

## **ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО ТА ОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІАЦЕРЕЇНОМ У ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ТА КОМОРБІДНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

**Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)**

Дана робота є фрагментом НДР «Механізми формування та особливості поліморбідності: клінічна, функціональна та біохімічна оцінка перебігу поєднаної патології внутрішніх органів, методи диференційованої корекції», № держ. реєстрації 0109U003913, шифр – Ін. 2009 02Н.

**Вступ.** Останнім часом спостерігається значна поширеність коморбідної патології та постійне її зростання, що обумовлено старінням населення, впливом екологічних несприятливих факторів, урбанізацією, гіподинамією, нераціональним харчуванням, порушенням режиму праці та відпочинку [8]. Так, не менше 40 % осіб віком 15–75 років мають одночасно дві та більше хвороби, а чотири хвороби поєднуються у кожного п'ятого терапевтичного пацієнта [5]. Остеоартроз (ОА) – форма суглобової патології, якою страждають 10-20 % населення планети [8]. Відомо, що ОА часто асоційований з артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням і мають спільні патогенетичні механізми розвитку [2,7]. Значну роль в патогенезі ОА відіграє ініціація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [2], наслідком якого є вивільнення прозапальних цитокінів, в першу чергу інтерлейкіну (ІЛ)-1 $\beta$ , ІЛ-6, фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), порушення мікроциркуляції, структури колагена і прогресування дегенеративного процесу в суглобах [2,6,9].

Сучасна клінічна практика базується на комплексному підході до терапії ОА. Призначення препаратів, що володіють не тільки симптом – модифікуючим ефектом, а й структурно – модифікуючою дією, при ОА сприяє зменшенню вираженості больового синдрому та потреби в анальгетичній терапії, підвищенню комплайенсу пацієнтів [5]. До таких засобів відноситься діацереїн [5,9]. Хондропротектор, анальгетик та протизапальний засіб для лікування дегенеративних захворювань суглобів (остеоартриту та подібних захворювань). Унаслідок специфічного механізму дії, що не пов'язаний із впливом на синтез простагландинів, діацереїн має властивості хондропротектора та анаболічну, антикатаболічну дію на суглобовий хрящ, а також протизапальну, безпечну та жарознижувальну дію [9,11]. В клінічних дослідженнях доведена ефективність

діацереїна у порівнянні з плацебо та нестероїдними протизапальними засобами (НПВЗ) у відношенні до зменшення болю і покращення функціонального стану кульшових та колінних суглобів [10,11]. Встановлено, що діацереїн полегшує перебіг остеоартриту [11], усуваючи такий симптом, як біль та відновлює функцію суглобів. Діацереїн, стимулює синтез протеогліканів, глюкозаміногліканів і гіалуронової кислоти. Зменшує прояви запалення синовіальної оболонки та пошкодження хряща. Клінічний ефект препарату виявляється після 2-4 тижнів лікування, досягаючи максимуму на 4-6 тиждень. Але дія препарату продовжується декілька місяців після завершення прийому діацереїну (ефект післядії). Незважаючи на вивчення ефектів діацереїна, дані щодо ефективності застосування у пацієнтів з поєднаним перебігом ОА, АГ та ожиріння відсутні.

**Мета роботи** – оцінити ефективність застосування діацереїну на клінічний перебіг остеоартрозу колінних суглобів за коморбідності з артеріальною гіпертензією і ожирінням, показники цитокінового профілю та параметри оксидантно–протиоксидантного гомеостазу.

**Об'єкт і методи дослідження.** У дослідження були включені 24 пацієнти (5 чоловіків і 19 жінок) на остеоартроз колінних суглобів II-III стадії з есенціальною АГ II стадії та ожирінням I ступеня. Середній вік хворих складав  $66,3 \pm 5,7$  років. Для зменшення больового синдрому використовували нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Прийом їх був ситуаційним або курсовим протягом 5-7 днів. Крім НПЗЗ, обстежені хворі отримували дієтичне харчування № 10, антигіпертензивні засоби для корекції АТ із групи інгібіторів АПФ та діацереїн по 1 капсулі (50 мг) після прийому їжі на ніч упродовж 2-х тижнів. Починаючи з 2-го тижня лікування, дозу препарату збільшували до 100 мг на добу в 2 прийоми (по 1 капсулі вранці і ввечері після їди), курс лікування склав 90 днів.

Ефективність терапії оцінювали за такими параметрами: інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) та індекс WOMAC. Вміст у крові молекулярних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – ізольованих подвійних зв'язків

**Показники вмісту у крові цитокінів та показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу (M ± m)**

Показники, од. вимірювання	ПЗО	Дані до лікування (n=24)	Дані через 90 днів лікування (n=24)
ФНП-α, пкг/мл	32,18 ± 3,10	49,16 ± 2,02*	36,41 ± 2,24**
ІЛ-1β, пкг/мл	37,90 ± 2,36	56,0 ± 4,28*	39,6 ± 3,72**
ІЛ-6, пкг/мл	49,72 ± 4,32	74,4 ± 3,57*	54,8 ± 4,57**
ТФРβ <sub>1</sub> , пкг/мл	38,13 ± 5,29	22,35 ± 2,29*	43,08 ± 4,30**
С-реакт. прот., мг/л	0,005 ± 0,0001	0,021 ± 0,002*	0,008 ± 0,001**
МА плазми, мкмоль/л	2,22 ± 0,009	4,15 ± 0,05*	3,26 ± 0,12*/**
ІПЗ, Е 220/мл крові	2,89 ± 0,02	4,57 ± 0,16*	3,12 ± 0,04*/**
ДК, Е 220/мл крові	1,46 ± 0,03	2,82 ± 0,11*	1,78 ± 0,03*/**
ГВ, мкмоль/л	0,93 ± 0,003	0,70 ± 0,002*	0,84 ± 0,003*/**

(ІПЗ) у сполуках, дієнових кон'югатів (ДК) вивчали за І. А. Волчегорським і співавт., малонового альдегіду (МА) у плазмі крові та Ер – за Ю. А. Владмировичем, А. І. Арчаковим. Вміст у крові відновленого глутатіону (ВГ) визначали титраційним методом за О. В. Травіною у модифікації І. Ф. Мещишена, І. В. Петрової. Вміст у крові цитокінів: ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α, трансформуючого фактора росту-β (ТФР-β) визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Оцінка вищезазначених показників проводилась до початку лікування та через 12 тижнів. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою параметричних методів варіаційної статистики.

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Результати дослідження показали, що до лікування у хворих на ОА із АГ та ожирінням був істотно підвищений вміст у крові прозапальних цитокінів: ІЛ-1β – у 1,5 рази (p < 0,05), ІЛ-6 – у 1,5 рази (p < 0,05), ФНП-α – у 1,5 рази (p < 0,05), що корелювало із зростанням вмісту у крові С-реактивного протеїну у 4,2 рази (p < 0,05), вмісту у крові кінцевих: МА у 1,9 рази (p < 0,05) та проміжних продуктів ліпопероксидації (табл.) і наявність реактивного синовії ту. Водночас, у даної категорії хворих був встановлений знижений вміст у крові ТФР-β<sub>1</sub> в 1,7 рази (p < 0,05). Останній факт свідчить про пригнічення процесів проліферації хондроцитів та продукції колагену II, протеогліканів і гіалурону у хрящі.

Призначення комплексної терапії з включенням діацереїну призвело до істотного зниження інтенсивності больового синдрому уже на 7-й день лікування (у половинній дозі), збільшення рухомості уражених суглобів до 10 дня лікування із повною відміною НСПЗ. Динамічні показники вмісту у крові С-реактивного білка після проведеного лікування вірогідно зменшились у 2,6 рази (p < 0,05), вміст у крові продуктів ПОЛ вірогідно знизився: МА на 21,4% (p < 0,05), ІПЗ – на 31,7% (p < 0,05), ДК – на 36,4% (p < 0,05) із одночасним зростанням вмісту у еритроцитах ГВ: на 20,0% (p < 0,05), що свідчить про зниження інтенсивності оксидативного стресу і відновлення потенціалу регенерації хондроцитів. Одночасно із цим, діацереїн вплинув на вміст у крові прозапальних цитокінів: вірогідно знизивши вміст ІЛ-1β – на 29,3% (p < 0,05) із нормалізацією показника,

ІЛ-6 – на 25,9% (p < 0,05), ФНП-α – 26,0% (p < 0,05). Механізм протизапальної дії діацереїну не зумовлений впливом на ЦОГ та ліпооксигеназу. Основна патогенетична дія діацереїна і його активного метаболіту реїна при ОА полягає в блокуванні синтезу ІЛ-1 [9], гальмуванні експресії рецепторів до нього на поверхні хондроцитів, що сприяє зниженню чутливості клітин до дії цього цитокіну. Внутрішньоклітинно метаболіт блокує активацію і транслокацію NFκB в ядро, знижуючи експресію NFκB – залежних генів, в тому числі, відповідаючих за продукцію прозапальних цитокінів: ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6, монооксиду нітрогену і металопротеїназ, що сприяє посиленому руйнуванню компонентів хрящового матриксу [9,10]. Водночас, комплексна терапія призвела до нормалізації вмісту у крові ТФР-β<sub>1</sub> у 2,0 рази (p < 0,05), що, ймовірно сприятиме відновленню біосинтезу протеогліканів у хрящі і відновить процеси регенерації хряща.

**Висновок.** Включення до комплексної терапії остеоартрозу на тлі коморбідності з ожирінням та артеріальною гіпертензією діацереїну сприяє швидкому усуненню больового синдрому в уражених суглобах, підвищенню їх рухомості, пригніченню активності запального процесу, зниженню інтенсивності оксидативного стресу, а також гальмуванню цитокінової ланки регуляції запалення шляхом нейтралізації дії прозапальних цитокінів: ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α та відновлення потенціалу стимуляторів регенерації хряща (ТФРβ<sub>1</sub>).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у дослідженні впливу діацереїну на клінічний перебіг коморбідних захворювань: АГ та ожиріння.

**Література**

1. Алексенко Е. Ю. Изменение показателей липидов и цитокинов крови у больных первичным остеоартрозом на фоне лечения препаратом артра / Е. Ю. Алексенко, А. В. Говорин // Науч. -практ. ревматология. – 2011. – №3. – С. 37-40.
2. Балабанова Р. М. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении / Р. М. Балабанова // Современная ревматология. – 2013. – №3. – С. 67–70.
3. Диациреин в терапии больных остеоартрозом и ожирением / С. М. Носков, И. Г. Красивина, К. Ю. Широкова [и др.] // Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». – 2012. – С. 37.
4. Лазебник К. Б. Практична геріатрія (Вибрані клінічні і організаційні аспекти) / К. Б. Лазебник. – М.: Медицина, 2002. – 328 с.

5. Леушина Е. А. Применение диацереина при остеоартрозе суставов кистей / Е. А. Леушина, О. В. Симонова // Лечебное дело. – 2013. – № 1. – С. 62-65.
6. Роль цитокинов в патогенезе остеоартроза. Цитокины и воспаление / Л. Ю. Широкова, С. М. Носков, О. М. Паруля [и др.] // Проф. мед. – 2010. – №9(4). – С. 16–19.
7. Чичасова Н. В. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема / Н. В. Чичасова, О. И. Мендель, Е. Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2010. – № 18 (11). – С. 729–734.
8. Comorbidities of patients with knee osteoarthritis / K. W. Chan, H. Y. Ngai, K. K. Ip [et al.] // Hong Kong Med. J. – 2009. – Vol. 15, №3. – P. 168–172.
9. Diacerein : a new symptomatic slow acting drug for osteoarthritis / A. Mahajan, K. Singh, V. R. Tandon [et al.] // J. k. science. – 2006. – Vol. 8, №3. – P. 173 – 174
10. Neumann B. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment osteoarthritis / B. Neumann, V. F. Leeb // Arch. Int. Med. – 2006. – Vol. 166, № 17. – P. 1899–1906
11. The efficacy and safety of Diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebocontrolled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period / Pavelka K, Trc T, Karpas K [et al.] // Arthr. Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 4055–4064.

УДК 616. 72–007. 24: 616. 12–008. 331. 1]–056. 257-002–092: 577. 121

### **ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО ТА ОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІАЦЕРЕЇНОМ У ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ТА КОМОРБІДНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

**Танас О. В., Хухліна О. С.**

**Резюме.** В статті викладені дані щодо результатів дослідження впливу діацереїну на клінічний перебіг остеоартрозу колінних суглобів за коморбідності з артеріальною гіпертензією і ожирінням, показники цитокинового профілю та параметри оксидантно–протиоксидантного гомеостазу. Встановлено, що включення до комплексної терапії остеоартрозу на тлі коморбідності з ожирінням та артеріальною гіпертензією діацереїну сприяє швидкому усуненню больового синдрому в уражених суглобах, підвищенню їх рухомості, пригніченню активності запального процесу, зниженню інтенсивності оксидативного стресу, а також гальмуванню цитокінової ланки регуляції запалення шляхом нейтралізації дії прозапальних цитокінів: ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  та відновлення потенціалу стимуляторів регенерації хряща (ТФР- $\beta$ 1).

**Ключові слова:** остеоартроз, артеріальна гіпертензія, ожиріння, цитокини, оксидативний стрес.

УДК 616. 72–007. 24: 616. 12–008. 331. 1]–056. 257-002–092: 577. 121

### **ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО И ОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАЦЕРЕИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ И КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**Танас О. В., Хухліна О. С.**

**Резюме.** В статье изложены данные о результатах исследования влияния диацереина на клиническое течение остеоартроза коленных суставов в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением, показатели цитокинового профиля и параметры оксидантно-протиоксидантного гомеостаза. Установлено, что включение в комплексную терапию остеоартроза на фоне коморбидности с ожирением и артериальной гипертензией диацереина способствует быстрому устранению болевого синдрома в пораженных суставах, повышению их подвижности, угнетению активности воспалительного процесса, снижению интенсивности оксидативного стресса, а также торможению цитокинового звена регуляции воспаления путем нейтрализации действия провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и восстановления потенциала стимуляторов регенерации хряща (ТФР –  $\beta$ 1).

**Ключевые слова:** остеоартроз, артериальная гипертензия, ожирение, цитокины, оксидативный стресс.

UDC 616. 72–007. 24: 616. 12–008. 331. 1]–056. 257-002–092: 577. 121

### **Dynamic Parameters and Cytokine Oxidative Homeostasis during Diatsereyin Treatment in Patients with Osteoarthritis and Comorbid Diseases**

**Tanas O. V., Khukhlina O. S.**

**Abstract. Introduction.** Osteoarthritis (OA) is a form of joint disease which affects 10-20% of the population [8]. It is known that OA is often associated with arterial hypertension (AH) and obesity and these diseases have common pathogenetic mechanisms [2,4]. Important role in the pathogenesis of OA plays initiation of lipid peroxidation (LPO) [4], which results in the release of proinflammatory cytokines, especially interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL -6, tumor necrosis factor - $\alpha$  (TNF - $\alpha$ ), breach of microcirculation, collagen structure and progression of degenerative joint process [4,5,9].

Modern clinical practice is based on an integrated approach to the treatment of OA. Prescription of drugs that have not only a symptomatic effect, but structure – modifying action in OA reduces the severity of pain and the need for analgesic therapy, increase compliance of the patients. Diatsereyin has such features [3,9]. It stimulates the synthesis of proteoglycans and hyaluronic acid with glycosaminoglycans, reduces signs of inflammation in the synovial membrane and lessens cartilage damage.

**Objective.** To evaluate the efficacy of diatsereyin in the clinical course of osteoarthritis of the knee with comorbid hypertension and obesity, cytokine profile and parameters of pro-oxidant and antioxidant homeostasis.

**Materials and methods.** The study included 24 patients (5 men and 19 women) with osteoarthritis of the knee, stage II-III with essential hypertension, stage II and class I obesity. The mean age of patients was  $66,3 \pm 5,7$  years. To reduce pain they used non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). NSAIDs admission was situational and lasted for 5-7 days. Besides NSAIDs patients had diet after Pezner № 10, antihypertensive drugs to correct blood pressure from a group of ACE inhibitors and diatsereyin 1 capsule (50 mg) after meal in the evening for 2 weeks. Starting from the 2nd week of treatment, the dose was increased to 100 mg daily and divided in 2 doses (1 capsule in the morning and 1 in evening after meals), the treatment duration was 90 days.

The effectiveness of treatment was evaluated by the following parameters: assessment of pain by visual analogue scale (VAS) and the index WOMAC. Blood levels of molecular products of lipid peroxidation (LPO) – isolated double bonds (IPZ) in compounds of diene conjugates (DC) were studied by a methodic after I. A. Volchehorsky et al., malonic aldehyde levels (MA) in plasma and erythrocytes by a methodic after Y. A. Vladimirov, A. Archakov. Blood levels of reduced glutathione (GSH) was determined by the titration method after O. Travin, with a modification by I. F. Meshchyshen, I. V. Petrova. Blood levels of cytokines: IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) were determined by ELISA. Evaluation of the above parameters was performed before treatment and after 12 weeks of treatment. Statistical data processing were carried out using parametric methods of variation statistics.

**Results.** The results showed that the treatment of OA patients with hypertension and obesity was significantly elevated blood levels of proinflammatory cytokines: IL-1 $\beta$  – 1.5-fold ( $p < 0.05$ ), IL-6 – 1.5 times ( $p < 0.05$ ), TNF- $\alpha$  – 1.5-fold ( $p < 0.05$ ), which correlated with an increase of blood C-reactive protein 4.2 times ( $p < 0.05$ ), content blood terminal: MA 1.9 times ( $p < 0.05$ ) and intermediate products of lipid peroxidation. However, in these patients was set reduced blood levels of TGF- $\beta$ 1 by 1.7 times ( $p < 0.05$ ). The latter fact indicates inhibition of proliferation of chondrocytes and production of collagen II, proteoglycan in cartilage.

Purpose of combined therapy with the inclusion of diatsereyin led to a significant reduction in the intensity of pain after 7 days of treatment (the patients had a half dose), increased mobility of the affected joints after 10 days of treatment with complete abolition of NSAIDs. C-reactive protein levels significantly decreased after treatment in 2.6 times ( $p < 0.05$ ), blood levels of lipid peroxidation products decreased significantly: MA 21.4% ( $p < 0.05$ ), IPZ – by 31.7% ( $p < 0.05$ ), DC – 36.4% ( $p < 0.05$ ) with a simultaneous increase in the content of the erythrocytes GSH: 20.0% ( $p < 0.05$ ), which indicates a reduction in the intensity of oxidative stress and restoration potential for chondrocytes regeneration. Along with this, diatsereyin has impact on blood levels of proinflammatory cytokines: significantly reduced the content of IL-1 $\beta$  – on 29.3% ( $p < 0.05$ ) with normalization of IL-6 – 25.9% ( $p < 0.05$ ), TNF- $\alpha$  – 26.0% ( $p < 0.05$ ). The mechanism of diatsereyin anti-inflammatory action is not caused by influence on COX and lipoxygenase. Basic pathogenetic diatsereyin effect and its active metabolite reyne in OA is blocking the synthesis of IL-1 [9], inhibition of the expression of receptors for it on the chondrocytes surface, thereby reducing the sensitivity of cells to the action of this cytokine. Intracellular metabolite blocks the activation and translocation of the NF $\kappa$ B in the nucleus, reducing the expression of NF $\kappa$ B – dependent genes, including responsible for production of proinflammatory cytokines: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, nitrogen monoxide and metalloproteinase, contributing to enhanced destruction of components in cartilage matrix [9, 10]. However, combined therapy resulted in normalization of blood levels of TGF- $\beta$ 1 up to 2.0 times ( $p < 0.05$ ), which probably contributes to the restoration of proteoglycan biosynthesis in cartilage and restores regeneration process in the cartilage itself.

**Conclusion.** The inclusion of a comprehensive treatment of osteoarthritis in the background comorbidity of obesity and hypertension diatsereyinu facilitates rapid elimination of pain in the affected joints, increase their mobility, inhibition of inflammation, reduce the intensity of oxidative stress and inhibition of cytokine level regulation of inflammation by neutralizing the action of proinflammatory cytokines: IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and restoration potential stimulant of cartilage regeneration (TFR $\beta$ 1).

**Prospects for future research** are to study the impact Diatsereyin the clinical course of comorbid diseases: hypertension and obesity.

**Key words:** Osteoarthritis, arterial hypertension, obesity, cytokines, oxidative stress.

Рецензент – проф. Потяженко М. М.

Стаття надійшла 17. 04. 2014 р.