

УДК 619:615.3:636

Міластная А. Г., аспірантка, milastnaia@mail.ru

Духницький В. Б., д. вет. наук, професор[©]

Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ

**ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ІЗАМБЕНУ ЗА ЗМОДЕЛЬОВАНОГО
ВТОРИННОГО ОСТЕОАРТРОЗУ У СОБАК**

Наведено результати досліджень маркерів запалення у собак із змодельованим вторинним остеоартрозом у динаміці та лікувальної ефективності ізамбену при лікуванні даного виду суглобової патології. Встановлено, що під час лікування відмічається зменшення прогресування запальних та деструктивних змін у суглобах. Застосування ізамбену в дозі 10 мг/кг маси тіла два рази на добу зменшує больовий та запальний синдроми. Лабораторні показники крові дослідних тварин, що водночас є маркерами запального процесу вказують на те, що в обох дослідних груп наприкінці експерименту запальний процес відсутній (порівняно із групою тварин, яким не застосовували нестероїдні протизапальні засоби).

Ключові слова: ізамбен, остеоартроз, нестероїдні протизапальні препарати, запалення.

Вступ. Остеоартроз (ОА) собак являє собою хронічне дегенеративне захворювання, що уражає кістки та м'які тканини суглобів, спричиняючи при цьому біль та зниження гнучкості тварини. Хвороба найчастіше уражає колінні, ліктьові, зап'яткові та стегнові суглоби [3,4]. За оцінками лікарів, ОА зустрічається у однієї з п'яти дорослих собак віком від 1-го року і більше. Найбільшу схильність до виникнення захворювання мають тварини старшого віку і собаки великих порід. Не дивлячись на те, що на теперішній момент проводиться багато досліджень з пошуку патогенетичної терапії, лікування цього захворювання не розроблені, однак біль і запалення, що найчастіше супроводжують ОА можуть бути ліквідовані [9].

Медикаментозне лікування ОА найчастіше включає в себе нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), препарати уповільненої дії (хондропротектори) та анаболічні стероїди. Основними препаратами при лікуванні ОА є НПЗП, проте вони потребують системного застосування, що в свою чергу, збільшує вірогідність виникнення у тварини НПЗП-асоційованих гастропатій [5].

Нестероїдний протизапальний препарат Ізамбен (амізон), що є похідним ізонікотинової кислоти, має протизапальний, жарознижуючий, анальгезуючий та імунокоригуючий ефекти. Тому його використовують в комплексному лікуванні людей за цілого ряду захворювань [6, 8].

Низька токсичність та відсутність побічної дії дозволяє застосовувати амізон навіть у педіатричній практиці. Не дивлячись на широко розповсюджене

застосування амізону у гуманній медицині, його ветеринарний аналог-ізамбен все ще залишається поза увагою.

Мета досліджень. Метою наших досліджень було вивчити протизапальну дію ізамбену на собаках з змодельованим ОА колінних суглобів порівняно із НПЗП римаділом.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження був порошок ізамбену, для порівняння використали препарат римаділ (таблетки по 20 мг).

Дослідження проводили на 13 безпородних собаках масою ~ 20 кг, що утримувались у віварії Національного університету біоресурсів і природокористування України. Тварин було поділено на 3 групи: α – тварини, яким застосовувався римаділ (5 тварин); β – тварини, що отримували ізамбен (5 тварин); γ – контрольна, тварини, яким не застосовували НПЗП (3 тварини). Годівля собак здійснювалась повноцінними кормами згідно встановлених норм, доступ до води був вільний.

В експерименті у собак вторинний остеоартроз колінних суглобів моделювали за Ломницьким. Всім тваринам було проведено латеральну артротомію. В ділянці мищелків стегнової кістки та міжмищелкового жолоба було сформовано дефекти суглобового хряща до субхондральної кістки, що відповідає 4-й фазі остеоартрозу. У післяопераційний період проводили антибіотикотерапію, обробку швів, застосування хондропротекторів [7,8,10].

Після проведення оперативного втручання тваринам дослідних груп перорально задавали НПЗП: в групі α застосовували препарат римаділ у дозі 2 мг/кг двічі на добу, тваринам групи β задавали ізамбен у дозі 10 мг/кг двічі на добу. Після початку призначеного лікування, а у подальшому один раз на тиждень, протягом місяця у тварин досліджували клінічний (Нв, L, Ер., Нт, лейкограма, ШОЕ) і біохімічний (білірубін, АЛаТ, АСаТ, α -амілаза, γ -ГТ, сечовина, креатинін, загальний білок, лужна фосфатаза, лактатдегідрогеназа, загальний білок, глюкоза, креатинкіназа-мв, калій, кальцій, фосфор, магній) аналізи крові, серологічні маркери запалення (С-реактивний білок).

Перспективним методом дослідження, що дозволяє прогнозувати перебіг захворювання є метод визначення рівня потенційних біологічних маркерів артрозу. Розрізняють наступні види маркерів:

1. Маркери ремоделювання кісткової тканини: лужна фосфатаза, остеокальцин, кальцій (відображують біосинтетичні процеси).
2. Маркери синовіта (запалення суглоба): ШОЕ, С-РБ.
3. Маркери пошкодження хрящової тканини : хондроїтин, колаген [11].

Оскільки запалення є фізіологічною захисною реакцією організму у відповідь на пошкодження тканин, його основу складає каскад біохімічних та імунологічних процесів, які направлені на елімінацію пошкоджуючого чинника, загоєння та відновлення порушених функцій органів та тканин [12]. За ОА процес системного хронічного запалення супроводжується підвищенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та концентрації білка гострої фази – С-реактивного білка (С-РБ). ШОЕ – високочутливий але неспецифічний маркер системного запалення, його визначення може бути корисним для моніторингу

перебігу ОА, однак збільшення ШОЕ не завжди корелює з активністю захворювання [13]. С-РБ – класичний гострофазний білок плазми крові є корисним тестом для оцінки активності патологічного процесу, прогнозу важкості деструктивного ураження суглобів у хворих на ОА тварин [14,15].

Результати дослідження. Після проведення хірургічного втручання і нанесення дефекту на хрящ у тварин була наявна кульгавість, на лапки з ушкодженнями суглобами тварини не встають, спостерігалась загальна слабкість, пригнічення, підвищення місцевої температури на прооперованих лапах. 1-й етап лабораторних досліджень показав значне підвищення рівня ШОЕ до 18 – 21 мм/год. Показники С-РБ в усіх груп тварин свідчили про наявність синовіту.

На тлі лікування Ізамбеном та Римаділом відмічалася поступова нормалізація основних показників запалення. Загальний стан хворих тварин поліпшувався вже на 5-у добу від початку лікування, що, можливо, пов'язано із анальгетичною дією препаратів. Динаміка показників ШОЕ та С-РБ на фоні лікування наведена у таблиці.

Таблиця

Показники С-реактивного білку та ШОЕ під час лікування

Лабораторні показники	1-й тиждень			2-й тиждень			3-й тиждень			4-й тиждень		
	А	β	γ	α	β	γ	α	β	γ	α	В	γ
С-РБ, М±m (норма – <5,0 мг/л)	12,3 ± 1,6	12,9 ± 1,3	11,6 ± 1,6	7,5 ± 1,8	9,2 ± 1,5	10,1 ± 1,6	5,1 ± 1,8	7,3 ± 1,8	9,6 ± 1,6	2,7 ± 2,2	4,9 ± 1,8	5,8 ± 1,8
ШОЕ, М±m (норма 2 – 10 мм/год.)	18,2 ± 1,6	21,4 ± 1,8	19,8 ± 2,1	15,7 ± 1,5	17,3 ± 1,4	18,3 ± 2,1	9,6 ± 1,8	14,1 ± 1,6	16,1 ± 1,8	5,7 ± 1,4	9,5 ± 1,5	14,2 ± 1,8

В обстежених тварин було виявлено такі рівні лабораторних маркерів запалення: ШОЕ та С-РБ під час першого дослідження були значно вищими за норму і їх значення суттєво не відрізнялись поміж групами. Тоді як, під час другого дослідження показники С-РБ в групі α знизились більш суттєво – на 4,8 мг/мл, порівняно з показниками тварин, яким застосовували ізамбен – на 3,7 мг/мл, проте зниження ШОЕ в цій групі було активнішим. На 3-му тижні експерименту рівень С-РБ у тварин, що приймали римаділ майже досяг нормального, а в групі все ще був підвищеним. На заключному етапі рівень маркерів запалення в обох дослідних групах досягли нормальних значень, у той час як показники тварин контрольної групи, що не отримувала протизапальні препарати все ще залишались на підвищених рівнях, що свідчило про високу активність запального процесу.

Таким чином обидва препарати виявили високий ступінь протизапальної активності за змодельованого вторинного остеоартрозу із синовітом. Судячи з динаміки лабораторних показників ізамбен виявив дещо слабшу швидкість протизапального ефекту, порівняно із римаділом, однак лабораторні показники всіх тварин, що його отримували, наприкінці досліді прийшли до норми.

Висновки.

1. Ізамбен і Римаділ проявляють виражену протизапальну дію за змодельованого вторинного остеоартрозу у собак.
2. Застосування ізамбену собакам за суглобової патології сприяє зменшенню запальних та деструктивних змін у суглобах і стимулює репаративні процеси.
3. Застосування ізамбену у дозі 10 мг/кг маси тіла двічі на добу сприяє зменшенню больового та запального синдрому, збільшенню рухливості в уражених суглобах.

Література

1. Александрова Е. Н. Современная лабораторная диагностика ревматоидного артрита /Е. Н. Александрова, А. А. Новиков // Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией №6. – 2010. – С. 15–22.
2. Ягников С.А. Лечение вторичного остеоартроза крупных суставов у собак / С. А. Ягников, Я. А. Кулешова, М. М. Захарова, С. Г. Роденска-Лоповок // Российский ветеринарный журнал № 3 – 2006. – С. 9–15.
3. Blain H. Cortical and trabecular bone distribution in the femoral neck in osteoporosis and osteoarthritis / H. Blain, P. Chavassieux, N. Portero-Muzy et al. // Bone, 43(5). –2008. – P. 862–868.
4. Daoussis D. Wnt pathway and IL-17: novel regulators of joint remodeling in rheumatic diseases /D. Daoussis, A. P. Andonopoulos, S. N. Liossis // Semin Arthritis Rheum., 39(5). – 2010. – P. 369–383.
5. Gordon-Evans W. J. Comparison of short- and long-term function and radiographic osteoarthrosis in dogs after postoperative physical rehabilitation and tibial plateau leveling osteotomy or lateral fabellar suture stabilization / W. J. Gordon-Evans, D. Dunning, K. J. O'Dell-Anderson // Vet Surgery – 2010 Feb; 39(2). – P. 173–80.
6. Makinen T.J. The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement / T. J. Makinen, J. J. Alm, H. Laine et al. // Bone, 40. – 2007. – P. 1041–1047.
7. Murphy C. L. Hypoxia. HIF-mediated articular chondrocyte function: prospects for cartilage repair / C. L. Murphy, B. L. Thoms, R. J. Vaghjani et al. // Arthritis Res Ther., 11(1). – 2009. – P. 213.
8. Nakajima M. Replication studies in various ethnic populations do not support the association of the HIF-2 α with knee osteoarthritis /M. Nakajima, D. Shi, J. Dai et al.// Nat Med., 17. – 2011. – P. 26–27.
9. Olson Sten-Eric Degenerative joint disease (osteoarthrosis): A review with special reference to the dog/ Sten-Eric Olson // Journal of Small Animal Practice Volume 12, Issue 6, June –1991. – P. 333–342.
10. Richette P., Funk-Brentano T. What is New on Osteoarthritis Front? / P. Richette, T. Funk-Brentano // Eur. Musculoskeletal Rev., 5(2). – 2010. – P. 8–10.
11. Saito T. HIF-2 α as a possible therapeutic target of osteoarthritis / T. Saito, H. Kawaguchi // Osteoarthritis Cartilage. 18(12). – 2010. – P. 1552–1556.

12. Souich P. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate / P. Souich // Eur. Musculoskeletal Rev., 4(2). – 2009. – P. 8–10.
13. Tat S. K. New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target? / S. K. Tat, J. P. Pelletier, C. R. Velasco et al. // Keio J. Med., 58 (1). – 2009. – P. 29–40.
14. Valdes A. M. Association of the DVWA and GDF5 polymorphisms with osteoarthritis in UK population / A. M. Valdes, T. D. Spector, S. Dorerty et al. // Ann Reum Dis., 68(12). – 2009. – P. 1916–1920.
15. Walsh N. C. Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance / N. C. Walsh, E. M. Gravallesse // Immunol Rew., 233(1). – 2010. – P. 301–312.

Summary

Results over of search of inflammation's marker for dogs with the designed secondary osteoarthrosis in a dynamics and curative efficiency of izamben at this type of arthral pathology. It is set, that during treatment preparation reduction of progress of inflammatory and destructive changes is marked in joints. Application of izamben in a dose 10 mg/kg of body weight two times on a day diminish pain and inflammatory syndromes. Laboratory indexes of blood of experimental animals, that simultaneously are the markers of inflammatory process, specific on that in both experience groups at the end of experiment an inflammatory process (by comparison to the group of animals that did not get nonsteroid anti-inflammatory preparations) is absent.

Рецензент – д.вет.н., професор Хомин Н.М.