

Вплив диклофенаку натрію на спонтанну поведінкову активність щурів в умовах остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі

Д. С. Носівець*^{A-E}, В. Й. Мамчур^F, В. І. Опришко^{A,E,F}

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро

A – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити вплив диклофенаку натрію на спонтанну поведінкову активність у щурів в умовах остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на 80 білих безпородних щурах обох статей вагою 230–250 г, яких утримували у стандартних умовах виварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Щурам шляхом внутрішньосуглобового введення розчину моноіодоцтової кислоти відтворений експериментальний остеоартроз, шляхом ентерального введення 0,02 % розчину карбімазолу (мерказолілу) відтворений експериментальний гіпотиреоз. Після формування експериментальних моделей на 42 добу експерименту тварин вибірково поділили на 4 дослідні групи по 20 щурів у кожній. У дослідженні використали L-тироксин у дозі 1,5 мкг/кг (внутрішньошлунково) та диклофенак натрію в дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково). Введення препаратів здійснювали щоденно з 42 доби експерименту на піку наростання патологічних змін упродовж 5 діб. Зміни рухової та дослідницької активності тварин вивчали в тесті «відкрите поле».

Результати. Аналізуючи результати, встановили: на 42 добу експерименту в усіх групах спостерігали пригнічення спонтанної поведінкової активності та емоційної лабільності тварин. виявили здатність L-тироксину позитивно впливати на сформовані патологічні моделі за показниками тесту «відкрите поле», але остаточне відновлення не відбулося. За умови призначення диклофенаку натрію разом із L-тироксином установили ефективніше відновлення рухової та дослідницької активності порівняно з призначенням тільки L-тироксину.

Висновки. Базова замісна терапія L-тироксином сприяє відновленню рухової та дослідницької активності щурів в умовах остеоартрозу на тлі гіпотиреозу, але повне відновлення не відбувається. Призначення диклофенаку натрію разом із L-тироксином сприяє позитивним змінам спонтанної поведінкової активності щурів в умовах остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі та має виразніший вплив на показники тесту «відкрите поле», ніж ізольоване призначення L-тироксину.

Ключові слова:

остеоартроз,
гіпотиреоз,
диклофенак натрію.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 107–111

DOI:
10.14739/2310-1210.
2020.1.194643

*E-mail:
dsnosivets@ukr.net

Diclofenac sodium effects on spontaneous behavioral activity of rats with osteoarthritis and concomitant hypothyroidism

D. S. Nosivets, V. Yo. Mamchur, V. I. Opryshko

The aim of the study – to investigate the effect of diclofenac sodium on the spontaneous behavioral activity of rats in conditions of osteoarthritis with concomitant hypothyroidism.

Materials and methods. The study was conducted on 80 white outbred rats of both sexes, weighing 230–250 g, which were kept in standard vivarium conditions of the SI «DMA Ministry of Health of Ukraine». Experimental osteoarthritis was modeled by intraarticular injection of a solution of monoiodoacetic acid, and experimental hypothyroidism was modeled by enteral administration of a 0.02 % solution of carbimazole. After the formation of experimental models on the 42 day of the experiment, animals were selectively divided into 4 study groups of 20 rats in each. L-thyroxine at a dose of 1.5 mg/kg (intragastrically) and diclofenac sodium at a dose of 10 mg/kg (intragastrically) were used in the study. The drugs were administered daily at the peak of increasing pathological changes from the 42 day of the experiment within 5 days. Changes in the motor and exploratory activity of animals were studied in the open field test.

Results. An analysis of the results obtained revealed inhibition of spontaneous behavioral activity and emotional lability of animals on day 42 of the experiment in all groups. In L-thyroxine administration, the drug ability to influence positively the formed pathological models was found by the open field test, but there was no complete recovery. When prescribing diclofenac sodium together with L-thyroxine, a more effective restoration of motor and exploratory activity was found compared with the prescription of L-thyroxine alone.

Conclusions. Basic replacement therapy with L-thyroxine contributes to the motor and exploratory activity restoration in conditions of osteoarthritis with concomitant hypothyroidism in rats, but without complete recovery. Diclofenac sodium administration together with L-thyroxine contributes to positive changes in the spontaneous behavioral activity in rats with osteoarthritis and concomitant hypothyroidism and has a more significant effect on the open field test indices than L-thyroxine monotherapy.

Key words:

osteoarthritis,
hypothyroidism,
diclofenac sodium.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (1), 107–111

Влияние диклофенака натрия на спонтанную поведенческую активность крыс в условиях остеоартроза при сопутствующем гипотиреозе

Д. С. Носивец, В. И. Мамчур, В. И. Опрышко

Цель работы – исследовать влияние диклофенака натрия на спонтанную поведенческую активность крыс в условиях остеоартроза при сопутствующем гипотиреозе.

Ключевые слова: остеоартроз, гипотиреоз, диклофенак натрия.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 107–111

Материалы и методы. Исследование проведено на 80 белых беспородных крысах обоих полов весом 230–250 г, которых содержали в стандартных условиях вивария ГУ «ДМА МЗ Украины». Крысам путем внутрисуставного введения раствора моноидуксусной кислоты воспроизведен экспериментальный остеоартроз, путем энтерального введения 0,02 % раствора карбимазола (мерказолила) воспроизведен экспериментальный гипотиреоз. После формирования экспериментальных моделей на 42 сутки эксперимента животных избирательно поделили на 4 группы исследования по 20 крыс в каждой группе. В исследовании использованы L-тироксин в дозе 1,5 мкг/кг (внутрижелудочно) и диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг (внутрижелудочно). Введение препаратов осуществляли ежедневно с 42 суток эксперимента на пике нарастания патологических изменений в течение 5 суток. Изменения двигательной и исследовательской активности животных изучены в тесте «открытое поле».

Результаты. При анализе полученных результатов установлено, что на 42 сутки эксперимента во всех группах отмечено угнетение спонтанной поведенческой активности и эмоциональной лабильности животных. При назначении L-тироксина отмечена способность препарата положительно влиять на сформированные патологические модели по показателям теста «открытое поле», однако окончательное восстановление не произошло. При назначении диклофенака натрия вместе с L-тироксином отмечено более эффективное восстановление двигательной и исследовательской активности по сравнению с назначением только L-тироксина.

Выводы. Базовая заместительная терапия L-тироксином способствует восстановлению двигательной и исследовательской активности крыс в условиях остеоартроза на фоне гипотиреоза, но полное восстановление не происходит. Назначение диклофенака натрия вместе с L-тироксином способствует позитивным изменениям спонтанной поведенческой активности крыс в условиях остеоартроза при сопутствующем гипотиреозе и имеет более существенное влияние на показатели теста «открытое поле», чем изолированное назначение L-тироксина.

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) – актуальна проблема сучасної медицини через поширення цієї патології та пов'язаних із цими захворюваннями супутніми розладами та ускладненнями. Негативний вплив гіпотиреозу на функціональний стан органів і систем зумовлений ключовою роллю тиреоїдних гормонів у процесах метаболізму [1]. Одним із найпоширеніших захворювань, що розвиваються внаслідок недостатності гормонів ЩЗ, є остеоартроз, який призводить до обмеження повсякденної життєвої активності хворих і знижує якість життя [1,2].

Відомо, що гіпофункція ЩЗ призводить до змін спонтанної поведінкової активності та зниження когнітивних здібностей [3–5], а метаболічні порушення негативно впливають на стан кісткової та хрящової тканини, зумовлюють обмеження рухів у суглобах і розв'язок болю [6–8]. У клінічній практиці ці симптоми потребують призначення базової замісної гормональної терапії та нестероїдних протизапальних засобів, серед яких диклофенак натрію застосовують найчастіше. Але на тепер невідомий вплив диклофенаку натрію на спонтанну поведінкову активність при остеоартрозі на тлі гіпотиреозу та ефективність призначення диклофенаку натрію разом із L-тироксином.

Мета роботи

Дослідити вплив диклофенаку натрію на спонтанну поведінкову активність у щурів в умовах остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 80 білих беспородних щурах обох статей вагою 230–250 г, яких утримували у стандартних умовах виварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Експериментальні дослідження виконали відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.).

Експериментальний остеоартроз (ЕОА) відтворювали шляхом одноразового внутрішньосуглобового введення розчину моноидоцтової кислоти в колінний суглоб із розрахунку 3 мг на 50 мкл стерильного фізіологічного розчину [9]. Експериментальний гіпотиреоз (ЕГ) відтворювали шляхом ентерального введення 0,02 % розчину карбимазолу (5 мг на 250 мл фізіологічного розчину) з питним раціоном тварин упродовж 6 тижнів [1,10].

Після формування експериментальних моделей ЕГ та ЕОА на 42 добу експерименту тварин вибірково поділили на 4 дослідні групи по 20 щурів у кожній (n = 20): I група – контроль (чистий ЕГ + ЕОА); II група, котра отримувала L-тироксин (Т) у дозі 1,5 мкг/кг (внутрішньошлунково) [11]; III група – диклофенак натрію (Д) у дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково); IV група – Т + Д у відповідних дозах і тим самим шляхом введення (табл. 1) [12,13].

Уведення препаратів здійснювали щоденно з 42 доби експерименту на піку наростання патологічних змін упродовж 5 діб у дозах і режимах, що наведені.

Зміни спонтанної поведінкової активності тварин вивчали в тесті «відкрите поле». Визначали рухову активність, орієнтовно-дослідницьку діяльність і вегетативні реакції, використовуючи майданчик розміром 100 × 100 см із білими вертикальними стінками заввишки 40 см, розбитий на 16 квадратів і 9 отворів – «нірок» діаметром 5 см. Щура розташовували в центрі поля та спостерігали за ним протягом 3 хвилин. За цей час рахували кількість перетнутих горизонтальних квадратів (горизонтальна рухова активність), кількість обстежених «нірок» (орієнтовно-дослідницька активність), кількість стійок на задніх лапах (вертикальна рухова активність), тривалість грумінгу та кількість болюсів дефекацій (емоційна активність) [5,6,10]. Зміни в тесті «відкрите поле» оцінювали у вихідному стані (BC), на 42 та 47 добу експерименту [10].

Статистично результати опрацювали, використовуючи пакет програм Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний номер AGAR909E415822FA). Розраховували середні арифметичні значення (M) та їхні похибки ($\pm m$). Вірогідність різниці середніх арифметичних (p) значень показників визначали за допомогою непараметричного

U-критерію Манна–Уїтні. Для міжгрупового порівняння значень використали точний критерій Фішера. Вірогідність міжгрупових відмінностей визначали за допомогою параметричного t-критерію Стюдента та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали статистично вірогідними при значенні $p \leq 0,05$. Перед застосуванням параметричних критеріїв перевіряли гіпотезу про нормальний закон розподілу випадкових величин.

Результати

Під час аналізу результатів встановили, що на 42 добу експерименту (пік формування патологічних змін) у всіх групах спостерігали пригнічення спонтанної поведінкової активності та емоційної лабільності тварин порівняно з ВС ($p \leq 0,05$).

У I групі кількість квадратів, які щури перетнули, зменшилася на 82,5 % порівняно з ВС, у II групі – на 62,9 %, у III групі – на 60,0 %, у IV групі – на 57,5 %. Кількість заглядань у «нірки» зменшилися в I групі на 70,6 %, у II групі – на 78,7 %, у III групі – на 70,3 %, у IV групі – на 81,2 %. Показник вертикальних стійок на 42 добу експерименту зменшився в I групі на 83,0 %, у II групі – на 85,1 %, у III групі – на 80,6 %, у IV групі – на 78,1 %. За показниками емоційного компонента встановлено зменшення активності ґрумінгу на 42 добу експерименту в I групі на 40 %, у II групі – на 77,3%, у III групі – на 78,3 %, у IV групі – на 66,7 % (табл. 1).

Виявлені зміни в тесті «відкрите поле» свідчать про пригнічення рухової та дослідницької активності тварин на тлі наростання патологічних змін під впливом експериментальних моделей. Зменшення рухової активності може також свідчити про розвиток болю в колінних суглобах тварин, що обмежує їхнє пересування. Вегетативний компонент емоційних реакцій зменшився в усіх групах тварин, що, за даними фахової літератури, є проявом пригнічення емоційної лабільності щурів в умовах стресу [6, 10].

Отже, дані, які отримали на 42 добу експерименту, показують пригнічення спонтанної поведінкової активності та емоційної лабільності щурів на тлі наростання патологічних змін і підтверджують адекватність застосованих експериментальних моделей.

Аналізуючи результати на 47 добу експерименту, встановили: в I групі щурів спостерігали дальше пригнічення рухової та дослідницької активності на тлі наростання патологічних змін під впливом експериментальних моделей ($p \leq 0,05$). Протягом 47 діб рухова активність за показниками перетнутих квадратів знизилася на 52,9 %, за кількістю вертикальних стійок зменшилася на 73,6 %. Кількість заглядань у «нірки» зменшилася на 73,5 %, кількість активностей ґрумінгу знизилася на 50,0 %, а кількість болюсів дефекації збільшилася на 71,4 % порівняно з показниками ВС (табл. 1).

Отже, спостерігали тенденцію до продовження пригнічення рухової та дослідницької активності тварин на тлі наростання патологічних змін під впливом експериментальних моделей і відсутності приймання препаратів. Але підвищення кількості болюсів дефекації на тлі зниження активності ґрумінгу свідчить про тенденцію до підвищення емоційної лабільності щурів в умовах стресу

Таблиця 1. Показники спонтанної поведінкової активності щурів на тлі введення диклофенаку натрію за умови остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі

Група	Критерій оцінювання в тесті «Відкрите поле»	Термін дослідження		
		вихідний стан (ВС)	через 42 доби	через 47 діб
I група EG + EOA (n = 20)	квадрати	25,75 ± 4,21	4,50 ± 0,84*	12,12 ± 2,08*
	нірки	8,50 ± 1,43	2,50 ± 0,42*	2,25 ± 0,56*
	стійки	6,62 ± 1,18	1,12 ± 0,37*	1,75 ± 0,41*
	ґрумінг	1,25 ± 0,28	0,75 ± 0,18*	0,62 ± 0,18*
	болюси	0,87 ± 0,28	0,87 ± 0,17	1,50 ± 0,28*
II група L-тироксин (Т) 1,5 мкг/кг (n = 20)	квадрати	27,75 ± 4,7	10,75 ± 1,84*	13,12 ± 2,17*
	нірки	10,25 ± 1,65	2,00 ± 0,44*	5,12 ± 1,02*
	стійки	9,25 ± 1,68	1,37 ± 0,31*	4,12 ± 0,69*
	ґрумінг	2,75 ± 0,61	0,62 ± 0,18*	1,87 ± 0,35*
	болюси	1,62 ± 0,33	1,12 ± 0,25	1,37 ± 0,34
III група диклофенак натрію (Д) 10 мг/кг (n = 20)	квадрати	28,37 ± 4,56	11,25 ± 1,9*	19,75 ± 3,19*
	нірки	8,00 ± 1,31	2,37 ± 0,62*	3,50 ± 0,61*
	стійки	9,00 ± 1,46	1,75 ± 0,34*	1,37 ± 0,31*
	ґрумінг	2,88 ± 0,51	0,63 ± 0,18*	1,50 ± 0,28*
	болюси	1,63 ± 0,30	1,25 ± 0,29	1,38 ± 0,31*
IV група диклофенак натрію (Д) + L-тироксин (Т) (n = 20)	квадрати	28,5 ± 4,65	12,12 ± 1,97*	25,62 ± 5,03
	нірки	9,62 ± 1,59	1,75 ± 0,34*	8,75 ± 1,49
	стійки	9,12 ± 1,49	2,00 ± 0,35*	8,12 ± 1,37
	ґрумінг	2,25 ± 0,46	0,75 ± 0,18*	1,37 ± 0,30*
	болюси	1,37 ± 0,30	1,12 ± 0,20	1,12 ± 0,25

*: значення вірогідні ($p \leq 0,05$) щодо вихідного стану.

та поступову активацію вегетативної нервової системи під час розвитку патологічних станів.

За умови отримання L-тироксину (II група) в дозі 1,5 мкг/кг спостерігали такі зміни рухової активності: кількість перетнутих квадратів на 42 добу моделювання експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу була знижена на 62,9 %, а після 5-денного введення Т цей показник був знижений на 52,7 % щодо ВС. Кількість заглядань у «нірки» на 47 добу знизилася на 50,0 %, кількість вертикальних стійок на 47 добу зменшилася також на 50,0 % щодо ВС. У I групі ці показники зменшилися на 52,9 %, 73,5 % та 73,6 % відповідно щодо ВС. Психоемоційний стан тварин за умови отримання L-тироксину (II група) на 47 добу дослідження характеризувався зниженням кількості активностей ґрумінгу на 31,8 % щодо ВС (табл. 1).

Отже, результати дослідження показують тенденцію до відновлення показників спонтанної поведінкової активності (щодо ВС). Порівняно з показниками I групи це свідчить про здатність L-тироксину впливати на сформовані патологічні моделі. Вегетативний компонент емоційних реакцій у щурів II групи характеризувався пригніченням емоційної лабільності щурів за умови призначення L-тироксину.

Під впливом диклофенаку натрію (III група) на 47 добу відбулося до зменшення кількості перетнутих квадратів, стійок і заглядань у «нірки» на 30,4 %, 84,7 % та 56,3 % відповідно, а кількість активностей ґрумінгу та болюсів знизилася на 47,8 % та 15,4 % відповідно щодо ВС (табл. 1).

Уведення диклофенаку натрію разом із L-тироксинном (IV група) зумовило вираженіший вплив на спонтанну поведінкову реакцію щурів щодо ВС. Але статистично вірогідні результати отримали тільки за кількістю активностей ґрумінгу, що зменшилася на 38,9 % щодо ВС (табл. 1).

Обговорення

Відомо, що у клінічних умовах гіпотиреоз призводить до змін із боку кісткової та хрящової тканини [14], зумовлюючи розвиток остеоартрозу [15], а також впливає на показники спонтанної поведінкової активності та формує зниження когнітивних здібностей [3–6]. Отримані результати не суперечать даним сучасної фахової літератури та підтверджують твердження про пригнічення рухової, дослідницької та вегетативної активності тварин на тлі наростання патологічних змін під впливом експериментального гіпотиреозу та остеоартрозу. Це видно з відповідних показників у щурів I групи на 42 та 47 добу експерименту. Показники, які визначали, свідчать про наростання патологічних змін у тесті «відкрите поле», але треба враховувати вплив експериментального остеоартрозу, який призводить до розвитку болю в колінних суглобах тварин, обмежуючи їхнє пересування. Тому отримані результати можна вважати сумациєю комплексного впливу експериментальних моделей.

За нашими даними, у II групі експериментальних тварин при призначенні L-тироксину встановлена тенденція до відновлення показників спонтанної поведінкової активності. Це також не суперечить даним сучасної наукової літератури, яка рекомендує використання L-тироксину як базової замісної терапії при гіпотиреозі. Відомий позитивний вплив L-тироксину на спонтанну поведінкову активність, але в щурів II групи все ж спостерігали пригнічення вегетативного компонента в умовах призначення L-тироксину. Це дає змогу говорити про недостатній вплив лише базової замісної гормональної терапії при супутньому остеоартрозі.

У таких умовах на тлі замісної базової гормональної терапії L-тироксидом виникає необхідність у призначенні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), зокрема диклофенаку натрію, який рекомендований клінічними стандартами та настановами в терапії остеоартрозу [16,17]. Результати, які отримали у щурів III групи, свідчать про здатність диклофенаку натрію впливати на прояви експериментального остеоартрозу, але призначення тільки НПЗЗ при цій коморбідній патології недоцільне внаслідок відсутності впливу на тиреоїдний статус. Тому необхідним є дослідження наслідків комбінованого використання L-тироксину та диклофенаку натрію, що виконано в IV експериментальній групі. Дослідження впливу диклофенаку натрію на спонтанну поведінкову активність у щурів в умовах остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі дало змогу встановити, що призначення диклофенаку натрію разом із L-тироксидом сприяє ефективнішому відновленню рухової та дослідницької активності порівняно з призначенням тільки L-тироксину.

Результати дослідження дають підстави стверджувати: доповнення замісної базової гормональної терапії L-тироксидом призначенням диклофенаку натрію призводить до позитивніших змін показників спонтанної поведінкової активності щурів за умов остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі, що також може свідчити про їхню фармакодинамічну та фармакокінетичну сумісність.

Висновки

1. При остеоартрозі на тлі супутнього гіпотиреозу відбувається погіршення спонтанної поведінкової ак-

тивності щурів унаслідок наростання патологічних змін із боку функціонального дефіциту щитоподібної залози та опорно-рухового апарату.

2. Призначення базової замісної терапії L-тироксидом сприяє відновленню рухової та дослідницької активності щурів в умовах остеоартрозу на тлі гіпотиреозу, але повне відновлення не відбувається.

3. Призначення диклофенаку натрію разом із L-тироксидом сприяє позитивним змінам спонтанної поведінкової активності щурів за умов остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі та має виразніший вплив на показники тесту «відкрите поле», ніж ізольоване призначення L-тироксину.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні пошуку раціональних комбінацій неопіоїдних анальгетиків для лікування проявів остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 15.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 13.05.2019

Прийнято до друку / Accepted: 24.06.2019

Відомості про авторів:

Носівець Д. С., канд. мед. наук, асистент каф. фармакології та клінічної фармакології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
ORCID ID: 0000-0001-9954-6027

Мамчур В. Й., д-р мед. наук, професор, проректор з наукової та лікувальної роботи, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Опришко В. І., д-р мед. наук, професор каф. фармакології та клінічної фармакології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Information about authors:

Nosivets D. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Mamchur V. Yo., MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Research and Medical Work, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro.

Opryshko V. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro.

Сведения об авторах:

Носивец Д. С., канд. мед. наук, ассистент каф. фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Мамчур В. И., д-р мед. наук, профессор, проректор по научной и лечебной работе ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Опришко В. И., д-р мед. наук, профессор каф. фармакологии и клинической фармакологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Список літератури

- [1] Argumedo G., Sanz C., Olguin H. Experimental models of developmental hypothyroidism. *Hormone and Metabolic Research*. 2012. Vol. 44. Issue 2. P. 79-85. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297941>
- [2] El-bakry A., El-Gareib A., Ahmed R. Comparative study of the effects of experimentally induced hypothyroidism and hyperthyroidism in some brain regions in albino rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2010. Vol. 28. Iss. 5. P. 371-389. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.04.003>

- [3] Effects of Thyroid Hormones on Memory and on Na⁺, K⁺-ATPase Activity in Rat Brain / dos Reis-Lunardelli E. et al. *Current Neurovascular Research*. 2007. Vol. 4. Issue 3. P. 184-193. <https://doi.org/10.2174/156720207781387204>
- [4] Гриб В. А., Герасимчук М. Р. Оцінка когнітивних функцій у щурів при експериментальному гіпотиреозі. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2017. № 2. С. 110-113.
- [5] Демченко О. М. Когнітивна активність щурів за умов дисфункції щитовидної залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 3. № 2. С. 127-132.
- [6] Демченко О. М. Психо-емоційний статус щурів за умов дисфункції щитовидної залози. *Мед. перспективи*. 2017. Т. 19. № 1. С. 10-15.
- [7] Impaired Learning and Memory Performance in a Subclinical Hypothyroidism Rat Model Induced by Hemi-Thyroid Electrocauterisation / J. Ge, L. Peng, C. Hu, T. Wu. *Journal Of Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 24. Issue 6. P. 953-961. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02297.x>
- [8] Effects of an Acute Treatment with L-Thyroxine on Memory, Habituation, Danger Avoidance, and on Na⁺, K⁺-ATPase activity in Rat Brain / dos Reis-Lunardelli E. et al. *Current Neurovascular Research*. 2007. Vol. 4. Issue 4. P. 259-267. <https://doi.org/10.2174/156720207782446360>
- [9] Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis. A dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry / C. Guingamp et al. *Arthritis & Rheumatism*. 1997. Vol. 40. Issue 9. P. 1670-1679. <https://doi.org/10.1002/art.1780400917>
- [10] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: в 2 ч. / отв. ред. А. Н. Миронов. Ч. 1. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с.
- [11] Городецкая И. В., Гусакова Е. А. Влияние иодсодержащих тиреоидных гормонов на гистоструктуру печени крыс при стрессе. *Цитология*. 2014. Т. 56. № 3. С. 225-233.
- [12] Нефьодов О. О. Фармакологічний аналіз нейропротекції за умов експериментального алергічного енцефаломієліту: дис. ... докт. мед. наук: 14.03.05 / Київ, 2017. 373 с.
- [13] Подплетня Е. А. Анализ фармакологической активности и безопасности нестероидных противовоспалительных средств и экспериментальное обоснование оптимизации болеутоляющей и противовоспалительной терапии: дис. ... д-р фарм. наук: 14.03.05 / Харьков, 2008. 404 с.
- [14] Williams G. R. Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *European thyroid journal*. 2013. Vol. 2. Issue 1. P. 313. <https://doi.org/10.1159/000345548>
- [15] Волошина Л. О., Волошин О. І., Пашковська Н. В. Особливості комплексного лікування хворих на остеоартроз на тлі субклінічного гіпотиреозу. *Актуальні питання збереження здоров'я людини: матеріали міжнар. міждисциплінарної наук.-практ. конф. Ужгород, 2014. С. 48-51.*
- [16] Настанова для первинної медичної допомоги Duodecim. Настанова 00396. Остеоартроз // МОЗ України. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3259>.
- [17] Носивець Д. С. Влияние комбинации нестероидных противовоспалительных средств на течение остеоартроза при сопутствующем гипотиреозе. *Проблемы эндокринной патологии*. 2019. № 2. С. 40-45.
- [8] dos Reis-Lunardelli, E., Ramirez, M., Castro, C., Coitinho, A., Bavaresco, C., da Trindade, L., Perrenoud, M., Wyse, A., Sarkis, J., & Izquierdo, I. (2007). Effects of an Acute Treatment with L-Thyroxine on Memory, Habituation, Danger Avoidance, and on Na⁺, K⁺-ATPase activity in Rat Brain. *Current Neurovascular Research*, 4(4), 259-267. <https://doi.org/10.2174/156720207782446360>
- [9] Guingamp, C., Gegout-Pottie, P., Philippe, L., Terlain, B., Netter, P., & Gillet, P. (1997). Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis. A dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis & Rheumatism*, 40(9), 1670-1679. <https://doi.org/10.1002/art.1780400917>
- [10] Mironov, A. N. (Ed). (2012). *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs]. Pt. 2. Moscow. [in Russian].
- [11] Gorodetskaya, I. V., & Gusakova, E. A. (2014). Vliyaniye iodsoderzhashchikh tireoidnykh gormonov na gistostrukturu pecheni kryis pri stresse [Effect of iodine-containing thyroxine hormones on the histostructure of rat liver under the stress]. *Tsitologiya*, 56(3), 225-233. [in Russian].
- [12] Nefodov, O. O. (2017). *Farmakologichnyi analiz neiroproteksii za umov eksperymentalnoho alerhichnoho entsefalomielitu* (Dis... dokt. med. nauk). [Pharmacological analysis of neuroprotection in conditions of experimental allergic encephalomyelitis. Dr. med. sci. diss.]. Kiev. [in Ukrainian].
- [13] Podpletnyaya, E. A. (2008). *Analiz farmakologicheskoi aktivnosti i bezopasnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv i eksperimental'noe obosnovanie optimizatsii boleulyayushchei i protivovospalitel'noi terapii* (Dis... dokt. farm. nauk). [The analysis of pharmacological activity and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and experimental ground of anti-inflammatory and analgesic therapy improvement. Dr. farm. sci. diss.]. Kharkiv. [in Russian].
- [14] Williams, G. R. (2013). Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *European thyroid journal*, 2(1), 313. <https://doi.org/10.1159/000345548>
- [15] Voloshina, L. A., Voloshin, A. I., & Pashkovska, N. V. (2014). Osoblyvosti kompleksnoho likuvannya khvorykh na osteoartroz na tli subklinichnoho hipotireozu [Peculiarities of the complex treatment of patients with osteoarthritis combined with subclinical hypothyroidism]. *Aktualni pytannia zberezhenia zdorov'ia liudyny: Proceedings of the International Interdisciplinary Scientific and Practical Conference*. (pp. 48-51). Uzhhorod. [in Ukrainian].
- [16] Nastanovy dlia pervynnoi medychnoi dopomohy Duodecim. Nastanova 00396. Osteoartroz [Guidelines in primary care Duodecim. Guidance 00396. Osteoarthritis]. Ministry of Health of Ukraine. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3259> [in Ukrainian].
- [17] Nosivets, D. S. (2019). Vliyaniye kombinatsii nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv na techeniye osteoartroza pri sopushtvuyushchem hipotireoze [Effect of the combination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis with concomitant hypothyroidism]. *Problems of Endocrine Pathology*, (2), 40-45. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.06> [in Russian].

References

- [1] Argumedo, G., Sanz, C., & Olguín, H. (2012). Experimental Models of Developmental Hypothyroidism. *Hormone and Metabolic Research*, 44(2), 79-85. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297941>
- [2] El-bakry, A., El-Gareib, A., & Ahmed, R. (2010). Comparative study of the effects of experimentally induced hypothyroidism and hyperthyroidism in some brain regions in albino rats. *International Journal Of Developmental Neuroscience*, 28(5), 371-389. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.04.003>
- [3] dos Reis-Lunardelli, E., Castro, C., Bavaresco, C., Coitinho, A., da Trindade, L., Perrenoud, M., Roesler, R., Sarkis, J., de Souza Wyse, A., & Izquierdo, I. (2007). Effects of Thyroid Hormones on Memory and on Na⁺, K⁺-ATPase Activity in Rat Brain. *Curr Neurovasc Res*, 4(3), 184-193. <https://doi.org/10.2174/156720207781387204>
- [4] Gryb, V. A., & Gerasymchuk, M. R. (2017). Otsinka kohnityvnykh funktsii u shchuriv pry eksperymentalnomu hipotireozі [Cognitive functions assessment in rats with experimental hypothyroidism]. *Actual problems of transport medicine*, (2), 110-113. [in Ukrainian].
- [5] Demchenko, O. M. (2014). Kohnityvna aktivnist shchuriv za umov dysfunktsii shchytovidnoi zalozy [Cognitive Activity of Rats under Thyroid Dysfunction]. *Bulletin of problems biology and medicine*, 3(2), 127-132. [in Ukrainian].
- [6] Demchenko, E. M. (2014). Psykho-emotsiyniy status shchuriv za umov dysfunktsii shchytovidnoi zalozy [Psycho-emotional state of rats under thyroid dysfunction]. *Medical perspectives*, 19(1), 10-15.
- [7] Ge, J., Peng, L., Hu, C., & Wu, T. (2012). Impaired Learning and Memory Performance in a Subclinical Hypothyroidism Rat Model Induced by Hemi-Thyroid Electrocauterisation. *Journal Of Neuroendocrinology*, 24(6), 953-961. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02297.x>