

УДК 616.741-003.8-092.9:591.143](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720223-468-74>

Зміни показників метаболізму сполучної тканини в сироватці крові дослідних щурів за умов моделювання розвитку дегенеративних процесів у паравертебральних м'язах

**В. О. Радченко, Ф. С. Леонтєва, В. О. Туляков,
М. А. Скіданов, О. А. Нікольченко, А. Г. Скіданов**

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

Low back pain is a common health problem. To deepen the understanding of the pathogenesis of the disease, experimental studies on animals with modeling of the pathological process are necessary. Objective. Based on the analysis of biochemical markers of connective tissue metabolism in the blood serum of laboratory rats, the applicability of the studied models of degenerative muscle tissue damage to study the relationship between this condition and the development of disorders in spinal motor segments was assessed. Methods. Two models of reproduction of degenerative processes in the paravertebral muscles of white rats were tested: I (n = 5) — alimentary (diet-induced) obesity, by keeping it for 3 months on a high-calorie diet; II (n = 5) — ischemia, by tying the large rectus muscles of the back with suture material (45 days). Control group (n = 5) — intact animals of similar age and sex. The content of glycoproteins, total chondroitin sulfates (CS), hexosamines, protein-bound hexoses, seroglycoides, fractional distribution and total content of hydroxyproline and glycosaminoglycan sulfates (GAGs) were investigated in the blood serum of rats. The results. In the blood serum of rats of groups I and II, a significant increase compared to the control level of glycoproteins was determined, with a greater effect in the ischemia model, but no significant changes of protein-bound hexoses, hexosamines and CS were recorded. The level of inflammatory markers (sialic acids and seroglycoides) in the blood serum of animals of both groups did not differ significantly from the control, and changes in the parameters of hydroxyproline (except for the slightly changed protein-bound fraction) and GAGs were significant only for the ischemia model. Conclusions. Based on the analysis of biochemical markers of connective tissue metabolism in rats of groups I and II, changes characteristic of degenerative processes were determined, with a greater manifestation in the ischemia model. No significant increase in biochemical markers of inflammation was recorded. Both models can be used to reproduce dystrophic processes in osteochondrosis. Key words. Connective tissue, degeneration, biochemistry, spine, modeling, muscle.

Біль у попереку — поширена проблема охорони здоров'я. Для поглиблення розуміння патогенезу хвороби необхідні експериментальні дослідження на тваринах із моделюванням патологічного процесу. Мета. На підставі аналізу біохімічних маркерів метаболізму сполучної тканини в сироватці крові лабораторних щурів оцінити придатність досліджуваних моделей дегенеративного ураження м'язової тканини для вивчення взаємозв'язку цього стану з розвитком порушень у хребтових рухових сегментах. Методи. Апробовано дві моделі відтворення дегенеративних процесів у паравертебральних м'язах білих щурів: I (n = 5) — аліментарного (дієт-індукованого) ожиріння, шляхом утримання упродовж 3 міс. на висококалорійному раціоні; II (n = 5) — ішемії, шляхом перев'язування великих прямих м'язів спини шовним матеріалом (45 діб). Контрольна група (n = 5) — інтактні тварини аналогічного віку та статі. У сироватці крові щурів досліджено вміст глікопротеїнів, загальних хондроїтинсульфатів (ХС), гексозамінів, гексоз, пов'язаних із білком, сероглікоїдів, фракційний розподіл і сумарний вміст гідроксипроліну та глікозаміноглікансульфатів (ГАГс). Результати. У сироватці крові щурів I і II груп визначено значуще підвищення порівняно з контролем рівня глікопротеїнів, з більшим ефектом у моделі ішемії, проте не зафіксовано значущих змін гексоз, пов'язаних із білком, гексозамінів і загальних ХС. Рівень маркерів запалення (сіалових кислот і сероглікоїдів) у сироватці крові тварин обох груп значуще не відрізнявся від контролю, а зміни показників гідроксипроліну (крім мало змінюваної білково-зв'язаної фракції) і ГАГс були значущими лише для моделі ішемії. Висновки. На підставі аналізу біохімічних маркерів метаболізму сполучної тканини щурів I та II груп визначено зміни, характерні для дегенеративних процесів, із більшим проявом у моделі ішемії. Не зафіксовано істотного підвищення біохімічних маркерів запалення. Обидві моделі можуть бути використані для відтворення дистрофічних процесів за остеохондрозу.

Ключові слова. Сполучна тканина, дегенерація, біохімія, хребет, моделювання на тваринах, паравертебральні м'язи

Вступ

Біль у попереку є поширеною проблемою охорони здоров'я: на нього страждають понад 80 % дорослих протягом їхнього життя і він є основною причиною інвалідності у всьому світі. Цей стан нерідко пов'язаний із дегенерацією поперекових міжхребцевих дисків, яку слід розглядати не як ізольовану подію, а швидше як континуум подій. У пацієнтів зі значною дегенерацією міжхребцевого диска часто посилюється жирова інфільтрація в багатороздільних м'язах і м'язах, які випрямляють хребет. У жінок вона більш виражена на рівні $L_{IV}-L_V$ та L_V-S_1 . У чоловіків жирова інфільтрація більша в поперековому м'язі на рівні L_V-S_1 [1, 2].

М'язи, які кріпляться до хребта, відіграють вирішальну роль у його функціонуванні та всього тіла. У науковій літературі продемонстровано чіткий зв'язок між жировою інфільтрацією та фіброзом паравертебральних м'язів і болем у попереку. Дисфункція/дегенерація м'язів може бути чинником ініціації прогресування патології хребта, зокрема, порушень у структурі міжхребцевого диска [3]. І навпаки, дисфункція поперекових паравертебральних м'язів через біль, спричинену структурно-функціональними змінами у хребтових рухових сегментах, може призводити до порушення їхньої структури. Макроскопічно це проявляється зменшенням площі поперечного перерізу та збільшенням інфільтрації жиру в паравертебральних м'язах на рівні попереку [1, 4]. Крім того, відбуваються мікроскопічні зміни, такі як порушення розподілу волокон [5].

Із ураженням хребців пов'язана жирова інфільтрація паравертебральних м'язів. Її можна оцінити якісно (наприклад, класифікація Гутальє) та кількісно за допомогою програмного забезпечення для обрахунку МРТ-сканів, або комп'ютерної томографії [6, 7].

Оцінювання стану паравертебральних м'язів до хірургічного втручання з приводу дегенеративних захворювань хребта може бути корисним для хірурга в плані прогнозування функціонального стану та відновлення пацієнтів [5, 8].

Мета дослідження: на підставі аналізу біохімічних показників метаболізму сполучної тканини в сироватці крові лабораторних щурів оцінити придатність досліджуваних моделей дегенеративного ураження м'язової тканини для подальшого вивчення взаємозв'язку цього стану з розвитком дегенеративних порушень у хребтових рухових сегментах.

Матеріал і методи

Експериментальні дослідження проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин [9, 10] після ухвалення плану комітетом із біоетики при ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» (протокол № 191 від 22.04.2019).

У межах роботи апробовано два варіанти відтворення дегенеративних процесів у паравертебральних м'язах із використанням самок білих лабораторних щурів (на початок експерименту вік 2 міс., маса 130–210 г) популяції експериментально-біологічної названої установи.

У першій групі (*модель алиментарного (дієт-індукованого) ожиріння*) щурів ($n = 5$) утримували впродовж 3 міс. на висококалорійному раціоні харчування, адаптованому до рецептури Teklad Custom Diet TD.10670 (22,5 г або 40–45 % ккал жиру), розробленої компанією Envigo для лабораторних щурів і мишей [4, 11]. Склад продуктів харчування на 100 г: сало свиняче — 18 г, печінка свиняча — 2 г, масло соняшникове — 3 г, крупа пшенична — 45 г, сир домашній — 2 г, яєчний порошок — 10 г, молоко сухе — 6 г, цукор — 5 г, буряк — 3 г, морква — 2 г, м'ясо-кісткове борошно — 4 г.

У другій групі (*модель ішемії*) щурам ($n = 5$) через розріз шкіри перев'язували великі прямі м'язи спини шовним матеріалом (рис. 1). Тварин виводили з експерименту через 45 діб після маніпуляції.

За контрольну групу ($n = 5$) використано інтактних тварин аналогічного віку та статі, яких утримували на стандартному раціоні харчування [12].

Евтаназію усіх щурів виконували шляхом декапітації під відкритим інгаляційним наркозом діетиловим ефіром через необхідність отримання крові для біохімічних досліджень, яку після природного зсідання звільнювали від формених елементів 15 хв центрифугуванням за 3000 об./хв.



Рис. 1. Вигляд операційної рани після перев'язування великих прямих м'язів спини в білих щурах

Надосадову рідину відокремлювали і в ній визначали вміст глікопротеїнів за методом Штейнберга та Доценка [13], загальних хондроїтинсульфатів за реакцією з риванолом методом Nemeth–Csoka у модифікації Л. І. Слущького [13, 14].

Фракційний аналіз та дослідження сумарного вмісту гідроксипроліну в сироватці крові

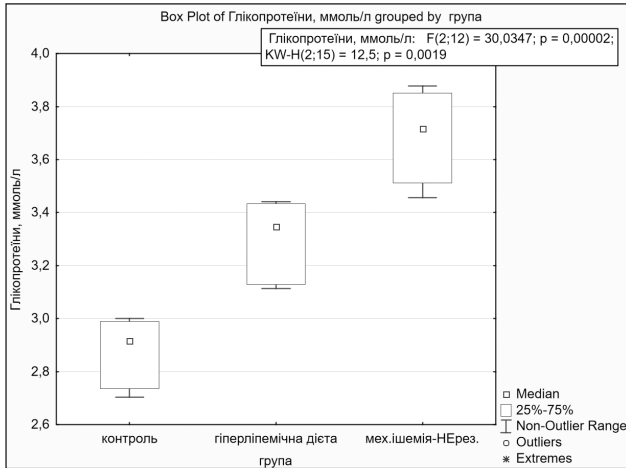
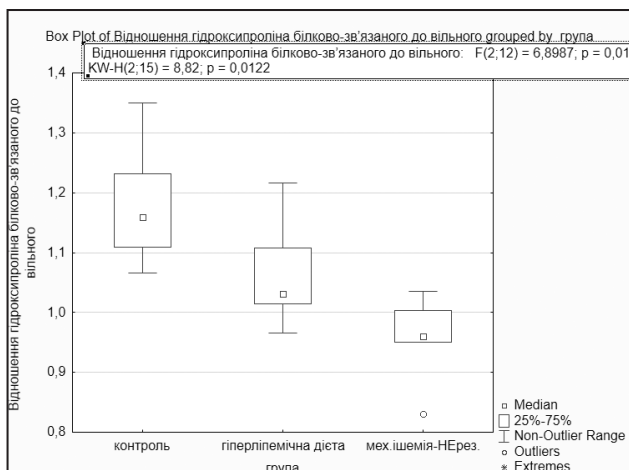
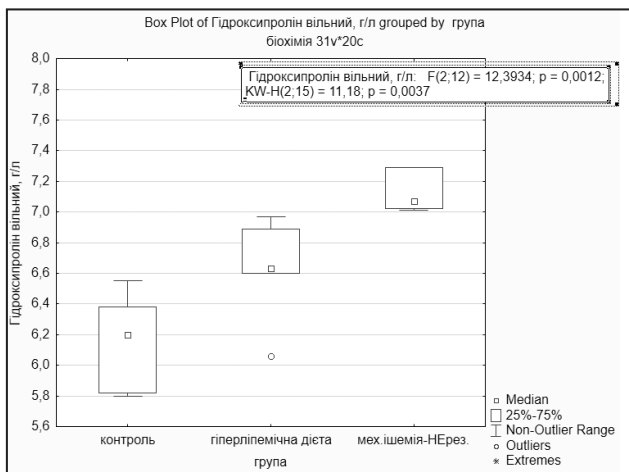


Рис. 2. Рівень глікопротеїнів у сироватці крові щурів досліджених груп



дослідних тварин із визначенням фракцій вільного та білково-зв'язаного метаболіту, що характеризував анаболічні та катаболічні процеси у системі колаген-гідроксипролін, здійснювали з розділенням на вільну та білково-зв'язану фракції [15].

Вміст гексозамінів у хрящовій тканині експериментальних тварин визначали за методом N. F. Voas, вміст гексоз, зв'язаних із білком, — орциновим методом [16].

Фракційний склад глікозаміноглікансульфатів (ГАГс) визначали шляхом осадження резохином і послідовного виділення з осаду розчинами натрію хлориду зростаючої концентрації. До складу I фракції входили легкорозчинні ГАГс із переважанням гіалуронатів і хондроїтин-6-сульфату, II — середньо розчинні ГАГс із переважанням хондроїтин-4-сульфату, III — в основному високосульфатовані глікозаміноглікансульфати із переважанням кератансульфатів, а також дерматансульфат, гепарансульфат та ін. [17]. Також визначали вміст у сироватці крові сіалових кислот [16], сероглікоїдів [18].

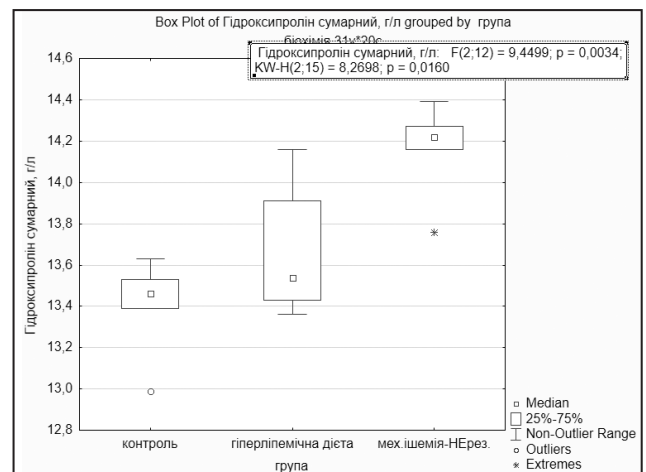


Рис. 3. Характеристики рівня гідроксипроліну в сироватці крові щурів трьох досліджених груп (значуща різниця між моделлю ішемії та контролем)

Таблиця

**Зміни біохімічних показників обміну сполучної тканини в сироватці крові щурів
після моделюванням дегенеративного процесу в м'язовій тканині**

Показник		Група тварин		
		контрольна (n = 5)	модель ожиріння (n = 5)	модель ішемії (n = 5)
Гідроксипролін вільний, г/л H(2,15) = 11,18; p = 0,0037		6,15 ± 0,15 6,20 [5,82;6,38]	6,63 ± 0,16 6,63 [6,60;6,89] p _к = 0,060; p _і = 0,012	7,25 ± 0,16 7,07 [7,02;7,29] p _к = 0,012
Гідроксипролін білково-зв'язаний, г/л H(2,15)=1,63; p = 0,443		7,25 ± 0,15 7,17 [7,08;7,19]	7,05 ± 0,15 7,19 [6,73;7,31] p _к = 0,916; p _і = 0,531	6,91 ± 0,13 6,93[6,74;7,09] p _к = 0,210
Відношення гідроксипроліну білково-зв'язаного до вільного H(2,15) = 8,820, p = 0,012		1,18 ± 0,05 1,16 [1,11;1,23]	1,07 ± 0,04 1,03 [1,02;1,11] p _к = 0,095; p _і = 0,095	0,96 ± 0,04 0,96 [0,95;1,00] p _к = 0,012
ГАГс	Сума H(2,15) = 9,62; p = 0,008	0,29 ± 0,01 0,31 [0,28;0,31]	0,34 ± 0,02 0,35 [0,30; 0,36] p _к = 0,210; p _і = 0,022	0,41 ± 0,01 0,42 [0,39; 0,44] p _к = 0,012
	Хондройтин-6-сульфат, г/л H(2,15) = 9,95; p = 0,007	0,17 ± 0,01 0,18 [0,17; 0,18]	0,21 ± 0,01 0,21 [0,18; 0,22] p _к = 0,070; p _і = 0,037	0,25 ± 0,01 0,26 [0,23; 0,26] p _к = 0,012
	Хондройтин-4-сульфат, г/л H(2,15)=8,06; p = 0,018	0,10 ± 0,003 0,10 [0,09; 0,10]	0,11 ± 0,006 0,11 [0,10; 0,12] p _к = 0,210; p _і = 0,095	0,13 ± 0,007 0,14 [0,12; 0,15] p _к = 0,012
	Кератин-сульфати, г/л H(2,15) = 9,14; p = 0,010	0,02 ± 0,001 0,02[0,017;0,021]	0,02 ± 0,002 0,02 [0,020;0,024] p _к = 0,210; p _і = 0,034	0,028 ± 0,001 0,028 [0,028;0,030] p _к = 0,012
Відношення суми гідроксипроліну до суми ГАГс H(2,15) = 8.540, p = 0.0140 < 0.05		45,81 ± 1,60 43,93 [43,56;46,90]	40,99 ± 2,02 39,33 [37,96;44,77] p _к = 0,210; p _і = 0,060	34,57 ± 1,28 34,02[32,65;36,40] p _к = 0,012
Гексози, зв'язані з білком, г/л H(2,15) = 5,46; p = 0,065		1,12 ± 0,03 1,14 [1,07; 1,19]	1,11 ± 0,04 1,14 [1,04; 1,19] p _к = 0,835; p _і = 0,060	1,29 ± 0,06 1,32 [1,22; 1,37] p _к = 0,060
Гексозаміни, г/л H(2,15) = 2,66; p = 0,265		0,95 ± 0,08 0,95 [0,77; 1,13]	1,05 ± 0,09 1,05 [0,87; 1,21] p _к = 0,403; p _і = 0,296	1,18 ± 0,07 1,12 [1,06; 1,32] p _к = 0,210
Загальні хондройтинсульфати, г/л H(2,15) = 2,94; p = 0,229		0,46 ± 0,04 0,39 [0,39; 0,55]	0,56 ± 0,06 0,48 [0,47; 0,69] p _к = 0,210; p _і = 0,403	0,58 ± 0,05 0,51 [0,49; 0,69] p _к = 0,210
Глікопротеїни, ммоль/л H(2,15) = 12,50; p = 0,002		2,87 ± 0,06 2,92 [2,74; 2,99]	3,29 ± 0,07 3,35 [3,13; 3,43] p _к = 0,012; p _і = 0,012	3,68 ± 0,09 3,72 [3,51; 3,85] p _к = 0,012
Сіалові кислоти, ммоль/л H(2,15) = 2,00, p = 0,368		3,97 ± 0,14 3,99 [3,76; 4,12]	4,11 ± 0,13 4,18 [3,85; 4,25] p _к = 0,403; p _і = 0,403	4,254 ± 0,155 4,309[3,978;4,533] p _к = 0,296
Сероглікоїди, г/л H(2,15) = 3,27; p = 0,195		0,54 ± 0,03 0,50 [0,49; 0,61]	0,58 ± 0,04 0,53 [0,51; 0,68] p _к = 0,246; p _і = 0,208691	0,62 ± 0,04 0,57[0,55;0,71] p _к = 0,209

Примітка. Рівень похибки I роду: p — порівняння показників трьох груп між собою (критерій Краскала–Уолліса), p_к — порівняння показників групи з контролем (критерій Манна–Уїтні), p_і — групи з ішемією (критерій Манна–Уїтні).

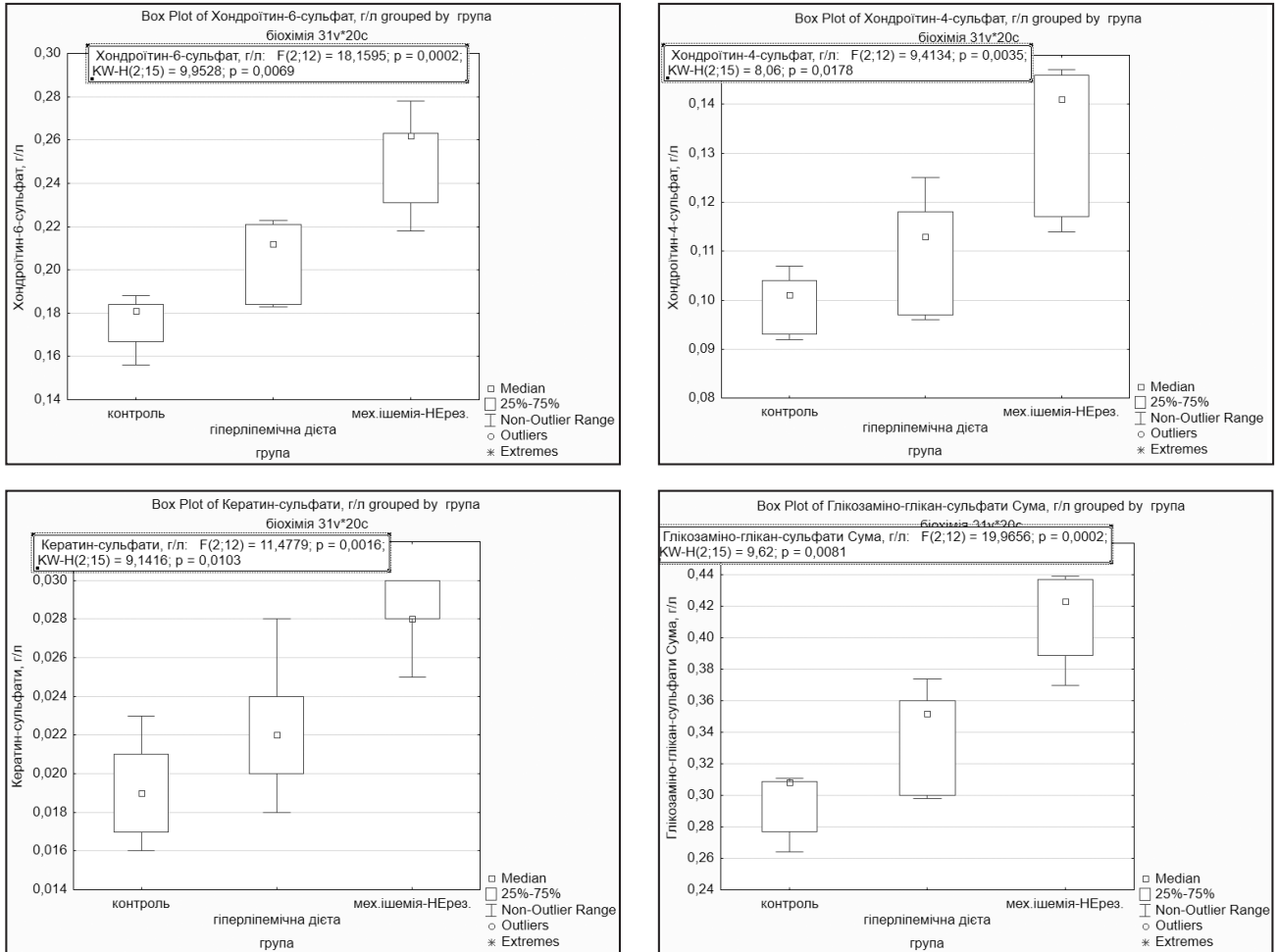


Рис. 4. Показники системи ГАГс у щурів трьох досліджених груп (значуща різниця між моделлю ішемії та контролем)

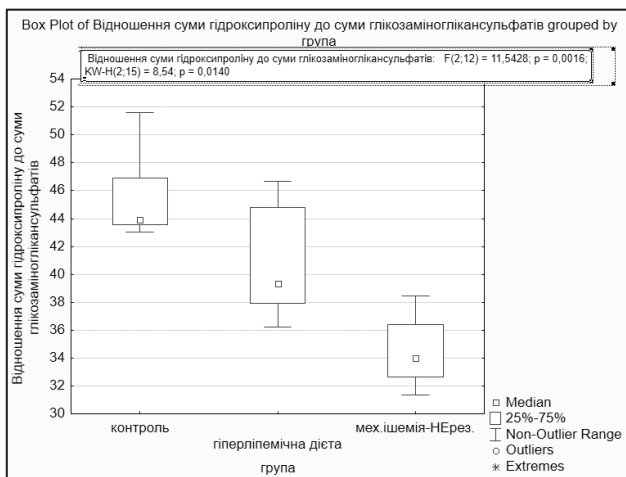


Рис. 5. Відношення вмісту в сироватці крові суми гідроксипроліну до суми ГАГс у дослідних тварин трьох груп (значуща різниця між моделлю ішемії та контролем)

Результати біохімічних досліджень статистично оброблені за непараметричним критерієм Манна-Уїтні. Після цього було проведено визначення рівня похибки I роду для порівняння показників чо-

тирьох груп між собою (критерій Краскала-Уолліса), p_k — рівня похибки I роду для порівняння показників групи з контролем, p_{11} — для порівняння показників групи з механічною ішемією м'язів нерезидентним шовним матеріалом, p_{12} — показників групи із механічною ішемією м'язів резидентним шовним матеріалом (критерій Манна-Уїтні). Різниця визнавалася достовірною за $p < 0,05$ [19].

Результати та їх обговорення

За обох досліджених моделей дегенерації паравертебральних м'язів не спостерігали значущих змін у таких показниках метаболізму сполучної тканини, як рівень білково-зв'язаного гідроксипроліну, зв'язаних із білком гексоз, гексозамінів, загальних хондроїтинсульфатів, сіалових кислот і сероглікоїдів (таблиця).

Єдиним показником, за яким визначено статистично значущу різницю між моделлю ожиріння і контрольною групою, був рівень у сироватці крові глікопротеїнів. Він виявився вищим у щурів, яких утримували на гіперліпідемічній дієті,

що, на нашу думку, свідчить більшою мірою про елементи інтоксикації в розглянутих умовах. Ще вищим рівень глікопротеїнів був у сироватці крові щурів другої групи (модель ішемії) (таблиця, рис. 2). В умовах незмінності інших показників запального процесу, імовірно, це слід розглядати як прояви інтоксикації продуктами дистрофії. Обчислені значення стандартизованого ефекту d Коена дозволяють охарактеризувати дію, яка чинила модель ожиріння на рівень глікопротеїнів, як дуже велику ($d = 1,982$), а модель ішемії — як величезну ($d = 3,419$).

Загалом, у сироватці крові тварин другої групи (модель ішемії) зафіксовано значно ширший спектр та більшу амплітуду змін показників метаболізму сполучної тканини, що свідчить про різке порушення її обміну. Зокрема, встановлено зміни вмісту в сироватці крові фракції вільного та сумарного гідроксипроліну та відношення концентрації фракції білково-зв'язаного до вільного гідроксипроліну (таблиця, рис. 3). Це вказує на активацію катаболічних процесів у системі колаген-гідроксипролін і розвиток дегенерації сполучної тканини.

За відношенням рівнів білково-зв'язаного і вільного гідроксипроліну ефект моделі ішемії порівняно з контролем можна охарактеризувати як дуже великий ($d = 1,669$), за рівнем сумарного і вільного гідроксипроліну — величезний ($d = 2,217$ і $d = 2,241$ відповідно).

Також зафіксовано істотне підвищення вмісту всіх досліджуваних фракцій ГАГс у сироватці крові (таблиця, рис. 4). Відносно суми ГАГс, фракцій хондроїтин-6-сульфату та кератансульфатів визначено найбільшу величину стандартизованого ефекту ($d = 3,130$; $2,662$; $2,556$ відповідно).

Досить великий ефект чинила модель ішемії на фракції хондроїтин-4-сульфату ($d = 1,921$).

Визначено відповідне зниження величини відношення вмісту в сироватці крові дослідних тварин суми гідроксипроліну до вмісту суми ГАГс (таблиця, рис. 5). Величина стандартизованого ефекту ($d = 2,455$) дозволяє казати в цьому випадку про величезний вплив моделі ішемії на відношення суми гідроксипроліну до суми ГАГс.

Таким чином, за обох моделей дегенерації паравертебральних м'язів відбувалося значуще підвищення рівня глікопротеїнів у сироватці крові тварин, причому модель ішемії мала більший ефект, ніж модель ожиріння.

Зміни в показниках гідроксипроліну (крім білково-зв'язаного) і ГАГс порівняно з контрольною групою були значущими лише для моделі

ішемії, а впливу гіперліпідемічної дієти на ці показники встановити не вдалося.

Рівні маркерів запалення, сіалових кислот і сероглікоїдів значуще не відрізнялися від показників контрольної групи ані в моделі ожиріння, ані в моделі ішемії, що свідчить про мінімальну активацію запального компонента.

За обох моделей не зафіксовано також значущих змін вмісту в сироватці крові близьких метаболітів системи глікозаміногліканів — гексоз, пов'язаних із білком, і гексозамінів. Не виявлено також підвищення вмісту в сироватці крові дослідних тварин загальних хондроїтинсульфатів.

Висновки

На підставі аналізу біохімічних показників метаболізму сполучної тканини щурів із модельованою дегенерацією паравертебральних м'язів (модель ожиріння та модель ішемії) визначено суттєві відмінності від тварин контрольної групи, а саме: зміни, характерні для активації дегенеративних процесів. Натомість в обох дослідних групах не зафіксовано істотного підвищення біохімічних маркерів запалення.

У разі моделювання дегенерації паравертебральних м'язів шляхом їхнього перев'язування (модель ішемії) виявлено більш виражені зміни біохімічних маркерів дистрофії порівняно з групою тварин, яких утримували на гіперліпідемічній дієті (модель ожиріння).

Обидві моделі можуть бути успішно використані для відтворення дистрофічних процесів за остеохондрозу.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Age related content of different tissues in the lumbar spine paravertebral muscles with degenerative diseases / V. Radchenko, A. Skidanov, D. Morozenko [et al.] // *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. — 2017. — No. 1 (606). — P. 80–86. — DOI: 10.15674/0030-59872017180-86. (in Ukrainian)
2. Ozcan-Eksi E. E. Severe lumbar intervertebral disc degeneration is associated with modic changes and fatty infiltration in the paraspinal muscles at all lumbar levels, except for L₁-L₂: a cross-sectional analysis of 50 symptomatic women and 50 age-matched symptomatic men / E. E. Ozcan-Eksi, M. S. Eksi, M. A. Akcal // *World Neurosurgery*. — 2019. — Vol. 122. — P. e1069–e1077. — DOI: 10.1016/j.wneu.2018.10.229.
3. Noonan A. M. Paraspinal muscle pathophysiology associated with low back pain and spine degenerative disorders / A. M. Noonan, S. H. M. Brown // *JOR Spine*. — 2021. — Vol. 15, 4(3). — P. e1171–e1176. — DOI: 10.1002/jsp2.1171.
4. Alteration of lumbar muscle morphology and composition in relation to low back pain: a systematic review and meta-analysis / T. Seyedhoseinpoor, M. Taghipour, M. Dadgou [et al.] // *Spine Journal*. — 2022. — Vol. 22 (4). — P. 660–676. — DOI: 10.1016/j.spinee.2021.10.018.

5. Structural changes of lumbar muscles in non-specific low back pain: a systematic review / D. Goubert, J. Van Oosterwijck, M. Meeus, L. Danneels // *Pain Physician*. — 2016. — Vol. 19 (7). — P. e985–e1000.
6. Assessment of paravertebral soft tissues using computed tomography / A. Skidanov, A. Avrunin, M. Tymkovich [et al.] // *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. — 2015. — No. 3 (600). — C. 61–65. — DOI: 10.15674/0030-59872015361-64. (in Ukrainian)
7. Assessing fatty infiltration of paraspinal muscles in patients with lumbar spinal stenosis: goutallier classification and quantitative MRI measurements / F. Mandelli, C. Nüesch, Y. Zhang [et al.] // *Frontiers in Neurology*. — 2021. — Vol. 12. — Article ID: 656487. — DOI: 10.3389/fneur.2021.656487.
8. Skidanov A. Forecasting the results of surgical treatment of patients with degenerative diseases of the lumbar spine depending on the state of paravertebral muscles / A. Skidanov // *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. — 2018. — No. 4 (613). — P. 14–23. — DOI: 10.15674/0030-59872018414-23. (in Ukrainian)
9. European Convention for the protection of vertebrate animals used for research and other scientific purposes. Strasbourg, 18 March 1986: official translation. Verkhovna Rada of Ukraine. (In Ukrainian). URL: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137. 21.
10. On protection of animals from cruel treatment: Law of Ukraine №3447-IV of February 21, 2006. The Verkhovna Rada of Ukraine. (In Ukrainian). URL: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=3447-15>
11. Boas N. F. Metod for the determination of hexosamines in tissues / N. F. Boas // *The Journal of Biological Chemistry*. — 1953. — Vol. 204 (2). — P. 553–562.
12. Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them [Naukovo-praktychni rekomendatsiyi z utrymannya laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy] / Yu. M. Kozhemiakin, O. S. Khromov, M. A. Filonenko, G. A. Saifetdinova. — Kyiv : Derzhavnyy farmakolohichnyy tsentr MOZ Ukrayiny, 2002. — 155 p.
13. Morozenko D. V. Research methods markers of connective tissue metabolism in modern clinical and experimental medicine [Metody doslidzhennya markeriv metabolizmu spoluchnomyi tkanyny u klinichniy ta eksperymental'niy medytsyni] / D. V. Morozenko, F. S. Leontieva // *Molodyy vchenyy*. — 2016. — No. 2 (29). — P. 168–172. (in Ukrainian)
14. Clinical biochemistry : study guide [Klinichna biokhimiya : navchal'nyy posibnyk] / O. P. Tymoshenko, L. M. Voronina, V. M. Kravchenko [et al.]. — Kharkiv : Gold pages, 2003. — 239 p. (in Ukrainian)
15. Sharaev P. N. Method of determination of free and bound oxyproline in blood serum [Metod opredeleniya svobodnogo i svyazannogo oksiprolina v syvorotke krovi] / P. N. Sharaev // *Laboratornoye delo*. — 1981. — No. 5. — C. 283–285. (in Russian)
16. Medical laboratory technologies : A guide to clinical laboratory diagnostics, in 2 volumes [Meditsinskiye laboratornyye tekhnologii: Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike, v 2-kh t.] / [V. V. Alekseev and others]; ed. A. I. Karpishchenko. — 3rd ed. — Vol. 2. — Moscow : Geotar-Media, 2013. — 792 p. (in russian)
17. Pat. 29198 UA, MPK (2006) G01 N33/48. The method of determination of fractions of sulfated hexosaminoglycans [Sposib vyznachennya fraktsiy sul'fatovanykh heksozaminohlikaniv] / Leontyeva F. S., Filipenko V. A., Tymoshenko O. P. [et al.]; applicants and patent holders Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, Kharkiv State ZooVeterinary Academy. — No.u 2007 08505; appl. 24.07.2007; publ. 10.01.2008, Bul. No. 1. (in Ukrainian)
18. Kamyshnikov V. S. Clinical and biochemical laboratory diagnostics: reference book: in 2 volumes [Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika: spravochnik: v 2 t.] / V. S. Kamyshnikov. — 2nd ed. — Minsk : Interpressservice, 2003. — Vol. 1. — 2003. — 495 p.; Vol. 2. — 2003. — 463 p. (in russian)
19. Lang T. A. How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers [Kak opisivat' statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov] / T. A. Lang, M. M. Sesik. — Moscow : Practical Medicine, 2011. — 480 p. (in russian)

Стаття надійшла до редакції 25.07.2022

CHANGES IN THE INDICATORS OF CONNECTIVE TISSUE METABOLISM IN THE BLOOD SERUM OF EXPERIMENTAL RATS UNDER THE CONDITIONS OF MODELING THE DEVELOPMENT OF DEGENERATIVE PROCESSES IN PARAVERTEBRAL MUSCLES

V. O. Radchenko, F. S. Leontyeva, V. O. Tuliakov, M. A. Skidanov, O. A. Nikolchenko, A. G. Skidanov
Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

✉ Volodymyr Radchenko, MD, Prof. in Traumatology and Orthopaedics: volod56@ukr.net

✉ Frieda Leontyeva, PhD in Biol. Sci: alwisia@i.ua

✉ Vladyslav Tuliakov, DSci in Pharmacy: tulakov1967v@gmail.com

✉ Mykyta Skidanov, Intern doctor in Traumatology and Orthopaedics: skidanov.doc@gmail.com

✉ Olga Nikolchenko, PhD in Biol. Sci: o_nicolchenko@ukr.net

✉ Artem Skidanov, MD, DMSci in Traumatology and Orthopaedics: skidanov_artem@ukr.net