

Д. С. Носівець, В. Й. Мамчур, В. І. Опришко

## Аналгетична активність нестероїдних протизапальних засобів і парацетамолу за експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу

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

**Ключові слова:** остеоартроз, гіпотиреоз, нестероїдні протизапальні засоби, фармакотерапія, аналгетична активність, біль

Біль як складова частина різноманітних патологічних станів є складною та багатофакторною проблемою. Проте біль за коморбідної патології набуває ще більш складного характеру внаслідок невизначеності багатьох його ланок і механізмів [1–3]. Можна безсумнівно стверджувати, що біль за гіпотиреозу сьогодні є недостатньо вивченим питанням внаслідок багатогранного впливу гормонів щитоподібної залози на органи та системи організму людини, особливо за наявності коморбідної патології [4, 5]. Заслужує на увагу дослідження больового симптому за остеоартрозу, який виникає внаслідок функціональної недостатності щитоподібної залози [6, 7]. У сучасній вітчизняній літературі цій проблемі не приділяється відповідної уваги, незважаючи на той факт, що больовий синдром призводить до зниження якості життя хворих [8–12].

Відомо, що біль тривалого характеру призводить до наростання больових відчуттів у хворих, що впливає на патогенез формування ноцицептивної відповіді [13, 14]. За умов патології опорно-рухового апарату такий больовий симптом може призводити до формування антальгічної

установки суглобів у положенні, в якому менше всього турбує біль, що в кінцевому результаті може стати причиною формування стійких артрогенних контрактур і розвитку фіброзного та кісткового анкілозу [11, 15]. Тому біль за гіпотиреозу можна вважати фактором, який обтяжує протікання дегенеративно-дистрофічного процесу [16–18].

*Мета дослідження* – визначити аналгетичну активність нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) і парацетамолу за експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведені на 220 білих нелінійних щурах, вагою 200–250 г, які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Експериментальні дослідження виконані відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.) і положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.). Регламент дослідження затверджено етичною комісією ДЗ «ДМА МОЗ України» (протокол від 02.09.2020 № 5).

Експериментальний остеоартроз (ЕОА) відтворювали на початку дослідження шляхом одноразового введення 0,1 мл розчину моноіодоцтової кислоти (Iodoacetic acid  $\geq$  98,0 % Т, № I4386, Sigma-Aldrich Chemie

© Колектив авторів, 2020

GmbH, Німеччина) у колінний суглоб (3 мг реактиву на 50 мкл стерильного фізіологічного розчину) [19, 20]. Із цієї самої доби розпочинали моделювання експериментального гіпотиреозу (ЕГ) відповідним групам тварин шляхом ентерального введення 0,02 % розчину карбімазолу (Еспакарб, таблетки по 5 або 10 мг, Еспакарб ГмбХ, Німеччина), (5 мг на 250 мл фізіологічного розчину) та давали тваринам з питним раціоном упродовж 6 тижнів [8].

Шляхом випадкової вибірки щури були розділені на 8 експериментальних груп по 10 тварин, яким одночасно внутрішньошлунково вводили досліджувані лікарські препарати в нижче зазначених дозах: I група – пасивний контроль (інтактні щури); II група – активний контроль; III група – диклофенак натрію (10 мг/кг); IV група – ібупрофен (5 мг/кг); V група – мелоксикам (10 мг/кг); VI група – німесулід (80 мг/кг); VII група – целекоксиб (50 мг/кг); VIII група – парацетамол (150 мг/кг). Дози розраховувались відповідно до коефіцієнта перерахунку еквівалентних доз і були визначені дослідним шляхом у лабораторії кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «ДМА МОЗ України» [21].

Загалом виконано 3 серії дослідів з 8 групами тварин, у кожній з яких була своя група активного контролю. Так, у першій серії групою активного контролю були щури з ЕОА, у другій серії – із ЕОА + ЕГ та в третій – з ЕОА і ЕГ на фоні введення L-тироксину.

Оцінку анальгетичного потенціалу препаратів проводили шляхом вивчення їхньої антиноцицептивної активності за методом електричного подразнення кореня хвоста щурів і реєстрації ноцицептивної відповіді (реакція вокалізації) після одноразового введення НПЗЗ і парацетамолу.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета програм STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., 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. Встановлення вірогідності внутрішньогрупових і міжгрупових відмінностей проводили за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали статистично достовірними в разі  $p \leq 0,05$ . Перед застосуванням параметричних критеріїв проводили перевірку гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [22].

**Результати та їх обговорення.** За результатами експериментального дослідження було встановлено, що в щурів з моделлю остеоартрозу (II група ЕОА – активний контроль) спостерігали зниження порога больової чутливості порівняно з групою інтактних щурів на 24 % ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, відповідно до здатності блокувати проходження електричного подразнення в щурів з остеоартрозом на піку розвитку знеболюючої дії (90 хв тестування) препарати розташувались у наступному порядку: диклофенак натрію (+ 184 %) > німесулід (+ 156 %) > мелоксикам (+ 149 %) > ібупрофен (+ 113 %) > целекоксиб (+ 84 %) > парацетамол (+ 64 %).

Було встановлено (табл. 2), що за умов коморбідної патології (II група ЕОА + ЕГ – активний контроль) поріг больової чутливості знижується на 17 % ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з групою інтактних щурів. Проте встановлені зміни порога больової чутливості не

**Поріг больової чутливості в щурів за умов експериментального  
остеоартрозу, застосування нестероїдних протизапальних засобів і  
парацетамолу, мА ( $M \pm m$ )**

Експериментальна група	Поріг больової чутливості, мА				
	Вихідний стан	30 хв	60 хв	90 хв	120 хв
I група Інтактні щури (n = 10)	1,86 ± 0,08	1,92 ± 0,08	1,75 ± 0,10	1,80 ± 0,07	1,65 ± 0,10
II група Експериментальний остеоартроз (n = 10)	1,42 <sup>#</sup> ± 0,13	1,38 <sup>#</sup> ± 0,09	1,31 <sup>#</sup> ± 0,08	1,40 <sup>#</sup> ± 0,09	1,27 ± 0,18
III група Експериментальний остео- артроз + Диклофенак натрію 10 мг/кг (n = 10)	1,37 ± 0,08	2,37 <sup>*, □</sup> ± 0,11	3,18 <sup>*, □</sup> ± 0,12	3,97 <sup>*, □</sup> ± 0,16	3,01 <sup>*, □</sup> ± 0,10
IV група Експериментальний остео- артроз + Ібупрофен 5 мг/кг (n = 10)	1,27 ± 0,04	2,27 <sup>*, □</sup> ± 0,16	2,9 <sup>*, □</sup> ± 0,09	2,98 <sup>□</sup> ± 0,12	2,67 <sup>*, □</sup> ± 0,08
V група Експериментальний остео- артроз + Мелоксикам 10 мг/кг (n = 10)	1,58 ± 0,11	2,42 <sup>*, □</sup> ± 0,17	2,73 <sup>*, □</sup> ± 0,18	3,48 <sup>*, □</sup> ± 0,19	2,92 <sup>*, □</sup> ± 0,17
VI група Експериментальний остео- артроз + Німесулід 80 мг/кг (n=10)	1,63 ± 0,12	2,45 <sup>*, □</sup> ± 0,09	2,82 <sup>*, □</sup> ± 0,11	3,59 <sup>*, □</sup> ± 0,21	3,02 <sup>*, □</sup> ± 0,07
VII група Експериментальний остео- артроз + Целекоксиб 50 мг/кг (n = 10)	1,34 ± 0,08	2,01 <sup>*, □</sup> ± 0,09	2,32 <sup>*, □</sup> ± 0,21	2,57 <sup>*, □</sup> ± 0,19	2,3 <sup>*, □</sup> ± 0,11
VIII група Експериментальний остео- артроз + Парацетамол 150 мг/кг (n = 10)	1,27 ± 0,05	1,73 <sup>*</sup> ± 0,12	2,01 <sup>*, □</sup> ± 0,15	2,29 <sup>*</sup> ± 0,11	2,15 <sup>*</sup> ± 0,09

Примітка. Тут і в табл. 2, 3: \* $p \leq 0,05$  порівняно з показником у вихідному стані,  $^{\square}p \leq 0,05$  порівняно з показником групи активного контролю (II група),  $^{\#}p \leq 0,05$  порівняно з показником групи пасивного контролю (інтактні щури), n – кількість тварин у групі.

на стільки виразні, як у групі експериментальних тварин з остеоартрозом, що дозволяє стверджувати про помірну виразність больового синдрому за умов коморбідної патології.

Згідно з результатами цієї серії експерименту, за знеболювальною активністю в щурів з БОА і ЕГ препарати розташувалися в наступному поряд-

ку: диклофенак натрію (+ 164 %) > німесулід (+ 104 %) ≥ ібупрофен (+ 101 %) ≥ мелоксикам (+ 99 %) > целекоксиб (+ 60 %) > парацетамол (+ 33 %) (табл. 2).

Звертає на себе увагу значне зниження знеболювальної активності деяких з досліджуваних препаратів на фоні коморбідної патології. Так,

**Поріг больової чутливості в щурів за умов експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу, застосування нестероїдних протизапальних засобів і парацетамолу, мА ( $M \pm m$ )**

Експериментальна група	Поріг больової чутливості, мА				
	Вихідний стан	30 хв	60 хв	90 хв	120 хв
I група Інтактні щури (n = 10)	2,23 ± 0,16	2,31 ± 0,19	2,18 ± 0,11	1,80 ± 0,12	2,22 ± 0,15
II група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз (n = 10)	1,85 <sup>#</sup> ± 0,13	1,96 ± 0,09	1,85 <sup>#</sup> ± 0,08	1,58 <sup>#</sup> ± 0,09	1,79 ± 0,18
III група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз + Диклофенак натрію 10 мг/кг (n = 10)	1,99 ± 0,07	2,74 <sup>*, □</sup> ± 0,09	4,15 <sup>*, □</sup> ± 0,10	4,17 <sup>*, □</sup> ± 0,13	3,65 <sup>*, □</sup> ± 0,07
IV група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз + Ібупрофен 5 мг/кг (n = 10)	1,70 ± 0,09	2,50 <sup>*, □</sup> ± 0,21	2,57 <sup>*, □</sup> ± 0,18	3,18 <sup>*, □</sup> ± 0,28	2,24 <sup>*, □</sup> ± 0,14
V група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз + Мелоксикам 10 мг/кг (n = 10)	1,87 ± 0,11	2,30 <sup>□</sup> ± 0,20	2,65 <sup>*, □</sup> ± 0,13	3,14 <sup>*, □</sup> ± 0,20	2,54 ± 0,27
VI група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз + Німесулід 80 мг/кг (n=10)	1,85 ± 0,08	2,50 <sup>*, □</sup> ± 0,04	2,60 <sup>*, □</sup> ± 0,08	3,23 <sup>*, □</sup> ± 0,10	3,33 <sup>*, □</sup> ± 0,14
VII група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз + Целекоксиб 50 мг/кг (n = 10)	1,99 ± 0,05	2,31 <sup>*</sup> ± 0,12	2,40 <sup>*, □</sup> ± 0,11	2,52 <sup>*, □</sup> ± 0,06	2,30 ± 0,09
VIII група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз + Парацетамол 150 мг/кг (n = 10)	1,75 ± 0,08	2,05 ± 0,18	2,15 <sup>*</sup> ± 0,09	2,10 <sup>*</sup> ± 0,07	1,78 ± 0,14

показники антиноцицептивної активності парацетамолу зменшувалися майже вдвічі ( $p \leq 0,05$ ). Знеболювальний ефект німесуліду та мелоксикаму – у 1,5 разу ( $p \leq 0,05$ ). На відміну від цих препаратів диклофенак натрію достовірно не змінював свої

антиноцицептивні властивості за умов даної патології.

У наступній серії експерименту вивчали знеболювальну активність даних препаратів за умов ЕОА і ЕГ на фоні базової терапії L-тироксином (табл. 3).

*Поріг больової чутливості в щурів за умов експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу, застосування L-тироксину, нестероїдних протизапальних засобів і парацетамолу, мА (M ± m)*

Експериментальна група	Поріг больової чутливості, мА				
	Вихідний стан	30 хв	60 хв	90 хв	120 хв
I група Інтактні щури (n = 10)	1,86 ± 0,08	1,92 ± 0,08	1,75 ± 0,10	1,80 ± 0,07	1,65 ± 0,10
II група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз + L-тироксин (n = 10)	2,12 ± 0,13	2,0 ± 0,09	1,93 ± 0,08	2,05 ± 0,09	1,77 ± 0,11
III група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз + L-тироксин + Диклофенак натрію 10 мг/кг (n = 10)	1,96 ± 0,11	2,97* <sup>□</sup> ± 0,09	4,25* <sup>□</sup> ± 0,25	6,4* <sup>□</sup> ± 0,26	5,67* <sup>□</sup> ± 0,31
IV група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз + L-тироксин + Ібупрофен 5 мг/кг (n = 10)	2,20 ± 0,09	4,28* <sup>□</sup> ± 0,20	4,06* <sup>□</sup> ± 0,13	5,0* <sup>□</sup> ± 0,22	3,16* <sup>□</sup> ± 0,13
V група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз + L-тироксин + Мелоксикам 10 мг/кг (n = 10)	1,89 ± 0,11	2,67* <sup>□</sup> ± 0,27	3,71* <sup>□</sup> ± 0,30	4,19* <sup>□</sup> ± 0,39	3,51* <sup>□</sup> ± 0,27
VI група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз + L-тироксин + Німесулід 80 мг/кг (n = 10)	2,21 ± 0,08	4,37* <sup>□</sup> ± 0,20	4,27* <sup>□</sup> ± 0,13	4,80* <sup>□</sup> ± 0,16	3,33* <sup>□</sup> ± 0,14
VII група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз + L-тироксин + Целекоксиб 50 мг/кг (n = 10)	1,95 ± 0,14	2,53* <sup>□</sup> ± 0,13	3,18* <sup>□</sup> ± 0,22	3,95* <sup>□</sup> ± 0,27	3,27* <sup>□</sup> ± 0,31
VIII група Експериментальний остео- артроз + Гіпотиреоз + L-тироксин + Парацетамол 150 мг/кг (n = 10)	2,26 ± 0,10	3,52* <sup>□</sup> ± 0,19	4,25* <sup>□</sup> ± 0,27	4,42* <sup>□</sup> ± 0,25	3,58* <sup>□</sup> ± 0,21

Як видно з таблиці 3, за інтенсивністю антиноцицептивного потенціалу дані препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак

натрію (+ 212 %) > ібупрофен (+ 144 %) ≥ німесулід (+ 134 %) > парацетамол (+ 116 %) ≥ мелоксикам (+ 104 %) ≥ целекоксиб (+ 93 %).

Слід зазначити, що парацетамол у цій серії експерименту (ЕОА + ЕГ + L-тироксин) показав добру знеболювальну активність порівняно з такою за умов коморбідного стану, а також порівняно з деякими НПЗЗ, які були залучені до експерименту. На фоні «лікованої» коморбідної патології антиноцицептивна активність більшості препаратів, яку оцінювали за порогом больової чутливості в тесті електричного подразнення кореня хвоста щурів, збільшувалася.

Таким чином, проведене дослідження дозволило оцінити й порівняти фармакологічну активність препаратів за умов ЕОА, а також ЕОА + ЕГ. Встановлено, що за моделювання цих патологічних станів значно змінюється їхня антиноцицептивна активність. Ефективність застосування НПЗЗ і парацетамолу за умов ЕОА + ЕГ збільшується на фоні базової гормональної терапії L-тироксином.

## Висновки

За умов коморбідної патології (ЕОА та ЕГ) показники знеболювальної активності НПЗЗ і парацетамолу, яку оцінювали за порогом больової чутливості в щурів, змінювалися порівняно з такими в тварин з ЕОА.

За умов ЕОА і ЕГ найбільшою анальгетичною активністю характеризувався диклофенак натрію, найменшою – парацетамол. Селективні та переважні інгібітори ЦОГ-2 за цих умов поступалися активності невідбиркових інгібіторів ЦОГ, особливо диклофенаку натрію.

Застосування L-тироксину як препарату базової терапії гіпотиреозу в щурів з експериментальною коморбідною патологією позитивно впливає на антиноцицептивну активність НПЗЗ і парацетамолу – сприяє підвищенню порога больової чутливості порівняно з групою тварин, які не отримували гормональну терапію.

1. Thyroid and shoulder diseases: the bases of a linked channel. G. Vicenti, L. Moretti, S. D. Giorgi et al. *J. Biol. Regul. Homeost Agents*. 2016. V. 30 (3). P. 867–870.
2. Voloshyna L., Doholich O., Sithinska I. Hypothyroidism – a special comorbidity factor in patients with osteoarthritis: clinical, pathophysiological and prognostic aspects. *Georgian Med News*. 2017. V. 272. P. 53–59.
3. Radu L., Groppa L., Vudu L. Musculoskeletal impairment in primary hypothyroidism. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016. V. 120 (2). P. 244–251.
4. Nehls V. Osteoarthropathies and myopathies associated with disorders of the thyroid endocrine system. *Dtsch Med Wochenschr*. 2018. V. 143 (16). P. 1174–1180.
5. Мельниченко Г. А., Моргунова Т. Б. Поражение суставов при гипотиреозе. *Клиническая геронтология*. 2009. V. 2. P. 55–58.
6. Щеглакова Г. Ю., Бабичев Ю. И. Влияние гипофункции щитовидной железы на развитие остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2011. V. 3 (79). P. 233–235.
7. Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А. Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань. *Проблемы эндокринологии*. 2006. V. 52 (2). P. 48–54.
8. Assessment of the relationship between knee ultrasound and clinical symptoms in patients with thyroid dysfunction. B. Y. Kim, S. S. Kim, H. K. Park, H. S. Kim. *J. Int Med Res*. 2020. V. 48 (1). P. 1–10.
9. A literature review of painful hashimoto thyroiditis: 70 published cases in the past 70 years. C. H. Peng, H. E. Chang, M. Pennant et al. *J. Endocr Soc*. 2019. V. 16, 4 (2). P. bvz008.
10. An evaluation of the results of the steroid and non-steroidal anti-inflammatory drug treatments in subacute thyroiditis in relation to persistent hypothyroidism and recurrence. M. E. Sencar, M. Calapkulu, D. Sakiz et al. *Sci Rep*. 2019. V. 15, 9 (1). P. 168–199.
11. Ревматические проявления гипотиреоза. Л. В. Теплова, А. В. Еремеева, О. А. Байкова, Н. А. Суворова. *Современная ревматология*. 2017. V. 11 (2). P. 47–53.

12. «Маски» гипотиреоза. В. А. Ильченко, А. О. Лебедева, Б. В. Гордиенко и др. *Альманах клинической медицины*. 2014. V. 35. P. 116–118.
13. Peripheral brain-derived neurotrophic factor contributes to chronic osteoarthritis joint pain. P. R. W. Gowler, L. Li, S. G. Woodhams et al. *Pain*. 2020. V. 161 (1). P. 61–73.
14. Central sensitization and neuropathic features of ongoing pain in a rat model of advanced osteoarthritis. J. Havelin, I. Imbert, J. Cormier et al. *J Pain*. 2016. V. 17 (3). P. 374–382.
15. Будневский А. В., Грекова Т. И. Бурлачук В. Т. Гипотиреоз и нетиреоидные заболевания. Петрозаводск : Интел. Тек, 2004. 169 с.
16. Philpott H. T., McDougall J. J. Combatting joint pain and inflammation by dual inhibition of monoacylglycerol lipase and cyclooxygenase-2 in a rat model of osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2020. V. 22. P. 9.
17. Pain-related behavior is associated with increased joint innervation, ipsilateral dorsal horn gliosis, and dorsal root ganglia activating transcription factor 3 expression in a rat ankle joint model of osteoarthritis. V. Bourassa, H. Deamond, N. Yousefpour et al. *Pain Rep*. 2020. V. 25, 5 (5). P. 84–86.
18. Impairment in locomotor activity as an objective measure of pain and analgesia in a rat model of osteoarthritis. M. Alsalem, M. Haddad, A. Altarifi et al. *Exp Ther Med*. 2020. V. 20 (6). P. 165.
19. Osteoarthritis pain model induced by intra-articular injection of mono-iodoacetate in rats. J. Xu, L. Yan, B. Yan et al. *J. Vis Exp*. 2020. V. 20 (159).
20. Pitcher T., Sousa-Valente J. M., Malfangio M. The Monoiodoacetate model of osteoarthritis pain in the mouse. *J. Vis Exp*. 2016. V. 16 (111). P. 537–546.
21. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.
22. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва : МедиаСфера, 2002. 312 с.

**Д. С. Носивець, В. Й. Мамчур, В. І. Опрышко**

### **Аналгетична активність нестероїдних протизапальних засобів і парацетамолу за експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу**

Біль як складова частина різноманітних патологічних станів є складною та багатофакторною проблемою. Проте біль за коморбідної патології набуває ще більш складного характеру внаслідок невизначеності багатьох його ланок і механізмів. Можна безсумнівно стверджувати, що біль за умов гіпотиреозу сьогодні є недостатньо вивченим питанням внаслідок багатогранного впливу гормонів щитоподібної залози на органи та системи організму людини, особливо за наявності коморбідної патології.

*Мета дослідження* – визначити аналгетичну активність нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) і парацетамолу за експериментального остеоартрозу (ЕОА) і гіпотиреозу (ЕГ).

Дослідження проведене на 220 білих нелінійних щурах, яким відтворений остеоартроз і гіпотиреоз. Оцінку аналгетичного потенціалу препаратів проводили шляхом вивчення їхньої антиноцицептивної активності після одноразового введення за методом електричного подразнення кореня хвоста щурів і реєстрації ноцицептивної відповіді (реакція вокалізації) у 3 серіях дослідів: за умов сформованого ЕОА, коморбідної патології (ЕОА + ЕГ) та на фоні базової 5-добової гормональної терапії L-тироксину.

Проведене дослідження дозволило оцінити й порівняти фармакологічну активність препаратів за умов ЕОА, а також ЕОА + ЕГ. Встановлено, що за коморбідної патології – ЕОА і ЕГ змінюються показники знеболювальної активності НПЗЗ і парацетамолу, яку оцінювали за порогом больової чутливості в тесті електричного подразнення кореня хвоста щурів.

За умов ЕОА і ЕГ найбільшою аналгетичною активністю характеризувався диклофенак натрію, найменшою – парацетамол. Селективні та переважні інгібітори ЦОГ-2 за цих умов поступалися активності невибіркового інгібітора ЦОГ, особливо диклофенаку натрію.

Застосування L-тироксину як препарату базової терапії гіпотиреозу в щурів з експериментальною коморбідною патологією позитивно впливає на антиноцицептивну активність НПЗЗ і парацетамолу – сприяє підвищенню порога больової чутливості порівняно з групою тварин, які не отримували гормональну терапію. Тобто, ефективність застосування НПЗЗ і парацетамолу за умов ЕОА + ЕГ збільшується на фоні базової гормональної терапії L-тироксину.

*Ключові слова:* остеоартроз, гіпотиреоз, нестероїдні протизапальні засоби, фармакотерапія, аналгетична активність, біль

**Д. С. Носивець, В. Й. Мамчур, В. І. Опрышко**

### **Аналгетическая активность нестероидных противовоспалительных средств и парацетамол при экспериментальном остеоартрозе и гипотиреозе**

Боль как составная часть разнообразных патологических состояний является сложной и многофакторной проблемой. Однако боль при коморбидной патологии приобретает еще более сложный характер в результате неопределенности многих ее звеньев и механизмов. Можно несомненно

---

---

утверждать, что боль при гипотиреозе на сегодняшний день является недостаточно изученной проблемой вследствие многогранного влияния гормонов щитовидной железы на органы и системы организма человека, особенно при наличии коморбидной патологии.

*Цель исследования* – изучить анальгетическую активность нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и парацетамола при экспериментальном остеоартрозе (ЭОА) и гипотиреозе (ЭГ).

Исследование проведено на 220 белых нелинейных крысах, которым воссоздан остеоартроз и гипотиреоз. Оценку анальгетического потенциала препаратов после их одноразового введения проводили, используя метод электрического раздражения корня хвоста крыс и регистрации ноцицептивного ответа (реакция вокализации), в 3 сериях опытов: в условиях сформированного ЭОА, коморбидной патологии (ЭОА плюс ЭГ) и на фоне базовой 5-дневной гормональной терапии L-тироксинном.

Полученные результаты позволили оценить и сравнить фармакологическую активность исследуемых препаратов при ЭОА и коморбидной патологии (ЭОА и ЭГ). Было установлено, что при экспериментальной коморбидной патологии изменяются показатели антиноцицептивной активности НПВС и парацетамола.

В условиях ЭОА и ЭГ наибольшей анальгетической активностью характеризовался диклофенак натрия, наименьшей – парацетамол. Селективные и преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 по обезболивающей активности уступали неизбирательным ингибиторам ЦОГ, особенно диклофенаку натрия.

Применение L-тироксина как препарата базовой терапии гипотиреоза у крыс с экспериментальной коморбидной патологией оказывало позитивное влияние на антиноцицептивную активность НПВС и парацетамола, способствуя повышению порога болевой чувствительности по сравнению с животными, которые не получали гормональную терапию. То есть, эффективность применения НПВС и парацетамола в условиях ЭОА и ЭГ увеличивается на фоне базовой гормональной терапии L-тироксинном.

*Ключевые слова:* остеоартроз, гипотиреоз, нестероидные противовоспалительные средства, фармакотерапия, анальгетическая активность, боль

#### **D. S. Nosivets, V. I. Mamchur, V. I. Opryshko** **Analgesic activity of NSAIDs and paracetamol in experimental osteoarthritis and hypothyroidism**

Pain as an integral part of various pathological conditions is a complex and multifactorial problem. However, pain in comorbid pathology becomes even more complex due to the uncertainty of its many links and mechanisms. It can be argued that pain in hypothyroidism today is an understudied issue due to the multifaceted effects of thyroid hormones on organs and systems of the human body, especially in the presence of comorbid pathology. It is worth attention the study of the course of pain in osteoarthritis, which occurs due to functional insufficiency of the thyroid gland. In the modern scientific literature not enough attention is paid to this problem, despite the fact that patients have a pain syndrome that leads to a decrease in their quality of life.

It is known that long-term pain leads to an increase in pain in patients, which affects the pathogenesis of the formation of the nociceptive response. In musculoskeletal pathology, such a pain syndrome can lead to the position of joints in which pain is least disturbing, which can ultimately lead to the formation of persistent arthrogenic contractures and the development of fibrous and bone ankylosis. Therefore, pain in hypothyroidism can be considered a factor that aggravates the degenerative-dystrophic process.

*The aim of the study* was to evaluate an analgesic activity of NSAIDs and paracetamol in experimental osteoarthritis and hypothyroidism.

The study was carried out on 220 white nonlinear rats with osteoarthritis model, combined pathology (osteoarthritis and hypothyroidism) and also after L-thyroxine treatment. The analgesic potential of the drugs was assessed after single administration by studying their antinociceptive activity in rats and registering a nociceptive response (vocalization reaction) by the method of electrical stimulation of the rat tail root.

Experimental osteoarthritis was reproduced at the beginning of the study by a single intra-articular (in the knee joint) injection of 0,1 ml of monoiodoacetic acid solution (reagent Iodoacetic acid  $\geq 98,0\%$  T, № I4386, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany), which was prepared from 3 mg of reagent per 50  $\mu$ l of sterile saline. From the same day began the formation of experimental hypothyroidism (EG) by enteral administration of 0,02 % carbimazole solution (drug «Espa-carb» in tablets of 5 or 10 mg manufactured by Esparm GmbH, Germany), (5 mg per 250 ml of saline) and given to animals for 6 weeks with the drinking diet.

By random sampling, rats were divided into experimental groups of 10 animals, which were administrated once intragastrically the following doses of drugs: group I – passive control (intact rats); group II – active control; group III – diclofenac sodium (10 mg/kg); group IV – ibuprofen (5 mg/kg); group V – meloxicam (10 mg/kg); group VI – nimesulide (80 mg/kg); group VII – celecoxib (50 mg/kg); group VIII – paracetamol (150 mg/kg).

The results of the study made it possible to evaluate and compare the analgesic activity of the drugs



---

---

under experimental pathological states. It should be noted that combined pathology (osteoarthritis and hypothyroidism) led to significantly changes of NSAIDs and paracetamol antinociceptive activity.

Under conditions of experimental osteoarthritis and hypothyroidism the most strong antinociceptive activity demonstrated diclofenac sodium, paracetamol proved to be the weakest analgesic. At comorbid pathology selective and preferential COX-2 inhibitors partially lost their analgesic activity in comparison with analgesics – non-selective COX inhibitors, especially diclofenac sodium.

The basic hormonal therapy by L-thyroxine led to the restoration of the antinociceptive activity of NSAIDs and paracetamol.

*Key words: osteoarthritis, hypothyroidism, NSAIDs, pharmacotherapy, analgesic activity, pain*

**ORCID ID співавторів:**

Носівець Д. С. – ORCID ID 0000-0001-9954-6027;

Опришко В. І. – ORCID ID 0000-0002-8369-5439.

---

Надійшла: 19 листопада 2020 р.

Прийнята до друку: 2 грудня 2020 р.

---

**Контактна особа:** Носівець Д. С., кандидат медичних наук, кафедра фармакології та клінічної фармакології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗУ», буд. 9, вул. Володимира Вернадського, м. Дніпро, 49044. Тел.: + 38 0 67 739 91 17. Електронна пошта: dsnosivets@ukr.net