

Міністерство освіти і науки України  
Чорноморський національний університет імені Петра Могили

Факультет фізичного виховання і спорту  
Кафедра медико-біологічних основ спорту та фізичної реабілітації

МОРОЗЕНКО ДМИТРО ВОЛОДИМИРОВИЧ

ДК 616.7:615.362:616-092.6.9:615.838.7

ОЦІНКА РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ СУГЛОБІВ ТА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ  
МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ І ХРЯЦОВОЇ ТКАНИНИ  
ЗА ГОНАРТРОЗУ

Спеціальність 091 – Біологія

Автореферат дипломної роботи  
на здобуття кваліфікації магістра

Миколаїв 2022

Робота виконана на кафедрі медико-біологічних основ спорту та фізичної реабілітації, факультету фізичного виховання та спорту, Чорноморського національного університету імені Петра Могили, Міністерства освіти і науки України

**Науковий керівник**

доктор біологічних наук, професор

Чернозуб Андрій Анатолійович, Чорноморський національний університет імені Петра Могили, декан факультету фізичного виховання та спорту, професор кафедри медико-біологічних основ спорту та фізичної реабілітації

**Рецензент:**

к.б.н., доцент кафедри біології людини та імунології

Шкуропат Анастасія Вікторівна, Херсонський державний університет

Захист відбудеться «\_\_\_» лютого 2022 р. о \_\_\_\_ год. на засіданні екзаменаційної комісії у Чорноморському національному університеті імені Петра Могили (54003, Миколаїв, вул. 68 Десантників, 10)

З дипломною роботою можна ознайомитись у бібліотеці Чорноморського національного університету імені Петра Могили (54003, м. Миколаїв, вул. 68 Десантників, 10).

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Остеоартроз (ОА) є найпоширенішим захворюванням суглобів, яке вражає, за оцінками, понад 240 мільйонів людей у всьому світі, у тому числі приблизно 32 мільйони в США. Остеоартроз є найчастішою причиною больового синдрому та обмеження рухової активності у дорослих (Atukorala I., Pathmeswaran A., Makovey J., Metcalf B., Bennell K.L., March L., Chang T., Zhang Y., Hunter D.J., Scand J., 2021).

Остеоартроз може вражати практично будь-який суглоб, але зазвичай вражає кисті, коліна, стегна і стопи. Він характеризується патологічними змінами хрящів, кісток, синовіальної оболонки, зв'язок, м'язів і навколосуглобових жирових відкладень, що призводять до дисфункції суглобів, болю, скутості, функціонального обмеження та втрати цінних видів діяльності, таких як ходьба (Xiao Y., Ding L., Yin S., Huang Z., Zhang L., Mei W., Wu P., Wang P., Pan K., 2021).

Фактори ризику включають вік (33 % осіб старше 75 років мають симптоматичний і рентгенологічний остеоартроз колінного суглоба), жіночу стать, ожиріння, генетику та серйозні травми суглобів. Люди з остеоартрозом мають більше супутніх захворювань і більш сидячі, ніж особи без ОА. Зниження фізичної активності призводить до 20 % вищої смертності з урахуванням віку. Кілька результатів фізикального обстеження корисні для діагностики, включаючи збільшення кісток при ОА колінного суглоба та біль, викликаний внутрішньою ротацією стегна при ОА кульшового суглоба. Рентгенологічні показники включають крайові остеофіти та звуження суглобової щілини (Huang J., Chen X., Xia M., Lv S., Tong P.J., 2021).

Наріжними каменями лікування ОА є фізичні вправи, схуднення, якщо це необхідно, та фізіотерапія, доповнена місцевими або пероральними нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) у тих, хто не має протипоказань. Внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів забезпечують короточасне полегшення болю, а дулоксетин продемонстрував ефективність. Слід уникати опіатів. Клінічні випробування показали багатообіцяючі

результати для сполук, які призупиняють розвиток дегенеративно-дистрофічних процесів (наприклад, інгібітори катепсину К, інгібітори Wnt, анаболічні фактори росту) або зменшують біль при ОА (наприклад, інгібітори фактора росту нервів). Люди з прогресуючими симптомами та структурними пошкодженнями є кандидатами на повну заміну суглоба – артропластику (de Lima F., Melo G., Fernandes D.A., Santos G.M., Rosa Neto F., 2021).

Отже, остеоартроз колінного суглоба є дуже поширеним та інвалідизуючим захворюванням. Фізичні вправи та втрата ваги є наріжними каменями лікування, доповненими НПЗП (для пацієнтів, які є кандидатами), ін'єкціями кортикостероїдів та кількома додатковими препаратами. Для людей із запущеними симптомами та структурними пошкодженнями повна заміна суглоба ефективно знімає біль (Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F., 2021). Таким чином, можна вважати актуальним дослідження щодо визначення метаболічних порушень кісткової та хрящової тканини у хворих на гонартроз ранньої стадії хвороби та пошуку сучасних клініко-лабораторних критеріїв оцінки стану колінних суглобів.

**Зв'язок роботи з науковими планами, темами.** Робота виконана у рамках наукової теми «Розробка та реалізація інноваційних технологій та корекція функціонального стану людини при фізичних навантаженнях в спорті та реабілітації» факультету фізичного виховання та спорту Чорноморського національного університету імені Петра Могили на 2017–2021 рр. (номер державної реєстрації 0117U007145).

**Мета дослідження** – провести оцінку стану колінних суглобів, визначити біохімічні маркери метаболізму кісткової та хрящової тканини в експериментальних щурів, а також у пацієнтів, хворих на гонартроз, до та після внутрішньосуглобового введення препарату гіалуронової кислоти.

**Завдання дослідження:**

1. Провести аналіз сучасної літератури щодо діагностики, лікування та профілактики гонартрозу та визначити роль метаболічних порушень кісткової і хрящової тканини у перебігу даної патології.

2. Провести оцінку впливу пелоїдотерапії на біохімічні маркери сполучної тканини в експерименті на щурах за остеоартриту колінного суглоба.

3. Оцінити результати клінічного дослідження показників стану колінних суглобів у хворих на гонартроз.

4. Провести оцінку динаміки клінічних характеристик стану суглобів та біохімічних маркерів крові і синовіальної рідини у хворих на гонартроз II стадії до та після введення препаратів гіалуронової кислоти різної концентрації.

**Об'єкт дослідження** – остеоартрит/остеоартроз в експериментальних щурів і людини.

**Предмет дослідження** – вплив піелоїдотерапії на стан метаболізму сполучної тканини у щурів за остеоартриту в експерименті; клінічна характеристика стану колінних суглобів та метаболізм сполучної тканини у пацієнтів різного віку із гонартрозом II стадії після введення препарату гіалуронової кислоти.

**Методи дослідження.** В роботі застосовувались наступні методи дослідження: аналіз літературних джерел, методики біохімічних досліджень сироватки крові, дослідження синовіальної рідини, статистичні методи.

**Наукова новизна роботи.** В даній роботі *вперше* розглянуто питання щодо лабораторного контролю стану синовіальної рідини у хворих на гонартроз за допомогою низки критеріїв: глікопротеїни, хондроїтинсульфати, С-реактивний білок, ІЛ-6. Ці маркери саме в синовіальній рідині дозволяють оцінити стан суглобів більш інформативно на відміну від показників крові, а також дають змогу визначити ефективність застосування гіалуронової кислоти як лікувального засобу на II стадії остеоартрозу колінних суглобів та покращити їх рухову активність.

**Практичне значення роботи.** Результати досліджень, одержані під час виконання магістерської роботи, використовуються у науково-практичній діяльності відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут

патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України».

**Особистий внесок здобувача** полягає в аналізі спеціальної наукової літератури за темою магістерської роботи, обговоренні матеріалу, в організації та проведенні лабораторних та експериментальних досліджень, кількісному та якісному аналізі отриманих результатів, інтерпретації отриманих даних та формулюванні висновків. Всі клінічні дослідження, а саме, клінічна оцінка пацієнтів, відбір синовіальної рідини, введення гіалуронової кислоти, проводились за участі лікаря ортопеда-травматолога вищої категорії, доктора медичних наук, головного наукового співробітника відділу патології суглобів С.Є. Бондаренка.

**Апробація результатів.** Результати дослідження оприлюднено на III науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (12 травня 2021 р., м. Харків) та Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю Youth Pharmacy Science (7–8 грудня 2021 р., м. Харків).

**Публікації.** За темою магістерської роботи було опубліковано 4 наукові праці, серед яких 1 – у фаховому виданні України: Українському журналі медицини, біології та спорту (фаховий з медичних та біологічних наук); 1 – у науковому журналі «Ортопедия, травматология и протезирование» (фаховий з медичних наук), а також було опубліковано 2 тези у матеріалах наукових конференцій.

**Структура та обсяг дипломної роботи.** Дипломна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури (51) та додатків (2). Загальний обсяг роботи становить 60 сторінок. Дипломна робота містить 5 таблиць.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

У вступі обґрунтовано актуальність проблеми, що була досліджена; визначено об'єкт і предмет дослідження; сформульовано мету та завдання,

розкрито наукову новизну і практичну значущість магістерської роботи; показано особистий внесок магістранта у спільно опубліковані праці, подано інформацію про апробацію основних положень і результатів роботи, визначено кількість публікацій.

У першому розділі «**Огляд літератури**» було виконано теоретичний аналіз науково-методичної та спеціальної літератури, здійснено систематизацію та узагальнення літературних даних з проблеми дослідження.

На підставі результатів аналізу літературних джерел, які включали дослідження щодо діагностики, лікування та профілактики остеоартрозу колінних суглобів, було встановлено наступне: кількість досліджень, які присвячені проблемі гонартрозу, має дуже великий обсяг, причому значна кількість публікацій містить інформацію як стосовно консервативних методів лікування, так і щодо пошуку нових маркерів для оцінки стану суглобів; за гонартрозу пацієнти майже завжди страждають на больовий синдром, який проявляється порушеннями рухової активності суглобів, розвитком контрактур або взагалі втратою можливості пересування пацієнтів, що вказує на актуальність обраного нами напряму досліджень; питання застосування для консервативного лікування ранніх стадій гонартрозу містить багато протиріччя, особливо це стосується внутрішньосуглобового введення кортикостероїдів, плазми, збагаченої тромбоцитами та гіалуронової кислоти, однак майже не приведено лабораторних маркерів синовіальної рідини для оцінки стану суглобів до та після консервативного лікування, що свідчить про необхідність дослідження біохімічних маркерів у пацієнтів.

У **другому розділі** дипломної роботи «Матеріал і методи дослідження» вказано методи, які застосовувались в роботі: аналіз літературних джерел; клінічні методи дослідження для оцінки стадії гонартрозу, а також визначення больового синдрому та рухливості уражених суглобів; лабораторне дослідження крові та синовіальної рідини; статистичні методи.

Статистичну обробку цифрових результатів досліджень проведено за допомогою програми Statsoft STATISTICA v. 10. При обробці цифрових даних,

одержаних під час біохімічних досліджень крові в експерименті на щурах, обчислювали середню арифметичну варіаційного ряду (M), стандартну похибку середньої арифметичної (m) та достовірність відмінностей (p) за критерієм Стьюдента. При обробці цифрових даних, одержаних під час лабораторних досліджень в результаті обстеження хворих на II стадії гонартрозу, достовірність відмінностей визначалася за допомогою критерію Вілкоксону з розрахунком медіани (Me) та кватилів (25 та 75 кватиль). Дані VAS та OKS у хворих на гонартроз II стадії були оброблені статистично з розрахунком середнього та його стандартного відхилення. Порівняння між підгрупами проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з апостеріорним тестом Дункана, порівняння між періодами спостережень за допомогою Т-тесту для парних вибірок. Аналіз проводили у пакеті прикладних програм IBM Statistics SPSS 20.0.

Дослідження проводились на базі ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» у 2020–2021 рр.

*Експериментальне дослідження на щурах.* Біохімічні дослідження проведені на 15 тваринах, котрі були розподілені на наступні групи: 1 група (n=15) – контрольні тварини з остеоартритом колінного суглоба, ініційованим дворазовим внутрішньосуглобовим введенням вітаміну А (ретинолу ацетату) у дозі 13,76 мг вітаміну А на 1 кг ваги тіла тварини; 2 група (n=15) – дослідні тварини з остеоартритом колінного суглоба, яким на наступну добу після першого введення вітаміну А починали проводити пелоїдотерапію (від 33 до 36°C); 3 група (n=10) – інтактні тварини. Щури всіх груп виводилися з експерименту по 5 тварин на 7, 15, 30 добу експериментального дослідження. Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених на I Національному конгресі з біоетики (Київ, 2001).

*Клінічне дослідження на пацієнтах із гонартрозом II стадії.* Пацієнти з остеоартрозом коліна (гонартрозом) II стадії Kelgren-Lawrence були розділені на 2 групи: перша група складала 15 пацієнтів віком 40-50 років, які були поділені



на 3 підгрупи по 5 пацієнтів у кожній. Другу групу склали пацієнти віком від 50 до 70 років також розділили на 3 підгрупи – по 5 пацієнтів у кожній. Пацієнтів 1-ї групи розділили на 3 підгрупи – I-a, I-b та I-c; 2-ї групи – на підгрупи II-a, II-b та II-c. У кожній підгрупі пацієнтів перша підгрупа отримувала внутрішньосуглобово 1 ін'єкцію проФлекс Інтру 10 мг/мл 2,0 мл, друга підгрупа – 1 ін'єкцію проФлекс Інтру 12 мг/мл 2, 5 мл, третя – 1 ін'єкцію проФлекс Інтру 20 мг/мл у кількості 3,0 мл. Застосування препарату проводилося відповідно до інструкції. Дослідження було затверджено комітетом з біоетики ГУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», протокол №203 від 27.04. 2020 р. У пацієнтів, які брали участь у дослідженні, було отримано письмову згоду.

Оцінка результатів дослідження пацієнтів проводилася до та через 30 діб після введення препарату гіалуронової кислоти за такими критеріями: шкали VAS при ходьбі, OKS, біохімічний аналіз крові (глікопротеїни, хондроїтинсульфати, С-реактивний білок, інтерлейкін-6). Протягом періоду спостереження пацієнтам не дозволялося застосовувати нестероїдні протизапальні препарати, анагетика та фізіотерапію. Дослідження синовіальної рідини перед введенням препарату проводили на наступні показники – лейкоцити, білок, глюкоза, хондроїтинсульфати, гіалуронова кислота, хондроїтинсульфати та інтерлейкін-6 (IL-6), в сироватці крові – глікопротеїни, хондроїтинсульфати, С-реактивний білок та інтерлейкін-6.

У **третьому розділі** розглянуто вплив пелоїдотерапії на динаміку біохімічних показників крові у білих щурів за експериментального остеоартриту. Вміст глікопротеїнів був вірогідно підвищеним на 7-у добу у тварин з остеоартритом порівняно зі значеннями у інтактних. Мало місце підвищення рівня глікопротеїнів зберігалось упродовж всього експерименту до 30-ї доби. При лікуванні сульфідно-муловими грязями на 7-у добу відзначалося підвищення вмісту глікопротеїнів до рівня показників контрольної групи. До 15-ої доби концентрація глікопротеїнів вірогідно знижувалася порівняно з її значенням у контрольної групи, однак, до кінця

спостережень кількість глікопротеїнів у сироватці крові експериментальних тварин перевищувала даний показник ніж у щурів контрольної групи. Ці дані свідчать про те, що застосування сульфідно-мулової грязі знижує активність запального процесу, але не у достатній мірі. Активність лужної фосфатази в сироватці крові щурів в розглянутих умовах експерименту не потерпала істотних змін. Пелоїдотерапія не чинила суттєвої дії на ліпідний обмін дослідних тварин, про що свідчить відсутність змін вмісту  $\beta$ -ліпопротеїнів упродовж усіх термінів спостереження на моделі остеоартриту (табл. 1).

Таблиця 1

**Біохімічні показники крові білих щурів з моделлю остеоартриту на фоні пелоїдотерапії (M $\pm$ m)**

Показники	Інтактні тварини	Остеоартрит без пелоїдотерапії			Остеоартрит з пелоїдотерапією		
		7 діб n=5	15 діб n=5	30 діб n=5	7 діб n=5	15 діб n=5	30 діб n=5
Загальний білок, г/л	66,17 $\pm$ 1,72	74,13 $\pm$ 4,49	73,20 $\pm$ 2,58	69,85 $\pm$ 1,98	72,0 $\pm$ 3,31	72,10 $\pm$ 0,01	68,40 $\pm$ 1,91
Глікопротеїни, г/л	0,65 $\pm$ 0,04	0,85 $\pm$ 0,02 <sup>1)</sup>	0,80 $\pm$ 0,05 <sup>1)</sup>	0,76 $\pm$ 0,05 <sup>1)</sup>	0,79 $\pm$ 0,07 <sup>1)</sup>	0,65 $\pm$ 0,01 <sup>2)</sup>	0,86 $\pm$ 0,03 <sup>1)</sup>
Кальцій, ммоль/л	2,2 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,06	2,47 $\pm$ 0,03	2,43 $\pm$ 0,02	2,37 $\pm$ 0,03	2,30 $\pm$ 0,01	2,32 $\pm$ 0,02
$\beta$ -ліпопротеїни, од.	3,8 $\pm$ 0,35	5,63 $\pm$ 0,83	4,13 $\pm$ 0,67	2,50 $\pm$ 0,27	4,40 $\pm$ 0,30	1,60 $\pm$ 0,10	4,57 $\pm$ 0,96
Хондроїтинсульфати, г/л	0,39 $\pm$ 0,03	1,07 $\pm$ 0,12 <sup>1)</sup>	0,99 $\pm$ 0,10 <sup>1)</sup>	0,74 $\pm$ 0,08 <sup>1)</sup>	0,85 $\pm$ 0,04 <sup>1)</sup>	0,90 $\pm$ 0,03 <sup>1)</sup>	0,59 $\pm$ 0,05 <sup>2)</sup>
Активність лужної фосфатази, од. Бод.	50,0 $\pm$ 1,28	70,20 $\pm$ 1,21 <sup>1)</sup>	86,85 $\pm$ 4,37 <sup>1)</sup>	69,27 $\pm$ 9,96	72,00 $\pm$ 1,16 <sup>1)</sup>	51,95 $\pm$ 8,45 <sup>2)</sup>	74,20 $\pm$ 8,01
Гаптоглобін, г/л	0,52 $\pm$ 0,03	0,80 $\pm$ 0,04	0,64 $\pm$ 0,07	0,55 $\pm$ 0,05	0,70 $\pm$ 0,10	0,72 $\pm$ 0,09	0,50 $\pm$ 0,00
Церулоплазмін, од.	0,32 $\pm$ 0,02	0,46 $\pm$ 0,05	0,40 $\pm$ 0,02	0,33 $\pm$ 0,02	0,42 $\pm$ 0,06	0,33 $\pm$ 0,02	0,36 $\pm$ 0,03

Примітки: <sup>1)</sup> - вірогідно по відношенню до інтактних тварин, P < 0,05

<sup>2)</sup> - вірогідно порівняно з контрольними тваринами, P < 0,05

Концентрація хондроїтинсульфатів у сироватці крові експериментальних тварин на 7-му та 15-ту добу за остеоартриту була підвищена у порівнянні з результатами, отриманими у інтактних тварин. Однак, до 30-ї доби відзначалося зниження зазначеного показника порівняно з таким, що мав місце в більш ранні терміни.

У четвертому розділі було встановлено динаміка клініко-лабораторних маркерів у хворих на гонартроз до та після введення гіалуронової кислоти. Під час клінічного дослідження двох груп хворих на II стадії гонартрозу було виявлено статистично значущу ( $p < 0,001$ ) різницю між двома групами: за показником болю за шкалою VAS при ходьбі в I групі –  $(4,3 \pm 0,9)$  бала, у II групі –  $(5,5 \pm 0,5)$  бала, стан колінного суглоба за шкалою Oxford Knee Score –  $(19,8 \pm 1,5)$  та  $(24,5 \pm 1,3)$  балів, відповідно. При цьому в I групі показник за шкалою VAS при ходьбі хворі переважно оцінювали біль на 4 (40 %) та 5 (33,3 %) бали, а II групи – у 5 (53,3 %) та 6 (46,7 %) балів. За оцінкою OKS максимальний бал був 22, тоді як у II групі бал OKS спостерігався від 23 до 26.

Аналіз показав, що до лікування не виявлено статистичних відмінностей ( $p > 0,05$ ) між підгрупами як за показником VAS, так і OKS, як до лікування, так і після нього. У кожній з трьох підгруп після лікування рівень болю за VAS мав тенденцію до значного ( $p < 0,01$ ) зменшення. Так, рівень болю за VAS у групі I-a з  $(4,0 \pm 0,7)$  через 30 днів після лікування знизився до  $(2,0 \pm 0,7)$  балів, I-b – з  $(4,2 \pm 0,8)$  до  $(2,0 \pm 0,7)$  бала, I-c з  $(4,6 \pm 1,1)$  до  $(2,2 \pm 0,4)$  балів. Оцінка по OKS у підгрупах також статистично значуще ( $p < 0,01$ ) знизилася – у підгрупі Ia з  $(20,2 \pm 1,8)$  до  $(12,2 \pm 1,1)$  бала, Ib – з  $(19,2) \pm 1,30$  до  $(12,8 \pm 0,8)$  бала, Ic – з  $(20,0 \pm 1,6)$  до  $(11,6 \pm 1,1)$  бала.

За результатами аналізу стан хворих за оцінками шкал VAS та OKS був статистично близьким ( $p > 0,05$ ). Через 30 днів після лікування у всіх хворих відзначали значуще ( $p < 0,01$ ) вдосконалення. Однак слід зазначити, що за результатами дисперсійного аналізу, результати лікування за шкалою VAS між підгрупами значуще ( $p = 0,010$ ) відрізняються. За даними апостеріорного тесту Дункана в підгрупі II-c бал за VAS  $(2,6 \pm 0,6)$  на рівні ( $\alpha = 0,05$ ) відрізнявся від такого в підгрупі II-b  $(3,4 \pm 0,5)$  II- a  $(3,8 \pm 0,4)$  бали. Аналогічно відрізнялися результати лікування підгрупах за показником OKS ( $p = 0,015$ ). У підгрупах II-b –  $(17,8 \pm 1,5)$  бала та II-c  $(18,8 \pm 0,8)$  бали результати на рівні ( $\alpha = 0,05$ ) були кращими, ніж у підгрупі II-a –  $(20,4 \pm 1,1)$  бал.

В результаті дослідження показників синовіальної рідини в 1-й та 2-й

групах пацієнтів було встановлено, що лейкоцити та вміст білка не відрізнялися від нормативних показників. Однак відзначалося зниження рівня глюкози та гіалуронової кислоти, а показники хондроїтинсульфатів та інтерлейкіну-6 були підвищені порівняно з нормативними, що свідчить про присутність запально-дистрофічних процесів у колінних суглобах, які були сильніше виражені у пацієнтів старшої вікової групи (табл. 2).

Таблиця 2

**Лабораторні показники синовіальної рідини у пацієнтів із гонартрозом II стадії перед внутрішньосуглобовим введенням гелю гіалуронату проФЛЕКС Інтра (Me, 25% – 75%)**

Показники	1 група, n=15			2 група, n=15			Референтний інтервал
	I-a	I-b	I-c	II-a	II-b	II-c	
Лейкоцити, Г/л	0,10 0,10 – 0,20	0,20 0,10 – 0,20	0,40 0,30 – 0,40	0,30 0,30 – 0,40	0,30 0,30 – 0,40	0,50 0,40 – 0,50	0,10 – 0,50
Білок, г/л	18,0 12,0 - 20,0	22,0 21,0 - 23,0	25,0 22,0 - 28,0	17,0 16,0 - 17,0	18,0 17,0 - 19,0	24,0 23,0 – 25,0	4,50 – 31,50
Глюкоза, ммоль/л	1,80 1,70 - 1,90	1,60 1,60 - 1,70	1,20 1,20 - 1,30	1,50 1,40 - 1,50	1,80 1,70 - 1,80	1,20 1,20 - 1,30	3,50 – 5,50
Гіалуронова кислота, г/л	2,86 2,70 - 2,90	2,60 2,53 - 2,60	2,37 2,37 - 2,46	2,11 1,89 - 2,15	2,15 2,14 - 2,32	1,76 1,70 - 1,82	2,62 - 4,40
Хондроїтин- сульфати, г/л	0,213 0,210 – 0,221	0,220 0,210 – 0,230	0,295 0,285 – 0,296	0,254 0,250 – 0,270	0,247 0,239 – 0,250	0,330 0,328 – 0,337	0,013 - 0,167
Інтерлейкін-6, см/мл	24,32 24,21 - 25,26	27,52 27,50 - 28,13	32,51 31,44 - 33,30	25,40 25,20 - 26,40	24,70 23,82 - 25,67	39,20 38,40 - 39,67	4,40 - 4,57

Динаміка лабораторних показників крові у пацієнтів 1-ї групи вказує на зниження рівня запальних та дистрофічних процесів у колінних суглобах. У групі I-c з найбільш вираженими метаболічними порушеннями за результатами біохімічного дослідження крові до введення препарату через 1 місяць після введення вміст глікопротеїнів знизився, але не досяг діапазону нормативних значень. Така ж динаміка спостерігалася у показника хондроїтинсульфатів, що свідчить про зниження деструктивних процесів. Рівень С-реактивного білка також знизився порівняно з показником до застосування препарату. Таким

чином, виходячи з динаміки показників крові у пацієнтів з гонартрозом після застосування препарату встановлено суттєве зниження маркерів запалення та деструкції в тих підгрупах, де застосовували препарат з концентрацією гіалуронової кислоти 10 та 12 мг/мл (табл. 3).

Таблиця 3

**Динаміка лабораторних показників крові у пацієнтів після внутрішньосуглобового введення гелю гіалуронату проФЛЕКС Інтра (Ме, 25% – 75%)**

Показники	До введення препарату			Через 1 місяць після введення препарату			Референтний інтервал
	1 група						
	I-a, n=5	I-b, n=5	I-c, n=5	I-a, n=5	I-b, n=5	I-c, n=5	
Глікопротеїни, г/л	0,90 0,88 - 0,92	1,02 0,97 - 1,06	1,15 1,10 - 1,17	0,64 * 0,64 - 0,67	0,67 * 0,66 - 0,67	0,86 * 0,84 - 0,86	0,40 - 0,72
Хондроїтинсульфати, г/л	0,202 0,198 – 0,210	0,250 0,243 – 0,258	0,321 0,310 – 0,324	0,130 * 0,128 – 0,138	0,149 * 0,147 - 0,156	0,182 * 0,180 – 0,188	0,070 – 0,100
С-реактивний білок, мг/л	< 6,0	< 6,0	6,0 6,0-6,0	< 6,0	< 6,0	< 6,0	< 6,0
ІЛ-6, пг/мл	18,53 18,44 - 19,04	17,70 17,62 - 17,90	22,43 22,40 - 22,78	13,15 * 12,95 - 13,21	11,72 * 11,60 - 11,78	16,73 * 15,98 - 16,78	2,91 - 7,29
	2 група						
	II-a, n=5	II-b, n=5	II-c, n=5	II-a, n=5	II-b, n=5	II-c, n=5	
Глікопротеїни, г/л	0,91 0,90 - 0,96	1,03 1,00 - 1,04	1,22 1,20 - 1,24	0,82 * 0,80 - 0,84	0,80 * 0,78 - 0,84	0,77 * 0,73 - 0,78	0,40 - 0,72
Хондроїтинсульфати, г/л	0,250 0,248 – 0,296	0,280 0,278 – 0,285	0,343 0,321 - 0,352	0,242* 0,239 – 0,244	0,240* 0,238 – 0,246	0,214 * 0,210 – 0,214	0,070 – 0,100
С-реактивний білок, мг/л	6,0 6,0-6,0	6,0 6,0-6,0	6,0 6,0-6,0	6,0 6,0 - 6,0	6,0 6,0 - 6,0	<6,0*	< 6,0
ІЛ-6, пг/мл	22,45 21,40 - 23,00	23,83 23,76 - 24,20	25,87 24,21 - 26,05	15,90* 15,05 – 15,96	14,67 * 14,60 – 15,00	19,30 * 19,02 - 19,33	2,91 - 7,29

Примітка: \* – достовірно за Вілкоксоном порівняно з показником у кожній підгрупі до введення препарату ( $p < 0,05$ )

Динаміка показників у пацієнтів 2-ї групи також свідчить про зниження активності запального та деструктивного процесу в колінних суглобах, що відображається у зниженні рівня глікопротеїнів, інтерлейкіну-6 та хондроїтинсульфатів у крові через місяць після введення (табл. 3).

Слід також зазначити, що у підгрупі II-с з найбільш вираженим запаленням та деструкцією за даними біохімічних досліджень до введення препарату, через місяць після введення рівень глікопротеїнів та хондроїтинсульфатів достовірно знизився порівняно з двома іншими групами, при цьому концентрація інтерлейкіну-6 збереглася підвищеною. порівняно з показником у підгрупах II-а та II-б. Рівень С-реактивного білка у 2-й групі пацієнтів знизився після введення препарату гіалуронової кислоти лише у підгрупі II-с. Виходячи з отриманих результатів, у 2-й групі пацієнтів найбільш високу ефективність можна відзначити у тій підгрупі пацієнтів, у якій застосовувався гель гіалуронової кислоти з концентрацією 20 мг/мл.

## **ВИСНОВКИ**

1. Застосування пелоїдотерапії призводило до зниження вмісту хондроїтинсульфатів у сироватці крові експериментальних тварин у порівнянні з відповідним терміном контрольної групи, що свідчить про сприятливий вплив пелоїдотерапії на обмін глікозаміногліканів.

2. В умовах проведеної пелоїдотерапії було виявлено динаміку біохімічних показників стану сполучної тканини, яка свідчила про сприятливий вплив аплікацій пелоїду на колінні суглоби експериментальних щурів, що проявлялось у зменшенні запально-деструктивного процесу в хрящовій тканині уражених суглобів.

3. У пацієнтів з гонартрозом II стадії спостерігається підвищення вмісту хондроїтинсульфатів та зниження рівня гіалуронової кислоти у синовіальній рідині, що вказує на присутність запально-деструктивного процесу у хрящовій тканині колінних суглобів та потребує консервативної терапії.

4. Маркери запалення (глікопротеїни та інтерлейкін-6) та деструкції (хондроїтинсульфати) у сироватці крові змінюються односпрямовано та свідчать про зменшення активності запального процесу після введення гелю гіалуронової кислоти, що підтверджується даними клінічного обстеження

через 1 місяць після введення препарату.

5. Результати повторного дослідження біомаркерів крові пацієнтів 1 групи вказують на більш високу ефективність гелю гіалуронової кислоти в концентрації 10 та 12 мг/мл, 2 групи – у концентрації 20 мг/мл, що підтверджується зниженням рівня глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів та інтерлейкіну у пацієнтів.

## СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ МАГІСТЕРСЬКОЇ РОБОТИ

### *Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати*

1. Леонтєва Ф.С., **Морозенко Д.В.**, Воронцова М.П., Глебова К.В., Долуда Я.А., Леонтєва Л.В. Біохімічні маркери сполучної тканини в лабораторній діагностиці ортопедичних захворювань людини. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020. Том 5, № 4(26). 167–172.

2. Бондаренко С.Е., Леонтєва Ф.С., **Морозенко Д.В.** Влияние различных концентраций proFLEX INTRA на клиническое течение и динамику лабораторных показателей у пациентов разного возраста с гонартрозом II стадии. Ортопедия, травматология и протезирование. 2020. № 2. 61-67.

### *Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів магістерської роботи*

3. Маколінець В.І., Леонтєва Ф.С., **Морозенко Д.В.**, Данильченко С.І. Вплив пелоїдотерапії на динаміку біохімічних показників у білих щурів за експериментального остеоартриту. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: тези доповідей III науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (12 травня 2021 р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2021. 129-130.

4. Біохімічні маркери в оцінці метаболічних порушень у хворих на остеоартроз великих суглобів. **Морозенко Д.В.**, Данильченко С.І. Youth Pharmacy Science: матеріали II Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (7-8 грудня 2021 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2021.

## АНОТАЦІЇ

**Морозенко Д.В. Оцінка рухової активності суглобів та біохімічні маркери метаболізму кісткової і хрящової тканини за гонартрозу.**

У роботі проведено оцінку стану колінних суглобів, визначено біохімічні маркери метаболізму кісткової та хрящової тканини в експериментальних щурів, а також у пацієнтів, хворих на гонартроз, до та після внутрішньосуглобового введення препарату гіалуронової кислоти.

За результатами аналізу сучасної літератури щодо діагностики, лікування та профілактики гонартрозу визначено роль метаболічних порушень кісткової і хрящової тканини у перебігу гонартрозу, проведено оцінку впливу пелоїдотерапії на біохімічні маркери сполучної тканини в експерименті на щурах за остеоартриту колінного суглоба, здійснено оцінку результатів клінічного дослідження показників стану колінних суглобів у хворих на гонартроз; відслідковано динаміку клінічних характеристик стану суглобів та біохімічних маркерів крові і синовіальної рідини у хворих на гонартроз II стадії до та після введення препаратів гіалуронової кислоти різної концентрації.

Було встановлено, що застосування пелоїдотерапії призводило до зниження вмісту хондроїтинсульфатів у сироватці крові експериментальних тварин у порівнянні з відповідним терміном контрольної групи, що свідчить про сприятливий вплив пелоїдотерапії на обмін глікозаміногліканів. В умовах проведеної пелоїдотерапії було виявлено динаміку біохімічних показників стану сполучної тканини, яка свідчила про сприятливий вплив аплікацій пелоїду на колінні суглоби експериментальних щурів, що проявлялось у зменшенні запально-деструктивного процесу в хрящовій тканині уражених суглобів.

У пацієнтів з гонартрозом II стадії спостерігається підвищення вмісту хондроїтинсульфатів та зниження рівня гіалуронової кислоти у синовіальній рідині, що вказує на присутність запально-деструктивного процесу у хрящовій тканині колінних суглобів та потребує консервативної терапії. Маркери



запалення (глікопротеїни та ІЛ-6) та деструкції (хондротинсульфати) у сироватці крові змінюються односпрямовано та свідчать про зменшення активності запального процесу після введення гелю гіалуронової кислоти, що підтверджується даними клінічного обстеження через 1 місяць після введення препарату. Результати повторного дослідження крові пацієнтів 1 групи вказують на більш високу ефективність гелю гіалуронової кислоти в концентрації 10 та 12 мг/мл, 2 групи – у концентрації 20 мг/мл, що підтверджується зниженням рівня глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів та інтерлейкіну у пацієнтів.

**Ключові слова:** гонартроз, щури, пацієнти, пелоїдотерапія, гіалуронова кислота, хондроїтинсульфати

**Morozenko D.V. Assessment of motor activity of joints and biochemical markers of bone and cartilage metabolism in knee osteoarthritis.**

The condition of the knee joints was assessed, biochemical markers of bone and cartilage metabolism in experimental rats, as well as in patients with knee osteoarthritis before and after intra-articular administration of hyaluronic acid were determined.

Based on the analysis of modern literature on the diagnosis, treatment and prevention of knee osteoarthritis, the role of metabolic disorders of bone and cartilage in knee osteoarthritis was determined, the impact of peloidotherapy on biochemical markers of connective tissue in the experiment joints in patients with knee osteoarthritis; The dynamics of clinical characteristics of the condition of joints and biochemical markers of blood and synovial fluid in patients with stage II knee osteoarthritis before and after the introduction of hyaluronic acid preparations of different concentrations was studied.

It was found that the use of peloidotherapy led to a decrease in the content of chondroitinsulfates in the serum of experimental animals compared with the corresponding term of the control group, which indicates a beneficial effect of peloidotherapy on glycosaminoglycans' metabolism. In the conditions of

peloidotherapy the dynamics of biochemical parameters of connective tissue was revealed, which testified to the beneficial effect of peloid applications on the knee joints of experimental rats, which was manifested in the reduction of inflammatory and destructive process in cartilage of affected joints.

In patients with stage II knee osteoarthritis there is an increase in chondroitinsulfates and a decrease in hyaluronic acid in synovial fluid, which indicates the presence of inflammatory-destructive process in the cartilage of the knee joints and requires conservative therapy. Markers of inflammation (glycoproteins and IL-6) and destruction (chondroitinsulfates) in serum change unidirectionally and indicate a decrease in inflammatory activity after administration of hyaluronic acid gel, as evidenced by clinical examination 1 month after administration. The results of re-examination of blood of patients of group 1 indicate higher efficiency of hyaluronic acid gel at a concentration of 10 and 12 mg/ml, group 2 – at a concentration of 20 mg/ml, which is confirmed by lower levels of glycoproteins, chondroitin sulfates and interleukin in patients.

**Key words:** knee osteoarthritis, rats, patients, peloidotherapy, hyaluronic acid, chondroitinsulfates