

УДК 616.72-002-085.356

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕРБІСОЛУ ТА РИБОКСИНУ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ

Борейко Л.Д., Волошин О.І., Давиденко І.С.

Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

Ключові слова: експериментальний остеоартроз, ербісол, рибоксин, диклофенак натрію, лікування

Вступ. Остеоартроз займає провідне місце серед ревматичних захворювань (60%), досягаючи максимальних показників у осіб старше 45 років [1]. Встановлено, що рентгенологічні ознаки ОА виявляються у 35% осіб молодше 30 років і майже у 100 % – після 55 років [2, 6]. Серед другорядних причин, які зумовлюють торпідність перебігу, підвищують частоту рецидивів, обмежують застосування лікарських засобів для терапії ОА, вважаються хвороби органів травлення та серцево-судинної системи з порушенням кровообігу [3, 10]. Хронічна серцева недостатність, гемодинамічно-гіпоксичні ураження різних тканин, включаючи білясуглобові і суглобовий хрящ, піддаються прискореному зношуванню, деградації тощо. Закономірно зростає частота уражень органів травлення, усугублюваних застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів. Ураження серцево-судинної та травної систем у пацієнтів старших вікових груп зумовлює необхідність їх корекції у зв'язку з обтяжуючим їх впливом на перебіг ОА та пошук лікарських засобів багатопланової дії з можливим впливом на спільні неспецифічні ланки формування патологічних станів у різних органах і системах [8, 9]. Одними з таких ланок можуть бути тканинний метаболізм, клітинне оновлення, цито- і органопротекція засобами активації репарації, метаболізму, впливу на про- та антиоксидантні, імунну системи. В цьому плані заслуговує на увагу препарат ербісол із ембріональної тканини великої рогатої худоби, якому властива протизапальна, протидистрофічна, антиоксидантна та імуномодуюча дії [4,5].

Оскільки подібні тонкі дослідження у хворої людини нездійсненні із-за необхідності місцевих морфологічних досліджень, доцільно попереднє вивчення і обґрунтування застосування різних лікарських засобів подібного плану в експерименті.

Мета дослідження. Дослідити при експериментальному остеоартрозі можливість застосування ербісолу та рибоксину для обґрунтування реальності їх використання в лікуванні хворих на ОА шляхом проведення морфологічних досліджень.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведені на 70 білих імбредних щурах масою 180-200 г з відтвореною протягом 16 днів папаїновою моделлю остеоартрозу [7]. Тварини поділені на 6 груп: I – інтактні тварини (контрольна група, n=10), II – спонтанне самоодужання (n=12), III – ліковані ербісолом внутрішньом'язово 0,05 мл/кг маси тіла (n=12), IV – ліковані рибоксином в дозі 0,035 г/кг маси тіла в їжу одноразово (n=12), V – ліковані диклофенаком натрію внутрішньом'язово по 1,5 мг/кг маси тіла (n=12), VI – ліковані ербісолом та рибоксином у вищезазначених дозах (n=12). Лікування проводили впродовж 10-12 днів. Наведені дози відповідають інструктивним вказівкам до використаних нами препаратів щодо маси тіла живих об'єктів.

Забій тварин здійснювали під легким ефірним наркозом на висоті сформованого ОА та на 12-й день лікування чи спонтанного одужання. Для дослідження брали найбільш уражені суглоби, відмічені в пік хвороби. Тканини фіксували в 10% розчині формаліну, забуференому за Лілії. Після проведення декальцинації кісткових тканин за допомогою азотної кислоти та парафінової заливки мікротомні зрізи суглобових структур фарбувалися гематоксилін-еозином та за van Gieson.

Вивчалися структурні елементи суглобового хряща, підхрящової частини суглобової кістки, білясуглобові тканини.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що на 16-й день на висоті папаїнового ОА тварини були малорухомі, дратівливі, із зниженою масою тіла, з поганим, зрідженим шерстковим покривом, кульгали переважно на задні кінцівки.

В процесі застосування з лікувальною метою вищезазначених ліків виявлено наступне. Найбільш помітні виздоровлення та активна рухливість були в тварин, яких лікували ербісолом. Менш помітним був процес одужання у тварин IV, VI груп. Ще менші позитивні візуальні результати у тварин, які отримували диклофенак натрію (V група). Однак на 10-12 день помітної

різниці у зовнішньому вигляді та поведінці тварин не зафіксовано. У II групі тварин (спонтанне самоодужання) на 10-й день прояви хвороби були меншими, але ще досить значними.

При морфологічному дослідженні суглобів на висоті хвороби в навколосуглобових тканинах спостерігалось значне розширення кровоносних судин, їх повнокрів'я та явища слизку еритроцитів, а також підвищена присутність лейкоцитів, іноді - крайове стояння лейкоцитів, що є характерними ознаками запалення. Суглобова поверхня хряща мала істотні морфологічні порушення. Це виражалось у витонченні хряща, що вкривав суглобову поверхню епіфіза, наявності великих глибоких та дрібних поверхневих

дефектів. Хондроцити не формували правильних колонок, і в основному мали явища каріопікнозу (рис. 1б). Все це свідчило про значне ушкодження хрящової тканини. Кісткові балки в епіфізах були звичайної товщини, кістковий мозок містив в основному жирову тканину. Така будова кісткового мозку вказувала про негативний вплив модельного фактора на кістковий мозок. Наведені дані свідчать про те, що ОА в папаїновій моделі є складовою частиною артрити.

При дослідженні суглобів щурів II групи на 12-й день спонтанного одужання в навколосуглобових тканинах відмічалось потовщення стінок кровоносних судин, причому при



Рис.1. Гістологічні зрізи суглобів. Гематоксилін-еозин, x100

- 1а. Інтактна тварина;
- 1б. Модель остеоартрозу. Суглобовий хрящ витончений, з поверхневим дефектом. Хондроцити не формують правильних колонок, явища каріопікнозу;
- 1в. Лікування остеоартрозу за допомогою ербісолу. Суглобова поверхня хряща не рівномірна;
- 1г. Лікування остеоартрозу за допомогою рибоксину. Ділянка потовщення суглобової поверхні хряща.

забарвленні за van Gieson було видно, що потовщення зумовлено васкулярним та периваскулярним склерозом. Місцями при забарвленні можна було бачити окремі ділянки рубцево-подібного склерозу, що міг згодом стати морфологічною основою для зменшення рухливості у суглобі.

У тварин III групи морфологічно в навколосуглобових тканинах відмічалось потовщення сті-

нок судин та периваскулярний склероз. Суглобові хрящі були без видимої патології. Суглобова поверхня хряща відрізнялася деякою нерівномірністю контурів (рис. 1в). Кісткові балки мали звичайну будову. Кістковий мозок містив переважно жирову тканину.

При дослідженні тварин, лікованих рибоксином (IV група), разом з наявністю в навколосуглобових тканинах кровоносних судин з потовще-

ними стінками та периваскулярним склерозом, було багато судин звичайної товщини, без ознак склерозу. Відмічалось нерівномірне потовщення суглобової поверхні хряща за рахунок проліферації хондроцитів, які при цьому формували правильні колонки але ознак каріопікнозу не мали (рис. 1г). Кісткові балки в епіфізі були звичайної товщини, а кістковий мозок мав більше кровотворних елементів, ніж при спонтанному самоодужанні, хоч повної відповідності до інтактних тварин не було.

У тварин V групи в навколосуглобових тканинах відмічався слабо виражений периваскулярний склероз, що носив нерегулярний характер. Суглобова поверхня хряща була звичайної товщини. Хондроцити формували правильні колонки, хоч окремі з них мали ознаки каріопікнозу. Кісткові балки епіфіза були нерівномірно потоншені. Кістковий мозок відзначався картиною, характерною для інтактних тварин.

Після проведеного лікування тварин ербісолом та рибоксинам (VI група) морфологічно відмічалось витончення хряща, що вкриває поверхню суглоба. В багатьох хондроцитах відмічалися явища каріопікнозу. Навколосуглобові тканини були звичайної будови. Кісткові балки епіфіза були в одних місцях нормальної товщини, а в інших – витонченими. Кістковий мозок мав також нерівномірну будову – в одних ділянках він містив переважно кровотворні елементи, а в інших – був побудований в основному з жирової тканини.

Таким чином, проведені дослідження демонструють, що монотерапія ербісолом та рибоксинам позитивно впливає на стан суглобів. Певна різниця виявлена лише в тому, що рибоксин краще впливає на періартикулярні тканини, а ербісол – також на хрящові структури і, в деякій мірі, на кісткові. Однак сумісне їх застосування при експериментальному остеоартрозі показало дещо гірший їх вплив на зазначені структури, що є певним свідченням недоцільності їх використання разом. Вартим уваги було те, що застосування у тварин діклофенаку натрію – визнаного терапевтичного засобу в артрології – показало дещо гірші відновлювальні явища в суглобах, ніж при застосуванні ербісолу і рибоксину окремо та разом, що проявлялося тільки у залишкових явищах каріопікнозу в хондроцитах. У тварин з спонтанним одужанням у суглобах на 12-й день

відмічено покращання, але зберігалися ще значні морфологічні прояви уражень суглобового хряща та періартикулярних тканин.

Отже, ербісол та рибоксин можуть вважатися добрими засобами відновлювальних процесів у суглобах. Незрозумілий механізм меншої їх позитивної дії на ці явища при сумісному їх застосуванні вимагає уваги та подальших досліджень більш тонких механізмів їх взаємодії. Однак, для клінічних ситуацій у хворих на ОА це не може мати особливих застережень, скоріше навпаки, дає певні передумови для оптимізації їх використання. Враховуючи, що лікувальний медикаментозний процес при ОА у людей носить затяжний характер (4-10 тижнів і більше), у одних хворих можуть домінувати ураження системи травлення, у інших – серцево-судинної системи з порушенням гемодинаміки, згідно цього може мінятися послідовність застосування ербісолу та рибоксину. Зокрема, можна передбачити, що хворим з домінуючими ураженнями системи травлення в лікувальний комплекс спочатку слід включати ербісол, а потім рибоксин. Пацієнтам з домінуючими ураженнями серцево-судинної системи – навпаки, спочатку рибоксин, а згодом ербісол. Отримані нами експериментальні свідчення та вироблена теоретична гіпотеза проходять подальшу клінічну апробацію.

Висновки. Папайновій моделі експериментального остеоартрозу властиві глибокі дегенеративно-деструктивні зміни періартикулярних тканин, структур суглобового хряща та підхрящових суглобових кісткових утворень.

Застосування ербісолу як монотерапевтичного засобу при експериментальному остеоартрозі найкраще впливає на репаративні процеси в періартикулярних тканинах і хрящових структурах, менше – кісткової тканини.

Рибоксин як засіб монотерапії експериментального остеоартрозу виявляє помірну репаративну дію на періартикулярні тканини, незначну – на хрящову і кісткову тканину; спільне застосування ербісолу і рибоксину погіршує їх репаративну і протизапальну дії. Доцільність застосування ербісолу та рибоксину у хворих на ОА вимагає їх часового розмежування та подальшого клінічного підтвердження цієї гіпотези.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.Н. Остеоартроз: теория и практика консервативного лечения // Материалы II Национального Конгресса ревматологов Украины. – 1997. – С.29-31.
2. Нейко Є.М., Головач І.Ю. Сучасні підходи до лікування остеоартрозу // Лікування та діагностика. – 1997. – №4. – С.8-12.
3. Малкович Н.М. Особливості клініки та перебігу остеоартрозу у хворих із супутніми захворюваннями гастроудоденальної та гепатобіліарної системи і патогенетичні засоби їх корекції: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Івано-Франківськ, 1999. – 20с.
4. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса «Эрбисол» // Фармакологічний вісник. – 1998. – №6. – С.69-74.
5. Николаенко А.Н. Новый высокоэффективный лекарственный препарат ЭРБИСОЛ // Материалы У Российского конгресса «Человек и лекарство». – 1998. – С.390.
6. Ревматические болезни / Руководство для врачей / Под ред. Насоновой В.А., Бунчука Н.В. – М.: Медицина. – 1997. – С.385-399.

7. Хлябич Г.Н., Смирнова Т.Ю., Васюков С.Е. и др. Мукосат – эффективное средство лечения артрозов // Вестник травматологии и ортопедии им.Н.Н.Приорова. – 1997.-№4. – С.27-30.
8. Dougados M. Recommendations for the registrations of drugs used an treatment of Osteoarthritis // Ann.Ream.Dis.-1996-55.-P.39-48.
9. Gabriel S.G. NSAIDs:knowing the risks promotes safer use // J.Musculoskeletal Med. – 1997.-11. --P.39-48.
10. Fries J.F., Williams C.A., Bloch D.A. The relative toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs // Arthritis Rheum. – 1991.-Vol.34.-N2.-P.1353-1360.

SUMMARY

EXPERIMENTAL BACKGROUND OF USING ERBISOLUM AND RIBOXINUM IN OSTEOARTHRISIS

Boreiko L.D., Voloshyn O.I., Davydenko I.S.

The results of morphologic investigations of the articular tissues with a papain model of experimental osteoarthritis and attempts of their elimination by means of Erbisolum, Riboxinum, combined Erbisolum, Riboxinum and Sodium Diclofenac are presented in the article. The observations have been carried out on 70 albino rats (6 groups of animals).

It has been established that Erbisolum properly corrects pathologic changes of the periarticular and articular cartilaginous structures, weakly – the osseous tissue, Riboxinum corrects well only changes of the periarticular tissues, weakly – the articular cartilage and bone a combined use of Erbisolum, Riboxinum aggravates the results of the Erbisolum action.

Expediency of using Erbisolum as a therapeutic modality in patients with osteoarthritis and the hypothesis of a differentiated use of Erbisolum and Riboxinum in patients with osteoarthritis, depending on the presence or dominance in them of concomitant diseases of the cardiovascular system and digestive organs are experimentally substantiated.

Key words: experimental osteoarthritis, Erbisolum, Riboxinum, Sodium Diclofenac, treatment.