

## ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ КІСТКОВОЇ ЛУЖНОЇ ФОСФАТАЗИ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЕКВІВАЛЕНТАХ ГІПОТИРЕОЗУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ НА ФОНІ ПРИЗНАЧЕННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ТА ПАРАЦЕТАМОЛУ

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

dsnosivets@ukr.net

На сьогоднішній день існує потреба в визначенні достовірних чинників, які могли б передбачити ефективність лікування остеоартрозу, який перебігає на фоні гіпофункції щитоподібної залози, гіпотиреозу. Відомо, що гіпофункція щитоподібної залози призводить до метаболічних порушень, які негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини, викликаючи розвиток остеоартрозу.

**Мета** – дослідити фармакологічну активність нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу за рівнем кісткової лужної фосфатази у сироватці крові щурів при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу.

**Матеріал та методи.** Експерименти проведені на 140 білих нелінійних щурах обох статей, яким відтворений остеоартроз і гіпотиреоз. Експериментальний остеоартроз відтворювали шляхом одноразового внутрішньосуглобового введення 0,1 мл розчину моноіодоцтової кислоти в колінний суглоб щурів. Експериментальний гіпотиреоз відтворювали шляхом ентерального введення 0,02% розчину карбімазола, який готували з розрахунку 5 мг на 250 мл фізіологічного розчину і давали з питним раціоном тварин протягом 6 тижнів. Кількісний рівень кісткової лужної фосфатази сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА *in vitro* двічі на 42 і 47 добу експерименту.

Встановлено, що зміни рівня кісткової лужної фосфатази в сироватці крові щурів під впливом нестероїдних протизапальних засобів і парацетамолу відбуваються неоднаково. На підставі проведеного дослідження встановлено, що визначення рівня кісткової лужної фосфатази дозволяє оцінити протизапальну активність нестероїдних протизапальних препаратів на тлі експериментальних еквівалентів остеоартрозу і гіпотиреозу. За ступенем впливу на дегенеративно-дистрофічні процеси у кістковій тканині, які оцінені за рівнем маркера кісткової лужної фосфатази у сироватці крові щурів досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > мелоксикам > німесулід > целекоксиб > парацетамол.

**Ключові слова:** остеоартроз, гіпотиреоз, нестероїдні протизапальні засоби, фармакотерапія, біохімічні маркери, кісткова лужна фосфатаза.

**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», № державної реєстрації 0118U006631.

**Вступ.** Вочевидь, на сьогоднішній день існує потреба в визначенні достовірних чинників, які могли б передбачити ефективність лікування остеоартрозу (ОА), який перебігає на фоні гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ), гіпотиреозу [1]. Відомо, що гіпофункція щитоподібної залози призводить до метаболічних порушень, які негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини, викликаючи розвиток остеоартрозу [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 ЩЗ [3, 4].

Відомо, що лужна фосфатаза є ферментом класу гідролаз (ортофосфомоноестерфосфогідролаза) та складається з трьох ізоферментних форм (кісткової, кишкової та гепатобіліарної). Лужна фосфатаза розташована на клітинній мембрані, вона каталізує процес відщеплення фосфорної кислоти від її органічних сполук та приймає участь у транспорті органічного та неорганічного фосфору. Кісткова лужна фосфатаза приймає участь у процесах, пов'язаних з ростом кісток, тому її рівень у сироватці крові збільшується під час періоду росту структур опорно-рухового апарату та більше визначається у дітей, ніж у дорослих. Патологічне підвищення активності кісткової лужної фосфатази у сироватці крові, пов'язано з захворюваннями кісток та при формуванні нової кісткової тканини, як на фоні зрощення перелому так і на фоні неопластичного процесу [5, 6].

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 [7, 8].

**Мета роботи** – дослідити зміни рівня кісткової лужної фосфатази під впливом нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проведені на 140 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 14.01.2015).

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 [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 10 щурів у кожній групі (n=10): I група – щури з ЕГ+ЕОА без «лікування»; II група, котра отримувала L-тироксин (Т) у дозі 1,5 мкг/кг (внутрішньошлунково); III група – диклофенак натрію (Д) у дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково); IV група – Т+Д у відповідних дозах та шляху введення; V група – ібупрофен (І) у дозі 5 мг/кг (внутрішньошлунково); VI група – Т+І у відповідних дозах та шляху введення; VII група – мелоксикам (Мел) у дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково); VIII група – Т+Мел у відповідних дозах та шляху введення; IX група – парацетамол (П) у дозі 150 мг/кг (внутрішньошлунково); X група – Т+П у відповідних дозах та шляху введення; XI група – німесулід (Н) у дозі 80 мг/кг (внутрішньошлунково); XII група – Т+Н у відповідних дозах та шляху введення; XIII група – целекоксиб (Ц) у дозі 50 мг/кг (внутрішньошлунково); XIV група – Т+Ц у

відповідних дозах та шляху введення. Вибір препаратів заснований на вимогах настанов для первинної медичної допомоги з лікування остеоартрозу та гіпотиреозу.

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 кісткової лужної фосфатази сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі (на 42 та 47 добу експерименту) з використанням імуноферментної тест-системи Elabscience Biotechnology Co. Ltd. (Wuhan, China) 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 під загальним знеболенням [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 ( $\pm m$ ). 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  $p \leq 0,05$ . Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилась перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [13].

**Результати дослідження та їх обговорення.** При аналізі отриманих результатів встановлено, що зміни рівня кісткової лужної фосфатази у сироватці крові щурів під впливом призначення НПЗЗ та парацетамолу відбуваються неоднаково (**таблиця**).

Так, на 42 добу у всіх експериментальних групах спостерігалось виражене підвищення рівня кісткової лужної фосфатази, 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 гострофазового маркера, що відображено показниками II експериментальної групи, проте більш виражене

Таблиця – Показники рівня кісткової лужної фосфатази (КЛФ) сироватки крові у щурів на фоні введення НПЗЗ за умов моделювання гіпотиреозу та остеоартрозу (M±m)

Група, препарат та його доза	Рівень КЛФ на 42 добу, нг/мл	Рівень КЛФ на 47 добу, нг/мл
Інтактні щури (ІЩ) (n=10)	2,3±1,2	2,5±1,12
I група ЕГ + ЕОА (без «лікування») (n=10)	88,2±2,39	91,4±2,70
II група ЕГ + ЕОА + L-тироксин (Т) 1,5 мкг/кг (n=10)	91±2,74	89,2±2,59
III група ЕГ + ЕОА + диклофенак натрію (Д) 10 мг/кг (n=10)	89,2±3,11	51,8±3,19 <sup>#*</sup>
IV група ЕГ + ЕОА + диклофенак натрію (Д) + L-тироксин (Т) (n=10)	91,8±3,19	33±3,16 <sup>#*</sup>
V група ЕГ + ЕОА + ібупрофен (І) 5 мг/кг (n=10)	87,8±2,77	55,3±3,23 <sup>#*</sup>
VI група ЕГ + ЕОА + ібупрофен (І) + L-тироксин (Т) (n=10)	92,3±2,82	39,8±3,11 <sup>#*</sup>
VII група ЕГ + ЕОА + мелоксикам (Мел) 10 мг/кг (n=10)	88,8±2,86	59,2±3,42 <sup>#*</sup>
VIII група ЕГ + ЕОА + мелоксикам (Мел) + L-тироксин (Т) (n=10)	90±3,16	39,8±3,11 <sup>#*</sup>
IX група ЕГ + ЕОА + парацетамол (П) 150 мг/кг (n=10)	89,6±2,41	87,8±2,77
X група ЕГ + ЕОА + парацетамол (П) + L-тироксин (Т) (n=10)	87,6±3,05	83,2±2,86
XI група ЕГ + ЕОА + німесулід (Н) 80 мг/кг (n=10)	91,7±2,28	60,6±3,36 <sup>#*</sup>
XII група ЕГ + ЕОА + німесулід (Н) + L-тироксин (Т) (n=10)	90,6±2,70	46,2±3,56 <sup>#*</sup>
XIII група ЕГ + ЕОА + целекоксиб (Ц) 50 мг/кг (n=10)	88,6±3,36	62,4±2,30 <sup>#*</sup>

**Примітки:** # – значення достовірні ( $p \leq 0,05$ ) по відношенню до відповідного показника I групи (ЕГ + ЕОА – без «лікування»); \* – значення достовірні ( $p \leq 0,05$ ) по відношенню до відповідного показника II групи (ЕГ + ЕОА + L-тироксин).

зниження рівня кісткової лужної фосфатази спостерігалось при сумісному призначенні L-тироксину з НПЗЗ (таблиця).

Як видно з даних таблиці, більш виражене зниження рівню кісткової лужної фосфатази спостерігається при сумісному призначенні НПЗЗ та L-тироксину, що зазначає більш ефективну фармакотерапію та доцільність призначення замісної терапії під час лікування даної коморбідної патології [3, 7]. Проте з огляду на отримані результати, за ступенем впливу на запальні процеси у суглобі досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > мелоксикам > німесулід > целекоксиб > парацетамол, що відображає різну ефективність зазначених препаратів (таблиця).

Відомо, що концентрація кісткової лужної фосфатази змінюється більш швидко в клітинах мінералізованої тканини та відіграє важливу роль в утворенні твердих тканин [5, 14], проте вважається, що існуючі значення цього критичного ферменту потрібно періодично переглядати [14]. Також у дослідженні Nizet A. et al. (2020) автори встановили, що разом з паратгормоном ЩЗ, сироваткову концентрацію КЛФ можна запропонувати в якості біомаркери метаболізму кісткової тканини [15].

На підставі проведеного дослідження вивчена протизапальна активність НПЗЗ та парацетамолу

при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу та визначені зміни рівня кісткової лужної фосфатази у сироватці крові щурів під впливом базової замісної та симптоматичної фармакотерапії.

#### Висновки

1. Визначення рівня кісткової лужної фосфатази дозволяє оцінити активність запального процесу на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу.
2. Отримані дані вмісту кісткової лужної фосфатази 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 > мелоксикам > німесулід > целекоксиб > парацетамол.

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

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

#### References

1. Nosivets D.S. Changes in the level of interleukin-8 in the blood serum of rats with experimental osteoarthritis and hypothyroidism. *Ukr Biochem J.* 2020; 92(6): 178-182. doi: 10.15407/ubj92.06.178

2. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinological Investigation*. 2018; 41: 99-109. doi: 10.1007/s40618-017-0753-4
3. Ehmouda F, Eljazwi E, Eldrasi N. Effect of L thyroxine therapy on musculoskeletal symptoms of hypothyroidism. Lecture in faculty medicine in Benghazi University, Accepted In: *Pan Arab Rheumatology*. 2014. p. 1-16.
4. Graham RW. Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *Eur Thyroid J*. 2013; 2: 3-13.
5. Grote-Koska D, Klauke R, Brand K, Schumann G. Alkaline phosphatase activity – pH impact on the measurement result. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55(7): 146-149. doi: 10.1515/cclm-2016-0771
6. Tripathi T, Gupta P, Sharma J, Rai P, Gupta VK, Singh N. Bone-specific alkaline phosphatase – a potential biomarker for skeletal growth assessment. *J Orthod*. 2018; 45(1): 4-10. doi: 10.1080/14653125.2017.1416571
7. Nosivets D.S. Vliyanie kombinatsii NPVS na techenie osteoartroza pri soputstvuyuschem gipotireoze [The effect of the combination of NSAIDs on the course of osteoarthritis with concomitant hypothyroidism]. *Problemy endokrinnoy patologii*. 2019; 2(68): 40-45. [Russian]
8. Voloshyna LO, Smiiian SI. Osteoartroz, poli- ta komorbidnist: vikovi, henderni, prohnostychni y likuvalno-profilaktychni aspekty: dani tryrichnoho prospektyvnoho doslidzhennia [Osteoarthritis, poly- and comorbidity: age, gender, prognostic and treatment-and-prophylactic aspects: data from a three-year prospective study]. *Ukr revmatol zhurn*. 2016; 4(66): 51-7. [Ukrainian]
9. 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): 327-330. doi: 10.5958/0973-970X.2016.00075.4
10. Ghanbari M, Ghasemi A. Maternal hypothyroidism: An overview of current experimental models. *Life Sci*. 2017; 15(187): 1-8. doi: 10.1016/j.lfs.2017.08.012
11. 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](https://www.avma.org/sites/default/files/2020-01/2020_Euthanasia_Final_1-15-20.pdf)
12. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Preclinical Drug Research Guide]. Pod red Mironova AN. Ch. 1. M; 2012. 944 p. [Russian]
13. Kostyuk V.O. *Prikladna statistika* [Applied statistics]. Navch posibnik. H: HNUMG im OM Beketova; 2015. 191 p. [Ukrainian]
14. Vimalraj S. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization. *Gene*. 2020; 5(754): 144855. doi: 10.1016/j.gene.2020.144855
15. Nizet A, Cavalier E, Stenvinkel P, Haarhaus M, Magnusson P. Bone alkaline phosphatase: An important biomarker in chronic kidney disease – mineral and bone disorder. *Clin Chim Acta*. 2020; 501: 198-206. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.012

УДК 615.276:599.323.452

## ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ КОСТНОЙ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЭКВИВАЛЕНТАХ ГИПОТИРЕОЗА И ОСТЕОАРТРОЗА НА ФОНЕ НАЗНАЧЕНИЯ НПВС И ПАРАЦЕТАМОЛА

**Носивец Д. С.**

**Резюме.** Очевидно, что на сегодняшний день существует потребность в определении достоверных факторов, которые могли бы предвидеть эффективность лечения остеоартроза, который протекает на фоне гиподисфункции щитовидной железы, гипотиреоза. Известно, что гиподисфункция щитовидной железы приводит к метаболическим нарушениям, которые негативно влияют на состояние костной и хрящевой ткани, вызывая развитие остеоартроза.

**Цель** – изучить фармакологическую активность нестероидных противовоспалительных препаратов и парацетамола по уровню костной щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс при экспериментальных эквивалентах гипотиреоза и остеоартроза.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на 140 белых нелинейных крысах обоего пола, которым воссоздан остеоартроз и гипотиреоз. Экспериментальный остеоартроз воспроизводили путем однократного внутрисуставного введения 0,1 мл раствора моноiodоуксусной кислоты в коленный сустав крысы. Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили путем энтерального введения 0,02% раствора карбимазола, который готовили из расчета 5 мг на 250 мл физиологического раствора и давали с питьевым рационом животных в течение 6 недель. Количественный уровень костной щелочной фосфатазы сыворотки крови определяли методом конкурентного ИФА *in vitro* дважды на 42 и 47 сутки эксперимента.

Установлено, что изменения уровня костной щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс под влиянием НПВС и парацетамола происходят неодинаково. На основании проведенного исследования установлено, что определение уровня костной щелочной фосфатазы 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 > мелоксикам > нимесулид > целекоксиб > парацетамол.

**Ключевые слова:** остеоартроз, гипотиреоз, НПВС, фармакотерапия, биохимические маркеры, костная щелочная фосфатаза.

UDC 615.276:599.323.452

### **A Study of Serum Bone Alkaline Phosphatase Levels in Rats with Experimental Equivalents of Hypothyroidism and Osteoarthritis on the Background of NSAIDs and Paracetamol Administration**

**Nosivets D. S.**

**Abstract.** The article investigated changes in the level of bone alkaline phosphatase under the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol under experimental equivalents of hypothyroidism and osteoarthritis. 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 *non-steroidal anti-inflammatory drugs* 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 purpose of the study* was to research the pharmacological activity of *non-steroidal anti-inflammatory drugs* and paracetamol on the level of bone alkaline phosphatase in the serum of rats with experimental equivalents of hypothyroidism and osteoarthritis.

*Material and methods.* The experiments were carried out on 140 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. The solution 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 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.

*Results and discussion.* After the formation of experimental models on the 42<sup>nd</sup> day of the experiment, the animals were divided into 14 groups and drug administration began daily for 5 days. The quantitative level of bone alkaline phosphatase of blood serum was determined by competitive in vitro ELISA twice on the 42 and 47<sup>th</sup> days of the experiment. Blood samples were obtained from the rat tail vein by puncture using a vacuum system at 42 and 47<sup>th</sup> 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 Student's t-test and the method of variance analysis (ANOVA). Differences were considered statistically significant at  $p \leq 0.05$ .

*Conclusion.* The author found out that determining the level of bone alkaline phosphatase allowed evaluating the anti-inflammatory activity *non-steroidal anti-inflammatory drugs* on the background of experimental equivalents of osteoarthritis and hypothyroidism. The data obtained from rat's serum bone alkaline phosphatase reflects the extent of the effects of *non-steroidal anti-inflammatory drugs* 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 > meloxicam > nimesulide > celecoxib > paracetamol.

**Keywords:** osteoarthritis, hypothyroidism, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, pharmacotherapy, biochemical markers, bone alkaline phosphatase.

*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 18.12.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування