

12. Шекк, П. В. Оценка кормовой базы и перспективы использования Шаболатского лимана для пастбищной марикультуры [Текст] / П. В. Шекк, М. И. Крюкова // Вісник запорізького національного університету. – 2010. – № 1. – С. 1126–1135.

*Рекомендовано до публікації д-р біол. наук, професор Сондак В. В.
Дата надходження рукопису 11.05.2017*

Шекк Павел Владимирович, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра водных биоресурсов и аквакультуры, Одесский государственный экологический университет, ул. Львовская, 15, г. Одесса, Украина, 65016
E-mail: shekk@ukr.net

Бургаз Марина Ивановна, старший преподаватель, кафедра водных биоресурсов и аквакультуры, Одесский государственный экологический университет, ул. Львовская, 15, г. Одесса, Украина, 65016
E-mail: marinaburgaz14@gmail.com

УДК 616.7:615.2/:3:577.125.8

DOI: 10.15587/2519-8025.2017.109318

ДІЯ ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТУ НАТРІЮ НА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ У ХРЯЩОВІЙ ТКАНИНІ ЩУРІВ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ

© С. В. Тіхова, К. О. Дворщенко, О. Г. Короткий, В. В. Верещака

Встановлено, що при остеоартрозі, індукованого введенням моноіодацетату натрію у хрящовій тканині колінних суглобів зростає вміст активних форм кисню та продуктів перекисного окиснення ліпідів. Виявлено, що при введенні препарату на основі хондроїтина сульфату натрію знижується вміст активних форм кисню та продуктів перекисного окиснення ліпідів у хрящовій тканині щурів з хімічно викликаним остеоартрозом

Ключові слова: остеоартроз, окисний стрес, перекисне окиснення ліпідів, хрящі, хондроїтина сульфат

1. Вступ

До хронічних захворювань суглобів належить остеоартроз, який виникає внаслідок механічного ураження структури суглобів з наступним розвитком дегенеративно-дистрофічних змін. Найчастіше уражуються колінні, стегнові та суглоби хребта. В результаті у хворих спостерігається скутість рухів, біль, збільшення об'єму суглобів та утворення остеофітів. На сьогодні немає ефективного лікування, яке б забезпечувало повне одужання пацієнтів. Дія більшості препаратів направлена на полегшення симптомів захворювання, а не на відновлення вже існуючих патологічних змін. Тому сьогодні велика увага приділяється пошуку речовин, які б відновлювали рівновагу між процесами синтезу та деградації хрящової та кісткової тканин з мінімальними побічними ефектами. Відомо, що на початку захворювання в хондроцитах посилюються вільнорадикальні процеси, які порушують структурно-функціональний стан клітин хрящової тканини, що призводить до загибелі хондроцитів і синовіоцитів. Основними структурними білками хрящової тканини, які модифікуються в окисних реакціях є протеоглікани. Було помічено, що застосування препаратів, які містять у складі структурні компоненти протеогліканів сприяє відновленню структури хрящової тканини і гальмуванню процесів її деградації, проте недостатньо вивчено їх вплив на редокс-гомеостаз в суглобах [1, 2].

2. Літературний огляд

На сьогодні медикаментозне лікування остеоартрозу поділяють на дві групи: швидкої та повільної

дії. До першої групи відносять анальгетики та нестероїдні протизапальні препарати. До другої – хондроїтин сульфат, глюкозамінсульфат, препарати гіалуронової кислоти і т. д. Препарати першої групи є неспецифічними. Вони швидко та короточасно гальмують синтез простагландинів, цитокінів та вільних радикалів, але погано впливають на стан хворих з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією. Їх не бажано застосовувати протягом 4–6 місяців, бо вони пришвидшують деструкцію хряща, інгібують синтез простагландинів і активність ферментів, які необхідні для синтезу глюкозамінів, що є структурними компонентами хрящової тканини і забезпечують її біомеханіку [3]. Сьогодні велика увага приділяється препаратам другої групи. У клінічних дослідженнях було встановлено, що застосування хондроїтин та глюкозамін сульфатів полегшує біль, поступово відновлюючи структуру тканин суглобів. Препарати глюкозамінів не викликають побічних ефектів з боку серцево-судинної системи, після курсу лікування знеболюючий ефект зберігається, на відміну від ефекту нестероїдних протизапальних препаратів [4]. У клінічних дослідженнях показано, що застосування хондроїтина сульфату значно зменшує біль, у пацієнтів зростає амплітуда руху у хворих суглобах, зменшується вранішнє скуття, характерне для остеоартрозів. У порівнянні із застосуванням лише нестероїдних протизапальних препаратів, лікувальний ефект хондропротекторів був більш виражений і не спостерігалось побічних ефектів [5, 6]. Тому на сьогоднішній день у лікуванні остеоартрозів використовують препарати другої групи окремо та у комбі-

нації з консервативним лікуванням препаратами першої групи.

3. Мета та задачі дослідження

Мета дослідження – вивчити дію хондропротекторного препарату на окисно-антиоксидантну систему хрящової тканини щурів з моноіодацетат натрію-індукованим артрозом.

Для досягнення мети були поставлені наступні задачі:

1. Визначити вміст активних форм кисню та ксантинооксидазну активність у хрящовій тканині колінних суглобів щурів при остеоартрозі та при дії хондроїтин сульфату.

2. Встановити вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у хрящовій тканині колінних суглобів щурів при остеоартрозі та при дії хондроїтин сульфату.

4. Матеріали і методи

Дослідження виконано на білих нелінійних щурах обох статей масою 180–240 г, що утримувались на стандартному раціоні віварію. При роботі з тваринами дотримувались загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 р) та міжнародних угод у цій галузі. Експерименти були проведені на 28 щурах, які були поділені на чотири групи. Кожна група включала по 7 тварин кожної статі. Експеримент ставили за схемою: група «Контроль» – контрольні щури, яким в перший день в обидва коліна крізь колінну зв'язку кололи по 50 мкл 0,9 % розчину NaCl; група «МІА» (моноіодацетат натрію) – щури, яким в перший день вводили в праве коліно 3 мг моноіодацетату натрію, розчиненого у 50 мкл 0,9 % розчину NaCl, в ліве коліно – 50 мкл 0,9 % розчину NaCl крізь колінну зв'язку. Тварини групи «Драстоп» слугували в якості негативного контролю на препарат, їм в перший день в обидва коліна крізь колінну зв'язку кололи по 50 мкл 0,9 % розчину NaCl і додатково застосовували внутрішньом'язево препарат «Драстоп» 1 раз на добу протягом 25 діб. Тваринам групи «МІА + Драстоп» в перший день вводили в праве коліно 3 мг моноіодацетату натрію, розчиненого у 50 мкл 0,9 % розчину NaCl, в ліве коліно – 50 мкл 0,9 % розчину NaCl крізь колінну зв'язку і проводили терапію «Драстопом» 1 раз на добу протягом 25 діб. При розрахунку дози

препарату для тварин використовували коефіцієнти перерахунку доз (мг/кг) з тварин на людину [7]. Забій щурів проводили на 30 день після початку експерименту. Одразу видаляли гіалінові хрящі колінних суглобів і зберігали при -20°C до початку досліджень.

У гомогенаті хрящової тканини визначали наступні показники. Вміст білка вимірювали за методом Лоурі [8]. Вміст супероксидного аніон-радикалу визначали спектрофотометрично з використанням ХТТ (2,3-біс-(2-метокси-4-нітро-5-сульфофеніл)-2Н-тетразолій-5-карбоксамід) як акцептора електронів [9, 10], активність ксантинооксидази визначали за утворенням сечової кислоти з ксантину [11], вміст перексиду водню встановлювали спектрофотометрично з використанням барвника ксиленол оранж [12]. Вміст дієнових кон'югатів визначали в гептан-ізопропанольному екстракті спектрофотометричним методом, шиффових основ – флюориметричним методом [13, 14]. Вміст ТБК-активних продуктів визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [15]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Вірогідність різниці між контрольними та дослідними вимірами оцінювали методом однофакторного дисперсійного аналізу. Достовірними вважали результати при $p < 0,05$ [16].

5. Результати дослідження та їх обговорення

В ході проведених експериментів встановлено, що у групі щурів з МІА – індукованим остеоартрозом в гомогенатах хрящів щурів зростає вміст супероксидного аніон-радикалу у 3,1 рази, активність ксантинооксидази – у 3,2 рази, а рівень перекису водню – у 1,7 рази, відповідно, порівняно з контролем (табл. 1).

Негативний контроль підтвердив, що препарат на основі хондроїтинсульфату не впливає на зсув прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у тварин: в ході дослідження не виявлено змін вмісту супероксидного аніон-радикалу, активності ксантинооксидази та кількості перекису водню у хрящовій тканині тварин групи «Драстоп» відносно відповідних показників контрольної групи.

Після терапії препаратом тварин з експериментально викликаним остеоартрозом встановлено, що вміст супероксидного аніон-радикалу знижується в 1,6 рази, активність ксантинооксидази падає в 2 рази та кількість перекису водню зменшується в 1,4 рази відносно відповідних показників групи «МІА».

Таблиця 1

Вміст активних форм кисню та ксантинооксидазна активність у хрящовій тканині колінних суглобів щурів при остеоартрозі ($M \pm m$, $n=7$)

Показник Групи тварин	Вміст O_2^- , мкмоль \times мг протеїну $^{-1}$	Ксантинооксидазна активність, нмоль \cdot хв $^{-1}\cdot$ мг протеїну $^{-1}$	Вміст H_2O_2 , мкмоль \times мг протеїну $^{-1}$
Контроль	8,03 \pm 0,76	2,02 \pm 0,18	12,83 \pm 1,15
МІА	24,95 \pm 2,17*	6,39 \pm 0,54*	22,39 \pm 2,08*
Драстоп	9,21 \pm 0,85*	2,51 \pm 0,23*	11,96 \pm 1,07*
МІА + Драстоп	15,32 \pm 1,38**	3,18 \pm 0,29**	15,71 \pm 1,53**

Примітка: * – $p < 0,05$, відносно контрольних показників відповідних груп; ** – $p < 0,05$, відносно показників групи «МІА»

У дослідженнях японських вчених показано, що механічне перенавантаження суглобів сприяє ге-

нерації мітохондріального супероксид-аніон радикалу і селективному інгібуванню супероксиддисмутази

2 в хондроцитах *in vivo*, *in vitro* мітохондріальний супероксид-аніон радикал пригнічує експресію супероксиддисмутази 2 в хондроцитах *in vitro*. Дефіцит ферменту в хондроцитах призводить до перевиробництва мітохондріального супероксид-аніон радикалу, що викликає дегенерацію хряща [17].

Ксантиноксидаза вважається аномальною формою ксантиндегідрогенази і утворюється в наслідок часткового протеолізу, змінюючи субстратну специфічність з НАДФ на кисень. Ксантиноксидаза каталізує двох стадійну реакцію окиснення гіпоксантина в ксантин і сечову кислоту і на кожній стадії одним з продуктів є супероксид, що спонтанно дисмутує у перекис водню [18]. Нещодавно У експериментах японськими дослідниками було доведено, що ксантиноксидаза активується прозапальними цитокинами і бере участь у прогресуванні остеоартрозу колін мишей [19].

У хворих на остеоартроз людей було помічено кореляцію карбонілювання білків з зростанням активності ксантиноксидази та вмісту АФК внаслідок розвитку запалення [20].

Дослідниками було показано наявність ксантиноксидази у синовіальній рідині хворих на остеоартроз пацієнтів, при чому співвідношення лізоформ ксантиноксидаза/ ксантиндегідрогеназа було зміщене в бік оксидази і було прямо пропорційне важкості захворювання [21].

В хондроцитах щурів перекис водню, який в нормі є сигнальною молекулою, запускає NF-κB/MAPK каскад, який активує експресію прозапальних цитокінів і аутоімунну деградацію хрящової тканини [22]. Виявлене у дослідженні збільшення вмісту АФК у хрящовій тканині при експериментальному остеоартрозі може призводити до розривів ДНК, модифікації основ, ушкодження хромосом. При взаємодії з білками перекису водню утворюються гідропероксида, змінюється третинна структура білків, що призводить до їх агрегації і денатурації [23].

Одним з наслідків дії АФК на компоненти клітини є окиснення ліпідів. Його оцінюють за вмістом продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів (первинні продукти), малонового діаль-

дегіду (вторинний продукт) та шиффових основ (кінцеві продукти). Відомо, що у синовіальній рідині хворих на остеоартроз людей вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів зростає в кілька разів [24]. Дієнові кон'югати утворюються при окисненні арахідонової кислоти з відривом водню у α положенні по відношенню до подвійного зв'язка. Вони пошкоджують структурні білки, ферменти, ліпопротеїди і нуклеїнові кислоти [25]. Дієнові кон'югати є нестійкими і перетворюються на ненасичені альдегіди, одним з яких є малоновий альдегід. Малоновий альдегід утворюється з жирних кислот з трьома чи більше подвійними зв'язками. В нормі він бере участь у синтезі простагландинів, прогестерону і інших стероїдів, а при патології сшиває молекули ліпідів і знижує плинність мембран, порушується фагоцитоз, піноцитоз, клітинна міграція та ін. [26].

Продуктами взаємодії карбонільних груп альдегідів чи кетонів з вільними аміногрупами є шиффові основи. Накопичення шиффових основ дестабілізує мембрани та сприяє апоптозу. Загалом продукти перекисного окиснення ліпідів володіють вираженою цитотоксичністю, пригнічують гліколіз і окисне фосфорилування, мембранні ферменти, процеси синтезу біомолекул [27]. Було встановлено зростання вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів у хрящовій тканині щурів при введенні мочної одацетату натрію: вміст дієнових кон'югатів зростає у 2 рази, вміст ТБК – активних продуктів зростає у 2,3 рази, вміст шиффових основ зростає у 2,1 рази відносно контролю (табл. 2).

Негативний контроль на препарат показав незначне зростання вмісту дієнових кон'югатів – у 1,2 рази відносно контролю, вміст ТБК – активних продуктів не змінився, вміст шиффових основ зріс у 1,2 рази відносно контролю.

При застосуванні препарату «Драстоп» у гоменатах хрящової тканини показано зниження вмісту первинних продуктів перекисного окиснення ліпідів у 1,7 рази, вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів у 1,5 рази та кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів у 1,6 рази відносно групи «МІА».

Таблиця 2

Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у хрящовій тканині колінних суглобів щурів при остеоартрозі (M±m, n=7)

Показник Групи тварин	Дієнові кон'югати, кмоль/мг протеїну ⁻¹	ТБК-активні продукти, нмоль × мг протеїну ⁻¹	Шиффові основи, ум. од./мг протеїну ⁻¹
Контроль	279,88±11,20	65,21±6,18	8,06±0,32
МІА	570,14±22,81*	149,97±12,36*	16,91±0,68*
Драстоп	334,99±13,40*	72,83±6,95*	9,81±0,39*
МІА + Драстоп	336,54±13,46**	98,35±9,51**	10,71±0,43**

Примітка: * – $p < 0,05$, відносно контрольних показників відповідних груп; ** – $p < 0,05$, відносно показників групи «МІА»

Згідно проведених експериментальних досліджень було встановлено, що при експериментальному артрозі у хрящовій тканині інтенсифікуються процеси ліпідної пероксидації, про що свідчить збільшення рівня дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та шиффових основ. Згідно отриманих даних виявлено, що препарат на основі

хондроїтина сульфату покращує стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у хрящовій тканині суглобів при остеоартрозі, про що свідчить зниження вмісту АФК та продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Подібні результати були отримані іншими дослідниками. Показано, що в хондроцитах *in vitro* при

артрози збільшується вміст продуктів перекисного окислення ліпідів [28]. Суглобовий хрящ не має в своєму складі судин, а отже, надходження кисню обмежене. І хоча метаболізм клітин добре пристосований до гіпоксії, було виявлено, що хондроцити чутливі до кисню. В дослідженні хондроцитів *in vitro* було показано, що гіпоксія сприяє експресії хондрогенного фенотипу і формуванню специфічного хрящового матриксу, що вказує на важливість підтримки певного рівня парціального тиску кисню в культурі клітин. Крім впливу самого кисню, активні форми кисню відіграють важливу роль в регуляції ряду основних видів метаболізму, таких як активація клітин хондроцитів, проліферація і ремодельовання матриксу. Проте, коли генерація АФК перевищує антиоксидантний потенціал клітини, розвивається окисний стрес, що призводить до структурних та функціональних ушкоджень хряща, таких як загибель клітин і деградації матрикса [29].

На моделі *in vitro* показано, що малоновий альдегід, який є продуктом перекисного окиснення ліпідів при окисному стресі здатен окислювати білки хрящового матриксу, що призводить до змін біохімічних та біофізичних властивостей хрящової тканини [30]. Відомо, що активований транскрипційний фактор NFκB зв'язується з промотором відповідного гена і активує експресію прозапальних цитокінів, металопротеїназ, синтази азоту. Хондроїтин сульфат знижує активізацію NFκB і його ядерну транслокацію в хондроцитах і клітинах синовіа-

льної мембрани, що пригнічує експресію генів та синтез циклооксигенази 2, прозапальних цитокінів II 1β, II 6, інгібує активності лізосомальних ферментів, синтази оксиду азоту, металопротеїназ – стромелізіна, колагенази, фосфоліпази A2, супероксидного аніон-радикалу, активує синтез гіалуринової кислоти та протеогліканів [31, 32].

6. Висновки

1. Виявлено, що при експериментальному остеоартрози у хрящовій тканині колінних суглобів щурів зростає вміст активних форм кисню та ксантинооксидазна активність у порівнянні з відповідними показниками контрольних тварин, при введенні хондроїтин сульфату спостерігалось зниження досліджуваних показників.

2. Встановлено, що при моноодацетат індукованому остеоартрози у хрящовій тканині колінних суглобів щурів вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів збільшується відносно показників контрольної групи, при введенні препарату на основі хондроїтин сульфату відбувається зниження досліджуваних параметрів.

3. Застосування препарату на основі хондроїтина сульфату натрія призводить до зниження інтенсивності вільнорадикальних процесів у хрящовій тканині колінних суглобів щурів у порівнянні з групою тварин з експериментальним остеоартрозом, що свідчить про хондропротекторні та антиоксидантні властивості препарату «Драстоп».

Література

1. Martin, J. A. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis [Text] / J. A. Martin, J. A. Buckwalter // *Biogerontology*. – 2002. – Vol. 3, Issue 5. – P. 257–264. doi: 10.1023/a:1020185404126
2. Malfait, A. M. Osteoarthritis year in review 2015: biology [Text] / A. M. Malfait // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2016. – Vol. 24, Issue 1. – P. 21–26. doi: 10.1016/j.joca.2015.09.010
3. Sawitzke, A. D. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: A report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial [Text] / A. D. Sawitzke, H. Shi, M. F. Finco, D. D. Dunlop, C. O.ingham, C. L. Harris et. al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2008. – Vol. 58, Issue 10. – P. 3183–3191. doi: 10.1002/art.23973
4. Clegg, D. O. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis [Text] / D. O. Clegg, D. J. Reda, C. L. Harris, M. A. Klein, J. R. O'Dell, M. M. Hooper et. al. // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 354, Issue 8. – P. 795–808.
5. Wildi, L. M. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI [Text] / L. M. Wildi, J.-P. Raynaud, J. Martel-Pelletier, A. Beaulieu, L. Bessette, F. Morin et. al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol. 70, Issue 6. – P. 982–989. doi: 10.1136/ard.2010.140848
6. Sawitzke, A. D. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT [Text] / A. D. Sawitzke, H. Shi, M. F. Finco, D. D. Dunlop, C. L. Harris, N. G. Singer et. al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – Vol. 69, Issue 8. – P. 1459–1464. doi: 10.1136/ard.2009.120469
7. Гуськова, Т. А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований [Текст] / Т. А. Гуськова // *Токсикологический вестник*. – 2010. – № 5. – С. 2–5.
8. Hartree, E. F. Determination of protein: A modification of the lowry method that gives a linear photometric response [Text] / E. F. Hartree // *Analytical Biochemistry*. – 1972. – Vol. 48, Issue 2. – P. 422–427. doi: 10.1016/0003-2697(72)90094-2
9. Sutherland, M. W. The Tetrazolium Dyes MTS and XTT Provide New Quantitative Assays for Superoxide and Superoxide Dismutase [Text] / M. W. Sutherland, B. A. Learmonth // *Free Radical Research*. – 1997. – Vol. 27, Issue 3. – P. 283–289. doi: 10.3109/10715769709065766
10. Able, A. J. Use of a New Tetrazolium-Based Assay to Study the Production of Superoxide Radicals by Tobacco Cell Cultures Challenged with Avirulent Zoospores of *Phytophthora parasiticavarnicotianae* [Text] / A. J. Able, D. I. Guest, M. W. Sutherland // *Plant Physiology*. – 1998. – Vol. 117, Issue 2. – P. 491–499. doi: 10.1104/pp.117.2.491
11. Hashimoto, S. A new spectrophotometric assay method of xanthine oxidase in crude tissue homogenate [Text] / S. Hashimoto // *Analytical Biochemistry*. – 1974. – Vol. 62, Issue 2. – P. 426–435. doi: 10.1016/0003-2697(74)90175-4
12. Gay, C. A. Measurement of protein and lipid hydroperoxides in biological systems by the ferric–xylenol orange method [Text] / C. A. Gay, J. M. Gebicki // *Analytical Biochemistry*. – 2003. – Vol. 315, Issue 1. – P. 29–35. doi: 10.1016/s0003-2697(02)00606-1

13. Гаврилов, В. Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов [Текст] / В. Б. Гаврилов, А. П. Гаврилова, Н. Ф. Хмара // Лабораторное дело. – 1988. – № 2. – С. 540–546.
14. Колесова, О. Е. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах [Текст] / О. Е. Колесова, А. А. Маркин, Т. Н. Федорова // Лабораторное дело. – 1984. – № 9. – С. 60–63.
15. Современные методы в биохимии [Текст] / ред. В. Н. Орехович. – М.: Медицина, 1977. – 392 с.
16. Наследов, А. Д. Математические методы психологического исследования [Текст] / А. Д. Наследов. – СПб.: Речь, 2006. – 166 с.
17. Koike, M. Mechanical overloading causes mitochondrial superoxide and SOD2 imbalance in chondrocytes resulting in cartilage degeneration [Text] / M. Koike, H. Nojiri, Y. Ozawa, K. Watanabe, Y. Muramatsu, H. Kaneko et. al. // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5, Issue 1. doi: 10.1038/srep11722
18. Hille, R. Structure and Function of Xanthine Oxidoreductase [Text] / R. Hille // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2006. – Vol. 2006, Issue 10. – P. 1913–1926. doi: 10.1002/ejic.200600087
19. Aibibula, Z. Xanthine oxidoreductase activation is implicated in the onset of metabolic arthritis [Text] / Z. Aibibula, M. Ailixiding, M. Iwata, J. Piao, Y. Hara, A. Okawa, Y. Asou // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2016. – Vol. 472, Issue 1. – P. 26–32. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.02.039
20. Stabler, T. Xanthine oxidase injurious response in acute joint injury [Text] / T. Stabler, R. D. Zura, M.-F. Hsueh, V. B. Kraus // Clinica Chimica Acta. – 2015. – Vol. 451. – P. 170–174. doi: 10.1016/j.cca.2015.09.025
21. Hanachi, N. Comparison of xanthine oxidase levels in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other joint inflammations [Text] / N. Hanachi et. al. // Saudi medical journal. – 2009. – Vol. 30, Issue 11. – P. 1422–1425.
22. Na, J.-Y. Rutin protects rat articular chondrocytes against oxidative stress induced by hydrogen peroxide through SIRT1 activation [Text] / J.-Y. Na, K. Song, S. Kim, J. Kwon // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2016. – Vol. 473, Issue 4. – P. 1301–1308. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.04.064
23. Rojkind, M. Role of hydrogen peroxide and oxidative stress in healing responses [Text] / M. Rojkind, J.-A. Dominguez-Rosales, N. Nieto, P. Greenwel // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2002. – Vol. 59, Issue 11. – P. 1872–1891. doi: 10.1007/pl00012511
24. Henrotin, Y. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage [Text] / Y. Henrotin, P. Bruckner, J.-P. Pujol // Osteoarthritis and Cartilage. – 2003. – Vol. 11, Issue 10. – P. 747–755. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00150-x
25. Berlett, B. S. Protein Oxidation in Aging, Disease, and Oxidative Stress [Text] / B. S. Berlett, E. R. Stadtman // Journal of Biological Chemistry. – 1997. – Vol. 272, Issue 33. – P. 20313–20316. doi: 10.1074/jbc.272.33.20313
26. Del Rio, D. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress [Text] / D. Del Rio, A. J. Stewart, N. Pellegrini // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2005. – Vol. 15, Issue 4. – P. 316–328. doi: 10.1016/j.numecd.2005.05.003
27. Dalle-Donne, I. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress [Text] / I. Dalle-Donne, R. Rossi, D. Giustarini, A. Milzani, R. Colombo // Clinica Chimica Acta. – 2003. – Vol. 329, Issue 1-2. – P. 23–38. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00003-2
28. Tiku, M. L. Evidence Linking Chondrocyte Lipid Peroxidation to Cartilage Matrix Protein Degradation [Text] / M. L. Tiku, R. Shah, G. T. Allison // Journal of Biological Chemistry. – 2000. – Vol. 275, Issue 26. – P. 20069–20076. doi: 10.1074/jbc.m907604199
29. Henrotin, Y. Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? [Text] / Y. Henrotin, B. Kurz, T. Aigner // Osteoarthritis and Cartilage. – 2005. – Vol. 13, Issue 8. – P. 643–654. doi: 10.1016/j.joca.2005.04.002
30. Tiku, M. Malondialdehyde oxidation of cartilage collagen by chondrocytes [Text] / M. Tiku, G. Allison, K. Naik, S. Karry // Osteoarthritis and Cartilage. – 2003. – Vol. 11, Issue 3. – P. 159–166. doi: 10.1016/s1063-4584(02)00348-5
31. Бадюкин, В. В. Препараты хондроитина сульфата в терапии остеоартроза [Текст] / В. В. Бадюкин // РМЖ «Ревматология». – 2009. – № 21. – С. 1461.
32. Аникин, С. Г. Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза [Текст] / С. Г. Аникин, Л. И. Алексеева // Современная ревматология. – 2012. – № 3. – С. 78. doi: 10.14412/1996-7012-2012-753

Дата надходження рукопису 15.05.2017

Тіхова Єлизавета Володимирівна, аспірант, кафедра біохімії, ННЦ «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, Україна, 01601, E-mail: chernishevskaja.alisa@yandex.ru

Дворщенко Катерина Олександрівна, доктор біологічних наук, Завідувач науково-дослідної лабораторії, Лабораторія «Біохімії», ННЦ «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: k21037@gmail.com

Короткий Олександр Григорович, кандидат біологічних наук, доцент, кафедра біохімії, ННЦ «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: korotky@ukr.net

Верещака Володимир Валентинович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, кафедра НДЛ "Фізико-хімічної біології", ННЦ «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, Україна, 01601