

ВЛИЯНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОАРТРОЗЕ

В. А. Туляков¹, И. А. Зупанец²

Представлены результаты биохимического исследования изменения метаболизма и накопления макромолекул матрикса суставного хряща, а также воспалительных тестов у экспериментальных животных с кортикостероидной дистрофией соединительной ткани под влиянием лечения парацетамолом в низких дозах, соответствующих среднетерапевтической дозе (СТД) (40 мг/кг), 1/2СТД (20 мг/кг), 1/4СТД (10 мг/кг) и 1/8 СТД (5 мг/кг), в сравнении с глюкозамина гидрохлоридом (50 мг/кг). Исследование показало, что парацетамол в низких дозах обладает умеренной хондропротекторной активностью и стимулирует репаративную регенерацию суставного хряща в условиях дистрофии соединительной ткани, чего не наблюдалось в общепринятой дозе (СТД). Наибольший хондропротекторный эффект отмечен в дозах 10 и 5 мг/кг. Противовоспалительные свойства парацетамола во всех исследованных дозах были выражены недостаточно.

Ключевые слова: соединительная ткань, хрящ, глюкозамин, парацетамол, остеоартроз

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) — наиболее распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата, основа которого — дегенеративные изменения в хряще крупных суставов [4]. Целью фармакотерапии ОА является нормализация функционального состояния суставов и уменьшение боли у пациентов при движениях. При сопровождении ОА синовитом целесообразно использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). [4]. Из-за побочных эффектов НПВП назначают в течение непродолжительного времени. В настоящее время наблюдается подъем интереса к парацетамолу. Парацетамол в дозе 1000 мг является препаратом первоочередного назначения пациентам для борьбы с болью при ОА [10].

Известно, что многие НПВП оказывают негативное воздействие на суставной хрящ (диклофенак натрия, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и др.). Целью данной работы явилось исследование влияния парацетамола в низких дозах, в сравнении с рекомендованными, на состояние органического матрикса суставного хряща.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное исследование показателей метаболизма органического матрикса соединительной ткани было проведено на лабораторных крысах (линия Вистар, 3 месяца, самцы) с кортикостероидной дистрофией (модель R. G. Gray, N. L. Gottlieb [10]). Дистрофическое состояние соединительной ткани воспроизводили, вводя подкожно 500 мг/кг гидрокортизона

ацетата 1 раз в сутки на протяжении 7 суток. После этого животных в течение 21 суток лечили парацетамолом при внутрижелудочном однократном введении. Парацетамол вводили в следующих дозах: 40 мг/кг, что соответствует средней терапевтической дозе (СТД = 1000 мг) с учетом коэффициентов пересчета для человека и крысы по Рыболовлеву [6]; 1/2СТД (20 мг/кг), 1/4СТД (10 мг/кг) и 1/8 СТД (5 мг/кг). Препаратом сравнения служил глюкозамина гидрохлорид в дозе 50 мг/кг. В каждой группе было по 7 крыс. По окончании срока эксперимента животных выводили из опыта декапитацией под эфирным наркозом. При этом у них забирали кровь и хрящевое покрытие с тазобедренных, коленных и плечевых суставов для биохимических исследований. Параллельно оценивали результаты контрольной группы, также включающей 7 животных. Фракционный состав гликозаминогликанов (ГАГ) в суставном хряще исследовали по методу Л. И. Слуцкого [7]. При этом в первую фракцию попадали в основном гиалуронаты и хондроитин-6-сульфаты, во вторую в основном хондроитин-4-сульфаты, в третью — высокосульфатированные ГАГ, главным образом, кератансульфат [8]. В сыворотке крови фракционный состав ГАГ изучали, осаждая сумму ГАГ, с последующим вымыванием их из осадка растворами солей возрастающей концентрации. При этом в состав первой фракции попадали гиалуронаты, второй — хондроитинсульфаты, третьей — высокосульфатированные ГАГ, в основном, кератансульфат [5]. Содержание в суставном хряще углеводно-белковых соединений по гексозамину исследовали по методу N. F. Voas [9], неколлагеновых белков по тирозину — по методу Л. И. Слуцкого [7]. В сыворотке крови определяли содержание суммы хондроитинсульфатов по методу Л. И. Слуцкого [2], а также гликопротеинов и сиаловых кислот [3]. Активность щелочной фосфатазы ис-

¹ ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко АМН Украины», Украина, Харьков, 61024, ул. Пушкинская, 80.

² Национальный фармацевтический университет, Украина, Харьков.

Таблица 1. Фракционный состав гликозаминогликанов в суставном хряще экспериментальных животных ($n = 7$) с кортикостероидной дистрофией, леченных парацетамолом и глюкозамина гидрохлоридом ($M \pm m$)

Условия опыта	Гиалуронаты, г/100 г	Хондроитинсульфаты, г/100 г	Высокосульфатированные гликозаминогликаны, г/100 г	Сумма гликозаминогликанов, г/100 г
Интактная группа	0,214 ± 0,012	0,416 ± 0,029	0,146 ± 0,010	0,786 ± 0,026
Контрольная группа	0,110 ± 0,008 -48,60% ¹⁾ $P_1 < 0,05$	0,261 ± 0,014 -38,73% ¹⁾ $P_1 < 0,05$	0,099 ± 0,010 -22,84% ¹⁾ $P_1 < 0,05$	0,470 ± 0,025 -40,20% ¹⁾ $P_1 < 0,05$
Глюкозамина гидрохлорид, 50 мг/кг	0,181 ± 0,011 -15,42% ¹⁾ + 64,55% ²⁾ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,417 ± 0,017 + 0,24% ¹⁾ + 59,39% ²⁾ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,144 ± 0,009 -1,37% ¹⁾ + 45,45% ²⁾ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,741 ± 0,029 -5,73% ¹⁾ + 57,66% ²⁾ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$
Парацетамол, 5 мг/кг	0,130 ± 0,011 -39,25% ¹⁾ + 28,18% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,312 ± 0,023 -25,00% ¹⁾ + 19,54% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,105 ± 0,014 -28,08% ¹⁾ + 6,06% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,547 ± 0,031 -30,40% ¹⁾ + 16,38% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
Парацетамол, 10 мг/кг	0,134 ± 0,011 -35,38% ¹⁾ + 21,82% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,321 ± 0,026 -22,84% ¹⁾ + 22,99% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,114 ± 0,015 -21,92% ¹⁾ + 15,15% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,570 ± 0,033 -27,48% ¹⁾ + 21,28% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
Парацетамол, 20 мг/кг	0,105 ± 0,009 -50,93% ¹⁾ -4,54% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,256 ± 0,009 -38,46% ¹⁾ -1,92% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,094 ± 0,012 -35,61% ¹⁾ -5,05% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,455 ± 0,017 -42,11% ¹⁾ -3,19% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$
Парацетамол, 40 мг/кг	0,100 ± 0,080 -53,27% ¹⁾ -9,09% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,253 ± 0,012 -39,18% ¹⁾ -3,06% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,096 ± 0,010 -34,25% ¹⁾ -3,03% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,449 ± 0,025 -42,86% ¹⁾ -4,47% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2 – 4 в сравнении с результатами: ¹⁾ — интактной группы животных, ²⁾ — контрольной группы. Различия достоверны по сравнению: P_1 — с интактной группой животных, P_2 — с контрольной группой.

следовали по методу Боданского [3]. Проводили расчет индекса хондроитинсульфатов, который представлял отношение содержания хондроитинсульфатов в суставном хряще к их содержанию в сыворотке крови. Результаты биохимических исследований статистически обрабатывали по методу Фишера-Стьюдента [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании кортикостероидной дистрофии путем продолжительного введения массивных доз глюкокортикоидов у экспериментальных животных наблюдались значительные изменения биохимических показателей обмена соединительной ткани, аналогичные таковым, которые имеют место при манифестирующем дистрофическом процессе, а также при старении организма (табл. 1). У подопытных крыс значительно снижалось содержание всех фракций и суммы ГАГ в суставном хряще. Параллельно с этим зафиксировано повышение содержания всех фракций и суммы ГАГ в сыворотке крови (табл. 2), что означает наруше-

ние динамического равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в суставном хряще в пользу последних.

Одновременно с этим у животных с экспериментальной кортикостероидной дистрофией наблюдалось снижение биосинтеза и накопления в хрящевой ткани крупных суставов неколлагеновых белков и углеводно-белковых соединений соответственно на 21,82 и 64,22 % (табл. 3).

Содержание хондроитинсульфатов в сыворотке крови подопытных животных было повышено на 39,7 % в сравнении с параметрами интактных животных (табл. 4), что может свидетельствовать о прогрессировании ОА.

Содержание сиаловых кислот у крыс контрольной группы было повышено на 22,97 %, а гликопротеинов — на 39,7 % в сравнении с интактными животными (табл. 4). Поскольку на данной модели воспаление в суставе было мало выраженным и, вероятно, носило вторичный характер относительно дистрофического

Таблица 2. Фракционный состав гликозаминогликанов в сыворотке крови экспериментальных животных ($n = 7$) с кортикостероидной дистрофией, леченных парацетамолом и глюкозамина гидрохлоридом ($M \pm m$)

Условия опыта	Гиалуронаты, г/л	Хондроитинсульфаты, г/л	Высокосульфатированные гликозаминогликаны, г/л	Сумма гликозаминогликанов, г/л
Интактная группа	0,169 ± 0,006	0,094 ± 0,003	0,018 ± 0,001	0,289 ± 0,011
Контрольная группа	0,241 ± 0,011 + 42,33% ¹⁾ $P_1 < 0,05$	0,130 ± 0,006 + 38,58% ¹⁾ $P_1 < 0,05$	0,027 ± 0,001 + 50,55% ¹⁾ $P_1 < 0,05$	0,399 ± 0,013 + 41,61% ¹⁾ $P_1 < 0,05$
Глюкозамина гидрохлорид, 50 мг/кг	18,32 ± 0,52 + 8,02% ¹⁾ -24,86% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	11,56 ± 0,41 + 22,85% ¹⁾ -11,35% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	2,02 ± 0,12 + 9,34% ¹⁾ -26,28% ²⁾ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	31,90 ± 1,52 + 10,16% ¹⁾ -20,09% ²⁾ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$
Парацетамол, 5 мг/кг	0,203 ± 0,009 + 19,92% ¹⁾ -15,74% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,105 ± 0,005 + 12,22% ¹⁾ -19,01% ²⁾ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,021 ± 0,002 + 18,68% ¹⁾ -21,16% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,330 ± 0,016 + 14,31% ¹⁾ -17,18% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
Парацетамол, 10 мг/кг	0,199 ± 0,009 + 17,57% ¹⁾ -17,40% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,103 ± 0,006 + 9,88% ¹⁾ -20,70% ²⁾ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,021 ± 0,002 + 13,19% ¹⁾ -24,32% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,323 ± 0,016 + 14,72% ¹⁾ -18,99% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
Парацетамол, 20 мг/кг	0,242 ± 0,010 + 42,75% ¹⁾ + 0,29% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,132 ± 0,006 + 39,96% ¹⁾ + 1,00% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,028 ± 0,001 + 54,40% ¹⁾ + 2,55% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,402 ± 0,018 + 42,57% ¹⁾ + 2,48% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$
Парацетамол, 40 мг/кг	0,231 ± 0,010 + 36,32% ¹⁾ -4,23% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,131 ± 0,004 + 38,79% ¹⁾ + 0,15% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,026 ± 0,001 + 43,41% ¹⁾ -4,74% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,388 ± 0,018 + 37,60% ¹⁾ -2,83% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$

процесса, указанные показатели в значительной степени можно расценивать как отражающие не только и не столько воспалительные, сколько дистрофические проявления. Индекс хондроитинсульфатов был повышен в два раза относительно такового у интактных животных (табл. 3).

Лечение экспериментальных животных с кортикостероидной дистрофией глюкозамина гидрохлоридом способствовало восстановлению метаболизма соединительной ткани экспериментальных крыс (табл. 1–4). Наблюдалось превышение содержания сиаловых кислот и гликопротеинов в сыворотке крови у животных, леченных глюкозамина гидрохлоридом, по сравнению с показателями у интактных крыс (табл. 4), что может свидетельствовать о наличии вторичного синовита. Следовательно, глюкозамина гидрохлорид, демонстрируя выраженное хондропротекторное действие, не проявил существенного противовоспалительного эффекта.

При лечении животных с экспериментальной кортикостероидной дистрофией парацетамолом наблюдался выраженный дозозависимый эффект. Лечение

животных парацетамолом в STD не приводило к достоверным изменениям метаболизма соединительной ткани. Так, практически отсутствовали различия у данной группы животных и контрольной группы по содержанию всех фракций и суммы ГАГ, как в сыворотке крови, так и в суставном хряще (табл. 1, 2), суммарных хондроитинсульфатов (табл. 4), индексу хондроитинсульфатов, уступавшему на 62,81% показателю здоровых животных (табл. 3), содержанию в суставном хряще углеводно-белковых соединений и неколлагеновых белков (табл.3). Поскольку в условиях кортикостероидной дистрофии значительная часть углеводно-белковых соединений представлена веществами, одновременно являющимися маркерами дистрофии и воспаления, данные результаты при отсутствии заметного влияния парацетамола в STD на протекание воспалительного процесса характеризуют его индифферентность в отношении дистрофических изменений. В то же время активность щелочной фосфатазы, повышенная после продолжительного введения высоких доз гидрокортизона, уменьшалась на 17,8 % после лечения парацетамолом в STD, что свидетельствует о

Таблица 3. Содержание основных компонентов органического матрикса в суставном хряще экспериментальных животных ($n = 7$) с кортикостероидной дистрофией, леченных парацетамолом и глюкозамина гидрохлоридом ($M \pm m$)

Условия опыта	Тирозин, г/100 г	Гексозамин, г/100 г	Отношение содержания хондроитинсульфатов в суставном хряще и в сыворотке крови
Интakтная группа	0,55 ± 0,09	1,09 ± 0,09	1,081 ± 0,081
Контрольная группа	0,43 ± 0,05	0,39 ± 0,06	0,378 ± 0,042
	-21,82% ¹⁾	-64,22% ¹⁾	-65,03% ¹⁾
	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$
Глюкозамина гидрохлорид, 50 мг/кг	0,59 ± 0,06	1,12 ± 0,12	1,012 ± 0,051
	+ 7,27% ¹⁾	+ 3,00% ¹⁾	-6,38% ¹⁾
	+ 14,64% ²⁾	+ 187,49% ²⁾	+ 167,72% ²⁾
	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$
	$P_2 > 0,05$	$P_2 < 0,05$	$P_2 < 0,05$
Парацетамол, 5 мг/кг	0,48 ± 0,03	0,71 ± 0,09	0,662 ± 0,030
	-12,73% ¹⁾	-34,86% ¹⁾	+ 31,70% ¹⁾
	+ 11,63% ²⁾	+ 82,05% ²⁾	+ 76,41% ²⁾
	$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$
	$P_2 > 0,05$	$P_2 < 0,05$	$P_2 < 0,05$
Парацетамол, 10 мг/кг	0,49 ± 0,04	0,75 ± 0,09	0,667 ± 0,032
	-10,91% ¹⁾	-31,19% ¹⁾	+ 31,73% ¹⁾
	+ 13,95% ²⁾	+ 92,3% ²⁾	+ 76,46% ²⁾
	$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$
	$P_2 > 0,05$	$P_2 < 0,05$	$P_2 < 0,05$
Парацетамол, 20 мг/кг	0,45 ± 0,05	0,51 ± 0,10	0,412 ± 0,015
	-18,18% ¹⁾	-53,21% ¹⁾	-61,90% ¹⁾
	+ 4,65% ²⁾	+ 30,77% ²⁾	+ 8,99% ²⁾
	$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$
	$P_2 > 0,05$	$P_2 < 0,05$	$P_2 > 0,05$
Парацетамол, 40 мг/кг	0,44 ± 0,06	0,55 ± 0,12	0,402 ± 0,012
	-20,00% ¹⁾	-49,54% ¹⁾	-62,81% ¹⁾
	+ 2,00% ²⁾	+ 41,03% ²⁾	+ 6,34% ²⁾
	$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$
	$P_2 > 0,05$	$P_2 < 0,05$	$P_2 > 0,05$

снижении интенсивности дистрофического процесса в соединительной ткани (табл. 4). Следовательно, парацетамол в СТД в условиях экспериментальной кортикостероидной дистрофии в целом обладает хондро-нейтральным свойством.

При анализе результатов лечения экспериментальных животных с кортикостероидной дистрофией парацетамолом в 1/2СТД (20 мг/кг) выявлено, что его влияние на метаболизм ГАГ в суставном хряще было сходным с таковым в СТД. Так, введение парацетамола в 1/2 СТД не приводило к достоверному изменению фракционного состава и суммарного содержания ГАГ в сыворотке крови и в суставном хряще в сравнении с контрольными животными.

Животные рассмотренной группы уступали по содержанию фракций гиалуронатов, хондроитинсульфатов и высокосульфатированных ГАГ, а также суммы ГАГ в суставном хряще на 50,93; 38,46; 35,61 и 42,11 % соответственно здоровым крысам (табл. 1). В сыворотке крови подопытных животных, леченных 1/2 СТД парацетамола, было больше содержание фракций

гиалуронатов с хондроитин-6-сульфатами, хондроитин-4-сульфатов, высокосульфатированных ГАГ и суммы ГАГ на 42,75, 39,96, 54,40 и 42,11% соответственно (табл. 2).

Изменений в содержании суммы хондроитинсульфатов после лечения экспериментальных животных с кортикостероидной дистрофией парацетамолом в дозе 1/2СТД не выявлено. Значение данного параметра оставалось на 57,61% более высоким по сравнению с таковым у интактных животных (табл. 3).

Индекс хондроитинсульфатов после лечения экспериментальных животных с кортикостероидной дистрофией парацетамолом в дозе 1/2СТД не претерпевал существенных изменений и оставался на 61,9 % ниже такового у интактных крыс (табл. 3).

Парацетамол в дозе 1/2СТД не оказывал заметного влияния на уровень так называемых маркеров воспаления. Так, содержание гликопротеинов и сиаловых кислот не отличалось достоверно от такового у контрольной группы и продолжало превышать уровень контрольной группы на 34,21 и 26,52 % соответствен-

Таблица 4. Содержание метаболитов соединительной ткани в сыворотке крови экспериментальных животных ($n = 7$) с кортикостероидной дистрофией, леченных парацетамолом и глюкозамин гидрохлоридом ($M \pm m$)

Условия опыта	Хондроитинсульфаты, г/л	Гликопротеины, ммоль/л	Сиаловые кислоты, ммоль/л	Активность щелочной фосфатазы, ммоль/л × ч
Интактная группа	0,394 ± 0,019	2,914 ± 0,161	4,001 ± 0,190	2,871 ± 0,129
Контрольная группа	0,691 ± 0,037 + 75,38% ¹⁾ $P_1 < 0,05$	4,071 ± 0,039 + 39,70% ¹⁾ $P_1 < 0,05$	5,194 ± 0,297 + 22,97% ¹⁾ $P_1 < 0,05$	5,911 ± 0,267 + 105,89% ¹⁾ $P_1 < 0,05$
Глюкозамин гидрохлорид, 50 мг/кг	0,411 ± 0,019 + 4,31% ¹⁾ -40,52% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	3,595 ± 0,201 + 23,37% ¹⁾ -11,69% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	5,034 ± 0,207 + 33,47% ¹⁾ -3,08% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	4,701 ± 0,215 + 64,05% ¹⁾ -20,47% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
Парацетамол, 5 мг/кг	0,471 ± 0,026 + 19,54% ¹⁾ -31,84% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	3,400 ± 0,200 + 16,68% ¹⁾ -16,48% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	4,901 ± 0,178 + 22,49% ¹⁾ -5,64% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	5,067 ± 0,187 + 76,48% ¹⁾ -14,28% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
Парацетамол, 10 мг/кг	0,487 ± 0,027 + 22,08% ¹⁾ -30,39% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	3,200 ± 0,190 + 9,81% ¹⁾ -21,4% ²⁾ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	4,601 ± 0,171 + 15,00% ¹⁾ -11,42% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	4,988 ± 0,207 + 73,74% ¹⁾ -15,61% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
Парацетамол, 20 мг/кг	0,621 ± 0,024 + 57,61% ¹⁾ -10,13% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	3,911 ± 0,194 + 34,21% ¹⁾ -3,93% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	5,071 ± 0,199 + 26,52% ¹⁾ -1,33% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	3,521 ± 0,179 + 22,64% ¹⁾ -40,43% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
Парацетамол, 40 мг/кг	0,629 ± 0,029 + 59,64% ¹⁾ -8,97% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	3,831 ± 0,287 + 31,47% ¹⁾ -5,90% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	4,973 ± 0,217 + 2,41% ¹⁾ -4,25% ²⁾ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	4,859 ± 0,237 + 69,24% ¹⁾ -17,80% ²⁾ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$

но (табл. 3). Несколько активизировалось накопление углеводно-белковых соединений, что находило отражение в повышении содержания гексозамина на 20,51 % по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

После лечения экспериментальных животных парацетамолом в дозе 1/2СТД отмечено снижение активности щелочной фосфатазы на 40,43 % относительно уровня контрольных животных, но активность щелочной фосфатазы у леченных парацетамолом животных оставалась на 23,64 % выше таковой у интактных крыс (табл. 3). Не наблюдалось изменений содержания в суставном хряще неколлагеновых белков (табл. 3).

Указанные результаты свидетельствуют об отсутствии выраженного влияния парацетамола в 1/2 СТД на метаболизм макромолекул соединительной ткани.

При лечении экспериментальных животных с кортикостероидной дистрофией парацетамолом в дозе, которая соответствовала 1/4СТД (10 мг/кг), выявлено, что влияние парацетамола в данной дозе на метаболизм макромолекул соединительной ткани, находящейся в состоянии дистрофии, было благоприятнее чем более высоких доз. Так, у животных, получавших

парацетамол в 1/4СТД, наблюдалось повышение содержания фракций гиалуронатов, хондроитинсульфатов и высокосульфатированных ГАГ на 21,82; 22,99 и 15,15 % соответственно, а их суммы на 21,28 % (табл. 1). При этом данные показатели уступали таковым у интактных животных на 34,38; 22,64; 21,892 и 27,48 % соответственно (табл. 1).

В сыворотке крови экспериментальных крыс, леченных парацетамолом в 1/4 СТД, содержание фракций гиалуронатов с хондроитин-6-сульфатами, высокосульфатированных ГАГ и суммы ГАГ было повышено относительно данных интактной группы на 17,57, 13,19 и 14,72 % соответственно. Однако после лечения парацетамолом в 1/4СТД содержание фракций гиалуронатов с хондроитин-6-сульфатами, хондроитин-4-сульфатов и высокосульфатованных ГАГ, а также суммы ГАГ уступало данным интактной группы на 17,4; 20,7; 24,82 и 18,99 % соответственно (табл. 2). Суммарное содержание хондроитинсульфатов снижалось у подопытных крыс на 30,39 % в сравнении с таковым у нелеченных животных, оставаясь на 22,08 % более высоким, чем у крыс интактной группы (табл. 4).

Индекс хондроитинсульфатов после лечения парацетамолом в 1/4 STD превышал уровень такового у контрольной группы на 76,46 %, но, как и по другим показателям метаболизма ГАГ, полной нормализации указанного параметра не наблюдалось (табл. 3). Положительное влияние парацетамола в 1/4STD отмечено также в отношении восстановления содержания углеводно-белковых соединений в суставном хряще, которое значительно приблизилось к таковому у интактных крыс, но не достигало уровня последних (табл. 3).

Влияние парацетамола в дозе 5 мг/кг, что соответствует 1/8STD, на биохимические показатели экспериментальных животных с кортикостероидной дистрофией практически не отличалось от такового в дозе 10 мг/кг (1/4STD). Наблюдалось повышение содержания в суставном хряще фракций гиалуронатов, хондроитинсульфатов и суммы ГАГ на 28,18; 19,54 и 16,38% соответственно, а также снижение содержания исследованных фракций ГАГ и их суммы в сыворотке крови на 15,74; 19,01; 21,16 и 17,18% соответственно, по сравнению с данными контрольной группы животных. В то же время по отношению к данным интактной группы крыс отмечено отставание в накоплении всех исследованных фракций и суммы ГАГ в суставном хряще соответственно на 39,25; 25; 28,08 и 30,4%, а также превышение уровня интактных животных по содержанию исследованных фракций гиалуронатов с хондроитин-6-сульфатами, хондроитин-4-сульфатов, высокосульфатированных ГАГ, а также суммы ГАГ в сыворотке крови на 19,92; 12,22; 18,68 и 14,31 % соответственно (табл. 2).

Отмечалось ускорение восстановления в суставном хряще содержания углеводно-белковых соединений по гексозамину на 82,05 % при сохранении отставания от показателей интактных животных на 34,86 % (табл. 3).

ВЫВОДЫ

1. Парацетамол в дозах, уменьшенных в сравнении с общепринятыми до 1/4 – 1/8 стандартной терапев-

тической дозы, оптимизирует процессы биосинтеза и накопление макромолекул матрикса соединительной ткани, подавляя в ней развитие деструктивных процессов.

2. Указанный эффект в целом может быть охарактеризован как хондропротекторный, однако, его интенсивность недостаточна для самостоятельного применения для лечения остеоартрозов, которые часто сопровождаются вторичными синовитами.

3. Монотерапия парацетамолом воспалительного процесса в суставах в любой из исследованных доз является недостаточной, поскольку противовоспалительные свойства парацетамола выражены слабо.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич, *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.-К.*, Морион (2000).
2. В. І. Левченко, Ю. М. Новожитская, В. В. Сахнюк, *Біохімічні методи дослідження крові хворих. Методчні рекомендації для лікарів хіміко-токсикологічних відділів державних лабораторій ветеринарної медицини України*, Київ (2004).
3. В. С. Камышников, *Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник в 2-х т.*, Интерсервис, Минск (2003), Т. 1.
4. *Остеоартроз. Консервативная терапия*, Н. А. Корж, Н. В. Дедух, И. А. Зупанец (ред.), *Золотые страницы*, Харьков (2007).
5. Патент України на корисну модель № 29198 МПК (2006) G 01N 33 / 48. Заявка № у 200708505, заявл. 24.07.2007, опубл. 10.01.2008, *Бюл.* № 1.
6. Ю. Г. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев, *Докл. АН СССР*, **247**(6), 1513 – 1516 (1979).
7. Л. И. Слуцкий, *Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани*, Медицина, Ленинград (1969).
8. Н. М. Фильчагин, Н. М. Мылов, Э. Р. Агабабова, *Вопр. ревматизма*, № 10, 19 – 20 (1969).
9. N. F. Boas, *J. Biol. Chem.*, **204**(2), 553 – 562 (1953).
10. K. D. Brandt, *Am. J. Ther.*, **7**(2), 75 – 90 (2000).
11. R. G. Gray and N. L. Gottlieb, *Clin. Orthop. Rel. Res.*, **177**, 235 – 263 (1983).

Поступила 16.04.08

THE INFLUENCE OF PARACETAMOL ON THE PARAMETERS OF CONNECTIVE TISSUE METABOLISM DURING EXPERIMENTAL OSTEOARTHRISIS

V. A. Tulyakov¹ and I. A. Zupanets²

¹ Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Pushkinskaya 80, 61024, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv National Pharmaceutical University, ul. Pushkinskaya 53, 61002, Kharkiv, Ukraine

We present results of the biochemical investigation of changes in the metabolism and accumulation of articular cartilage matrix macromolecules and the inflammatory tests in experimental animals with corticosteroidal dystrophy of connective tissues after the therapy by paracetamol in low doses, which corresponded to a standard mean therapeutic dose MTD = 40 mg/kg, 1/2 MTD = 20 mg/kg, 1/4 MTD = 10 mg/kg, and 1/8 MTD = 5 mg/kg, in comparison to the effect of glucosamine hydrochloride treatment in a dose of 50 mg/kg. It is established that paracetamol in low doses exhibits a moderate chondroprotective effect and stimulates the articular cartilage reparative regeneration under conditions of corticosteroidal dystrophy of connective tissues. The most pronounced chondroprotective effect of paracetamol was observed in doses of 1/4 MTD and 1/8 MTD (10 and 5 mg/kg, respectively), but not in the case of MTD. At the same time, the antiinflammatory properties of paracetamol in all doses were insufficiently pronounced.

Key words: Connective tissue, cartilage, experimental osteoarthritis, paracetamol.