

УДК 616.728.3-007.24-085-092.9(045)

Эффективность разных схем комплексной консервативной терапии животных с индуцированным гонартрозом

В. И. Маколинец, С. В. Малышкина, О. А. Никольченко, Т. Н. Гращенко, Б. Н. Шевцов, К. В. Маколинец

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

The effectiveness of conservative treatment in patients with knee joint arthritis can be enhanced through the use of the linked pharmacological and physical factors. The possibility of comprehensive use of low-intensity laser radiation (LILR) chondroprotectors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with early knee joint arthritis- depending on the consistency of their application is not well studied. Objective: to study in experimental animals with induced knee joint arthritis effectiveness of different integrated schemes of conservative treatment. Methods: We conducted experimental study in 40 white rats aged 6 months. Knee joint arthritis stage I modeled by triple dexamethasone injections (7 mg / kg / m) performed once a week. The rats were divided into six groups depending on the treatment, which included 10 daily sessions of at laser therapy (a dose of 0.3 J contact on the knee joint) and per os administration of diclofenac sodium (8 mg / kg) and glucosamine hydrochloride (50 mg / kg) in the different sequences at intervals of 15 minutes. Microscopic examination of articular cartilage and biochemical blood serum analyses (glycoproteins, sialic acid, hondroyitinsulfat-, alkaline phosphatase) were carried out 28 days after the last injection of dexamethasone. Results: in all rats in the experimental groups structural irregularities in articular cartilage were insignificant compared with the control. In animals after application LILR initially and subsequent pharmacotherapy, morphological indicators of chondrocytes biosynthetic activity were most pronounced, and levels of serum inflammatory markers and alkaline phosphatase activity -were significantly lower than in the control and other research groups. Conclusion: complex application of LILR with subsequent administration of diclofenac sodium glucosamine hydrochloride results in the most complete recovery of quantitative and structural-metabolic state of chondrocytes of articular cartilage and helps to normalize metabolic biochemical markers of cartilage and bone tissue. Key words: knee joint arthritis model, rats, laser therapy, pharmacotherapy, morphology, biochemistry.

Ефективність консервативного лікування пацієнтів з гонартрозом може бути підвищена завдяки поєднаному застосуванню фармакологічних та фізичних факторів. Можливість комплексного використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ), хондропротекторів та нестероїдних протизапальних препаратів у пацієнтів з ранніми стадіями гонартрозу залежно від послідовності їх застосування недостатньо вивчена. Мета: дослідити в експерименті на тваринах з індукованим гонартрозом ефективність різних схем комплексного консервативного лікування. Методи: експерименти проведені на 40 білих щурів віком 6 міс. Гонартроз I стадії моделювали шляхом трикратного введення дексаметазону (7 мг/кг, в/м) 1 раз на тиждень. Щурів розділили на шість груп залежно від лікування, яке містило 10 щоденних сеансів лазеротерапії (доза 0,3 Дж контактено на колінний суглоб) і введення per os диклофенаку натрію (8 мг/кг) та глюкозаміну гідрохлориду (50 мг/кг) у різних послідовностях з інтервалом 15 хв. Мікроскопічні дослідження суглобового хряща і біохімічний аналіз показників сироватки крові (глікопротеїни, сіалові кислоти, хондроїтинсульфати, лужна фосфатаза) проводили через 28 діб після останньої ін'єкції дексаметазону. Результати: у щурів усіх дослідних груп структурні порушення в суглобовому хрящі були найменшими порівняно з контролем. У тварин після застосування спочатку НІЛВ, а потім фармакотерапії морфологічні ознаки біосинтетичної активності хондроцитів були найбільш вираженими, а рівень вмісту в сироватці крові маркерів запалення і активності лужної фосфатази — достовірно меншими, ніж у контрольній та інших дослідних групах. Висновок: комплексне застосування НІЛВ із подальшим введенням диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду призводить до найповнішого відновлення кількісного та структурно-метаболического стану хондроцитів суглобового хряща і сприяє нормалізації біохімічних маркерів метаболізму хрящової та кісткової тканин. Ключові слова: модель гонартрозу, щури, лазеротерапія, фармакотерапія, морфологія, біохімія.

Ключевые слова: модель гонартроза, крысы, лазеротерапия, фармакотерапия, морфология, биохимия

Введение

Остеоартроз (ОА) является одним из распространенных заболеваний суставов [11, 14, 28]. Количество пациентов, болеющих ОА, неуклонно увеличивается с возрастом: в 45–60 лет он поражает до 30 %, а после 65 лет до 80% населения планеты [3, 8, 24].

Гонартроз обнаруживают у 25–40 % больных ОА, при этом у 18,3 % из них первые (начальные) симптомы болезни проявляются уже в возрасте до 20 лет [9, 12, 22, 27]. Лечение этой многочисленной категории пациентов в значительной части случаев является недостаточно эффективным и сопровождается постепенным прогрессированием заболевания, ограничением опорной функции нижней конечности, снижением трудоспособности, ухудшением качества жизни, социальной дезадаптацией и в итоге инвалидностью. Все это представляет собой важную медико-социальную проблему [15, 21, 25].

Эффективность восстановительного лечения пациентов с гонартрозом может повышаться при использовании в комплексной консервативной терапии фармакологических и физических факторов. Известно, что патогенетическая направленность низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) определяется положительным его влиянием на суставы с деструктивными изменениями в суставном хряще [4, 18]. Однако сегодня еще недостаточно изучена возможность и эффективность комплексного использования лазеротерапии, хондропротекторов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов именно с ранними стадиями гонартроза в зависимости от схем лечения с учетом последовательности их применения. Эти вопросы и заложены в основу данного экспериментального исследования.

Цель работы: изучить в эксперименте на животных с индуцированным гонартрозом эффективность разных схем комплексного консервативного лечения.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проведены на 40 белых крысах (возраст 6 мес., масса тела 250–300 г) популяции экспериментально-биологической клиники ИППС им. проф. М. И. Ситенко согласно требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986) и Закона Украины «О защите животных от жестокого обращения». Проведение экспериментов утверждено локальным комите-

том по биоэтике (протокол № 81 от 20.12.2010). ОА (гонартроз) моделировали путем внутримышечного введения дексаметазона в дозе 7 мг/кг (1 раз в неделю в течение 3 недель) [9], что приводило к развитию в суставном хряще животных деструктивных изменений. Данные изменения по классификации OARSI (Osteoarthritis Research Society International), отражающей выраженность гистологических изменений хряща при ОА, соответствовали I стадии поражения [26].

Комплексное консервативное лечение начинали через трое суток после последней инъекции дексаметазона. Экспериментальная доза диклофенака натрия для крысы составила 8 мг/кг, глюкозамина гидрохлорида 50 мг/кг (с учетом коэффициентов видовой устойчивости крысы и человека) [10, 16]. Эти дозы являются условно-терапевтическими и соответствуют применяемым для пациентов с ОА. Препараты в форме суспензии вводили животным *per os* с помощью зонда.

Лазеротерапию животным проводили контактно по задней поверхности правого коленного сустава (после удаления шерсти). Использовали аппарат «Мустанг» с лазерной насадкой ЛО2: длина волны 0,89 мкм, импульсная мощность 7–8 Вт, частота 3000 Гц, длительность сеанса 3 мин 42 с, что соответствовало дозе 0,3 Дж, которую рекомендуют применять для пациентов с указанной патологией.

Курс комплексного консервативного лечения состоял из 10 ежедневных сеансов фармако- и лазеротерапии. Интервал времени между лазеротерапией и введением фармпрепаратов составлял 15 мин, независимо от последовательности их применения. В более ранних наших исследованиях установлено, что первые концентрации диклофенака натрия (после его введения животным *per os*) регистрировались в плазме крови крыс уже через 15 мин [6, 7].

Животных распределили на 6 экспериментальных групп в соответствии с применяемой схемой лечения (рис. 1). Из эксперимента крыс выводили путем декапитации через 3 и 28 суток после воспроизведения модели гонартроза (последней инъекции дексаметазона).

Выделенные коленные суставы обрабатывали по стандартной гистологической методике с фиксацией в 10 % растворе нейтрального формалина, декальцинацией в 5 % растворе азотной кислоты и заключением в целлоидин [17]. Гистологические срезы (толщиной 8–10 мкм) изготавливали в сагитальной плоскости, окрашивали гематоксилином Вейгерта и эозином. Микроскопические исследования материала проводили в световом микроскопе

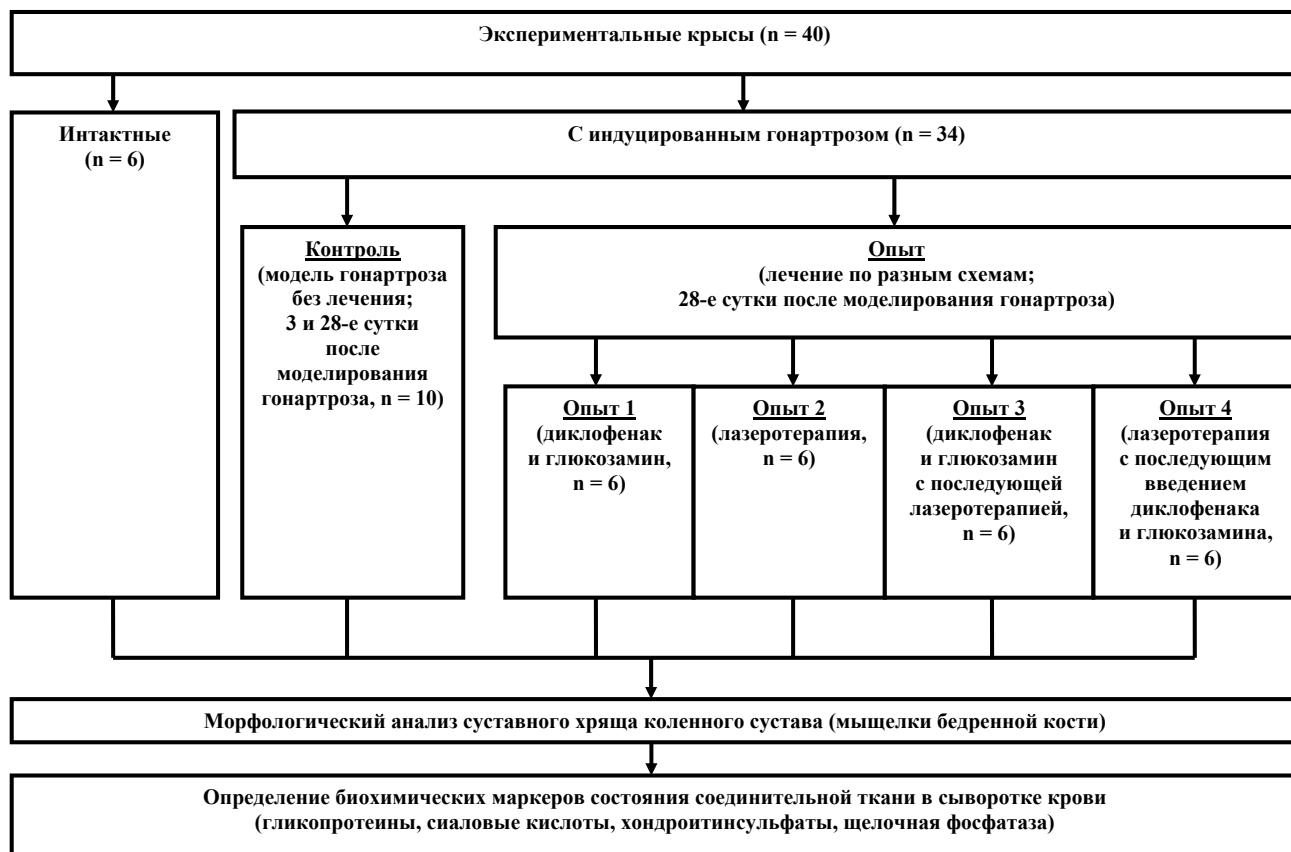


Рис. 1. Дизайн экспериментального исследования

«Micros MC-50». Количество клеток в поверхностной зоне суставного хряща мышцелков бедренной кости подсчитывали в семи полях зрения.

Ультраструктурную организацию суставного хряща исследовали с помощью трансмиссионного электронного микроскопа EMV-100 БР после соответствующей обработки материала и изготовления ультратонких срезов [17].

С помощью биохимических методов в сыворотке крови крыс анализировали содержание маркеров воспаления — гликопротеинов (по методу С. Я. Штейнберг и Я. Н. Доценко в реакции с молибденово-кислым аммонием) и сиаловых кислот (по методу Гесса) [2, 5]. Кроме этого, определяли значения показателей обмена матрикса соединительной ткани — хондроитинсульфатов (по реакции помутнения сыворотки с риванолом) [13]. Активность щелочной фосфатазы исследовали кинетическим колориметрическим методом в реакции с диэтаноломином с помощью стандартного набора «ALP-DEA-DAC» («DAC-SpectroMed», Молдова).

Полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием прикладного пакета Statistica 5.11 for Window. Изменение показателей считали статистически значимым при $p < 0,05$ [23].

Результаты и их обсуждение

Гистологический анализ суставного хряща интактных животных не выявил деструктивных изменений в его структуре и свидетельствует о ее соответствии норме.

В результате моделирования гонартроза в суставных хрящах крыс контрольной группы через 3 суток после последней инъекции дексаметазона (контроль 1, соответствует началу курса консервативного лечения в опытных группах) наблюдали нарушения citoархитектоники поверхностной и промежуточной зон хряща, низкую плотность клеток, особенно в поверхностной зоне (рис. 2, а). Суставная поверхность хряща была неравномерной. В ней выявлены небольшие углубления, а также пустые капсулы и «клетки-тени». При электронно-микроскопическом исследовании в матриксе поверхностной зоны хряща обнаружено хаотическое расположение коллагеновых волокон. В поверхностной и промежуточной зонах присутствовали хондроциты с пикнозом ядер и деструктивными изменениями в цитоплазме.

В восстановительном периоде у крыс контрольной группы через 28 суток (контроль 2) после последней инъекции дексаметазона в суставном хряще зафиксированы деструктивные изменения,

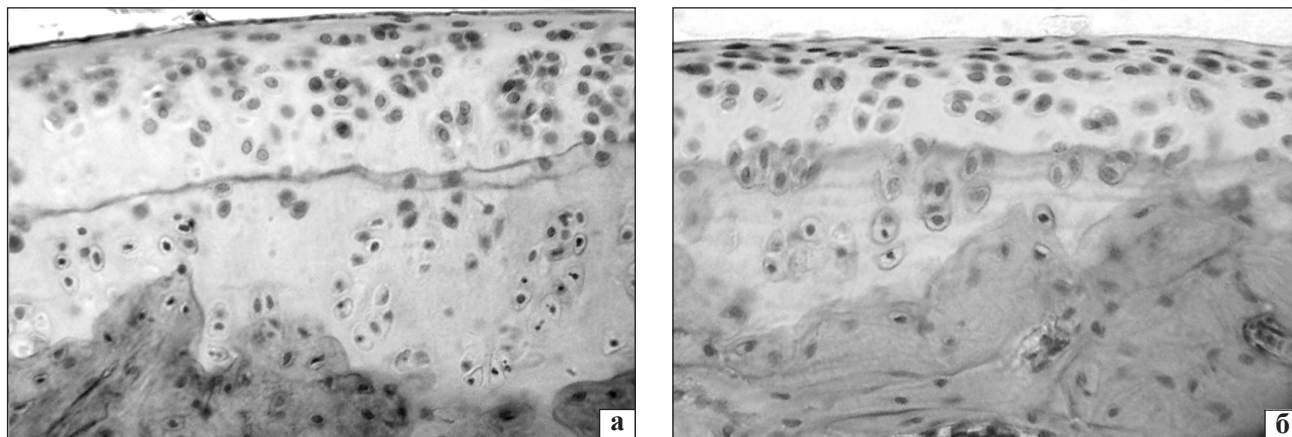


Рис. 2. Гистопрепараты суставного хряща: а) модель гонартроза на начало лечения (через 3 суток после последней инъекции дексаметазона, контроль), низкая плотность клеток в поверхностной зоне, неравномерность хондроцитов по территории хряща; б) лазеротерапия с последующей фармакотерапией диклофенаком и глюкозамин (опыт 4 через 28 суток), высокая плотность крупных хондроцитов в поверхностной зоне. Гематоксилин и эозин. Ув. 200

аналогичные выявленным на предыдущий срок исследования (3-и сутки), но их наблюдались на больших территориях хряща. Так, суставная поверхность хряща была неравномерной, с очагами разволокнения. Плотность клеток по территории хряща различалась и была низкой, особенно в поверхностной зоне. Выявлены участки матрикса без хондроцитов, а также очаги нарушения базофильной линии. Отмечены деструктивные изменения в хондроцитах — отежные полости в цитоплазме, очаговый лизис кариолеммы, везикуляция гранулярной эндоплазматической сети, остаточные тельца. Однако в суставном хряще в этот период фиксировали также активизацию репаративных процессов: в поверхностной и промежуточной зонах располагались крупные функционально активные хондроциты с эухромными ядрами и широким ободком цитоплазмы, содержащей мембранные органеллы. Количество хондроцитов в поверхностной зоне составило $12,06 \pm 1,21$ в поле зрения микроскопа.

Применение исследуемых схем консервативного лечения моделированного гонартроза I стадии оказало позитивное влияние на структурную организацию суставного хряща, однако эффективность терапии была различной. Так, у крыс опыта 1, которые получали только лекарственные препараты (диклофенак натрия и глюкозамина гидрохлорид), на 28-е сутки исследования в суставных хрящах наблюдали практически равномерную суставную поверхность. В поверхностной и промежуточной зонах выявлены крупные хондроциты с гипохромными ядрами и базофильной цитоплазмой. Отмечена тенденция к увеличению количества клеток в поверхностной зоне ($15,67 \pm 1,07$; $p > 0,05$). Од-

нако цитоархитектоника в поверхностной и промежуточной зонах суставного хряща оставалась нарушенной, встречались участки хрящевого матрикса без хондроцитов, клетки с пикнозом ядер и деструктивными изменениями в цитоплазме.

В случае применения для лечения гонартроза у крыс опыта 2 только лазеротерапии выраженных отличий в структурной организации суставного хряща от животных опыта 1 не установлено. Так, поверхность суставного хряща у животных опыта 2 была равномерной, но во всех зонах хряща наблюдали участки матрикса без хондроцитов, «клетки-тени», а также хондроциты с пикнозом ядра и деструктивными изменениями в цитоплазме. При этом в отличие от контрольной группы по всей территории хряща выявлены крупные хондроциты с гипохромными ядрами, ядрышками и многочисленными мембранными органеллами в цитоплазме. Различие в количестве клеток по сравнению с опытом 1 было статистически незначимым.

При сравнении структурной организации суставного хряща животных опыта 3, у которых использовали диклофенак и глюкозамин с последующей лазеротерапией, с суставными хрящами крыс опыта 1 и 2 отмечено значительное повышение плотности крупных хондроцитов с гипохромными ядрами и широким ободком базофильной цитоплазмы в поверхностной и промежуточной зонах. Однако и у животных этой опытной группы в суставных хрящах наблюдали небольшие очаги нарушения клеток и матрикса, бесклеточные территории, пустые капсулы хондроцитов и «клетки-тени», что свидетельствует о деструктивных процессах. Обнаружены небольшие изогенные группы хондроцитов (от 2 до 4). Отдельные клетки в таких

группах имели крупное гипохромное ядро, что свидетельствует об их биосинтетической активности. По отношению к показателям количества клеток в предыдущих опытных группах статистически значимых различий не установлено.

Лечение животных опыта 4 с использованием комплекса лазеротерапии с последующим (через 15 мин) введением диклофенака и глюкозамина сопровождалось увеличением в поверхностной зоне количества хондроцитов с крупными гипохромными ядрами и базофильной цитоплазмой (рис. 2, б). На территории суставного хряща преобладали хондроциты с ядром, содержащим эухроматин, и цитоплазмой с хорошо развитой гранулярной эндоплазматической сетью. Суставная поверхность была равномерной, лишь местами отмечали небольшие участки без клеток и отдельные хондроциты с пикнозом ядра. Количество клеток в поле зрения поверхностной зоны было больше на 31,7 %, чем соответствующий показатель у животных, которым применяли лазеротерапию после медикаментозного лечения (опыт 3).

При исследовании показателей метаболизма углеводно-белковых соединений и активности щелочной фосфатазы сыворотки крови крыс с моделированным гонартрозом в группах с разной последовательностью применения лазеро- и фармакотерапии существенной оказалась динамика гликопротеинов, сиаловых кислот и наиболее выраженной — активность щелочной фосфатазы (таблица). Уровни содержания гликопротеинов и сиаловых кислот в сыворотке крови животных с моделированным гонартрозом после комбинированной терапии (сначала лазеро-, а затем фармакотерапия с использованием диклофенака натрия и глюкозамина гидрохлорида) достоверно снизились по сравнению с их величинами у крыс кон-

трольной группы (контроль 1 и 2 соответственно, до и после терапии). Наиболее динамичными были колебания активности щелочной фосфатазы. Значения ее содержания в обеих контрольных и группах опыта 1, 2 и 3 достоверно превышали показатели интактных животных. После лечения уровень активности щелочной фосфатазы у крыс в опыте 4, аналогично изменениям содержания гликопротеинов и сиаловых кислот, оказался достоверно ниже, чем у животных обеих контрольных групп, а в остальных опытных группах величины данных показателей не отличались от контроля.

Выявленная динамика сывороточных гликопротеинов, сиаловых кислот и щелочной фосфатазы у животных, которым в эксперименте применяли вариант комбинированной лазеротерапии с последующей фармакотерапией (диклофенак натрия и глюкозамина гидрохлорид), свидетельствует о более благоприятном течении у них воспалительной реакции в суставных структурах по сравнению с крысами, которых лечили по схеме «фармакотерапия с последующей лазеротерапией». Это также указывает на позитивное влияние сочетания «лазеротерапия с последующей фармакотерапией» на цитокиновый статус животных и цитокиновую регуляцию воспаления, что подтверждается данными других авторов [1].

Таким образом, результаты экспериментального исследования структурно-метаболической характеристики суставного хряща после применения разных схем лечения индуцированного гонартроза I стадии свидетельствуют о положительном влиянии на структурную организацию суставного хряща каждой из использованных схем. Применение в консервативном лечении животных комплекса лазеротерапии с последующим введением диклофенака натрия и глюкозамина гидрохлорида имело

Таблица

Биохимические маркеры метаболизма хрящевой и костной тканей в сыворотке крови крыс после моделирования гонартроза через 3 (до лечения) и 28 суток (после применения разных схем консервативного лечения)

Группа животных	Кол-во крыс, n	Гликопротеины, г/л	Сиаловые кислоты, ммоль/л	Хондроитин-сульфаты, г/л	Щелочная фосфатаза, Е/л
Интакт	6	0,62 ± 0,07	2,15 ± 0,12	0,388 ± 0,014	230,44 ± 17,10
Контроль 1 (до лечения)	5	0,77 ± 0,05	2,56 ± 0,17	0,426 ± 0,035	492,8 ± 26,43 ³⁾
Контроль 2 (после лечения)	5	0,78 ± 0,02	2,33 ± 0,15	0,372 ± 0,031	379,2 ± 22,25 ³⁾
Фармакотерапия (опыт 1)	6	0,69 ± 0,02	2,40 ± 0,17	0,364 ± 0,016	476,0 ± 35,37 ³⁾
Лазеротерапия (опыт 2)	6	0,71 ± 0,04	2,42 ± 0,20	0,325 ± 0,028	383,0 ± 28,38 ³⁾
Фармакотерапия с последующей лазеротерапией (опыт 3)	6	0,76 ± 0,025	2,52 ± 0,16	0,394 ± 0,025	385,21 ± 27,31 ³⁾
Лазеротерапия с последующей фармакотерапией (опыт 4)	6	0,52 ± 0,024 ^{1, 2)}	2,03 ± 0,085 ^{1, 2)}	0,298 ± 0,028 ^{1, 2)}	284,42 ± 22,26 ^{1, 2)}

Примечание.

¹⁾ p < 0,05 по сравнению с контролем 1;

²⁾ p < 0,01 по сравнению с контролем 2;

³⁾ p < 0,01 по сравнению с интактными крысами.

более выраженный положительный эффект, что сопровождалось восстановлением количественного и структурно-метаболического состояния хондроцитов суставного хряща, активизацией в них биосинтетических процессов. Это можно объяснить следующими терапевтическими эффектами:

– проведение лазеротерапии перед приемом диклофенака натрия уменьшает негативное влияние препарата на метаболические показатели хондроцитов и суставной хрящ коленных суставов животных;

– под действием лазерного излучения улучшается фармакокинетика и фармакодинамика препаратов (диклофенака натрия и глюкозамина гидрохлорида), которое проявляется активацией регенераторных процессов в суставном хряще экспериментальных животных.

На основе полученных данных мы разработали способ комплексного консервативного лечения для больных остеоартрозом суставов нижних конечностей (пат. 60579 UA) [20], который предполагает первоначальное воздействие на дегенеративно измененный сустав нижней конечности НИЛИ с длиной волны 0,85 мкм, мощностью 2,0 мВт, частотой модуляции 500 Гц. При этом используют сканирующий луч фигурой в виде сетки размером 60 см², 3–4 полями (суммарное время облучения не превышает 25 мин, рекомендована общепринятая доза на сеанс для НИЛИ 0,3 Дж). Через 30–40 мин после сеанса лазеротерапии пациент принимает перорально НПВП и хондропротектор в общепринятых терапевтических дозах. Курс лазеротерапии составляет 10 процедур, НПВП желателен принимать до 10 дней, а хондропротекторы — до 2 мес.

Выводы

Среди исследованных схем комплексного консервативного лечения экспериментальных животных с индуцированным гонартрозом I стадии наиболее эффективной методикой является комплекс лазеротерапии с последующим введением диклофенака натрия и глюкозамина гидрохлорида. При его использовании наблюдается более полное восстановление количественного и структурно-метаболического состояния хондроцитов суставного хряща, а также активация в них биосинтетических процессов, на что указывает присутствие в хряще значительной плотности хондроцитов с выражено базофильными гипохромными ядрами, ядрышками и значительной плотностью цитоплазматических органелл. Отмечено существенное снижение в сыворотке крови крыс данной опытной группы содержания гликопротеинов, хондроитинсульфатов, активности щелочной фосфатазы. Показатели

исследованных маркеров приближаются к уровню у интактных крыс, что указывает на снижение воспалительного и дегенеративного процессов в хряще.

Полученные данные морфологических и биохимических исследований позволили обосновать и разработать методику комплексного консервативного лечения больных с I-II стадиями гонартроза, защищенную патентом.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Список литературы

1. Белоцкий С. М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. — М.: Бинум, 2008. — 240 с.
2. Біохімічні показники стану сполучної тканини у діагностиці хвороб собак і котів: Методичні рекомендації / Д. В. Морозенко, В. І. Левченко, О. П. Тимошенко. — Біла Церква, 2012. — 42 с.
3. Бур'янов О. А. Остеоартроз: питання патогенезу, діагностики та лікування / О. А. Бур'янов // Здоров'я України. — 2009. — № 23 (228). — С. 30–32.
4. Васильева Л. В. Патогенетическое обоснование применения низкоинтенсивного лазерного излучения у больных остеоартрозом / Л. В. Васильева, И.А. Стародубцева // Журнал теоретической и практической медицины. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 13–17.
5. Ветеринарна клінічна біохімія: Посібник / М. І. Карташов, О. П. Тимошенко, Д. В. Кібало [та ін.]; за ред. М. І. Карташова, О. П. Тимошенко. — Харків: Еспада, 2010. — 400 с.
6. Влияние последовательности применения низкоинтенсивного применения лазерного излучения и медикаментозных препаратов на результаты лечения остеоартроза (экспериментально-клиническое исследование) / И. А. Зупанец, В. И. Маколинцев, Л. В. Брунь [и др.]: мат. наук.-практ. конф. [«Стратегія та тактика санаторно-курортної реабілітації хворих після радикального лікування онкопатологій. Роль природних лікувальних чинників у санаторно-курортній реабілітації»], (Миргород, 4–5 жовтня 2010 р.) — Миргород, 2010. — С. 137.
7. Вплив комплексного застосування низькоінтенсивного інфрачервоного лазерного випромінювання та медичних препаратів на перебіг остеоартрозу (експериментальне дослідження) / І. А. Зупанець, В. І. Маколинцев, Л. В. Брунь [та ін.]: мат. X Республіканського конгресу курортологів і фізіотерапевтів [«Актуальні питання організації курортного дела, курортної політики і фізіотерапії Автономної республіки Крим»], (Евпаторія, 13–14 квітня 2010 г.). — Евпаторія, 2010. — С. 128.
8. Головаха М. Л. Діагностика, консервативне лікування та реконструктивно-відновна хірургія остеоартрозу колінних суглобів: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.21 — травматологія та ортопедія / М. Л. Головаха. — Харків, 2011. — 36 с.
9. Діагностика остеоартрозу в підлітків: методичні рекомендації / І. С. Лебець, Н. С. Шевченко, О. В. Матвієнко [та ін.]. — Київ, 2013. — 21 с.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 297 с.
11. Зборовский А. Б. Остеоартроз: учебное пособие / А. Б. Зборовский, И. А. Зборовская. — Волгоград: ВолГМУ, 2010. — 48 с.

12. Зоря В. И. Деформирующий артроз коленного сустава: руководство / В. И. Зоря, Г. Д. Лазышвили, Д. Е. Шпаковский. — М.: Литера, 2010. — 320 с.
13. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник: В 2 т., Т. 2. / В. С. Камышников. — 2-е изд. — Минск: Интерпрессервис, 2003. — 463 с.
14. Коваленко В. М. Остеоартроз. Практична настанова / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич. — Київ: Морион, 2010. — 608 с.
15. Корж Н. А. Форум экспертов по ступенчатой терапии остеоартроза // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2014. — № 3. — С. 144–145, doi: 10.15674/0030-598720143144-145.
16. Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противоартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств / И. А. Зупанец, Н. А. Корж, Н. В. Дедух [и др.]; под ред. П. И. Середы. — К.: ГНЭЦ МЗ Украины, 1999. — 56 с.
17. Микроскопическая техника: Руководство / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. — М.: Медицина, 1996. — 542 с.
18. Москвин С. В. Основы лазерной терапии / С. В. Москвин, В. А. Буйлин. — М.: Пирамида, 2006. — 256 с.
19. Остеоартрозы. Пути фармакологической коррекции / Н. В. Дедух, И. А. Зупанец, В. Ф. Черных, С. М. Дроговоз. — Харьков: Основа, 1992. — 140 с.
20. Пат. 60579 UA, МПК А61N 5/067, А61К 31/196, А61К 31/726 (2006.01). Спосіб комплексного консервативного лікування хворих на остеоартроз суглобів нижніх кінцівок / М. О. Корж, В. І. Маколінець, Н. В. Дедух [та ін.]; заявник і патентовласник ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України». — № у 201013838; заявл. 22.11.2010; опубл. 25.06.2011. — Бюл. № 12.
21. Поливода А. Н. Концепция хронизации патологического процесса при остеоартрозе / А. Н. Поливода, В. А. Вишневецкий // Одеський медичний журнал. — 2009. — Т. 113, № 3. — С. 38–40.
22. Профілактика та лікування остеоартрозу підлітків: Методичні рекомендації / І. С. Лебець, Н. С. Шевченко, О. В. Матвієнко [та ін.]. — Київ, 2009. — 24 с.
23. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
24. Семенів І. П. Комплексне лікування хворих з різними стадіями гонартрозу: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.21 — травматологія та ортопедія / І. П. Семенів. — Київ, 2005. — 24 с.
25. Соболевський Ю. Л. Особливості структурно-функціональних порушень на ранніх стадіях остеоартрозу колінного суглоба (питання ранньої діагностики, лікування та профілактики прогресування): автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.21 — травматологія та ортопедія / Ю. Л. Соболевський. — Харків, 2009. — 20 с.
26. Сустав: морфологія, клініка, діагностика, лікування / В. Н. Павлова, Г. Г. Павлов, Н. А. Шостак, Л. І. Слуцкий. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. — 552 с.
27. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator / G. Herrero-Beaumont, J. A. Ivorra, M. C. Trabado [et al.] // Arthritis Rheum. — 2007. — Vol. 56, № 2. — P. 555–567.
28. Rezende M. U. Current concepts in osteoarthritis / M.U. de Rezende, G. C. de Campos, A. F. Pailo // Acta Ortop. Bras. — 2013. — Vol. 21, № 2. — P. 120–1226 doi: 10.1590/S1413-78522013000200010.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872016248-54>

Статья поступила в редакцию 17.05.2016

THE EFFECTIVENESS OF THE DIFFERENT SCHEMES OF COMPLEX CONSERVATIVE TREATMENT OF ANIMALS WITH INDUCED KNEE ARTHRITIS

V. I. Makolinet, S. V. Malyshkina, O. A. Nikolchenko,
T. N. Granshchenkova, B. N. Shevtsov, K. V. Makolinet

SI «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv

✉ Olha Nikolchenko, PhD in Biology: o_nikolchenko@ukr.net