарт-

розі та відображають роль препарату у лікуванні патологічного стану.

**Ключові слова:** хондроїтину сульфат, експериментальний остеоартроз, біохімічні зміни, больовий поріг, морфометрія суглобів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** 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», № держ. реєстрації 0118U006631.

**Вступ.** На сьогоднішній день увагу дослідників привертають питання пов'язані з вивченням ефективності застосування хондроїтину сульфату (ХС) при остеоартрозі (ОА) та різноманітних коморбідних станах [1-3]. Як відомо, ОА – найчастіше захворювання суглобів, яким страждають не менше 20% населення Землі. В основі ОА лежить ураження всіх компонентів суглоба, в першу чергу хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули і навколосуглобових м'язів [4].

Згідно сучасних підходів до фармакотерапії ОА лікарські препарати розділяються на 3 групи: 1) симптоммодифікуючі препарати швидкої дії (неопіоїдні анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), опіоїдні анальгетики, глюкокортикостероїди для внутрішньосуглобового введення, трансдермальні форми ліків); 2) симптом-модифікуючі препарати уповільненої дії або SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) (хондроїтин, глюкозамін, піаскледін, препарати гіалуронової кислоти); 3) структурно-модифікуючі препарати (хондроїтину сульфат, піаскледін, стронцію ранелат, діацереїн) [5-7].

У клінічних дослідженнях, в яких вивчалися фармакологічні ефекти ХС, глюкозаміну та НПЗП, зазначалося, що модифікуючі препарати так само ефективні, як диклофенак та ібупрофен в терапевтичних дозах, і більш ефективні, ніж плацебо щодо

зменшення болю і збільшення рухливості суглобів у хворих на ОА [8-12]. Було відзначено, що важливою перевагою модифікуючих препаратів є хороша переносимість і мінімальні побічні ефекти при прийомі – близько 1-3% випадків, тоді як при прийомі НПЗП ускладнення можуть бути серйознішими (шлунково-кишкові кровотечі, виразки, перфорації, інфаркти, інсульти, нефро- та гепатотоксичність) і зустрічаються у 30-40% осіб [13-17].

Проте, на сьогоднішній день продовжується дискусія стосовно доцільності призначення ХС при ОА, його ефективності в залежності від стадії захворювання та дози препарату, впливу на запальний процес та стан кісткової і хрящової тканини внаслідок дегенеративно-дистрофічного процесу [18-22].

**Мета роботи** – оцінити вплив хондроїтину сульфату на морфометричні розміри колінного суглобу, больовий поріг та біохімічні показники у щурів при експериментальному остеоартрозі.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проведені на 90 білих нелінійних щурах обох статей, 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 [4, 23].

Після розвитку ЕОА на 28 добу експерименту тварини були розподілені на 3 дослідних групи: I група – інтактні щури (n=10); II група – щури з ЕОА без лікування (n=40), III група – щури з ЕОА, яким внутрішньом'язово вводили ХС (n=40).

У дослідженні використаний ХС виробництва ТОВ фірма «Новофарм-Біосинтез» (Україна) розчин для внутрішньом'язових ін'єкцій 100 мг/мл по 2 мл (200 мг) в ампулах. Згідно з інструкцією для медичного застосування ХС призначається хворим на ОА внутрішньом'язово по 2мл на добу, тому введення ХС здійснювали з 28 доби експерименту на фоні наростання патологічних змін у колінних суглобах щурів впродовж наступних 28 діб внутрішньом'язово у дозі 350 мг/кг. Розрахунок дози був заснований на розрахунку коефіцієнту перерахунку доз (мг/кг) з тварин на людину згідно з настанов по доклінічному вивченню лікарських засобів [24-27].

У дослідженні проводилася морфометрична (макроскопічна) оцінка стану суглобів, вивчались зміни порогу больової чутливості в тесті електрошкірного подразнення хвоста та оцінка біохімічних параметрів [24-28].

Морфометрична (макроскопічна) оцінка проводилася за розміром колінного суглобу щура за допомогою інженерного мікрометра у вихідному стані (BC) та на 28 і 56 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 [24, 27].

Для оцінки порогу больової чутливості тварин на фоні ЕОА був використаний метод електричного подразнення хвоста щура, при виконанні якого ставили голчасті електроди (діаметром 0,5 мм) з фіксованою міжелектродною відстанню (10 мм) вводили 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.

Збір біологічного матеріалу (кров) виконували на 28 та 56 добу експерименту [28]. Методом імуноферментного аналізу (ІФА) *in vitro* за допомогою тест-систем виробництва Elabscience Biotechnology Inc. (США) та Cobas, Roche Diagnostics (Німеччина) згідно з методикою виробника, яка була описана в технічній документації, досліджували рівень С-реактивного протеїну (СРП) та С-кінцевого тепептиду колагену II типу (СТХ II) [29]. Серомукоїди визначали імунотурбодиметричним способом за допомогою набору реактивів ТОО НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна) відповідно до інструкції виробника. Для визначення рівня сіалових кислот використовували колориметричний метод Гесса. Визначення сумарного рівня глікозаміногліканів (ГАГ) в сироватці крові проводили з використанням трихлороцтової кислоти та карбазольної реакції.

На 56 добу експерименту всі тварини після забору біологічного матеріалу виводилися з дослідження шляхом декапітації під загальним знеболенням [24, 27, 30].

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 проводилися 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  $p \leq 0,05$ . Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [31].

**Результати дослідження. Морфометрична (макроскопічна) оцінка.** На першому етапі дослідження були виміряні розміри суглобів (BC) і введена моноіодоцусна кислота. Як видно з табл. 1, на 28 добу з моменту моделювання ЕОА відзначалося виражене збільшення розмірів уражених суглобів, що свідчило про розвиток запальної реакції у відповідь на експериментальну модель. На 56 добу експерименту в групі тварин, які отримували ХС відзначено зменшення розмірів суглобів на 20% у порівнянні з групою ЕОА. У групі ЕОА спостерігалось подальше наростання запальних явищ на 56 добу експерименту (табл. 1).

**Таблиця 1** – Середні значення розмірів суглобів щурів при експериментальному остеоартрозі на етапах дослідження

| Групи тварин (n=3)                      | Стат. показники    | Розміри уражених суглобів щурів дослідних груп, мм |                           |                           |
|---|--------------------|--|---------------------------|---------------------------|
|   |                    | Вихідний стан (BC)                                 | 28 доба експерименту      | 56 доба експерименту      |
| I група - інтактні щури (ІЩ) (n=10)     | M±m                | 24,27±<br>±0,78                                    | 23,92±<br>±1,04           | 24,16±<br>±1,15           |
| II група - ЕОА (без «лікування») (n=40) | M±m<br>% до<br>BC  | 23,75±<br>±1,30                                    | 33,66±<br>±0,54#<br>+41,7 | 35,7±<br>±1,12#<br>+50,3  |
| III група – ЕОА + ХС (n=40)             | M±m<br>% до<br>ЕОА | 23,89±<br>±1,41                                    | 33,53±<br>±1,16#<br>+40,2 | 26,57±<br>±1,78<br>-20,75 |

**Примітка:** # - відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) по відношенню до I групи інтактних щурів (ІЩ).

Як видно з табл. 1, введення ХС впродовж 28 діб надає позитивний терапевтичний ефект за критерієм зменшення розміру колінних суглобів щурів на 20,75% порівняно з розмірами колінних суглобів у щурів II групи (ЕОА без «лікування»).

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

Як видно з табл. 2, ЕОА призводить до змін у реагуванні на ноцицептивний вплив, що проявляється підвищенням больового порогу, а введення ХС призводить до його відновлення порівняно з вихідним станом (BC) інтактних щурів (ІЩ).

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

| Групи тварин (n=3)                      | Стат. показники | Час до відсмикування хвоста, сек |                      |                      |
|---|-----------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|
|   |                 | Вихідний стан (BC)               | 28 доба експерименту | 56 доба експерименту |
| I група - інтактні щури (ІЩ) (n=10)     | M±m             | 2,56±<br>±0,25                   | 2,3±<br>±0,19        | 2,36±<br>±0,19       |
| II група - ЕОА (без «лікування») (n=40) | M±m             | 2,47±<br>±0,23                   | 1,73±<br>±0,22#      | 1,78±<br>±0,11#      |
| III група – ЕОА + ХС (n=40)             | M±m             | 2,57±<br>±0,27                   | 1,77±<br>±0,21       | 2,40±<br>±0,61#      |

**Примітка:** # - відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) по відношенню до I групи інтактних щурів (ІЩ).

**Біохімічні дослідження.** Результати біохімічних досліджень на 28 та 56 добу експерименту представлені в табл. 3 та 4 відповідно.

Як видно з табл. 3, ЕОА призводить до значного підвищення рівня зазначених біохімічних маркерів внаслідок наростання патологічних змін у колінних суглобах щурів, які набувають максимуму на 56 добу експерименту (табл. 3).

Як видно з табл. 4, на фоні введення ХС відмічається тенденція до зниження рівня біохімічних показників відносно інтактної групи щурів та групи ЕОА без «лікування». Звертає на себе увагу зниження рівня СТХ II, який відображає процес деструкції хрящової тканини, зокрема колагену II типу.

**Обговорення отриманих результатів.** З огляду на отримані результати можна стверджувати, що експериментальна модель ОА за допомогою моноіодоцусної кислоти сприяє руйнуванню хрящової тканини колінного суглобу щурів, що призводить до розвитку запального процесу [4]. В підтвердження цього факту свідчить збільшення розмірів колінних суглобів щурів II групи (ОАЕ «без лікування»), які збільшуються на 41,7% відносно вихідного стану (BC) на 28 добу експерименту та набувають найбільшого розміру на 56 добу експерименту зі збільшенням на 50,3% відносно BC. Також встановлено, що ЕОА за допомогою моноіодоцусної кислоти призводить до змін порогу больової чутливості про що свідчить показник часу відсмикування хвоста щура у II групі (ОАЕ «без лікування») на 28 та 56 добу експерименту - 1,73 та 1,78 сек відповідно. Зміни біохімічних параметрів на 28 добу експерименту також підтверджують наростання запальних явищ та руйнування хрящової тканини колінних суглобів щурів (табл. 3) [32].

Звертає увагу підвищення рівня СРП у II групі (ОАЕ «без лікування») до 0,38 мг/мл на 28 добу експерименту та подальше зниження показника до 0,29 мг/мл на 56 добу експерименту. Подібні зміни

**Таблиця 3** – Рівень біохімічних показників в сироватці крові щурів на 28 добу експерименту

| Групи тварин (n=3)                        | Стат. показники | Серомукоїди, од | Сіалові кислоти, ммоль/л | ГАГ, мг/мл | СРП, мг/мл   | СТХ II, нг/мл |
|---|-----------------|-----------------|--------------------------|------------|--------------|---------------|
| I група - інтактні щури (ІЩ) (n = 10)     | M±m             | 0,12±0,01       | 1,54±0,02                | 0,83±0,02  | 0,002±0,0002 | 0,04±0,12     |
| II група - ЕОА (без «лікування») (n = 40) | M±m             | 0,56±0,02#      | 4,69±0,25#               | 1,13±0,09# | 0,38±0,013   | 295,0±1,26    |
| III група – ЕОА + ХС (n=40)               | M±m             | 0,56±0,01#      | 4,9±0,16#                | 1,12±0,07  | 0,37±0,011   | 295,1±1,13    |

**Примітка:** # - відмінності достовірні (p<0,05) по відношенню до I групи інтактних щурів (ІЩ).

**Таблиця 4** – Рівень біохімічних показників в сироватці крові щурів на 56 добу експерименту

| Групи тварин (n=3)                      | Стат. показники | Серомукоїди, од | Сіалові кислоти, ммоль/л | ГАГ, мг/мл | СРП, мг/мл   | СТХ II, нг/мл |
|---|-----------------|-----------------|--------------------------|------------|--------------|---------------|
| I група – інтактні щури (ІЩ) (n=10)     | M±m             | 0,14±0,02       | 1,51±0,04                | 0,82±0,03  | 0,001±0,0002 | 0,03±0,10     |
| II група – ЕОА (без «лікування») (n=40) | M±m             | 0,65±0,04#      | 5,18±0,47#               | 1,32±0,08# | 0,29±0,007   | 303,96±3,78   |
| III група – ЕОА + ХС (n=40)             | M±m             | 0,42±0,02#      | 3,31±0,09#               | 0,92±0,06# | 0,21±0,016   | 225,86±1,55   |

**Примітка:** # - відмінності достовірні (p<0,05) по відношенню до I групи інтактних щурів (ІЩ).

пов'язані зі специфікою визначення цього гострофазового протеїну, який має найбільші зміни впродовж декількох діб з моменту виникнення запального процесу, потім відмічається тенденція до його зниження [28, 33]. Проте про активність патологічного процесу у II групі (ОАЕ «без лікування») свідчить рівень маркеру СТХ II [34].

При оцінці впливу ХС на морфометричні розміри колінного суглобу, больовий поріг та біохімічні показники у щурів при експериментальному остеоартрозі встановлений позитивний вплив препарату на зазначені параметри. Так, на 56 добу експерименту у III групі (ОАЕ+ХС) визначено зменшення розмірів колінних суглобів щурів (**табл. 1**), відновлення порогу больової чутливості (**табл. 2**) та зменшення рівнів біохімічних показників (**табл. 4**) [35, 36]. Про достовірне зниження активності дегенеративно-дистрофічного процесу на фоні призначення ХС, на наш погляд, свідчить зниження рівня маркеру СТХ II на 56 добу експерименту до 225,86 нг/мл [34].

## Висновки

1. Призначення хондроїтину сульфату сприяє позитивному впливу на протікання експериментального остеоартрозу у щурів, що характеризується зменшенням розмірів уражених суглобів, відновленням порогу больової чутливості та нормалізацією рівня біохімічних маркерів у сироватці крові.
2. Отримані результати обґрунтовують доцільність призначення хондроїтину сульфату при остеоартрозі та відображають роль препарату у лікуванні патологічного стану.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується дослідження впливу хондроїтину сульфату при експериментальних еквівалентах остеоартрозу та гіпотиреозу з визначенням переваг та недоліків його використання при комборбідній патології. Отримані результати будуть використані для порівняльної характеристики у подальших дослідженнях.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікт інтересів не заявлений.

## References

1. Khimion LV, Klymas IV. Polimorbidnist pry revmatychnykh zakhvoriuvanniakh. *Ukr revmatol zhurn.* 2015, 4(62): 15-8. [Ukrainian]
2. Panikar VI, Pavlova IA, Zhernakova NI, Shcherban EA. Osteoartroz i osteoporoz kak komponenty polimorbidnoy geriatricheskoy patologii [Osteoarthritis and osteoporosis as components of polymorbid geriatric pathology]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018; 4. [Russian]
3. Voloshina LO, Voloshin OI, Pashkovska NV. Osoblivosti kompleksnogo likuvannya khvorikh na osteoartroz na tli subklishichnogo gipotireozu [Features of complex treatment of patients with osteoarthritis on the background of subclinical hypothyroidism]. *Mat nauk-prakt konf «Aktualni pitannya zberezheniya zdorov'ya lyudini».* Uzhgorod, 2014. 2014: 48-51. [Ukrainian]
4. Nosivets DS. Eksperimentalnyie modeli patologii hryashevoy tkani [Experimental models of cartilage pathology]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal.* 2019; 4(115): 554-60. [Russian]
5. Beketova TV. Review of the European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines considered in 2018. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2019; 13(2): 22-4. [Russian] doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-22-24

6. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, Greibrokk E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(1): 16-24. PMID: 30154087. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826
7. Nosivets DS. Farmakolohiia khondroprotektoriv (ohliad farmatsevtichnoho rynku Ukrainy) [Pharmacology of chondroprotectors (review of the pharmaceutical market of Ukraine)]. *Visnyk problem biolohii ta medytsyny*. 2013; 1(104): 57-63. [Ukrainian]
8. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000; 27(1): 205-11. PMID: 10648040
9. Petersen SG, Saxne T, Heinegard D, Hansen M, Holm L, Koskinen S, et al. Glucosamine but not ibuprofen alters cartilage turnover in osteoarthritis patients in response to physical training. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010; 18(1): 34-40. PMID: 19679221. DOI: 10.1016/j.joca.2009.07.004
10. Mazières B, Hucher M, Zaïm M, Garnero P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(5): 639-45. PMID: 17204566. PMCID: PMC1954603. doi: 10.1136/ard.2006.059899
11. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(2): 524-33. PMID: 19180484. doi: 10.1002/art.24255
12. Wandel S. Effects of glucosamine, chondroitine, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: 46-75. PMID: 20847017. PMCID: PMC2941572. doi: 10.1136/bmj.c4675
13. Kuryata AV. Vybor nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov: v tsentre vnimaniya – balans bezopasnosti [The choice of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the balance of safety is in the spotlight]. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2016; 4: 21. [Russian]
14. Kuryata AV, Grechanik MM. Problema lecheniya sustavnoy boli: fokus na bezopasnost [The problem of treating joint pain: a focus on safety]. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2014; 5: 43-4. [Russian]
15. Kuryata AV, Grechanik MM, Karavanskaya IL. Problema kardiovaskulyarnoy bezopasnosti primeneniya NPVP [The problem of cardiovascular safety of NSAIDs]. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2012; 11: 6. [Russian]
16. Conaghan PG, Arden N, Avouac B. Safety of paracetamol: what does the literature say? *Drugs Aging*. 2019; 36(1): 7-14. PMID: 31073920. PMCID: PMC6509082. DOI: 10.1007/s40266-019-00658-9
17. Mamchur VY, Opryshko V I, Nosivets DS. Farmnahliad likarskykh zasobiv, shcho vykorystovuiutsia pry patolohii oporno-rukhoveroho aparatu [Pharmacovigilance of drugs used in pathology of the musculoskeletal system]. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013; 21: 219-21. [Ukrainian]
18. Henrotin Y, Mathy M, Sanchez C, Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2010; 2(6): 335-48. PMID: 22870459. PMCID: PMC3383492. doi: 10.1177/1759720X10383076
19. Bian L, Kaplun M, Williams DY, Xu D, Ateshian GA, Hung CT. Influence of chondroitin sulfate on the biochemical, mechanical and frictional properties of cartilage explants in longterm culture. *J Biomechanics*. 2009; 42: 286-90. PMID: 19117573. PMCID: PMC2819724. doi: 10.1016/j.jbiomech.2008.10.032
20. Imada K, Oka H, Kawasaki D, Miura N, Sato T, Ito A. Anti-arthritis action mechanisms of natural chondroitin sulfate in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Biol Pharm Bull*. 2010; 33: 410-14. PMID: 20190401. doi: 10.1248/bpb.33.410
21. Katta J, Jin Z, Ingham E, Fisher J. Chondroitin sulphate: an effective joint lubricant? *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; 17: 1001-8. PMID: 19289235. doi: 10.1016/j.joca.2009.02.010
22. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18(4): 476-99. PMID: 20170770. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013
23. 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. PMID: 9324022. doi: 10.1002/art.1780400917
24. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Preclinical Drug Research Guide]. Pod red Mironova AN. Ch 1. M; 2012. 944 p. [Russian]
25. Fedulova LF, Arashanova EB, Vasilevskaya ER. *Rukovodstvo po rabote s laboratornymi zhivotnyimi dlya sotrudnikov, zanyatykh provedeniem doklinicheskikh ispytaniy* [Laboratory Animal Handbook for Preclinical Trials]. M; 2015. 40 p. [Russian]
26. *Rukovodstvo po laboratornym zhivotnyim i alternativnym modelyam v biomeditsinskih tekhnologiyah* [Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical technology]. Pod redaktsiyey: Karkischenko NN, Gracheva SV. M; 2010. 344 p. [Russian]
27. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv (metodychni rekomendatsii)* [Preclinical drug studies (guidelines)]. Za red Stefanova OV. K: "Avitsena"; 2002. 527 p. [Ukrainian]

28. Kishkun AA. *Immunologicheskie i serologicheskie issledovaniya v klinicheskoy praktike* [Immunological and serological studies in clinical practice]. M; 2006. 536 p. [Russian]
29. Mobasher A, Bay-Jensen A-C, Spil WE, Larkin J, Levesque MC. Osteoarthritis year in review 2016: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017; 25: 199-208. PMID: 28099838. doi: 10.1016/j.joca.2016.12.016
30. Poloz AI, Finogenov AYU. *Metodicheskie ukazaniya po gumannoy evtanazii zhyvotnyih* [Guidelines for the humane euthanasia of animals]. Minsk; 2008. 45 p. [Russian]
31. Kostiuk VO. *Prykladna statystyka: navch posibnyk* [Applied statistics: teach. manual]. Kh: KhNUMH im OM Beketova; 2015. 191 p. [Ukrainian]
32. Mohan G, Perilli E, Kuliwaba JS, Humphries JM, Parkinson IH, Fazzalari NL. Application of in vivo micro-computed tomography in the temporal characterisation of subchondral bone architecture in a rat model of low-dose monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2011; 13: R210. PMID: 22185204. PMCID: PMC3334663. doi: 10.1186/ar3543
33. Pappa E, Papadopoulos S, Korou L-M, Perrea DN, Pneumaticos S, Nikolaou VS. The role of intra-articular administration of Fetuin-A in post-traumatic knee osteoarthritis: an experimental study in a rat model. *J Exp Orthop*. 2019; 6: 25. PMID: 31297620. PMCID: PMC6624223. doi: 10.1186/s40634-019-0201-9
34. Nosivets DS. Vplyv nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv na riven markeru CTX II za umov eksperymentalnoho hypotyreozy ta osteoartrozu [Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on CTX II marker level under experimental hypothyroidism and osteoarthritis]. *Ukr zhurn medytsyny, biolohii ta sportu*. 2019;6(22): 67-73. doi: 10.26693/jmbs04.06.067
35. Bauerova K, Ponist S, Kuncirova V, Mihalova D, Paulovicova E, Volpi N. Chondroitin sulfate effect on induced arthritis in rats. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011; 19: 1373-9. PMID: 21884808. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.006
36. Jawed H, Anjum S, Awan SI, Simjee SU. Anti-arthritis effect of GN1, a novel synthetic analog of glucosamine, in the collagen-induced arthritis model in rats. *Inflamm Res*. 2011; 60(12): 1113-20. PMID: 21874354. doi: 10.1007/s00011-011-0375-9

УДК 615.017

#### ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КОЛЕННОГО СУСТАВА, БОЛЕВОЙ ПОРОГ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОАРТРОЗЕ

**Носивец Д. С.**

**Резюме.** На сегодняшний день внимание исследователей привлекают вопросы, связанные с изучением эффективности применения хондроитина сульфата при остеоартрозе и различных коморбидных состояниях. Однако, на сегодняшний день продолжается дискуссия о целесообразности назначения хондроитина сульфата при остеоартрозе, его эффективности в зависимости от стадии заболевания и дозы препарата, влияния на воспалительный процесс и состояние костной и хрящевой ткани вследствие дегенеративно-дистрофического процесса.

**Цель** – оценить влияние хондроитина сульфата на морфометрические размеры коленного сустава, болевой порог и биохимические показатели у крыс при экспериментальном остеоартрозе.

Исследование проведено на 90 белых нелинейных крысах обоего пола, весом 200-250 г., которые содержались в стандартных условиях вивария ГУ «ДМА МЗ Украины». Экспериментальный остеоартроз воспроизводили путем однократного внутрисуставного введения 0,1 мл раствора моноидуксусной кислоты в коленный сустав, который готовили из расчета 3 мг реактива на 50 мкл стерильного физиологического раствора. В исследовании проводилась морфометрическая (макроскопическая) оценка состояния суставов, изучались изменения порога болевой чувствительности в тесте электрокожного раздражения хвоста и оценка биохимических параметров. Сбор биологического материала (кровь) выполняли на 28 и 56 сутки эксперимента. На 56 сутки эксперимента все животные после забора биологического материала выводились из исследования путем декапитации под общим обезболиванием.

В результате проведенного исследования установлено, что назначение хондроитина сульфата способствует положительному влиянию на протекание экспериментального остеоартроза у крыс, что характеризуется уменьшением размеров пораженных суставов, восстановлением порога болевой чувствительности и нормализацией уровня биохимических маркеров в сыворотке крови, а полученные результаты обосновывают целесообразность назначения хондроитина сульфата при остеоартрозе и отражают роль препарата в лечении патологического состояния.

**Ключевые слова:** хондроитин сульфат, экспериментальный остеоартроз, биохимические изменения, болевой порог, морфометрия суставов.

UDC 615.017

**Evaluation of the Influence of Chondroitin Sulfate on Morphometric Parameters of the Knee Joint, Pain Threshold and Biochemical Indices in Rats at Experimental Osteoarthritis**

**Nosivets D. S.**

**Abstract.** To date, the attention of researchers has attracted questions related to the study of the effectiveness of the use of chondroitin sulfate in osteoarthritis and various comorbid conditions. However, today the discussion continues about the advisability of prescribing chondroitin sulfate for osteoarthritis, its effectiveness depending on the stage of the disease and the dose of the drug, the effect on the inflammatory process and the state of bone and cartilage due to degenerative-dystrophic process.

*The purpose of the study* was to evaluate the effect of chondroitin sulfate on the morphometric dimensions of the knee joint, pain threshold and biochemical parameters in rats during experimental osteoarthritis.

*Material and methods.* The study was conducted on 90 white non-linear rats of both sexes, weighing 200-250 g, which were kept under standard conditions of the vivarium of the State Institution "DMA Ministry of Health of Ukraine". Experimental osteoarthritis was reproduced by a single intraarticular injection of 0.1 ml of a solution of monoiodoacetic acid into the knee joint, which was prepared at the rate of 3 mg of reagent per 50  $\mu$ l of sterile saline. After the development of experimental osteoarthritis on the 28th day of the experiment, the animals were divided into 3 groups: group I - intact rats (n = 10); group II — rats with "without treatment" osteoarthritis (n = 40), group III — rats with osteoarthritis who were intramuscularly injected with chondroitin sulfate (n = 40).

*Results and discussion.* The study conducted a morphometric (macroscopic) assessment of the condition of the joints, studied changes in the threshold of pain sensitivity in the test of electrodermal tail irritation and the assessment of biochemical parameters. The collection of biological material (blood) was performed on days 28 and 56 of the experiment. On the 56th day of the experiment, all animals after the collection of biological material were removed from the study by decapitation under general anesthesia. Statistical data processing was performed using the STATISTICA 6.1 software package (StatSoftInc., Serial number AGAR909E415822FA).

*Conclusion.* As a result of the study, it was found that the administration of chondroitin sulfate contributes to a positive effect on the course of experimental osteoarthritis in rats, which is characterized by a decrease in the size of the affected joints, restoration of the pain threshold and normalization of the level of biochemical markers in blood serum, and the obtained results substantiate the advisability of prescribing chondroitin sulfate in osteoarthritis and reflect the role of the drug in the treatment of a pathological condition.

**Keywords:** chondroitin sulfate, experimental osteoarthritis, biochemical changes, pain threshold, joint morphometry.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 05.11.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування