

DOI: 10.26693/jmbs05.03.129

УДК 615.017

Носівець Д. С.

ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИН, ЯК МАРКЕР ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ТА ПАРАЦЕТАМОЛУ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ ТА ОСТЕОАРТРОЗІ

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

dsnosivets@ukr.net

Останнім часом проблемам коморбідної патології приділяється все більше уваги, зокрема вивчаються питання розвитку та ефективного лікування супутньої патології при гіпофункції щитоподібної залози, проте питання впливу та взаємодії нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу при лікуванні остеоартрозу на тлі гіпотиреозу досліджено недостатньо.

Мета – дослідити фармакологічну активність нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу за рівнем фактору некрозу пухлин у сироватці крові щурів при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу.

Експериментальний остеоартроз відтворювали шляхом однократного внутрішньосуглобового введення 0,1 мл розчину монойодоцтової кислоти у колінний суглоб, який готували з розрахунку 3 мг реактиву на 50 мкл стерильного фізіологічного розчину. Експериментальний гіпотиреоз 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 впродовж 6 тижнів. Введення препаратів здійснювали щоденно з 42 доби експерименту на фоні наростання патологічних змін впродовж 5 діб. Для отримання однорідної суспензії для внутрішньошлункового введення таблетованих форм використовували розчин Твіну-80 (Полісорбат 80, Україна).

Кількісний рівень фактору некрозу пухлин сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА *in vitro* двічі (на 42 та 47 добу експерименту) з використанням імуноферментної тест-системи MBS (США) згідно з методикою виробника.

Автором встановлено, що визначення рівня фактору некрозу пухлин дозволяє оцінити активність запального процесу на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу. Отримані дані вмісту фактору некрозу пухлин у

сироватці крові щурів відображають ступінь впливу нестероїдних протизапальних засобів 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.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, фармакологічна активність, фактор некрозу пухлин, остеоартроз, гіпотиреоз.

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. Останнім часом проблемам коморбідної патології приділяється все більше уваги, зокрема вивчаються питання розвитку та ефективного лікування супутньої патології при гіпофункції щитоподібної залози. Відомо, що гіпотиреоз призводить до метаболічних порушень, які негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини, зумовлюючи розвиток остеоартрозу (ОА) [1, 2].

Одними з проявів ОА вважається патологічна зміна з боку хрящової тканини та синовіальної оболонки, яка реагує на захворювання запальною реакцією. 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 протікання ОА, особливо на тлі функціональної недостатності щитоподібної залози [3, 4].

Особливість лікування ОА при супутньому гіпотиреозі є в призначенні базової замісної гормональної терапії та НПЗЗ, проте питання впливу

НПЗЗ на кісткову та хрящову тканину та взаємодія даних препаратів при коморбідній патології на наш погляд досліджені недостатньо [5-7].

Вочевидь, на сьогоднішній день існує очевидна необхідність в визначенні факторів, які могли б передбачити ефективність лікування остеоартрозу (ОА), насамперед при коморбідних станах.

Мета роботи – дослідити фармакологічну активність НПЗЗ та парацетамолу за рівнем фактору некрозу пухлин у сироватці крові щурів при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено на 80 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». При проведенні дослідження регламент затверджений етичною комісією ДЗ «ДМА МОЗ України» (протокол № 1 від 18.01.2015 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 [8, 9]. 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 впродовж 6 тижнів [10].

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 - целекок-

сіб (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.

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 фактору некрозу пухлин (ФНП) (TNF-α) сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі (на 42 та 47 добу експерименту) з використанням імуноферментної тест-системи Rat Tumor necrosis factor α (TNF-α) ELISA Kit MBS (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. На 47 добу експерименту всі тварини після забору біологічного матеріалу виводилися з дослідження шляхом декапітації [11, 12].

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 [13].

Результати дослідження. При аналізі отриманих результатів встановлено, що зміни рівня ФНП 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 ФНП, 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 цитокіну, що відображено показниками II експериментальної групи, проте більш

Таблиця – Показники рівня фактору некрозу пухлин (ФНП) сироватки крові у щурів на фоні введення НПЗЗ та парацетамолу за умов остеоартрозу та гіпотиреозу ($M \pm m$)

Група, препарат та його доза	Рівень ФНП на 42 добу, пг/мл	Рівень ФНП на 47 добу, пг/мл
Інтактні щури (n=10)	6,0±1,49	6,3±1,25
I група ЕГ+ЕОА (без «лікування») (n=5)	150,6±3,58*	177,4±4,04*
II група L-тироксин (Т) 1,5 мг/кг (n=5)	151,4±3,44*	149,4±3,51*
III група диклофенак натрію (Д) 10 мг/кг (n=5)	149,8±3,96*	75,2±3,42*
IV група диклофенак натрію (Д)+L-тироксин (Т) (n=5)	150,8±3,70*	72,2±3,27*
V група ібупрофен (І) 5 мг/кг (n=5)	152,4±3,71*	84,4±3,85*
VI група ібупрофен (І) + L-тироксин (Т) (n=5)	148,8±3,63*	81,6±3,44*
VII група мелоксикам (Мел) 10 мг/кг (n=5)	150,2±3,83*	96,8±3,77*
VIII група мелоксикам (Мел) + L-тироксин (Т) (n=5)	151,6±3,71*	95,8±3,70*
IX група парацетамол (П) 150 мг/кг (n=5)	149,4±3,97*	135,2±4,09*
X група парацетамол (П) + L-тироксин (Т) (n=5)	151,8±3,83*	132,6±4,16*
XI група німесулід (Н) 80 мг/кг (n=5)	150,4±3,51*	97,2±3,56*
XII група німесулід (Н) + L-тироксин (Т) (n=5)	151,2±3,42*	95,8±3,70*
XIII група целекоксиб (Ц) 50 мг/кг (n=5)	149,6±3,36*	127,2±3,49*
XIV група целекоксиб (Ц) + L-тироксин (Т) (n=5)	149±3,67*	123,6±3,91*

Примітка: * – значення достовірні ($p \leq 0,05$) по відношенню до відповідного показника інтактної групи.

виражене зниження рівня ФНП спостерігалось при сумісному призначенні L-тироксину з НПЗЗ (табл.).

Як видно з даних таблиці, більш виражене зниження рівню ФНП 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.).

Обговорення. Фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α) є прозапальним цитокином, який грає важ-

ливу роль в патогенезі ОА [14, 15]. Також відомо, що ФНП є прогностичним маркером у визначенні ризику розвитку ОА [16, 17]. В дослідженні С. Chen з співавт. (2015) встановлено, що інтерлейкін-1 β (IL-1 β) і ФНП (TNF- α) збільшують щільність і порушують суглобові хондроцити [18]. Разом з інтерлейкіном-1 та 6, матричними металопротеазами 1 та 3, ФНП пов'язаний з розвитком ОА у людей похилого віку [19, 20]. Також встановлено, що фармакологічна нейтралізація ФНП (TNF α) запобігає сенсифікації, яка спричинена цитокінами [21, 22].

На даний час в літературі існують суперечливі дані щодо фармакологічної активності НПЗЗ при ОА. Відомі роботи в яких проаналізована фармакологія болю НПЗЗ при ОА [23, 24]. Також, відомо що терапевтичні дози диклофенаку, індометацину та кеторолаку приводять до загибелі клітин в культурі остеобластів, пригнічують утворення кістки і порушують ремоделювання кістки, викликаючи зупинку клітинного циклу в фазі G0/G1 [25, 26].

В дослідженні Р. Arpornmaeklong з співавт. (2008) встановлено, що індометацин і целекоксиб інгібують ріст клітин, але не визначено яким чином препарати впливають на синтез лужної фосфатази і остеокальцину [27].

Дослідження на тваринах показали, що целекоксиб пригнічує консолідацію переломів в дозах 2-8 мг/кг на добу, тоді як в інших дослідженнях не повідомлялося про будь-які ефекти целекоксибу при загоєнні переломів в дозах 1, 3, 10 і 50 мг/кг на добу [28].

На жаль робіт, присвячених фармакологічній активності НПЗЗ при ОА та гіпотиреозі в доступній нам літературі не знайдено.

На підставі проведеного дослідження вивчена фармакологічна активність НПЗЗ та парацетамолу при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та ОА та визначені зміни рівня ФНП у сироватці крові щурів під впливом базової замісної та симптоматичної фармакотерапії.

Висновки

1. Визначення рівня фактору некрозу пухлин дозволяє оцінити активність запального процесу на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу.
2. Отримані дані вмісту фактору некрозу пухлин у сироватці крові щурів відображають ступінь впливу НПЗЗ та парацетамолу на активність запального процесу внаслідок взаємодії препаратів при експериментальному остеоартрозі та гіпотиреозі.
3. За ступенем впливу на запальні процеси у суглобі досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Перспективи подальших досліджень. Планається подальше дослідження фармакологічної активності НПЗЗ та парацетамолу при експериментальних еквівалентах остеоартрозу та гіпотиреозу.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів не заявлений.

References

- Nosyvets DS. Vlyaniye funktsyonalnoi nedostatochnosti shchytovydnoi zhelezi na kostno-khriashchevuiu tkan [Influence of functional insufficiency of thyroid on an osteochondrous tissue]. *Morfologiya*. 2019; 1(13): 47-51. [Russian]
- Williams GR, Bassett JD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinological Investigation*. 2018; 41: 99-109.
- Nosyvets DS. Vlyaniye kombynatsyy NPVS na techenye osteoartroza pry soputstvuiushchem hypotyreoze [Effect of a combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis in concomitant hypothyroidism]. *Problemi endokrynnoi patolohyy*. 2019; 2(68): 40-5. [Russian]
- Nosivets DS. Mozhlyvist sumisnoho vykorystannia L-tyroksynu, dyklofenaku natriiu ta khondroitynu sulfatu pry hypotyreozi [Possibility of compatible use of L-thyroxine, sodium diclofenate and chondroitin sulfate in hypothyroidism]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2019; 1(150): 172-6. [Ukrainian]
- Khimion LV, Klymas IV. Polimorbidnist pry revmatychnykh zakhvoriuvanniakh [Polymorpoverty in rheumatic diseases]. *Ukr revmatol zhurn*. 2015; 4(62): 15-8. [Ukrainian]
- Oparin OA, Synelnyk VP. Problema komorbidnosti v klinichnii praktytsi likaria [Problem of comorpoverty in clinical practice of doctor]. *Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia»*. 2015; 4(52): 325-30. [Ukrainian]
- Voloshyna LO, Smiian SI. Osteoartroz, poli- ta komorbidnist: vikovi, henderni, prohnostychni y likuvalno-profilaktychni aspekty: dani tryrichnoho prospektyvnoho doslidzhennia [Osteoarthritis, poly- and Comorpoverty: Age, gender, prognostic and therapeutic-preventive aspects: a three-year prospective study]. *Ukr revmatol zhurn*. 2016; 4(66): 51-7. [Ukrainian]
- Raval S, Joshi DV, Patel BJ, Desai GD. A dose response study of monosodium iodoacetate induced femorotibial osteoarthritis in Wistar rats. *Indian J Vet Pathol*. 2016; 40(4): 327-30.
- Nosivets DS. Eksperimentalnyie modeli patologii hryashevoy tkani [Experimental models of pathology of cartilaginous tissue]. *Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal*. 2019; 4(115): 554-60. [Russian]
- Ghanbari M, Ghasemi A. Maternal hypothyroidism: An overview of current experimental models. *Life Sci*. 2017; 15(187): 1-8.
- AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition. Available from: https://www.avma.org/sites/default/files/2020-01/2020_Euthanasia_Final_1-15-20.pdf
- Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [Preclinical Drug Research Guide]. Part 1. Pod red AN Mironov. M; 2012. 944 s. [Russian]
- Kostyuk VO. Prikladna statistika [Applied statistics]. Navch posibnik. Kh: HNUMG im OM Beketova; 2015. 191 s. [Ukrainian]
- El-Tahan RR, Ghoneim AM, El-Mashad N. TNF-alpha gene polymorphisms and expression. *Springerplus*. 2016; 5: 1508. doi: 10.1186/s40064-016-3197-y
- Roseti L, Desando G, Cavallo C, Petretta M, Grigolo B. Articular cartilage regeneration in osteoarthritis. *Cells*. 2019; 8: 1305. doi: 10.3390/cells8111305
- Kou S, Wu Y. Meta-analysis of tumor necrosis factor alpha – 308 polymorphism and knee osteoarthritis risk. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014; 15: 373.
- Chen J, Wu Y, Yu J, Shen J. Association between tumor necrosis factor alpha rs1800629 polymorphism and risk of osteoarthritis in a Chinese population. *Braz J Med Biol Res*. 2018; 51(8): e7311. doi: 10.1590/1414-431X20187311
- Chen C, Xie J, Rajappa R, Deng L, Fredberg J, Yang L. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha increase stiffness and impair contractile function of articular chondrocytes. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2015; 47: 121–9. doi: 10.1093/abbs/gmu116
- Stannus O, Jones G, Cicuttini F, Parameswaran V, Quinn S, Burgess J, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF-alpha are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18: 1441–7. doi: 10.1016/j.joca.2010.08.016
- Kunisch E, Kinne RW, Alsalameh RJ, Alsalameh S. Pro-inflammatory IL-1beta and/or TNF-alpha up-regulate matrix metalloproteinases-1 and -3 mRNA in chondrocyte subpopulations potentially pathogenic in osteoarthritis: in situ hybridization studies on a single cell level. *Int J Rheum Dis*. 2016; 19: 557–566. doi: 10.1111/1756-185X.12431
- Richter F, Natura G, Loser S, Schmidt K, Viisanen H, Schaible HG. Tumor necrosis factor causes persistent sensitization of joint nociceptors to mechanical stimuli in rats. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 3806-14.
- Nees TA, Rosshirt N, Zhang JA, Reiner T, Sorbi R, Tripel E, et al. Synovial cytokines significantly correlate with osteoarthritis-related knee pain and disability: inflammatory mediators of potential clinical relevance. *J Clin Med*. 2019; 8: 1343. doi: 10.3390/jcm8091343

23. Sousa VJ. The pharmacology of pain associated with the monoiodoacetate model of osteoarthritis. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 974. doi: 10.3389/fphar.2019.00974
24. Theken KN, Hersh EV, Lahens NF, Lee HM, Li X, Granquist EJ, et al. Variability in the analgesic response to ibuprofen is associated with cyclooxygenase activation in inflammatory pain. *Clinical pharmacology & therapeutics.* 2019; 3(106): 632-41.
25. Chang JK, Wang GJ, Tsai ST, Ho ML. Nonsteroidal anti-inflammatory drug effects on osteoblastic cell cycle, cytotoxicity, and cell death. *Connect Tissue Res.* 2005; 46(4-5): 200-10.
26. Chang JK, Li CJ, Liao HJ, Wang CK, Wang GJ, Ho ML. Anti-inflammatory drugs suppress proliferation and induce apoptosis through altering expressions of cell cycle regulators and pro-apoptotic factors in cultured human osteoblasts. *Toxicology.* 2009; 258(2-3): 148-56.
27. Arpornmaeklong P, Akarawatcharanga B, Pripatnanont P. Factors influencing effects of specific COX-2 inhibitor NSAIDs on growth and differentiation of mouse osteoblasts on titanium surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008; 23(6): 1071-81.
28. Xie Y, Pan M, Gao Y, Zhang L, Ge W, Tang P. Dose-dependent roles of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in abnormal bone remodeling and skeletal regeneration. *Cell Biosci.* 2019; 9: 103. <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0369-9>

УДК 615.017

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ

КАК МАРКЕР ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

И ПАРАЦЕТАМОЛА ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ И ОСТЕОАРТРОЗЕ

Носивец Д. С.

Резюме. В последнее время проблемам коморбидной патологии уделяется все больше внимания, в частности изучаются вопросы развития и эффективного лечения сопутствующей патологии при гипопункции щитовидной железы, однако вопросы влияния и взаимодействия нестероидных противовоспалительных препаратов и парацетамола при лечении остеоартроза на фоне гипотиреоза исследованы недостаточно.

Цель – изучить фармакологическую активность нестероидных противовоспалительных препаратов и парацетамола по уровню фактора некроза опухоли в сыворотке крови крыс при экспериментальных эквивалентах гипотиреоза и остеоартроза.

Экспериментальный остеоартроз воспроизводили путем однократного внутрисуставного введения 0,1 мл раствора моноiodоксусной кислоты в коленный сустав, который готовили из расчета 3 мг реактива на 50 мкл стерильного физиологического раствора. Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили путем энтерального введения 0,02% раствора карбимазола (препарат «Эспа-карб», производства Эспарма ГмбХ, Германия; в таблетках по 5 или 10 мг), который готовили из расчета 5 мг на 250 мл физраствора и давали с питьевым рационом животных на протяжении 6 недель. Введение препаратов осуществляли ежедневно с 42 суток эксперимента на фоне нарастания патологических изменений в течение 5 суток. Для получения однородной суспензии для внутривентрикулярного введения таблетированных форм использовали раствор Твина-80 (Полисорбат 80, Украина).

Количественный уровень фактора некроза опухоли в сыворотке крови определяли методом конкурентного ИФА *in vitro* дважды (в 42 и 47 сутки эксперимента) с использованием иммуноферментной тест-системы MBS (США) согласно методике производителя.

Автором установлено, что определение уровня фактора некроза опухоли позволяет оценить активность воспалительного процесса на фоне экспериментальных эквивалентов остеоартроза и гипотиреоза. Полученные данные содержания фактора некроза опухоли в сыворотке крови крыс отражают степень влияния нестероидных противовоспалительных препаратов и парацетамола на активность воспалительного процесса вследствие взаимодействия препаратов при экспериментальном остеоартрозе и гипотиреозе. По степени воздействия на воспалительные процессы в суставе исследованные препараты можно расположить следующим образом: диклофенак натрия > ибупрофен > нимесулид = мелоксикам > цефекоксид > парацетамол.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, фармакологическая активность, фактор некроза опухоли, остеоартроз, гипотиреоз.

UDC 615.017

Tumor Necrosis Factor as a Marker for Determining the Pharmacological Activity of NSAIDs and Paracetamol in Case of Hypothyroidism and Osteoarthritis

Nosivets D. S.

Abstract. Recently the problems of comorbid pathology have received increasing attention, in particular the issues of development and effective treatment of comorbidity with hypothyroidism were studied, however, the effects and interactions of NSAIDs and paracetamol in the treatment of osteoarthritis on the background of hypothyroidism were not thoroughly studied.

The purpose of the study was to research the pharmacological activity of NSAIDs and paracetamol on the level of tumor necrosis factor in the serum of rats with experimental equivalents of hypothyroidism and osteoarthritis.

Material and methods. The study was conducted on 80 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 of the Ministry of Health of Ukraine". Experimental osteoarthritis was reproduced through a single intraarticular administration of 0.1 ml of a solution moniodoacetic acid into the knee joint, which was prepared at the rate of 3 mg of reagent to 50 μ l of sterile saline. Experimental hypothyroidism was reproduced by enteral introduction of a 0.02% solution carbimazole (the drug "Espa-carb", manufactured by Esparma GmbH, Germany; in tablets of 5 or 10 mg), which was prepared at the rate of 5 mg in 250 ml saline and given with drinking diet for 6 weeks. The drugs were administered daily from day 42 of the experiment on the background of increasing pathological changes within 5 days. To obtain a homogeneous suspension for intragastric administration tablets used solution of Tween-80 (Polysorbate 80, Ukraine).

Quantitative levels of tumor necrosis factor in the serum was determined by competitive ELISA in vitro twice (42 and 47 days of the experiment) using the enzyme immunoassay system MBS (USA) according to the method of the manufacturer. Statistical data processing was performed using the STATISTICA 6.1 software package (StatSoftInc., Serial number AGAR909E415822FA).

Conclusion. The author found that the levels of tumor necrosis factor allowed evaluating the activity of inflammatory process on the background of experimental equivalents of osteoarthritis and hypothyroidism. The obtained data of the contents of tumor necrosis factor in the serum of rats reflected the degree of influence of NSAIDs and paracetamol on the activity of the inflammatory process due to the interaction of drugs in experimental osteoarthritis and hypothyroidism. The degree of impact on inflammatory processes in the joints with the help of studied drugs can be arranged as follows: diclofenac > ibuprofen > nimesulide = meloxicam > celecoxib > paracetamol.

Keywords: NSAIDs, pharmacological activity, tumor necrosis factor (TNF- α), osteoarthritis, hypothyroidism.

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 28.01.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування