

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ СУГЛОБОВОГО БОЛЮ Й ЕКСКРЕТОРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ З КОМОРБІДНИМИ СТАНАМИ

Взаємозв'язки між параметрами суглобового болю й екскреторною недостатністю підшлункової залози при остеоартрозі з коморбідними станами

І. М. Галабіцька, Л. С. Бабінець

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. За останні роки встановлено, що коморбідна патологія істотно підвищує рівень втрати працездатності та спричиняє вищу смертність у хворих на остеоартроз (ОА). Ураження органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що супроводжується зниженням екскреторної функції підшлункової залози (ПЗ), є частими патологічними процесами, що супроводжують первинний ОА як коморбідні стани.

Мета дослідження – вивчити параметри суглобового болю та їх взаємозв'язки із показниками екскреторної функції підшлункової залози у пацієнтів із первинним ОА і коморбідними станами.

Матеріали і методи. Було обстежено 132 амбулаторних пацієнти з первинним ОА у поєднанні із захворюваннями, що супроводжуються зниженням екскреторної функції ПЗ. Діагноз ОА встановлювали на основі діагностичних критеріїв ACR та Європейської асоціації ревматологів (European League Against Rheumatism, EULAR). Для оцінки глибини зниження екскреторної функції ПЗ визначали рівень фекальної α -еластази.

Результати. Було виявлено наявність зниження екскреторної функції ПЗ у пацієнтів із первинним ОА за вмістом фекальної α -еластази і бальним показником копрограми, що були статистично відмінними стосовно групи контролю ($p < 0,05$). Встановили у пацієнтів з ОА із коморбідними станами з екскреторною недостатністю ПЗ статистично значиме зростання індексів ВАШ, Лекена, WOMAC, зниження індексу Харріса стосовно таких у групі контролю ($p < 0,05$). За ранговими індексами болю і опитувальником Мак-Гілла, незважаючи на хронічний характер болю, пацієнти з первинним ОА у поєднанні зі зниженням екскреторної функції ПЗ велику увагу приділяли сенсорним характеристикам, що притаманне емоційно стабільним особам. Також встановили наявність високої сили обернених кореляційних зв'язків між індексом Лекена і вмістом фекальної α -еластази, індексом Лекена і бальним показником копрограми, а також високої сили прямих кореляційних зв'язків між індексом Харріса і вмістом фекальної α -еластази.

Relationships between the parameters of joint pain and excretory insufficiency of the pancreas in osteoarthritis with comorbid conditions

I. M. Halabitska, L. S. Babinets

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: irynkagal@gmail.com

Summary. In recent years, it has been found that comorbid pathology significantly increases the level of disability and causes higher mortality in patients with osteoarthritis (OA). Lesions of the gastrointestinal tract (GIT), accompanied by a decrease in excretory function of the pancreas, are frequent pathological processes that accompany primary OA as comorbid conditions.

The aim of the study – to investigate the parameters of joint pain and their relationship with indicators of excretory function of the pancreas in patients with primary OA with comorbid conditions.

Materials and Methods. 132 outpatients with primary OA in combination with diseases associated with decreased excretory function of the pancreas were examined. The diagnosis of OA was established on the basis of diagnostic criteria of the ACR and the European League Against Rheumatism (EULAR). To assess the depth of the decrease in the secretory function of the pancreas, the level of fecal α -elastase was determined.

Results. There was a decrease in excretory function of the pancreas in patients with primary OA in the content of fecal α -elastase and coprogram score, which were statistically different for the control group ($p < 0,05$). In patients with OA with comorbid conditions with excretory insufficiency, a statistically significant increase in the indices of VAS, Leken, WOMAC, a decrease in the Harris index relative to those in the control group ($p < 0,05$). According to the rank indices of pain and the attitude of the McGill questionnaire, despite the chronic nature of pain, patients with primary OA in combination with a decrease in excretory function of the pancreas much attention paid to sensory features that are characteristic of emotionally stable individuals. The inverse correlations between the Leken index and the fecal α -elastase content, the Leken index and the coprogram score, as well as the high strength of the direct correlations between the Harris index and the fecal α -elastase content were also found.

Висновки. Виявлені кореляційні зв'язки довели взаємозалежність і взаємообтяжливність сили больового суглобового синдрому при первинному ОА і зниження екскреторної функції ПЗ.

Ключові слова: первинний остеоартроз; екскреторна недостатність підшлункової залози; клінічні індекси суглобового болю; фекальна α -еластаза.

ВСТУП

Первинний остеоартроз (ОА) характеризується хронічним перебігом із періодичними загостреннями і больовим синдромом різного ступеня вираження, що призводить до деформації суглобів, втрати їх функції і погіршення якості життя хворих [1, 2, 5–8]. Найбільш часто це захворювання зустрічається у людей середнього та похилого віку [3, 4]. Частота ОА збільшується у 2–10 разів за період від 30 до 65 років і продовжує зростати з віком [9–12]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), більш 40 % осіб похилого віку страждають від ОА, до 80 % хворих на ОА мають обмеження руху різного ступеня, а 25 % – не мають можливості виконувати звичайні домашні справи. Грамотне здійснення оцінки стану здоров'я хворого є надзвичайно важливим, оскільки на підставі отриманих результатів робляться висновки про ефективність або неефективність того чи іншого методу лікування, тієї чи іншої реабілітаційної програми [13, 14]. Лікування хворих на первинний ОА залишається актуальною проблемою, незважаючи на те, що існує безліч різних консервативних і оперативних підходів до лікування даної патології. Найчастіше оцінюється інтенсивність болю, для чого використовуються прості візуальні аналогові шкали. За останні роки встановлено, що коморбідна патологія істотно підвищує рівень втрати працездатності та спричиняє вищу смертність у хворих на ОА. Ураження органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що супроводжується зниженням екскреторної функції підшлункової залози (ПЗ), є частими патологічними процесами, що супроводжують первинний ОА як коморбідні стани. Патологічні зміни у системі травлення можуть розвиватися на тлі лікування первинного ОА, особливо тривалого використання нестероїдних протизапальних та інших груп препаратів, які використовуються для зменшення інтенсивності болю і запалення, а також з метою хондропротекції та хондростимуляції [15, 16].

Метою дослідження було вивчити параметри суглобового болю та їх взаємозв'язки із показниками екскреторної функції підшлункової залози у пацієнтів із первинним ОА і коморбідними станами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було обстежено 132 амбулаторних пацієнти з первинним ОА у поєднанні із захворюваннями, що

Conclusions. The identified correlations proved the interdependence of the strength of the joint pain syndrome in primary OA and a decrease in the excretory function of the pancreas.

Key words: primary osteoarthritis; excretory insufficiency of the pancreas; clinical indices of joint pain; fecal α -elastase.

супроводжуються зниженням екскреторної функції ПЗ у стані повної та неповної клінічної ремісії: хронічним панкреатитом, хронічними некаменевим холециститом, функціональними захворюваннями ШКТ, жовчного міхура і жовчовидільної системи, хронічним гастродуоденітом, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Середній вік хворих склав ($57,4 \pm 3,9$) року (від 28 до 77 років); жінок було 68 (51,5 %), а чоловіків – 64 (48,5 %). Контрольну групу складали 30 здорових людей. Критеріями виключення були онкологічні захворювання, гострі та загострення хронічних патологій життєво важливих органів, тяжкий ЦД, ЦД 1 типу, активні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, вірусні гепатити та цирози печінки, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, муковісцидоз.

Діагноз ОА встановлювали на основі діагностичних критеріїв ACR та Європейської асоціації ревматологів (European League Against Rheumatism, EULAR, 2018). Дослідження суглобів включало огляд, пальпацію, об'єктивну оцінку болю у спокої та при рухах за ВАШ. Симптоми ОА оцінювали також за індексами Лекена, WOMAC (Western Ontario and McMaster University) і тестом Харпика. Рентгенологічне обстеження виконувалось за допомогою рентгенологічного обладнання КРД-50 Індіак-02 та РУМ-20-2П2. Рентгенологічні стадії ОА оцінювали за класифікацією J. H. Kellgren та J. S. Lawrens. Для вербальної оцінки характеристик сенсорних, афективних, моторно-мотиваційних компонентів болю, ранжованих на п'ять категорій інтенсивності, був використаний опитувальник Мак-Гілла (McGill Pain Questionnaire – MPQ).

Для оцінки стану екскреторної функції ПЗ визначали вміст фекальної α -еластази. Фекальну α -еластазу визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE 1-ELISA. Також для визначення наявності та глибини зниження екзокринної функції ПЗ і супутнього ентероколіту проводили оцінку копрограми за 5-бальною шкалою, де як 1 бал враховували наступні патологічні ознаки: наявність у фекаліях неперетравлених залишків м'ясної їжі (креаторея) у вигляді м'язових волокон у великій кількості; наявність неперетравлених жирів (стеаторея) у вигляді нейтральних жирів; наявність перетравленої клітковини та крохмалю у випорожненнях (амілорея); значну кількість слизу і

лейкоцитів як свідчення запального процесу в кишечнику; наявність грибків, найпростіших і гельмінтів та їх продуктів.

При обробці статистичних даних при параметричному розподілі використовували критерій Стьюдента (t-критерій). Для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від «нормального», були використані непараметричні тести: для порівняння двох незалежних виборок U-критерій Манна-Уїтні. Аналіз взаємозв'язку двох ознак при наявності нормального розподілу оцінювали за результатами кореляційного аналізу за Пірсоном (r), при розподілі, відмінному від нормального, застосовували непараметричний метод рангової кореляції за Спірменом (R).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих показників вмісту фекальної α -еластази пацієнтів показав наявність зниження екскреторної функції ПЗ у групі дослідження – (59,72±3,71) мкг/г порівняно з групою контролю (215,7±5,32) мкг/г (p<0,05). Копрограма за 5-бальною шкалою у групі пацієнтів із первинним ОА у коморбідності зі зниженням екскреторної функції ПЗ становила (3,81±0,49) бала, що було статистично значимо вище групи контролю (p<0,05).

Було проаналізовано результати об'єктивної оцінки болю у спокої та при рухах за ВАШ, а також симптоми ОА за індексами Лекена, WOMAC та тестом Харріса. Показник ВАШ у спокої був (26,84±3,56) мм, показник ВАШ при рухах – (38,81±4,41) мм. Індекс WOMAC болю становив (16,65±1,87) бала, за скутістю даний індекс був (5,52±0,89) бала, за функціональною недостатністю – (43,63±3,19) бала, сумарно індекс WOMAC становив (65,73±5,12) бала. Індекс Лекена був на рівні (6,81±0,98) бала. Індекс за тестом Харріса був (64,41±3,79) бала. Усі показники були статистично значимо вищі групи контролю (p<0,05).

Ранговий індекс болю за опитувальником Мак-Гілла становив (19,15±1,56) бала. Загальна кількість обраних дескрипторів – (13,87±0,41) слова. Число дескрипторів в афективному класі становило (4,13±0,22) слова, що було менше числа дескрипторів у сенсорному класі – (8,17±0,47) слова.

Отже, незважаючи на хронічний характер болю, пацієнти з первинним ОА у поєднанні зі зниженням екскреторної функції ПЗ велику увагу приділяють сенсорним характеристикам, що притаманне емоційно стабільним особам, що підтверджують рангові індекси ставлення до болю – в обстежених хворих він становив (3,41±0,11) бала. Рангові індекси на сенсорному рівні в обстежених хворих був (12,22±0,11), на емоційному – (8,343±0,54) бала.

Було проведено кореляційний і регресійний аналізи показників екскреторної функції ПЗ за вмістом фекальної α -еластази, кількісного значення змін копрограми, виражених у балах, із індексом болю за ВАШ, індексами Лекена, WOMAC та Харріса (табл.).

Було встановлено, що між більшістю пар кореляційного зв'язку наявні статистично значимі середньої сили кореляційні зв'язки. Між індексом Лекена і вмістом фекальної α -еластази, індексом Лекена і бальним показником копрограми були наявні високої сили обернені кореляційні зв'язки. Між індексом Харріса та фекальною α -еластазою наявні високої сили прямі кореляційні зв'язки. Виявлені кореляційні зв'язки довели взаємозалежність і взаємообтяжливості сили больового суглобового синдрому при первинному ОА і зниження екскреторної функції ПЗ (p<0,05).

У досліджуваній групі виявлено зниження екскреторної функції підшлункової залози за рівнем фекальної α -еластази та параметрами копрограми, вираженими у балах, які були статистично значимо відмінними від контрольної групи (p<0,05). Спостерігалось статистично значне зростання індексів ВАШ, Лекена, WOMAC, зниження індексу Харріса порівняно з показниками контрольної групи (p<0,05). Незважаючи на хронічний характер болю, пацієнти з первинним ОА у поєднанні зі зниженою екскреторною функцією підшлункової залози приділяють велику увагу сенсорним характеристикам болю, що характерно для емоційно стабільних осіб, підтверджуючи рангові показники болю згідно з ранговим опитувальником Мак-Гілла. Виявлені кореляції довели взаємозалежність та обтяжливості між силою больового суглобового

Таблиця. Кореляційні зв'язки між показниками екскреторної функції підшлункової залози та суглобовими індексами ВАШ, Лекена, WOMAC та Харріса (r)

Пара в регресійному зв'язку	Індекс ВАШ, спокої, мм (n=132)	Індекс ВАШ, рухи, мм (n=132)	Індекс WOMAC, сумарний (n=132)	Індекс Лекена, бали (n=132)	Індекс Харріса, бали (n=132)
Фекальна α -еластаза, мкг/г	-0,389 p<0,05	-0,413 p<0,05	-0,385 p<0,05	-0,532 p<0,05	0,541 p<0,05
Копрограма, бали	-0,417 p<0,05	-0,387 p<0,05	-0,439 p<0,05	-0,511 p<0,05	0,428 p<0,05

Примітки: 1) n – кількість пар у кореляційному аналізі;
2) p – ступінь статистичної значимості кореляційної залежності.

синдрому та зниженням екскреторної функції підшлункової залози у пацієнтів із первинним ОА ($p < 0,05$).

Планується запропонувати й обґрунтувати програми лікування хворих на ОА у коморбідності із захворюваннями ШКТ і екскреторною недостатністю підшлункової залози.

ВИСНОВКИ

1. Було виявлено наявність зниження екскреторної функції ПЗ у пацієнтів з первинним ОА за вмістом фекальної α -еластази і бальним показником копрограми, що були статистично відмінними стосовно групи контролю ($p < 0,05$).

2. Встановили у пацієнтів з ОА із коморбідними станами з екскреторною недостатністю ПЗ статистично значиме зростання індексів ВАШ, Лекена,

WOMAC, зниження індексу Харріса стосовно таких у групі контролю ($p < 0,05$).

3. За ранговими індексами болю і ставлення до нього опитувальника Мак–Гілла, незважаючи на хронічний характер болю, пацієнти з первинним ОА у поєднанні зі зниженням екскреторної функції ПЗ велику увагу приділяли сенсорним характеристикам, що притаманне емоційно стабільним особам.

4. Встановили наявність високої сили обернені кореляційні зв'язки між індексом Лекена і вмістом фекальної α -еластази, індексом Лекена і бальним показником копрограми, а також високої сили прямих кореляційних зв'язки між індексом Харріса і вмістом фекальної α -еластази. Виявлені кореляційні зв'язки довели взаємозалежність і взаємообтяжливості сили больового суглобового синдрому при первинному ОА і зниження екскреторної функції ПЗ ($p < 0,05$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Babinets L. S. Chronic inflammatory process and bone tissue changes in patients with osteoarthritis and exocrine pancreatic insufficiency / L. S. Babinets, I. M. Halabitska // *Lekarsky Obzor*. – 2020. – Vol. 69 (1). – P. 7–10.

2. Osteoarthritis year in review 2018: mechanics / L. E. DeFrate, S. Y. Kim-Wang, Z. A. Englander, A. L. McNulty // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2019. – Vol. 27 (3). – P. 392–400. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.12.011>

3. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ / R. F. Loeser, S. R. Goldring, C. R. Scanzello, M. B. Goldring // *Arthritis and Rheumatism*. – 2012. – Vol. 64 (6). – P. 1697–1707.

4. Prematurely aging mitochondrial DNA mutator mice display subchondral osteopenia and chondrocyte hypertrophy without further osteoarthritis features / J. Geurt, S. Nasi, P. Distel [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 1296. – Access mode : <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58385-w>.

5. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee / R. D. Altman, A. Bedi, J. Karlsson [et al.] // *American Journal of Sports Medicine*. – 2016. – Vol. 44 (8). – P. 2158–2165. – Access mode : <https://doi.org/10.1177/0363546515609599>

6. Hyaluronic acid attenuates osteoarthritis development in the anterior cruciate ligament-transected knee: Association with excitatory amino acid release in the joint dialysate / Y.-H. Jean, Z.-H. Wen, Y.-C. Chang [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2006. – Vol. 24 (5). – P. 1052–1061. – Access mode : <https://doi.org/10.1002/jor.20123>.

7. Barresi L. Multicentric Italian survey on daily practice for autoimmune pancreatitis: Clinical data, diagnosis, treatment, and evolution toward pancreatic insufficiency / L. Barresi, M. Tacelli // *United European Gastroenterology Journal*. – 2020. – Vol. 8 (6). – P. 705–715. – Access mode : <https://doi.org/10.1177/2050640620924302>

8. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between

switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study / D. H. Yoo, N. Prodanovic, J. Jaworski [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol. 76 (2). – P. 355–363. – Access mode : <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208786>.

9. Osteoarthritis / S. Glyn-jones, A. J. R. Palmer, R. Agricola [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386 (9991). – P. 376–387. – Access mode : [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60802-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60802-3).

10. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis / X. Wang, D. Hunter, J. XU, C. Ding // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2015. – Vol. 23 (1). – P. 22–30. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.10.002>.

11. Chondroitin for osteoarthritis / J. A. Singh, S. Noorbaloochi, R. Macdonald, L. J. Maxwell // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – (6). – Article No. CD005614.

12. MicroRNA-93 inhibits chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis by targeting the TLR4/NF- κ B signaling pathway / Y. Ding, L. Wang, Q. Zhao [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2019. – Vol. 43 (2). – P. 779–790. – Access mode : <https://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2018.4033>.

13. Schröder K. NADPH oxidases in bone homeostasis and osteoporosis / K. Schröder // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2019. – Vol. 132. – P. 67–72. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.036>

14. Neogambogic acid suppresses receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL)-induced osteoclastogenesis by inhibiting the nk and NF- κ B pathways in mouse bone marrow-derived monocyte/macrophages / G. Jin, F. F. Wang, T. Li [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2018. – Vol. 24. – P. 2569–2577. – Access mode : <https://doi.org/10.4196/kjpp.2019.23.5.411>.

15. Tella S. H. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis / S. H. Tella, J. C. Gallagher // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2014. – Vol. 142. – P. 155–170. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.09.008>.

16. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Systematic review and meta-analysis/ D. De LA Iglesia-García, W. Huang, P. Szatmary [et al.] //

Gut. – 2017. – Vol. 66 (8). – P. 1474–1486. – Access mode : <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312529>.

REFERENCES

- Babinets LS, Halabitska IM. Chronic inflammatory process and bone tissue changes in patients with osteoarthritis and exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarsky Obzor*. 2020;69(1): 7-10.
- DeFrate LE, Kim-Wang SY, Englander ZA, McNulty AL. Osteoarthritis year in review 2018: mechanics. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27 (3): 392-400. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.12.011>
- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis and Rheumatism*. 2012;64(6): 1697-707.
- Geurts J, Nasi S, Distel P, Müller-Gerbl M, Prolla TA, Kujoth GC. et al. Prematurely aging mitochondrial DNA mutator mice display subchondral osteopenia and chondrocyte hypertrophy without further osteoarthritis features. *Scientific Reports*. 2020;10(1): 1296. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58385-w>.
- Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *American Journal of Sports Medicine*. 2016;44(8): 2158-65. Available from: <https://doi.org/10.1177/0363546515609599>
- Jean Y-H, Wen Z-H, Chang Y-C, Lee H-S, Hsieh S-P, Wu C-T et al. Hyaluronic acid attenuates osteoarthritis development in the anterior cruciate ligament-transected knee: Association with excitatory amino acid release in the joint dialysate. *Journal of Orthopaedic Research*. 2006;24(5): 1052-61. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.20123>.
- Barresi L, Tacelli M. Multicentric Italian survey on daily practice for autoimmune pancreatitis: Clinical data, diagnosis, treatment, and evolution toward pancreatic insufficiency. *United European Gastroenterology Journal*. 2020;8(6): 705-15. Available from: <https://doi.org/10.1177/2050640620924302>.
- Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A. et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(2): 355-63. Available from: <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208786>.
- Glyn-jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H et al. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2015;386(9991): 376-87. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60802-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60802-3).
- Wang X, Hunter D, XU J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015;23(1): 22-30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.10.002>.
- Singh JA, Noorbaloochi S, Macdonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(6). Art. No. CD005614.
- Ding Y, Wang L, Zhao Q, Wu Z, Kong L. MicroRNA-93 inhibits chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis by targeting the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *International Journal of Molecular Medicine*. 2019;43(2): 779-90. Available from: <https://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2018.4033>.
- Schröder K. NADPH oxidases in bone homeostasis and osteoporosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;132: 67-72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.036>.
- Jin G, Wang FF, Li T, Jia DD, Shen Y, Xu HC. Neogambogic acid suppresses receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL)-induced osteoclastogenesis by inhibiting the nk and NF- κ B pathways in mouse bone marrow-derived monocyte/macrophages. *Medical Science Monitor*. 2018;24: 2569-77. Available from: <https://doi.org/10.4196/kjpp.2019.23.5.411>.
- Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014;142: 155-70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.09.008>.
- De LA Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Systematic review and meta-Analysis. *Gut*. 2017;66(8): 1474-86. Available from: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312529>.

Отримано 10.06.20