

ВПЛИВ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ НА ПОКАЗНИКИ СИНОВІАЛЬНОЇ РІДИНИ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ В КРОЛІВ

І. М. ГОРКАВА, аспірантка, <https://orcid.org/0000-0001-7305-2547>

E-mail: vet.dr.irynanickolaevna@gmail.com

М. О. МАЛЮК, доктор ветеринарних наук, професор, завідувач кафедри,

<https://orcid.org/0000-0003-3019-6035>

E-mail: nikolai_malyuk@ukr.net

Національний університет біоресурсів і природокористування України

[https://doi.org/10.31548/dopovidi5\(105\).2023.018](https://doi.org/10.31548/dopovidi5(105).2023.018)

Анотація. Ветеринарні фахівці активно вивчають проблему остеоартрозів у тварин (коні, собаки, коти, кролі) і методів її подолання. На даний період існують класичні схеми лікування, які дають позитивні результати, а також активно впроваджується у ветеринарну практику – використання плазми, збагаченої тромбоцитами (PRP).

У зв'язку з цим дослідження викладені в цій статті були спрямовані на застосування ефективності та оцінки змін у тварин з експериментальним остеоартрозом колінного суглобу нестероїдних протизапальних препаратів у поєднанні з хондроїтином і глюкозаміном (класична схема лікування) та плазми збагаченої тромбоцитами.

Матеріалом дослідження була синовіальна рідина отримана від тварин з експериментально сформованим остеоартрозом колінного суглобу на 7, 14, 21 та 28 доби після початку лікування з використанням двох різних методів.

У тварин дослідної групи (класична схема лікування) на 7 му добу відмічали зменшення кількості нейтрофілів на 31 %, еозинофілів на 12,5 %, кількість лімфоцитів збільшилась на 31,3 %, а макрофагів зменшилась 7 %. Показник кількості лімфоцитів збільшився на 7,3 %, в порівнянні з вихідним станом. На 14 ту добу кількість нейтрофілів знизилась на 61,5 %, еозинофілів на 45 %, макрофагів на 37,9 %, а кількість лімфоцитів збільшились на 4,5 % у порівнянні із 7 добою. На 21 добу кількість нейтрофілів зменшилась на 46,7 %, еозинофілів на 39,4 %, макрофагів на 51 %, показник кількості лімфоцитів збільшився на 10,9 % відносно 14 доби. На 28 му добу відмічали у зразках синовіальної рідини поодинокі нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги, що відповідає фізіологічній нормі складу синовіальної рідини. Водночас показник кількості лімфоцитів збільшилось на 14,9 %, порівняно з показниками 21 доби, але залишається в межах референтних значень.

У тварин, яким використовували плазму, збагачену тромбоцитами на 7 добу відмічали зменшення кількості нейтрофілів на 54,7 %, еозинофілів на 33,7 %, макрофагів на 34 % відносно вихідного стану, а показник кількості лімфоцитів збільшилось на 34 % порівняно з вихідним станом. На 14 добу експерименту кількість нейтрофілів зменшилась на 60,5 %, еозинофілів на 37 %, а макрофагів на 34 %.

Горкава І. М., Малюк М. О.

макрофагів на 44,6 %, а кількість лімфоцитів збільшилась на 10,5 % відносно 7 доби, але знаходились в межах допустимих референтних значень. На 21 добу у тварин цієї групи в зразках синовіальної рідини відмічено поодинокі нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги. Слід відмітити, що показник кількості лімфоцитів збільшився на 9,8 % у порівнянні з показниками 14 доби, що відповідає фізіологічній нормі складу синовіальної рідини. На 28 добу експерименту у синовіальній рідині відмічено поодинокі нейтрофіли і еозинофіли. При цьому кількість лімфоцитів збільшилась на 19,5 %, щодо 21 доби, що відповідає фізіологічній нормі складу синовіальної рідини.

Науковий матеріал експериментальних досліджень становить практичну цінність для застосування плазми збагаченої тромбоцитами за лікування тварин із остеоартрозом.

Ключові слова: синовіоцити, нестероїдні протизапальні засоби, хондроїтин, глюкозамін, апарат руху

Актуальність. За остеоартрозу поряд з деструктивними явищами набувають розвитку остеоіндукційні процеси, в яких беруть участь клітини лейкоцитарного ряду (лімфоцити, нейтрофіли, еозинофіли, базофіли та макрофаги) і клітини, що розташовані біля краю материнської кістки. Вони починають продукувати простагландини та низку інших біологічно-активних речовин. За травматичного ушкодження судин із гранул тромбоцитів виділяються цитокіни та фактори росту, які індукують додаткову міграцію клітин лейкоцитарною ряду в місце травми не лише з судинного русла, а й, у першу чергу, з місцевих джерел [1, 2].

Класична схема лікування остеоартрозу (ОА) застосовується досить широко тривалими курсами і має, як позитивні результати, так і безліч побічних реакцій, зокрема патології нирок, печінки, травного каналу (запалення, кровотечі, виразки). Ветеринарні фахівці

намагаються постійно контролювати таких пацієнтів і корегувати лікування.

Терапію плазмою, збагаченою тромбоцитами можна вважати новітнім напрямком лікування та корекції багатьох патологій, серед яких виділяють і остеоартроз колінного суглобу. Слід відмітити, що терапія аутологічними тромбоцитами знижує ризик виникнення багатьох ускладнень.

Початок використання PRP-матеріалів припав на 1970-ті роки і до 1980 інтерес до цих речовин суттєво зріс. Плазму, збагачену тромбоцитами попередньо використовували лише для лікування тяжких тромбоцитопеній різного генезу. І тільки згодом стали використовувати для ізоляції (закриття) ран у вигляді клеїв фібрину, тобто тромбоцитарному концентрату надавали гелеподібної форми внаслідок додавання хлориду кальцію та тромбіну, що зумовлювало

Горкава І. М., Малюк М. О.

полімеризацію фібрину [3]. В умовах сьогодення PRP – це компонент крові, який отримують із нативної крові шляхом центрифугування та відділення від еритроцитарної маси, результатом є плазма, збагачена тромбоцитами [2].

Коло нозологічних форм, за яких пропонується використання плазми, збагаченої тромбоцитами у гуманній медицині досить широке. Аутологічна плазма, збагачена тромбоцитами стимулює синтез колагену, індукцію росту судин, зменшує біль, прискорює регенерацію, знижує ризик післяопераційних інфекційно-запальних ускладнень, що зумовило їх використання у лікуванні ран м'яких тканин та індукції репаративного остеогенезу за кісткових дефектів, і різних форм суглобової патології. В цілому відбуваються накопичення клінічного матеріалу щодо застосування плазми, збагаченої тромбоцитами у різних напрямках гуманної медицини, таких як ортопедія, оториноларингологія, гінекологія, косметична та естетична хірургія, офтальмологія, загальна хірургія і стоматологія, а також плазми, збагаченої тромбоцитами активно використовують у ветеринарній практиці. Плазма, збагачена тромбоцитами, володіє потужними остеοіндуктивними властивостями, у зв'язку з чим її поєднують із різними остеοкондуктивними матеріалами,

використовуючи у травматології [2, 4].

Вступ. Остеοартроз колінного суглоба (ОА) – це захворювання, що характеризується дегенеративними змінами суглобового хряща, синовієм, що супроводжується сильним болем і набряком [5,6]. За ОА синовіальний об'єм збільшується, оскільки синовіальна оболонка запалюється і виділяє синовіальну рідину (англ. SF - synovial fluid) та її компоненти, такі як фактор некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіни (IL). Зменшення ступеня синовіту є важливою метою терапії за ОА [7].

Відомо, що хрящова тканина побудована із хондроцитів, протеогліканів і глікозаміногліканів; вона здатна до ремоделювання, самооновлення (проліферація та диференціація хондроцитів, синтез протеогліканів, колагену тощо) та катаболізму хряща з участю металопротеїнази (стромелізину, колагенази тощо). Баланс цих процесів забезпечує її нормальне функціонування. При остеοпорозі руйнівна дія агресивних ферментів домінує над процесами оновлення, і матрикс хряща поступово втрачає чітку волокнисту структуру. У місцях найбільш вираженої деструкції виникає запалення з розвитком реактивного синовіту, що призводить до появи клінічних симптомів захворювання [6].

Використання плазми, збагаченої тромбоцитами (англ. PRP –

Горкава І. М., Малюк М. О.

platelet-rich plasma) для відновлення хрящової тканини в ортопедичній хірургії, а також в області голови та шиї використовується досить активно в гуманній медицині. З'являється багато наукових повідомлень у закордонних і українських джерелах про позитивне використання аутологічної PRP під час регенерації хрящової тканини у дрібних домашніх тварин. Хрящова тканина має обмежену регенеративну здатність, головним чином через її безсудинну природу. Як наслідок, лікування дефектів хряща завжди було складним питанням для лікарів [8].

Синовіальна рідина – жовта прозора рідина, яку продукує синовіальна оболонка. Основною функцією синовіальної рідини є зволоження суглобових поверхонь кісток для зменшення тертя при рухах. В утворенні суглобової рідини велику роль відіграють лімфатичні і кровоносні судини синовіальної оболонки [9]. Через їх тонкі напівпроникні стінки відбувається ультрафільтрація лімфи та крові, їх компоненти частково проникають в суглоб із плазми через „гемато-синовіальний бар'єр”. З відфільтрованої рідини в подальшому і формується синовіальна. Цим можна пояснити подібність останньої зі складом плазми крові [10].

Синовіальна рідина з неураженого суглоба – це ультрафільтрат плазми,

модифікований секрецією гіалуронової кислоти, глікопротеїнів та інших макромолекул. Глюкоза та електроліти також можуть міститися в синовіальній рідині в концентраціях, еквівалентних концентраціям у плазмі. Однак протеїни з плазми включені в цей синовіальний діалізат можуть бути лише в незначній кількості. Синовіальна рідина виконує 2 основні функції: по-перше, це джерело живлення та видалення метаболітів із суглобових хондроцитів; по-друге, суглобова рідина змащує протилежні поверхні суглобового хряща, обмежуючи тертя та зношування під час контакту. Хоча гіалуронова кислота має деякі змащувальні властивості, глікопротеїни є основним джерелом зменшення тертя під час руху суглобів [11].

У нормі синовіальна рідина тонким шаром покриває суглобову порожнину. Її компоненти частково проникають в суглоб із плазми через „гемато-синовіальний бар'єр”, а деякі (гіалуронова кислота і любрицин) синтезуються синовіоцитами. Клітини, що містяться в синовіальній рідині – це в основному моноцити та лімфоцити, та меншою мірою гранулоцити які проникають туди з кровотоку, а також поодинокі синовіоцити [10].

При патологічних процесах кількість синовіальної рідини збільшується, також змінюються її фізико-хімічні властивості та

Горкава І. М., Малюк М. О.

клітинний склад, може відбуватись кристалізація деяких сполук та інфікування [10].

Є багато причин підвищення кількості синовіальної рідини та зміни її фізико-хімічних властивостей, вмісту окремих компонентів та клітин у суглобі, але найбільш часто це є запалення суглоба – артрит [10].

Лікування цієї патології у тварин досить складне і довготривале. Класична схема лікування складається з медикаментозної частини, дієти та альтернативних методів (тейпування, гідротерапевтичні ванни, водні доріжки, акупунктура, електрогідротерапія тощо) [12, 13]. Найбільш часто використовують за ОА такі препарати: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), габапентин (як заспокійливий з протибольовим ефектом), антибіотики при септичному перебігу [14, 15]. За ОА особливу увагу звертають на раціон. Калорійність кормів має важливе значення для контролю ваги тварини. Також додають кормові добавки у вигляді хондроїтину, глюкозаміну та вітамінні комплекси з омега 3 і омега 6 жирними кислотами [16].

Неефективність терапевтичних класичних методів лікування ОА призвела до зосередження уваги наукової спільноти на потенціалі збагаченої, тромбоцитами плазми, як нової стратегії відновлення хряща. У

цьому дослідженні була використана аутогенна плазма, збагачена тромбоцитами (PRP) на експериментальній тваринній моделі ОА шляхом прямої внутрішньосуглобової ін'єкції. При цьому науковці відмічали активацію хондрогенезу, зменшення проявів запального процесу [17, 18].

PRP-технології включають застосування тромбоцитів, що містяться у певному об'ємі плазми крові. Це кров'яні пластинки, діаметром 2–4 мкм. У кровоносному руслі вони циркулюють близько 9 – 11 діб, здатні до миттєвої адгезії, агрегації та секреції вмісту своїх гранул, першими накопичуються у великій кількості в ділянках пошкоджених стінок судини і оточуючих тканин. Тромбоцити містять практично всі можливі джерела активних форм кисню, такі як ксантиноксидаза, цитоплазматична НАД(Ф), мітохондрії і ферменти, що каталізують перетворення арахідонової кислоти. Активні форми кисню виконують безліч функцій в організмі: участь у реакціях окисного фосфорилування, біосинтезу простагландинів і нуклеїнових кислот, у процесах мітозу та розпаду фагоцитованих клітин бактерій (Griffin X., 2009; Manafi A., 2012; Шевченко С., 2023) [2, 19, 20]

У тромбоцитах є гранули, які виконують функцію основних резервуарів різноманітних біологічно активних речовин. Перші з них

Горкава І. М., Малюк М. О.

представлені органелами, зв'язаними із лізосомами, та містять кальцій, магній, серотонін, гістамін, а також пурини – аденозиндифосфорна кислота (аденозиндифосфат – АДФ) і аденозинтрифосфорна кислота (аденозинтрифосфат – АТФ), тоді як α -гранули містять фактори росту в неактивній формі [2, 4, 17].

Активация тромбоцитів відбувається низкою стимуляторів (тромбін, хлорид кальцію, колаген тощо) внаслідок контакту зі специфічними рецепторами, розташованими на їх поверхні, або ж унаслідок взаємодії з колагеном, фактором Віллебранда та іншими адгезивними білками. При цьому підвищується внутрішньоклітинна концентрація іонів кальцію, внаслідок чого білки клітинної мембрани тромбоцитів опосередковують адгезію і агрегацію. Загалом, завдяки складній і багаторівневій організації, тромбоцити здійснюють і контролюють адгезію, агрегацію і первинний судинно-тромбоцитарний гемостаз, ангіотрофічну та репаративну функції, що стало підставою до використання їх концентратів чи комбінації із фібрином і лейкоцитами за різноманітної патології. Відомо, що тромбоцитам належить суттєва роль у репаративному остеогенезі завдяки дії їх паракринних біомолекул – факторів росту та цитокінів, які виконують певну роль у процесах відновлення пошкоджених структур:

запаленні, синтезі колагену та ініціації ангіогенезу. Фактори росту, що зосереджені в α -гранулах тромбоцитів, здатні індукувати регенерацію тканин шляхом інфільтрації, росту, диференціювання, міграції та апоптозу клітин [2].

Серед них вирішальна роль у регенерації різновидів сполучної тканини належить PDGF і TGF- β . PDGF (platelet-derived growth factor) — тромбоцитарний фактор росту, який секретується, головним чином, тромбоцитами, але також і моноцитами, макрофагами та ендотеліоцитами. Для його транспортування необхідний $\alpha 2$ -макроглобулін. Мітогенний ефект цього фактору поширюється на пул клітин кісткової тканини та на фібробласти пухкої сполучної тканини. Також він здатний посилювати синтез колагену 1-го типу – основного органічного компоненту кісткової тканини, стимулює її резорбцію внаслідок збільшення кількості остеокластів. Трансформуючий фактор росту (TGF- β – transforming growth factor-beta) – секретується остеобластами та остеокластами, займає одне з ключових місць у метаболізмі кісткової тканини, індукуючи проліферацію остеогенних клітин та основної речовини кісткової тканини. Також у гранулах тромбоцитів містяться такі речовини, як VEGF (vascular endothelial growth factor) –

Горкава І. М., Малюк М. О.

судинний ендотеліальний фактор росту, який надзвичайно важливий для ендохондральної осифікації, оскільки забезпечує процес васкуляризації кісткового мозоля. Він зберігає активність впродовж усього періоду зростання і ремоделювання кісткової тканини. Поряд з цим IGF I і II (insulin-like growth factor) – інсуліноподібні фактори росту, що стимулюють синтез колагену, забезпечують активацію і проліферацію остеобластів та беруть участь в утворенні хрящової тканини. Водночас, фактор росту фібробластів (fibroblast growth factor – FGF) одним із перших розпочинає діяти за консолідації переломів, беручи участь у хондрогенезі, тобто у формуванні первинного кісткового мозоля [2, 17, 18].

Активация тромбоцитів PRP призводить до вивільнення різних факторів росту, включаючи тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту (TGF), тромбоцитарний фактор ангіогенезу (PDGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF), інсулін, подібний фактор росту (IGF)-I, тромбоцитарний фактор (PF-4) і епідермальний фактор росту (EGF) [19, 20].

Мета дослідження: вивчити вплив різних методів лікування на зміни синовіальної рідини у кролів за експериментального остеоартрозу колінного суглоба.

Матеріали і методи.

Дослідження проводили на кролях-самцях (18 голів) породи Англійський плямистий «Метелик» віком 4 місяці, вагою від 2,5 до 2,8 кг, клінічно здорові. Вони були розділені на три групи: контрольна група – 6 тварин; перша дослідна група – 6 тварин; друга дослідна група – 6 тварин. Всім групам тварин – моделювали експериментальний ОА шляхом внутрішньосуглобового введення 4 % розчину ретинолу ацетату і коєвої кислоти (препарат Yellow peel, Medicare, Німеччина) в дозі 0,7 мл. Внутрішньосуглобове введення проводили за допомогою голки 23 G (0,6 * 32 мм) з інтервалом 7 діб дворазово [21]. Під час моделювання експериментального остеоартрозу проводили загальне спостереження за тваринами, а також пункцію порожнини колінного суглобу [3, 4]. Після моделювання експериментального остеоартрозу контрольній групі тварин – внутрішньосуглобове вводили ізотонічний 0,9 % розчин NaCl в дозі 0,7 мл.; першій дослідній групі тварин – проводили лікування за класичною схемою; другій дослідній групі тварин – проводили лікування шляхом внутрішньосуглобового введення збагаченої, тромбоцитами плазми (PRP) в дозі 0,7 мл. 1 раз на тиждень, трикратно.

Макроскопічні, мікроскопічні та цитологічні дослідження проводили на базі лабораторії ННЛ «Банк крові

Горкава І. М., Малюк М. О.

тварин» кафедри хірургії і патофізіології ім. акад. І. О. Поваженка факультету ветеринарної медицини Національного університету біоресурсів і природокористування України.

Тварини дослідних груп забезпечені збалансованим харчуванням і щоденним вигулом за межами клітки.

Отже, першій дослідній групі тварин проходили лікування відповідно до класичної схеми. Тваринам було призначено нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), а саме карпрофен (препарат Рікарфа, KRKA d.d.) у дозі 4 мг/кг ваги тварини 1 раз у 24 години перорально, 7 діб [6, 7, 14, 16]. Додатково тварини отримували збалансоване харчування з додаванням в раціон комплексу з хондроїтином та глюкозаміном у дозі 1 таблетка 1 раз у 24 години впродовж 30 діб (Chondro for cats, Canvit).

Другій дослідній групі тварин проводили терапію плазмою, збагаченою тромбоцитами [3, 4, 23]. У тварин під загальним наркозом відповідно до безпечних анестезіологічних протоколів „STANDARD OPERATING PROCEDURE #114 RABBIT ANESTHESIA„ [22] проводили забір 10 мл крові із яремної вени у пробірку із антикоагулянтом (цитрат натрію), щоб запобігти активації тромбоцитів перед його використанням [23]. Кров

відбирали для отримання плазми збагаченої тромбоцитами.

Методика отримання плазми збагаченої тромбоцитами (PRP). Периферичну кров у кроля відбирали із яремної вени за допомогою голки-метелика у шприц із цитратом натрію. Відібрану кров переносили у стерильні пробірки. Для отримання PRP використовували двоступеневий метод центрифугування крові. При цьому перше центрифугування здійснювали при 1500 об/хв впродовж 7 хв. Шар багатий тромбоцитами плазми та лейкоцити відбирали. Суспензію знову центрифугували при 4000 об/хв впродовж 10 хв. Супернатант видаляли, залишаючи на дні пробірки 1 мл плазми, збагаченої тромбоцитами. [3,4, 23].

Плазму збагачену тромбоцитами відразу відбирали у шприц та за допомогою внутрішньосуглобової ін'єкції вводили дослідним тваринам в колінний суглоб. Процедуру проводили під загальним наркозом зі знеболенням відповідно до безпечних анестезіологічних протоколів „STANDARD OPERATING PROCEDURE #114 RABBIT ANESTHESIA„ [22].

Пункцію суглобу проводили дотримуючись правил асептики та антисептики під загальним наркозом відповідно до безпечних анестезіологічних протоколів „STANDARD OPERATING PROCEDURE #114 RABBIT ANESTHESIA,, [22] та принципів

проведення анестезії відповідно до настанов „Principles of rabbit anaesthesia for veterinary nurses,, [24] (Рис.1). А саме використовували для седації препарат „Дексметомедин,, в дозуванні 0.05-0.2 mg/kg та для індукції використовували „Пропофол 1 %,, в дозуванні 1-2 mg/kg .

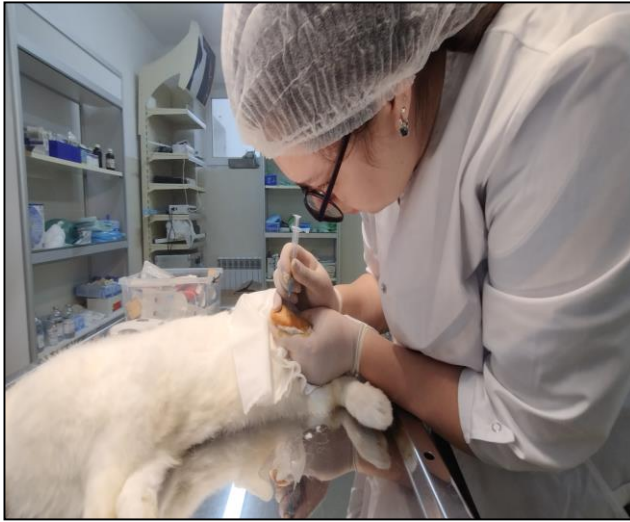


Рис 1. Пункція суглобу в кроля.

Пункцію суглоба проводили таким чином. У більшості випадків артроцентез виконується в положенні пацієнта лежачи на боці, а зразок береться з самого верху. Пальпація суглоба під час ручного згинання та розгинання допомагає визначити простір, у який потрібно увійти. При медіальному доступі позаду надколінника голку (22 G) вводили нижче широкого медіального м'язу (*m. vastus medialis*), між медіальним надвиростком стегнової кістки та центром надколінника, скеровуючи її краніально – кінець голки знаходиться у наднаколінковому заглибленні (*bursa suprapatellaiis*) із

мінімальним ризиком пошкодження хряща надколінника і хряща стегнової кістки. При латеральному доступі немає необхідності обходження м'яза. При цьому, голку (22 G) вводили латерально на межі середньої та верхньої 1/3 частини надколінника, на половині відстані між надколінником та надвиростком стегнової кістки. Поршень шприца слід відпустити перед тим, як голку витягнути зі суглобової щілини [10].

Із суглобової порожнини аспірували синовіальну рідину, після чого накладали стерильну компресійну пов'язку [10].

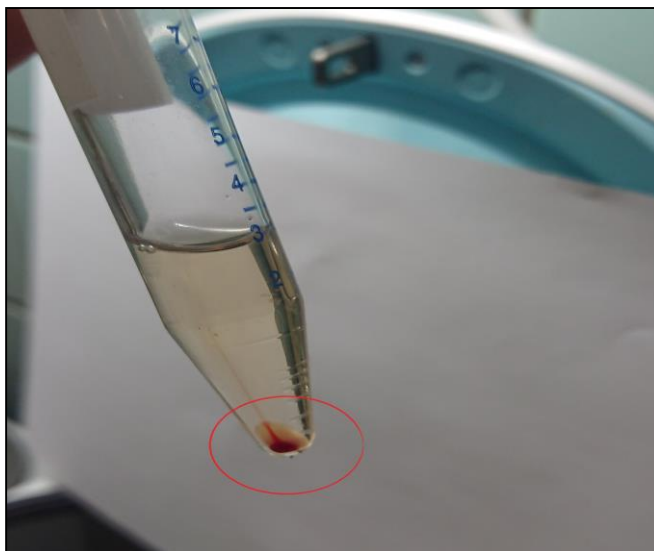


Рисунок 1. Осаджені тромбоцити

Після відбору синовіальної рідини проводили цитологічні дослідження (визначали кількість нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів, макрофагів, синовіальних клітин, наявність бактерій). Виготовлені мазки фарбували за цитологічним методом фарбування Романовським-Гімзою (Сімко) [10, 27] для вивчення методом оптичної мікроскопії. Візуальну оцінку стану синовіальної рідини і її в'язкості робили під час пункції.

Мікроскопічні дослідження клітин (після фарбування за методикою Романовського-Гімзе) та їх фотографування проводили за допомогою мікроскопу – Sigeta Biogenic LED (Китай) із вмонтованою камерою для мікроскопа Sigeta MDC-560 CCD (Китай).

Статистичну обробку одержаних цифрових даних проводили за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Excel. Статистично достовірним результатом вважали

різницю між величинами, при якій коефіцієнт (P) був не більше 0,05, що є загальноприйнятим у біологічних дослідженнях.

Результати та їх обговорення.

Проведення дослідження синовіальної рідини має не лише важливу діагностичну мету, а й дозволяє проводити моніторинг якості проведеного лікування патологічного процесу.

У тварин контрольної групи (табл. 1) на 7 добу відмічали кульгавість та знижену активність. Колір синовіальної рідини рожевий, мутний. Кількість нейтрофілів зменшилось на 2,17 %, еозинофілів зменшилось на 11,1 % та макрофагів зменшилось на 5,8 % відносно вихідного стану. Слід відмітити, що досліджувані показники залишаються вище допустимих референтних значень. Показник кількості лімфоцитів збільшився на 4,5 %, порівняно з вихідним станом, але залишається нижче референтних

Горкава І. М., Малюк М. О.

значень. Також в цитологічних зразках відмічали клітини Тутона – багатоядерні пінисті клітини

гістіоцитарного походження, що вказує на дегенеративні зміни в суглобі тварин.

1. Зміни синовіальної рідини у кролів контрольної групи за експериментального остеоартрозу, ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Вихідний стан	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Колір	Рожевий	Рожевий	Рожевий	Солом'яний	Солом'яний
Вязкість	++	++	++	++	++
Прозорість	мутна	мутна	мутна	мутна	мутна
Нейтрофіли, %	46 $\pm$ 0,9	45,7 $\pm$ 0,9	43,6 $\pm$ 0,9*	42,8 $\pm$ 1,2	41,7 $\pm$ 0,8****
Еозинофіли, %	8 $\pm$ 0,6	7,2 $\pm$ 0,8	6,4 $\pm$ 0,7	6,3 $\pm$ 0,7	5,4 $\pm$ 0,5
Лімфоцити, %	22 $\pm$ 0,7	23 $\pm$ 0,7	27,3 $\pm$ 1,0	29,3 $\pm$ 0,7**	33,2 $\pm$ 0,8
Макрофаги, %	17 $\pm$ 0,6	16 $\pm$ 0,3	15 $\pm$ 0,3**	14,3 $\pm$ 0,3	13,3 $\pm$ 0,4
Синовіальні клітини, / 100 лейкоцитів	7 $\pm$ 0,5	8,1 $\pm$ 0,7	7,7 $\pm$ 0,7	7,3 $\pm$ 0,5	6,4 $\pm$ 0,5
Наявність бактерій	негативно	негативно	негативно	негативно	негативно

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$ порівняно з вихідним станом

На 14 добу відмічали кульгавість та знижену активність тварин. Колір синовіальної рідини рожевий, мутний. Кількість нейтрофілів зменшилась на 4,8 %, еозинофілів зменшилось на 11,1 % та макрофагів зменшилось на 6,2 % відносно показників сьомої доби, але все ще вище допустимих референтних значень. Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 18,7 %, порівняно з показниками сьомої доби, але залишається нижче референтних значень. У цитологічних зразках виявляли клітини Тутона, що вказує на дегенеративні зміни в суглобі дослідних тварин за експериментального остеоартрозу.

На 21 добу відмічали кульгавість та знижену активність. Колір

синовіальної рідини солом'яний, мутний. Кількість нейтрофілів зменшилась на 1,8 %, еозинофілів зменшилась на 1,5 % та макрофагів зменшилась на 4,6 % порівняно з показниками 14 доби, але були все ще вище допустимих референтних значень. Кількості лімфоцитів збільшилось на 7,3 %, порівняно з показниками 14 доби, але залишається нижче референтних значень. Отже, цитологічні показники синовіальної рідини колінного суглобу в кролів контрольної групи вказують на хронічний запальний процес.

На 28 му добу відмічали кульгавість та знижену активність. Колір синовіальної рідини солом'яний, мутний. Кількість

Горкава І. М., Малюк М. О.

нейтрофілів зменшилась на 2,5 %, еозинофілів зменшились на 14 %, макрофагів зменшились на 6,9 % відносно показників 21 доби. Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 13,3 %, порівняно з показниками 21 доби. Данні зміни вказують на перехід запального процесу в хронічну стадію із подальшим руйнуванням хрящової тканини. Наші дослідження відповідають дослідженням Parra-Cosa A et al. [14].

У тварин першої дослідної групи (табл. 2) на 7 добу відмічали зменшення кульгавості, у деяких особин виникли розлади травного каналу у вигляді діареї, тому в корм додавали дубильні речовини у вигляді

кори дуба і збільшили об'єм сіна в раціоні. Колір синовіальної рідини солом'яний, дещо мутний. Кількість нейтрофілів зменшилась на 31 %, еозинофілів зменшилась на 12,5 %, лімфоцитів збільшилась на 31,3 % та макрофагів зменшилась 7 % в порівнянні з вихідним станом. Слід відмітити, що дані показники знаходились в межах допустимих референтних значень. Що вказує на зменшення інтенсивності запального процесу через використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 7,3 %, порівняно з показниками вихідного стану, але також нижче референтних значень.

2. Зміни синовіальної рідини у кролів першої дослідної групи за експериментального остеоартрозу, ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Вихідний стан	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Колір	Рожевий	Рожевий	Солом'яний	Солом'яний	Безбарвний
Вязкість	++	++	++	+++	+++
Прозорість	мутна	мутна	прозора	прозора	прозора
Нейтрофіли, %	$46 \pm 0,9$	$31,7 \pm 1,8^{***}$	$12,2 \pm 0,5^{***}$	$6,5 \pm 0,5^{***}$	поодинокі
Еозинофіли, %	$8 \pm 0,6$	$7 \pm 0,6^*$	$3,8 \pm 0,3^{***}$	$2,3 \pm 0,2^{***}$	поодинокі
Лімфоцити, %	$22 \pm 0,7$	$28,9 \pm 0,9^*$	$30,2 \pm 1,0^{**}$	$33,5 \pm 1,1^{***}$	$38,5 \pm 1,2^{***}$
Макрофаги, %	$17 \pm 0,6$	$15,8 \pm 0,4^{***}$	$9,8 \pm 0,6^{***}$	$4,8 \pm 0,3^{***}$	поодинокі
Синовіальні клітини, / 100 лейкоцитів	$7 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,2^{***}$	$5 \pm 0,2^{***}$
Наявність бактерій	негативно	негативно	негативно	негативно	негативно

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ порівняно з вихідним станом

На 14 добу відмічали незначну кульгавість, діареї після корекції раціону не відмічали. Колір синовіальної рідини солом'яний, прозорий. Кількість нейтрофілів

знизилась на 61,5 %, еозинофілів знизилась на 45 %, макрофагів знизилась на 37,9 % в порівнянні із 7 добою. Показник кількості лімфоцитів збільшились на 4,5 %,

Горкава І. М., Малюк М. О.

порівняно з показниками 7 доби, але залишається нижче референтних значень.

На 21 добу відмічали відсутність кульгавості. Колір синовіальної рідини солом'яний, прозорий. Кількість нейтрофілів зменшилась на 46,7 %, еозинофілів зменшилась на 39,4 %, макрофагів зменшилось на 51 % щодо 14 доби, але знаходився в межах референтних значень. Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 10,9 %, порівняно з показниками 14 доби, але залишався нижче референтних значень. Зміни цитологічного складу синовіальної рідини свідчать про зменшення інтенсивності запального процесу в середині суглобу дослідних тварин та вказують на призупинення руйнування хрящової поверхні суглоба.

На 28 добу відмічали відсутність кульгавості, діареї після корекції раціону не відмічали. Колір синовіальної рідини безбарвний, прозорий і в'язкий. У зразках синовіальної рідини відмічено поодинокі нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги, що відповідає фізіологічній нормі складу синовіальної рідини. Водночас показник кількості лімфоцитів збільшилось на 14,9 %, порівняно з показниками 21 доби, але залишається в межах референтних значень. Данні зміни вказують на перехід запального процесу у стан ремісії. Наші дослідження та

результати відповідають дослідженням результатам ряду авторів Parra-Coca A, 2021, Stephanie Howe, 2022 [14, 15]. Схожість наших досліджень полягає в отриманні позитивних результатів при використанні нестероїдних протизапальних препаратів в поєднанні з харчовою добавкою, яка містить хондроїтин і глюкозамін, але дана методика потребує періодичного використання курсом в 3-6 місяців залежно від факторів впливу на суглоб. Відмінність наших досліджень у виборі діючої речовини нестероїдного протизапального препарату. У нашому дослідженні ми обрали не препарат мелоксикаму, а препарат на основі діючої речовини карпрофен. Такий вибір був пов'язаний з поширеністю використання карпрофену серед ортопедичних пацієнтів.

У тварин другої дослідної групи (табл. 3) на 7 добу відмічали суттєве зменшення кульгавості, водночас спостерігали незначний дискомфорт в ділянці де був прокол від внутрішньосуглобового введення плазми, збагаченої тромбоцитами. Колір синовіальної рідини солом'яний, мутний. Кількість нейтрофілів зменшилась на 54,7 %, еозинофілів зменшилась на 33,7 %, макрофагів зменшилась на 34 % порівняно з вихідним станом. Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 34 %, порівняно з вихідними показниками. Данні

Горкава І. М., Малюк М. О.

показники свідчать про те, що знижується, патологічний процес інтенсивність запального процесу сповільнюється.

3. Зміни синовіальної рідини у кролів другої дослідної групи за експериментального остеоартрозу, ($M \pm m$, $n=6$)

	Вихідний стан	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Колір	Рожевий	Рожевий	Солом'яний	Безбарвний	Безбарвний
Вязкість	++	++	++	+++	+++
Прозорість	мутна	мутна	мутна	прозора	прозора
Нейтрофіли, %	$46 \pm 0,9^{***}$	$20,8 \pm 1,9^{***}$	$8,2 \pm 0,5^{***}$	поодинокі	поодинокі
Еозинофіли, %	$8 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,4^{***}$	$3,3 \pm 0,4^{***}$	поодинокі	поодинокі
Лімфоцити, %	$22 \pm 0,7$	$29,5 \pm 0,9^*$	$32,6 \pm 1,4^{***}$	$35,8 \pm 1,0^{***}$	$42,8 \pm 0,8^{***}$
Макрофаги, %	$17 \pm 0,6$	$11,2 \pm 0,5^{***}$	$6,2 \pm 0,4^{***}$	поодинокі	поодинокі
Синовіальні клітини, / 100 лейкоцитів	$7 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,4^*$	$5,2 \pm 0,4^{**}$
Наявність бактерій	негативно	негативно	негативно	негативно	негативно

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ порівняно з вихідним станом

На 14 ту добу експерименту кульгавість у тварин не відмічали. Колір синовіальної рідини солом'яний, прозорий. Кількість нейтрофілів зменшилась на 60,5 %, еозинофілів зменшилась на 37 %, макрофагів зменшилась на 44,6 % відносно 7 доби, але знаходився в межах допустимих референтних значень. Показник кількості лімфоцитів збільшився на 10,5 %, порівняно з показниками 7 доби. Зміни показників синовіальної рідини при цитологічному дослідженні вказують на зниження інтенсивності запального процесу в суглобі.

На 21 добу у тварин другої дослідної групи кульгавість не відмічали. Колір синовіальної рідини солом'яний, прозорий. У зразках синовіальної рідини відмічено

поодинокі нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги, що відповідає фізіологічній нормі складу синовіальної рідини. Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 9,8 %, порівняно з показниками 14 доби, але залишався в межах референтних значень. Дані зміни показників характеризують зникнення запального внутрішньосуглобового процесу та перехід в стадію ремісії.

На 28 добу експерименту колір синовіальної рідини безбарвний, прозорий і в'язкий. В зразках синовіальної рідини відмічено поодинокі нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги, що відповідає фізіологічній нормі складу синовіальної рідини. Кількість макрофагів зменшилась на 19,5 %

Горкава І. М., Малюк М. О.

порівняно з станом на 21 добу, але знаходяться в межах допустимих референтних значень. Показник кількості лімфоцитів збільшилось на 19,4 %, порівняно з показниками 21 доби. Данні зміни вказують на перехід захворювання в стадію ремісії. Результати цих досліджень узгоджуються із даними ряду авторів [8, 17]. Подібні дослідження ми відмічали у Bielecki T., (2012), Manafi A., (2012), Kalbkhani M., (2014) та Шевченко С. М., (2023) [2, 3, 8, 17], різниця в дослідженні з деякими авторами полягала лише в методиці формування патологічного процесу. Отже, подібність наших наукових досліджень із рядом вище зазначених авторів полягає в тому, що використанні плазми, збагаченої тромбоцитами за патології різновидів сполучної тканини дає більш виражений клінічний ефект, порівняно із використанням класичних схем лікування.

Отже, обидві схеми лікування дали клінічний ефект. Слід зазначити, що при медикаментозній корекції нестероїдними протизапальними препаратами у тварин відмічались побічні реакції у вигляді розладів роботи травного каналу, тому в класичну схему лікування були вимушені додати препарати для корекції цих порушень.

Схема лікування, яка полягала в використанні аутологічної плазми збагаченої тромбоцитами дала клінічний ефект та позитивні зміни в

дослідженні синовіальної рідини швидше, та не мала побічних реакцій з боку організму дослідних тварин.

Висновки

1. У контрольній групі тварин за весь період перебігу експериментального остеоартрозу зберігається кульгавість у тварин. Синовіальна рідина залишалась мутною із збереженим солом'яним відтінком.

2. Цито-морфологічні зміни синовіальної рідини в контрольній групі тварин не мали фізіологічно значимих змін. Кількість нейтрофілів на 7 добу мали тенденцію до зменшення на 2,17 % порівняно із вихідним станом, на 14 добу їх кількість знизилась на 4,8 % порівняно з 7 добою на 21 добу їх кількість знизилась на 1,8 % відносно 14 доби, на 28 добу кількість цих клітин знизилась на 2,5 % порівняно з показниками 21 доби. Кількість лімфоцитів на 28 добу від початку дослідження збільшився на 50 %. Дані зміни щодо клітин синовіальної рідини свідчать про перехід гострого запального процесу в хронічну стадію із подальшим руйнуванням хрящової тканини.

3. Тваринам, яким застосовували класичну схему лікування за експериментального остеоартрозу відмічали покращення їх фізіологічної активності та відсутність кульгавості на 21 добу. Колір синовіальної рідини до 28 доби

Горкава І. М., Малюк М. О.

став прозорий і безбарвний, що свідчить про перехід в стан ремісії.

4. У тварин дослідної групи, яким використовували класичну схему лікування за експериментального остеоартрозу, цито-морфологічні зміни синовіальної рідини вказують на поступове зменшення інтенсивності запального процесу. Так, на 28 добу від початку лікування відмічали лише поодинокі нейтрофіли, еозинофіли та макрофаги у синовіальній рідині тварин. Кількість лімфоцитів у синовіальній рідині збільшилась на 72,3 %, що відповідало межах референтних значень. Такі зміни вказують на призупинення дегенеративних змін в суглобі та перехід в стан ремісії.

5. Тваринам дослідної групи, яким вводили внутрісуглобово плазму, збагачену тромбоцитами за

експериментального остеоартрозу на 7 добу відмічали зменшення кульгавості, але відмічалась болючість за пальпації колінного суглоба. Синовіальна рідина на 21 добу була безбарвна, прозора, в'язкої консистенції, що відповідає фізіологічній нормі.

6. Цито-морфологічні показники синовіальної рідини у тварин, яким вводили плазму, збагачену тромбоцитами в дослідних зразках синовіальної рідини на 21 добу відмічено поодинокі нейтрофіли, еозинофіли та макрофаги. Рівень лімфоцитів збільшився на 90 % і це збільшення відповідає референтним значенням. Данні дослідження свідчать про покращення стану суглоба вже на 21 добу введення плазми, збагаченої тромбоцитами.

Список використаних джерел

1. Matthew C. Walsh, N. K. (2006). OSTEOIMMUNOLOGY: Interplay Between the Immune System and Bone Metabolism. *Annual Review of Immunology*, 24(1), сс. 33–63. doi:10.1146/annurev.immunol.24.021605.090646
2. Шевченко, С. М. (2023). Клініко-експериментальне обґрунтування імплантації тромбоцитарних концентратів та їх композитів із кальцій-фосфатною керамікою за переломів кісток у собак. Біла Церква, Україна: Білоцерківський національний аграрний університет.
3. Bielecki T., M. D. (2012). Platelet-Rich Plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF): Surgical Adjuvants, Preparations for In Situ Regenerative Medicine and Tools for Tissue Engineering. *Current Pharmaceutical*,

13, сс. 1121–1130. doi:10.2174/138920112800624292

4. Tendinopathies and platelet-rich plasma (PRP): from pre-clinical experiments to therapeutic use. *Journal of Stem Cells and Regenerative Medicine*, 11(1), сс. 7–17. doi:10.46582/jsrm.1101003

5. Yuyan Wang, D. W. (07 October 2020 p.). Synovial fluid lubricin increases in spontaneous canine cruciate ligament rupture. (16725). Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, NY,, USA: Scientific Reports. doi:https://doi.org/10.1038/s41598-020-73270-2

6. Денесюк В. І, , Д. (2019). Остеоартроз. у з. р. Коваленка (Ред.), Внутрішня медицина. Підручник для студентів закладів вищої медичної освіти III–IV рівня акредитації та лікарів післядипломної освіти на основі

Горкава І. М., Малюк М. О.

рекомендацій доказової медицини (Т. Розділ 6. Ревматичні хвороби, с. 960 с. + 8 с. кол. вкл.). Київ, Україна: Моріон. doi:ISBN 978-966-2066-74-6

7. Luo, Q., Qin, X., Qiu, Y., Hou, L., & Yang, N. The change of synovial fluid proteome in rabbit surgery-induced model of knee osteoarthritis. *American journal of translational research*. 2018. 10(7), 2087–2101.

8. Manafi, A., Kaviani Far, K., Moradi, M., Manafi, A., & Manafi, F. Effects of platelet-rich plasma on cartilage grafts in rabbits as an animal model. *World journal of plastic surgery*, 2012. 1(2), 91–98.

9. Паламарчук, Л. С. (2000 - 2013). «Словник української мови». (В. М. ін., Ред.) Київ: НАН України, Інститут мовознавства ім. О. О. Потебні, Інститут української мови ; 2000

10. Дослідження синовіальної рідини. (2018/19). у П. Г. ВОЙЦЕХ БОДЗОНЬ, & А. І. Яремчук-Качмарчик Адріана (Ред.), *Внутрішні хвороби. Підручник, заснований на принципах доказової медицини* (А. І. ін., Перекл., с. 1632). Краков, Польща: «ПРАКТИЧНА МЕДИЦИНА». 2018

11. Caitlyn R. Martinez, D. a. (5 Oct 2016 p.). Preanalytical Considerations for Joint Fluid Evaluation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*(47(1)), сс. 111–122. doi:10.1016/j.cvsm.2016.07.007

12. Vets4Pets. (2020). Rabbit Arthritis. Vets4Pets: <https://www.vets4pets.com/pet-health-advice/rabbit-advice/rabbit-arthritis/>

13. Sharifah Zakiah Syed Sulaiman 1, W. M. (23 Feb. 2022 p.). Synovial fluid proteome profile of surgical versus chemical induced osteoarthritis in rabbits. doi:10.7717/peerj.12897

14. Parra-Coca A, B.-M. A. (1 December 2021 p.). Pharmacokinetic Appraisal of Carprofen Delivery from Intra-Articular Nanoparticles: A Population Modeling Approach in Rabbits. (N. U. Andrea Erxleben, & U. o. Elisabetta Gavini, Ред.) *The 1st International Electronic Conference on Pharmaceutics*(78(1)), 11. doi:10.3390/IECP2020-08677

15. Stephanie Howe, D. (27 Jul. 2022 p.). Carprofen (Rimadyl®). Отримано з PetMD: <https://www.petmd.com/pet-medication/rimadyl-carprofen>

16. Anna Scotto d'Abusco, A. C. Effects of intra-articular administration of glucosamine and a peptidyl-glucosamine derivative in a rabbit model of experimental osteoarthritis: a pilot study. doi:10.1007/s00296-007-0463-x

17. Morteza Kalbkhani, S. N. Effects of Platelet Rich Plasma (PRP) in Treatment of Experimentally Induced Osteoarthritis in Rabbit's Knee Joint. (Amarpal, Ред.) *Advances in Stem Cells*. doi:10.5171/2014.994022

18. Reinhard Gruber, F. V. Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet-derived growth factor, microparticles and membranes. *Clinical Oral Implants Research*, 13, сс. 529-535. doi:10.1034/j.1600-0501.2002.130513.x

19. Manafi A, K. F. Effects of Platelet-Rich Plasma on Cartilage Grafts in Rabbits as an Animal Model. *World Journal of Plastic Surgery*, сс. 91–98. Отримано з <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345432/>

20. Griffin X.L. The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: A systematic review. (C. U. S.J. Krikler, Ред.) *International Journal of the Care of the Injured*, 40(2), сс. 158-162. doi:10.1016/j.injury.2008.06.025

21. Lapadula G, N. B. Early ultrastructural changes of articular cartilage and synovial membrane in experimental vitamin A-induced osteoarthritis. Отримано з PubMed : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8991991/>

22. Jim Gourdon, A. J. (13 January 2021 p.). STANDARD OPERATING PROCEDURE #114. Montréal (Québec), Canada: McGill University Animal Care Committee. Отримано з https://www.mcgill.ca/research/files/research/114_rabbit_anesthesia_-_jan_2021.pdf

23. Dhurat, R. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, сс. 189–197. doi:10.4103/0974-2077.150734

24. Sibbald, R. Principles of rabbit anaesthesia for veterinary nurses. *The Veterinary Nurse*: <https://www.theveterinarynurse.com/review/article/principles-of-rabbit-anaesthesia-for-veterinary-nurses>

25. Di Salvo, A., Giorgi, M., Catanzaro, A., Deli, G., & della Rocca, G. (2015). Pharmacokinetic profiles of meloxicam in turtles (*Trachemys scripta scripta*) after single oral, intracoelomic and intramuscular administrations. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39 (1), 102–105. doi: 10.1111/jvp.12254.

26. Altman, R., & Barkin, R. L. (2009). Topical Therapy for Osteoarthritis: Clinical and Pharmacologic Perspectives. *Postgraduate Medicine*, 121 (2), 139–147. doi: 10.3810/pgm.2009.03.1986.

27. Bentley SA, Marshall PN, Trobaugh FE Jr. Стандартизація процедури фарбування за Романовським: огляд. Анальний кількісний цитол. 1980 Березень-Квітень; 2 (1): 15-8. PMID: 6155098.

References

1. Matthew C. Walsh, N. K. (2006). OSTEOIMMUNOLOGY: Interplay Between the Immune System and Bone Metabolism. *Annual Review of Immunology*, 24(1), pp. 33-63.

doi:10.1146/annurev.immunol.24.021605.090646

2. Shevchenko, S. M. (2023). Clinical and experimental substantiation of implantation of platelet concentrates and their composites with calcium phosphate ceramics for bone fractures in dogs. Bila Tserkva, Ukraine: Bila Tserkva National Agrarian University.

3. Bielecki T., M. D. (2012). Platelet-Rich Plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF): Surgical Adjuvants, Preparations for In Situ Regenerative Medicine and Tools for Tissue Engineering. *Current Pharmaceutical*, 13, pp. 1121-1130. doi:10.2174/138920112800624292

4. Tendinopathies and platelet-rich plasma (PRP): From pre-clinical experiments to therapeutic use. *Journal of Stem Cells and Regenerative Medicine*, 11(1), pp. 7–17. doi:10.46582/jsrm.1101003

5. Yuyan Wang, D. W. (07 October 2020). Synovial fluid lubricin increases in spontaneous canine cruciate ligament rupture. Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, NY, USA: Scientific Reports. doi:https://doi.org/10.1038/s41598-020-73270-2

6. Denesiuk V. I. Д. (2019). Osteoarthritis. in Z. R. Kovalenko (Ed.), *Internal Medicine. Textbook for students of higher medical education institutions of III-IV accreditation level and postgraduate doctors based on the recommendations of evidence-based medicine* (T. Chapter 6. Rheumatic diseases, p. 960 + 8 p. col.). Kyiv, Ukraine: Morion. doi:ISBN 978-966-2066-74-6

7. Luo, Q., Qin, X., Qiu, Y., Hou, L., & Yang, N. (2018). The change of synovial fluid proteome in rabbit surgery-induced model of knee osteoarthritis. *American journal of translational research*, 10(7), 2087–2101.

8. Manafi, A., Kaviani Far, K., Moradi, M., Manafi, A., & Manafi, F. (2012). Effects of platelet-rich plasma on cartilage grafts in rabbits as an animal model. *World journal of plastic surgery*, 1(2), 91–98.

9. Palamarchuk, L. S. (2000 - 2013). "Dictionary of the Ukrainian Language (in Ukrainian). Kyiv: NAS of Ukraine, A.A. Potebnyi Institute of Linguistics, Institute of the Ukrainian Language; 2000

10. Studies of synovial fluid. (2018/19). in P. G. Wojciech Bodzon, & A. I. Yaremchuk-Kachmarchyk Adriana (Eds.), *Internal Medicine. A textbook based on the principles of evidence-based medicine* (A.I. et al., Trans., p. 1632). krakow, Poland: "PRACTICAL MEDICINE. 2018

11. Caitlin R. Martinez, PhD (5 October 2016). Preanalytical considerations for joint fluid assessment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*(47(1)), pp. 111-122. doi:10.1016/j.cvs.2016.07.007

12. Vets4Pets. (2020). Arthritis in rabbits. Vets4Pets: <https://www.vets4pets.com/pet-health-advice/rabbit-advice/rabbit-arthritis/>.

13. Sharifah Zakiah Syed Sulaiman 1, W. M. (23 February 2022). Proteomic profile of synovial fluid in surgical and chemically induced osteoarthritis in rabbits. doi:10.7717/peerj.12897

14. Parra-Coca A, B.-M. A. (1 December 2021). Pharmacokinetic evaluation of carprofen delivery from intra-articular nanoparticles: A population modelling approach in rabbits. (N.W. Andrea Erksleben, & U.O. Elisabetta Gavini, Eds.) 1st International Electronic

Горкава І. М., Малюк М. О.

- Conference on Pharmacy(78(1)), 11. doi:10.3390/IECP2020-08677
15. Stephanie Howe, PhD (27 July 2022). Carprofen (Rimadyl®). Retrieved from PetMD: <https://www.petmd.com/pet-medication/rimadyl-carprofen>.
16. Anna Scotto d'Abusco, A. C. (28 March 2008). Effects of intra-articular injection of glucosamine and a peptidyl-glucosamine derivative in a rabbit model of experimental osteoarthritis: a pilot study. doi:10.1007/s00296-007-0463-x
17. Morteza Kalbkhani, S. N. (31 January 2014). Effects of platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of experimentally induced osteoarthritis in the rabbit knee joint. (Amarpal, Ed.) *Advances in Stem Cells*. doi:10.5171/2014.994022
18. Reinhard Gruber, F.W. (9 December 2002). Platelets stimulate bone cell proliferation: involvement of platelet-derived growth factor, microparticles and membranes. *Clinical Research in Oral Implants*, 13, pp. 529-535. doi:10.1034/j.1600-0501.2002.130513.x
19. Manafi A, KF (1 July 2012). Effect of platelet-rich plasma on cartilage grafts in rabbits as an animal model. *World Journal of Plastic Surgery*, pp. 91-98. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345432/>
20. Griffin X.L., Clinical use of platelet-rich plasma to promote bone healing: A systematic review. (In C. U. S. J. Krikler, Ed.) *International Journal of Wound Care*, 40(2), pp. 158-162. doi:10.1016/j.injury.2008.06.025
21. Lapadula G, NB (22 October 1995). Early ultrastructural changes in articular cartilage and synovial membrane in experimental vitamin A-induced osteoarthritis. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8991991/>
22. Jim Gourdon, A. J. STANDARD OPERATING PROCEDURE #114. Montréal (Québec), Canada: McGill University Animal Care Committee. Отримано 3 https://www.mcgill.ca/research/files/research/114-rabbit_anesthesia_-_jan_2021.pdf
23. Dhurat, R. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, cc. 189–197. doi:10.4103/0974-2077.150734
24. Sibbald, R. Principles of rabbit anaesthesia for veterinary nurses. *The Veterinary Nurse*: <https://www.theveterinarynurse.com/review/article/principles-of-rabbit-anaesthesia-for-veterinary-nurses>
25. Di Salvo, A., Giorgi, M., Catanzaro, A., Deli, G., & della Rocca, G. (2015). Pharmacokinetic profiles of meloxicam in turtles (*Trachemys scripta scripta*) after single oral, intracoelomic and intramuscular administrations. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39 (1), 102–105. doi: 10.1111/jvp.12254.
26. Altman, R., & Barkin, R. L. (2009). Topical Therapy for Osteoarthritis: Clinical and Pharmacologic Perspectives. *Postgraduate Medicine*, 121 (2), 139–147. doi: 10.3810/pgm.2009.03.1986.
27. Bentley SA, Marshall PN, Trobaugh FE Jr. (1980). Standardization of the Romanovsky staining procedure: a review. *Anal quantitative cytol.* March-April; 2 (1): 15-8. PMID: 6155098.

EFFECT OF DIFFERENT TREATMENTS ON SYNOVIAL FLUID PARAMETERS IN EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS IN RABBITS

I. M. Gorkava, M. O. Malyuk

Abstract. *Veterinary specialists are actively studying the problem of osteoarthritis in animals (horses, dogs, cats, rabbits) and methods of overcoming it. At present, there are classical treatment regimens that give positive results, and the use of platelet-rich plasma (PRP) is being actively introduced into veterinary practice.*

In this regard, the studies described in this article were aimed at applying the effectiveness and evaluating changes in animals with experimental knee osteoarthritis

of non-steroidal anti-inflammatory drugs in combination with chondroitin and glucosamine (classical treatment regimen) and platelet-rich plasma.

The material of the study was synovial fluid obtained from animals with experimentally formed osteoarthritis of the knee joint on days 7, 14, 21 and 28 after the start of treatment using two different methods.

In the animals of the experimental group (classical treatment regimen), on the 7th day, a decrease in the number of neutrophils by 31 %, eosinophils by 12.5 %, the number of lymphocytes increased by 31.3 %, and macrophages decreased by 7% was observed. The number of lymphocytes increased by 7.3 % compared to the baseline. On the 14th day, the number of neutrophils decreased by 61.5 %, eosinophils by 45 %, macrophages by 37.9 %, and the number of lymphocytes increased by 4.5 % compared to the 7th day. On the 21st day, the number of neutrophils decreased by 46.7 %, eosinophils by 39.4 %, macrophages by 51 %, and the number of lymphocytes increased by 10.9 % compared to the 14th day. On the 28th day, single neutrophils, eosinophils, and macrophages were observed in the synovial fluid samples, which corresponds to the physiological norm of synovial fluid composition. At the same time, the number of lymphocytes increased by 14.9 % compared to the values of 21 days, but remained within the reference values.

In animals treated with platelet-rich plasma on day 7, the number of neutrophils decreased by 54.7 %, eosinophils by 33.7 %, macrophages by 34 % compared to the baseline, and the number of lymphocytes increased by 34 % compared to the baseline. On the 14th day of the experiment, the number of neutrophils decreased by 60.5 %, eosinophils by 37 %, macrophages by 44.6 %, and the number of lymphocytes increased by 10.5 % compared to the 7th day, but were within the range of acceptable reference values. On day 21, single neutrophils, eosinophils, and macrophages were observed in the synovial fluid samples of animals of this group. It should be noted that the number of lymphocytes increased by 9.8 % compared to the values of day 14, which corresponds to the physiological norm of synovial fluid composition. On the 28th day of the experiment, single neutrophils and eosinophils were observed in the synovial fluid. At the same time, the number of lymphocytes increased by 19.5 % compared to day 21, which corresponds to the physiological norm of synovial fluid composition.

The scientific material of experimental studies is of practical value for the use of platelet-rich plasma in the treatment of animals with osteoarthritis.

Keywords: *Synoviocytes, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, chondroitin, glucosamine, musculoskeletal system*