

УДК 616.72-007.24+616.002.78]:577.3-085

*О.В.Пішак, О.І.Волошин, О.П.Микитюк, Г.І.Арич, Н.М.Малкович***МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ  
МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАЦІЄНТІВ  
З ОСТЕОАРТРОЗОМ ТА ПОДАГРОЮ**Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, клінічної імунології та алергології (зав. – проф. О.В.Пішак)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** У статті висвітлені результати завершеної у 2009 році науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, клінічної імунології та алергології на тему “Хроноритмологічні аспекти вдосконалення діагностики та лікування хворих на остеоартроз, подагру, ревматоїдний артрит”. Вивчено ефективність

застосування природних засобів (мелатоніну, фітоліту та холіверу) для корекції виявлених хроноритмологічних порушень у хворих на остеоартроз та подагру.

**Ключові слова:** хроноритми, лікування, остеоартроз, подагра, відновлений глутатіон, фібриноліз, протеоліз.

**Вступ.** Отримані результати дослідження змін циркадіанних ритмів метаболічних процесів у хворих на остеоартроз (ОА) та подагру дозволили реалізувати патогенетично обґрунтовані підходи до вдосконалення комплексної терапії досліджуваних недуг та підвищити ефективність лікування. Оскільки досліджувалися біологічні ритми метаболічних процесів, їх корекція здійснювалася переважно із застосуванням ліків природного (рослинного, біологічного) походження, як найбільш близьких еволюційно до людському організму [1, 2]. Тому в ході дослідження апробовані мелатонін (МТ) – препарат, здатний регулювати циркадіанні ритми людського організму у хворих на ОА та фітокомпозиції фітоліт [3] та холівер у пацієнтів з подагричним артритом.

**Мета дослідження.** Покращити ефективність лікування хворих на ОА та подагру із застосуванням препаратів природного походження шляхом впливу на циркадіанні ритми основних метаболічних процесів.

**Матеріал і методи.** Проведене клінічно-лабораторне обстеження 214 хворих на ОА і 81 – на подагру.

Всі хворі на ОА розподілені на 2 групи: I група (88 осіб) – група порівняння, що отримувала стандартне лікування (СЛ) та II група (основна), до якої включено 126 осіб. Пацієнтам основної групи до лікувального комплексу включено МТ.

Усі хворі на подагру розподілені на 2 групи: група порівняння (20 пацієнтів), яка отримувала базисний лікувальний комплекс, та основна група (61 пацієнт), якій додатково до комплексного лікування призначали препарати фітоліт (підгрупа А – 31 пацієнт) або холівер (підгрупа Б – 30 осіб).

Застосовані клінічні, клінічно-лабораторні, функціональні, біохімічні та хроноритмологічні методи дослідження (визначення показників пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), системи глутатіону крові, активність ферментативного та неферментативного фібринолізу та протеолізу крові за стандартними методиками).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Нами проведено визначення добової організації вільнорадикальної модифікації ліпідів, протеїнів,

факторів антиоксидантного захисту, активності процесів протеолізу і фібринолізу, а також варіабельності концентрації окремих метаболітів сполучної тканини у хворих на ОА та подагру після застосованого лікування.

Профіль відновленого глутатіону (ВГ) у групі порівняння хворих на ОА повертав ознаки періодичності, близькі до добової (відновлення циркадіанної ритмічності, за даними косинораналізу – у 47 % пацієнтів). Проте, за зіставлення абсолютного вмісту в крові ВГ, визначеного у різні часові інтервали, виявлено мінімальні значення, як і до початку лікування, у нічні години (2.00-6.00). Включення МТ до комплексного лікування теж не призводило до реверсії циркадіанного характеру, проте кількість пацієнтів, у яких індивідуальні косинорограми характеризувалися 24-годинною періодичністю, була більшою – 63,1 %. Застосування МТ призводило до достовірного помірного (43,3 %) зростання вмісту ВГ о 2.00 порівняно з результатами до лікування або ж на 50,3 % – у зіставленні з даними групи порівняння, і утримання того значення до 6.00, тобто до модифікації хроноритму так, що співвідношення максимумів у цей час нагадувало фізіологічне. Друге наростання вмісту ВГ за застосування МТ реєстрували о 14.00, проте величина показника о цій годині була недостовірною і перевищувала вихідне значення лише на 10,1 %.

Наприкінці спостереження за СЛ виявлено, що середньодобовий вміст ВГ виявляв тенденцію зменшення до контрольного рівня, проте статистично недостовірну. Однак порівняння даних між групами в пацієнтів із синовітом та без нього показало, що зменшення вмісту ВГ за синовіту було значним (на 42,7 %) і достовірним. Середньодобове значення ВГ в основній групі, на противагу, дещо зростало (на 20,3 %) – як у пацієнтів із реактивним запаленням синовії, так і без нього.

Стандартне лікування, застосоване у хворих на подагру, призвело до вірогідного зниження вмісту ВГ (рис. 1). У пацієнтів після лікування спостерігали його зниження на 10,8 %. Включення до базисного лікувального комплексу фітоліту і холіверу характеризувалося підвищенням його

рівня та майже досягненням рівня зазначеного параметра в здорових осіб. Середньодобові значення рівня ВГ при застосуванні даних препаратів збільшилися на 27,3 % після лікування фітолітом та на 21,2 % – після лікування холівером. Хронограми двох дослідних груп були синфазні між собою. У певні часові проміжки (6.00, 10.00, 14.00, 22.00) виявлено також їх синфазність із здоровими особами. Застосування фітоліту та холіверу сприяло підвищенню рівня даного тіолового білка у вечірній години (22.00), на відміну від пацієнтів до лікування, в яких у цей період часу спостерігали зниження його рівня.

Активність глутатионових ферментів у пацієнтів з ОА характеризувалася тими ж ознаками, що і вміст ВГ. У групі порівняння зменшувалася середньодобова активність глутатіонпероксидази (ГП), зміни були достовірними в пацієнтів із реактивним синовітом, і лише тенденційними – без такого; активність глутатіонтрансферази (ГТ), у цілому, зростала, – на 12,1% за відсутності синовіту, і знову-таки зменшувалася за його наявності. У групі пацієнтів, що додатково отримували МТ, ступінь активності як ГП, так і ГТ дещо зростав, незалежно від попередньої наявності гострого запалення суглобової сумки.

Профілі активності обох ензимів синфазні з хронограмою ВГ в обох групах – без ознак групової добової періодичності, положення максимуму в денний час у групі порівняння (10.00-18.00) та вночі – в основній групі (2.00-6.00). Активність ензимів у вечірній час була достовірно вища в основній групі супроти тієї, де пацієнти отримували СЛ.

Середньодобова активність каталази за СЛ порівняно із вихідними даними не змінювалася, залишаючись на високому рівні (у зіставленні з контролем). Таке явище було характерним як для осіб із попередньо діагностованим синовітом, так і без нього. За застосування МТ вона рівномірно зменшувалася – у середньому, на 20 % за добу. У хворих без синовіту по завершенні лікування активність каталази не перевищувала рівня здорових осіб, а за його наявності – залишалася дещо вищою (на 18,0 %).

Профіль активності каталази у хворих на подагру не відновлював циркадіанної періодичності ні в основній, ні в групі порівняння; проте слід відмітити збіг положення максимальних та мінімальних значень активності каталази порівняно з контролем у часі в основній групі. Після СЛ добовий ритм активності каталази у хворих на подагру характеризувався незначними амплі-

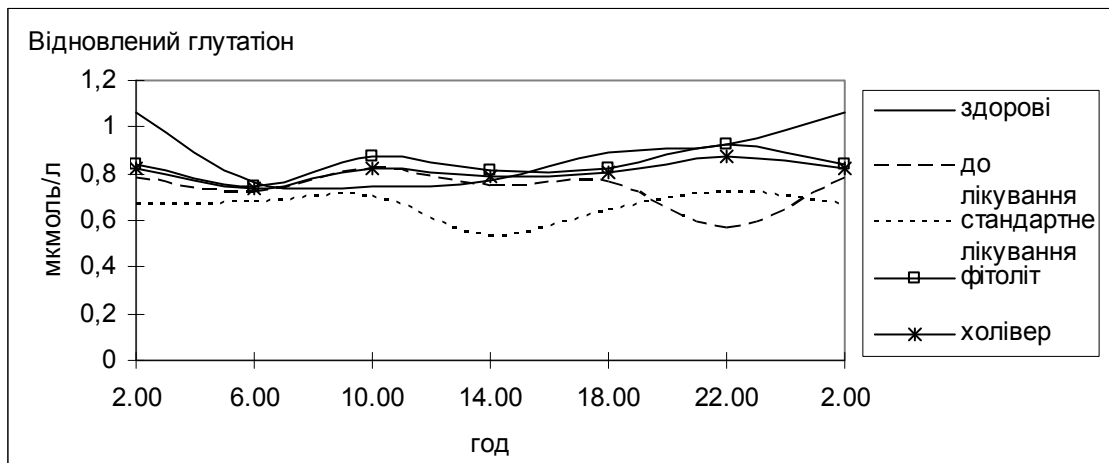


Рис. 1. Добова динаміка рівня відновленого глутатіону крові у хворих на подагру із супутнім ураженням гепатобіліарної системи при застосуванні в комплексній терапії препаратів фітоліт та холівер

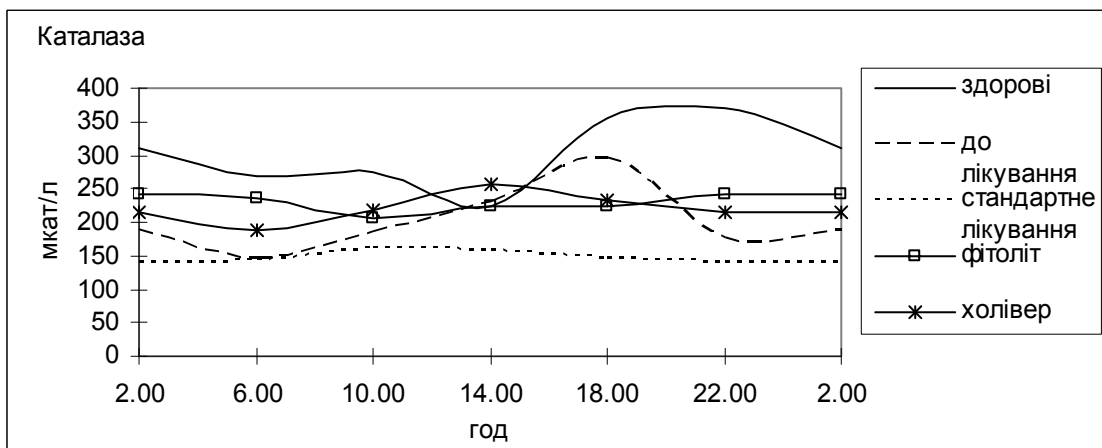


Рис. 2. Добова динаміка активності каталази крові у хворих на подагру із супутнім ураженням гепатобіліарної системи при застосуванні в комплексній терапії препаратів фітоліт та холівер

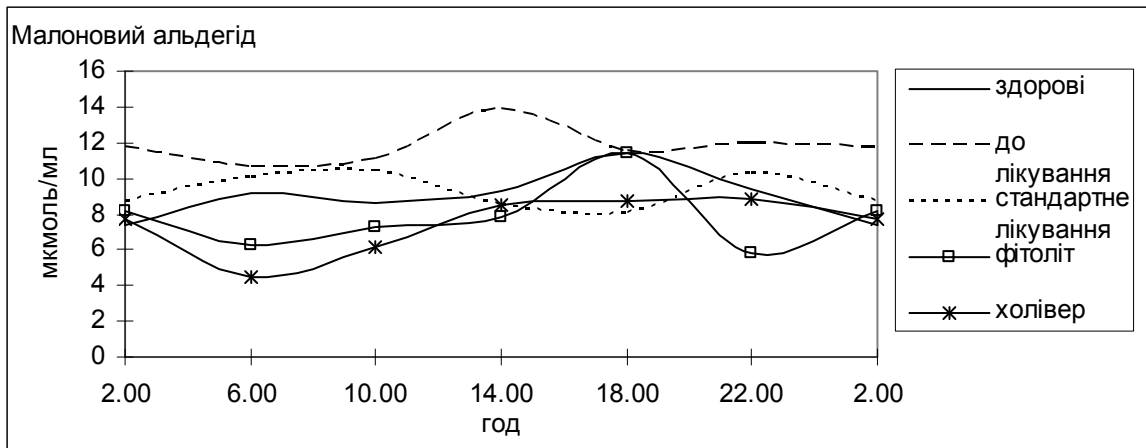


Рис. 3. Добова динаміка малонового альдегіду крові у хворих на подагру із супутнім ураженням гепатобіліарної системи при застосуванні в комплексній терапії препаратів фітолїт та холївер

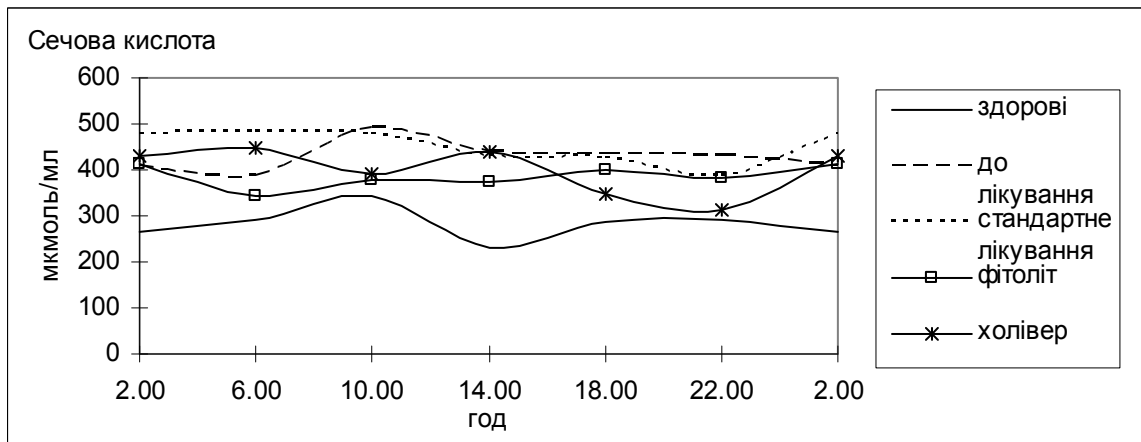


Рис. 4. Добова динаміка концентрації сечової кислоти крові у хворих на подагру із супутнім ураженням гепатобіліарної системи при застосуванні в комплексній терапії препаратів фітолїт та холївер

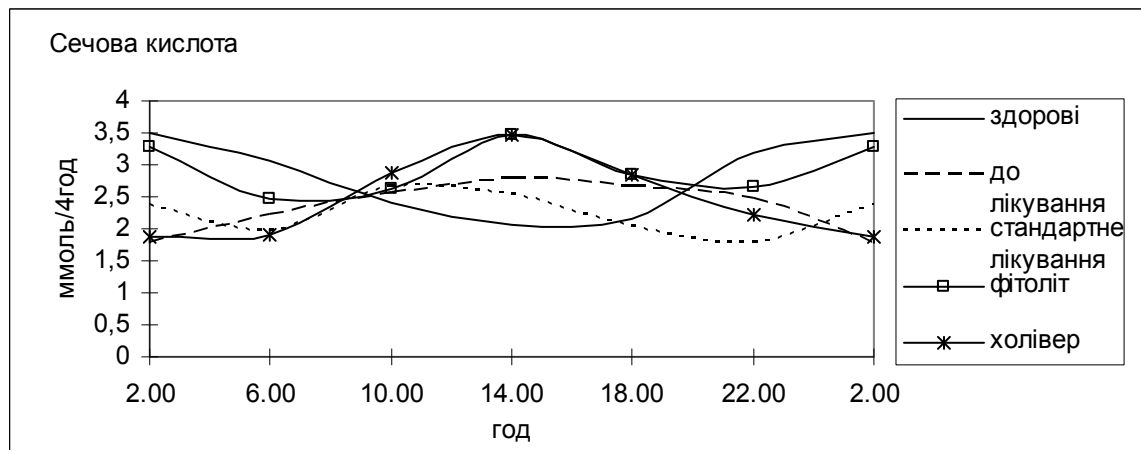


Рис. 5. Добова динаміка концентрації сечової кислоти сечі у хворих на подагру із супутнім ураженням гепатобіліарної системи при застосуванні в комплексній терапії препаратів фітолїт та холївер

тудними змінами впродовж доби та зниженням її активності на 27,3 % (рис. 2). Додаткове призначення пацієнтам фітолїту та холїверу сприяло істотному (на 54,9 % та 49,8 % відповідно) підвищенню середньодобового рівня даного показника, але вечірні та нічні години (22.00-2.00) характеризувалися більшою активністю каталази в крові, тоді як у пацієнтів до лікування спостерігалося зниження її активності.

Значних змін у процесі лікування набувала концентрація продукту ПОЛ – малонового альдегіду (МА). Середньодобовий вміст МА у групі порівняння хворих на ОА достовірно зменшувалася у процесі лікування на 21,9 % у цілому; зміни були такими ж та достовірними як у пацієнтів із синовіїтом, так і без нього; проте результат, отриманий наприкінці лікування, на 21,2 % перевищував такий групи контролю. Додаткове застосу-

вання МТ спричинило більш виражені зміни середньодобового вмісту МА – він достовірно знижувався в цілому на 43,1 %, сягаючи рівня контрольних значень; така тенденція була характерною як для осіб із реактивним запаленням суглобової сумки, так і без нього. Різниця показника в основній і групі порівняння становила 28,8 %.

Аналіз добових особливостей профілів МА пацієнтів обох груп показав, що в денний час (10.00-14.00) ефективність обох терапевтичних комплексів однакова; різниця середньодобових значень спричинена відмінностями вмісту МА у вечірній час. Зміни вмісту МА у групі порівняння значні – вдень на фоні СЛ досягнуто значного (23,1-25,6 %) покращання, однак вночі така позитивна динаміка, хоча і підтверджена статистично, не достатня для відновлення нормального ритму МА, тобто хронограма зберігала інверсний характер щодо контрольної групи.

У пацієнтів, що отримували МТ, крива МА відновлювала структуру, характерну для групи контролю. Таке стало можливим завдяки значному зменшенню вмісту МА у крові в нічні години – у 2,4-2,6 раза – увечері, 22.00-2.00, та в 1,8 раза – вранці, о 6.00; упродовж доби ступінь зменшення МА становив 31,0-41,0 %. У зазначені часові інтервали вміст МА був достовірно меншим за такий у пацієнтів групи порівняння, сягаючи рівня у здорових. Невірогідних змін порівняно з результатами осіб, що отримували СЛ, зазнавав рівень продуктів ліпопероксидації о 14.00, формуючи максимум добової кривої, проте негативної динаміки не зафіксовано в жодній точці дослідження.

Значних змін у процесі лікування зазнавав рівень МА і у хворих на подагру (рис. 3). Після СЛ його вміст знизився на 20,8 % і лише незначно перевищував значення у здорових. Додаткове призначення до базисного лікувального комплексу фітоліту та холіверу сприяло більш вираженому зниженню його рівня – на 16,7 % і на 20,9 % відповідно. Хронограма вмісту МА в крові хворих на подагру після СЛ характеризувалася двома максимальними значеннями: о 10.00 та о 22.00. При застосуванні фітоліту виявлено максимальне його значення о 18.00, що збігалось в часі з аналогічними коливаннями у здорових осіб. Холівер призводив до менш вагомих добових коливань МА, але максимальні значення його вмісту в крові припадали також на обідньо-вечірній час (14.00-22.00).

СЛ призводило до незначного підвищення концентрації сечової кислоти (СК) у крові хворих на подагру (на 3,5 %) з максимальними її значеннями в нічні та ранкові години (2.00-10.00) (рис. 4). Хронограма характеризувалася незначними амплітудними коливаннями впродовж доби. Додаткове призначення до лікувального комплексу фітоліту також характеризувалося незначною варіабельністю концентрації СК у крові, але даний препарат, на відміну від застосування СЛ, призвів до нормалізації її рівня в крові (середньодобовий показник знизився на 14,5 %).

Меншу гіпоурикемічну дію виявляв холівер. При додатковому його призначенні пацієнтам концентрація СК у крові знизилася на 11,5 % і в певні часові виміри відповідала значенням норми. Найнижчі величини СК у крові при застосуванні холіверу виявили у вечірні години (18.00, 22.00).

Фітоліт і холівер призводили до збільшення концентрації СК у сечі. При додатковому включенні до лікувального комплексу фітоліту концентрація даного показника в сечі збільшилася на 29,6 % (рис. 5). Максимальну концентрацію СК у сечі виявили о 2.00 та о 14.00. Холівер підвищував вміст СК у сечі на 13,5 % з найвищою концентрацією о 14.00. СЛ призводило до збільшення урикозурії лише на 7,9 %, а добовий ритм характеризувався максимальними значеннями – о 10.00 та о 2.00.

У процесі лікування суттєвої позитивної динаміки в обох групах хворих на ОА зазнавав вміст продуктів вільнорадикальної модифікації білків крові (ВМБ), зменшуючись в основній і групі порівняння відповідно у 2,6 та 2,3 раза. Такі позитивні зміни простежувалися у всіх пацієнтів, незалежно від наявності чи відсутності синовіту до початку лікування; в обох групах рівень ВМБ відповідав контрольному. Міжгрупової різниці даного показника після лікування не виявляли.

Ритм продуктів ВМБ крові за СЛ набував добової періодичності, але зберігав співвідношення максимальних та мінімальних значень, які виявлено до початку лікування, тобто акрофазу визначали у вечірньо-нічний час – 22.00-6.00. За використання МТ загальний вигляд хронограми вмісту продуктів ВМБ білків набував вигляду синусоїди, хоча і не повертав собі всіх ознак циркадіанного. Особливістю динаміки даного показника було те, що вміст продуктів ВМБ білків достовірно став мінімальним у години максимумів до початку терапії, тобто о 22.00-6.00. Максимум ритму припадав на 10.00, однак величина параметра о цій годині не перевищувала такої основної групи.

Середньодобові характеристики протеолітичних процесів упродовж лікування зазнавали суттєвої динаміки. В обох групах зменшувався протеоліз низькомолекулярних білків (ПНМБ); різниця між значеннями до і після лікування становила 37,5 та 40,7 % для групи порівняння та основної відповідно. Позитивна динаміка мала однотипну вираженість у пацієнтів із синовітом та без такого. Протеоліз високомолекулярних білків (ПВМБ) теж зменшувався в обох групах – на 30,4 % у групі порівняння та на 42,5 % – в основній.

Структура ритму ПНМБ за СЛ зберігала свої характеристики, притаманні йому до початку терапії. Спостерігали рівномірне значне зниження ПНМБ (36,4-48,7 %) так, що аналіз розташування міні- та акрофаз ритмів до та після СЛ відмінностей не виявив. За включення до лікування МТ зміни були подібними, проте ступінь позитивної динаміки у зіставленні з даними групи порівняння достовірно відрізнявся лише о 14.00 та 22.00, коли зменшення ПНМБ перевищувало таке в пацієнтів, які отримували СЛ. Це призвело до

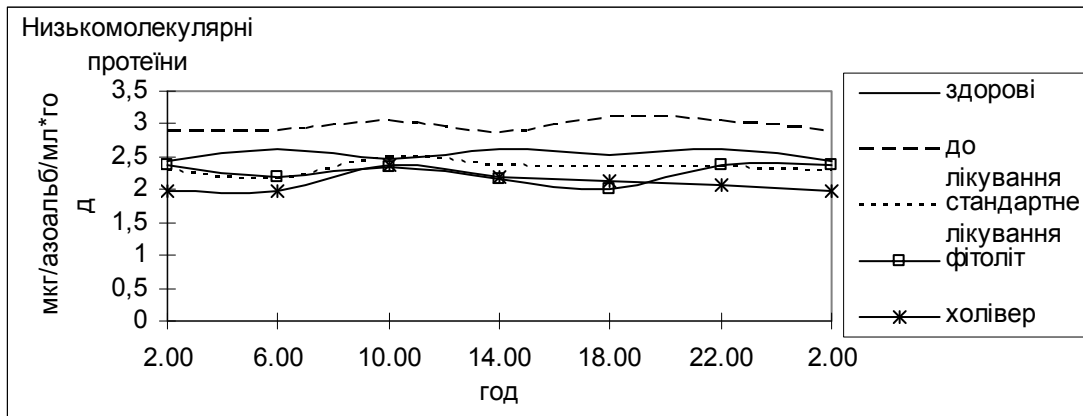


Рис. 6. Добова динаміка протеолїзу низькомолекулярних протеїнів крові у хворих на подагру із супутнім ураженням гепатобїліарної системи при застосуванні в комплексній терапії препаратів фітолїт та холївер

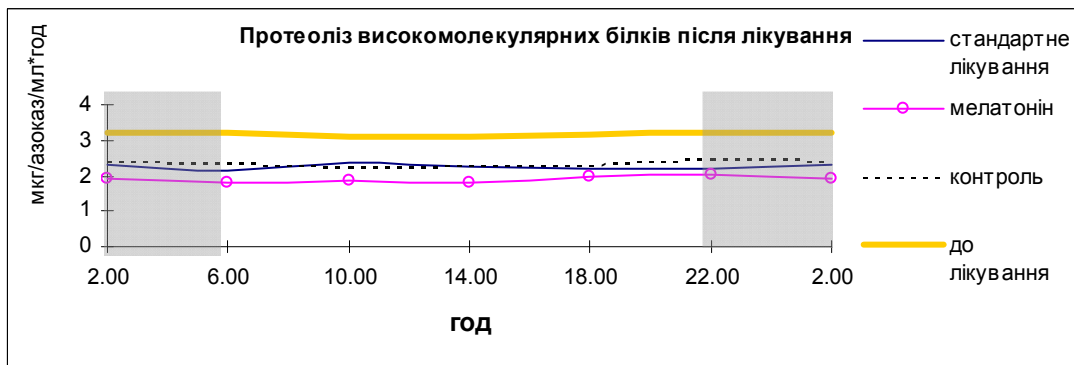


Рис. 7. Вплив мелатонїну на протеолїз високомолекулярних білків плазми хворих на остеоартроз

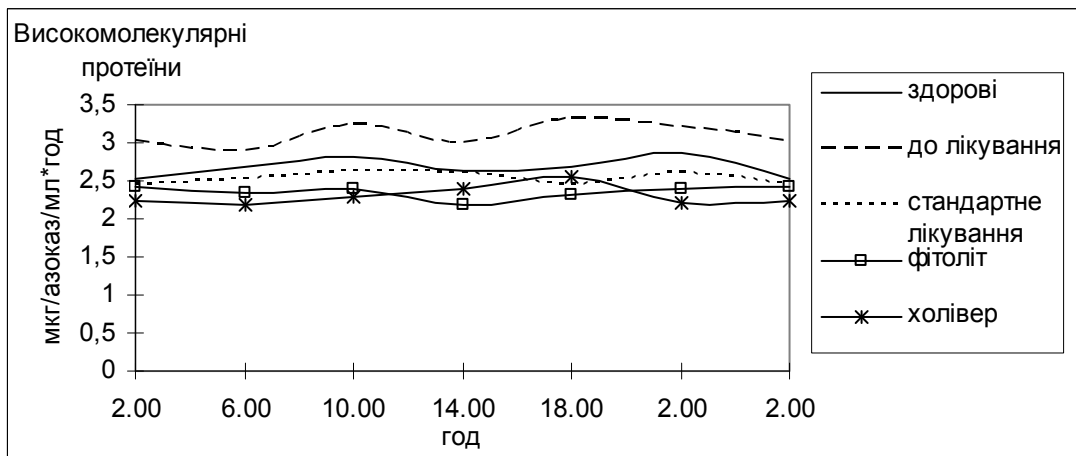


Рис. 8. Добова динаміка протеолїзу високомолекулярних протеїнів крові у хворих на подагру із супутнім ураженням гепатобїліарної системи при застосуванні в комплексній терапії препаратів фітолїт та холївер

їнверсії ритму та набуття часової організації, що нагадувала таку контрольної хронограми.

Як СЛ, так і додаткове включення в його схему фітолїту та холїверу сприяли зниженню ПНМБ плазми крові у хворих на подагру, але більш виражене його зменшення виявили при застосуванні холїверу, і менш – фітолїту (рис. 6). Так, базисний лікувальний комплекс призводив до зниження ПНМБ на 21,2 %, додаткове застосування холїверу – на 28,6 %, фітолїту – на 24,6 %. Пацієнти, які отримували СЛ, характеризувалися зниженням ПНМБ лише в ранкові години (6.00). Включення до базисного лікувального комплексу фітолїту та холїверу сприяло знижен-

ню активності процесу в денний період часу, а холїверу – упродовж всієї доби.

ПВМБ за СЛ у хворих на ОА набув меншої інтенсивності достовірно лише о 14.00 та в період 22.00-2.00. В інші години тенденція до зменшення його вираженості статистичної підтримки не отримала. Ритм набував їнверсного характеру щодо вїдного рївня ПВМБ. Максимум виявили о 10.00.

Мелатонїн посилював ефект СЛ, викликавши достовірно значне (37,5-52,5 %) рївномірне зменшення ПВМБ у всі часові періоди. Максимальна позитивна динаміка виявилась у ті години, коли спостерїгали їнверсію хронограми, яка відображала ПВМБ до лікування (рис. 7). Таким чи-

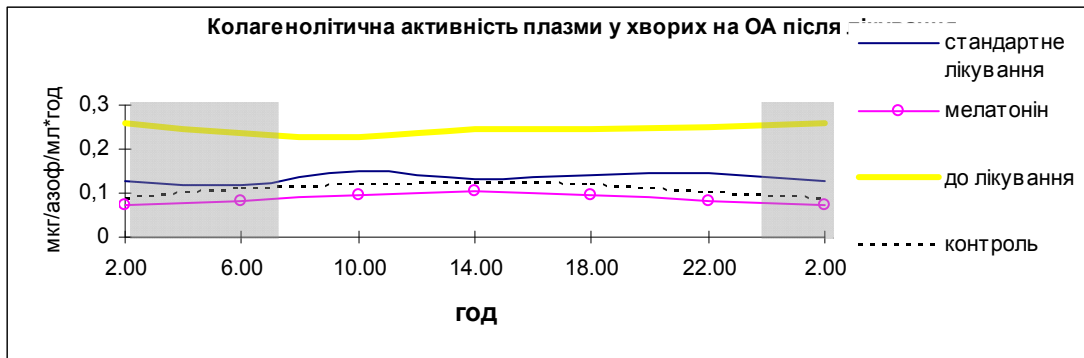


Рис. 9. Вплив мелатоніну на колагенолітичну активність плазми хворих на остеоартроз

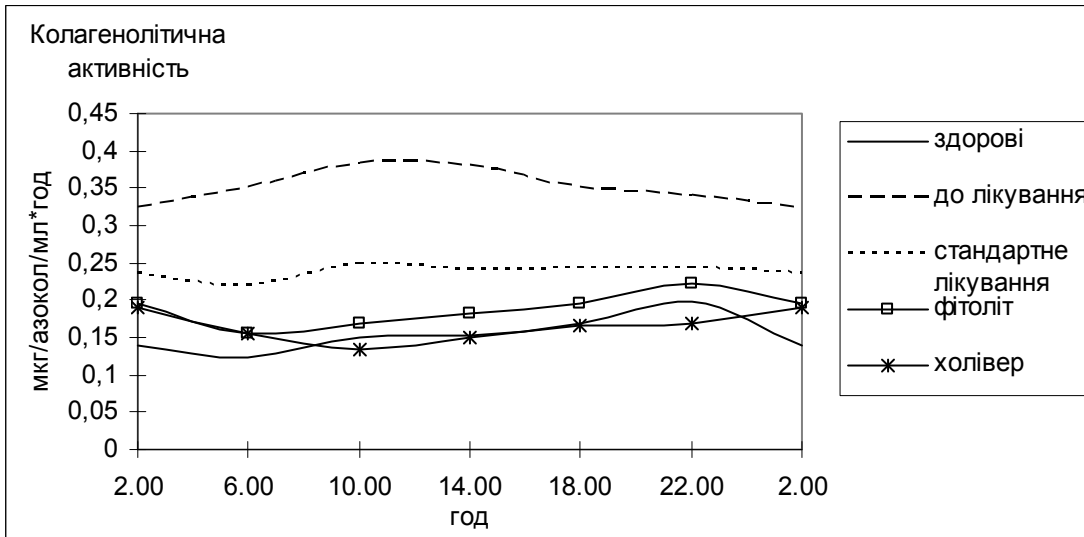


Рис. 10. Добова динаміка колагенолітичної активності плазми крові у хворих на подагру із супутнім ураженням гепатобіліарної системи при застосуванні в комплексній терапії препаратів фітолїт та холївер

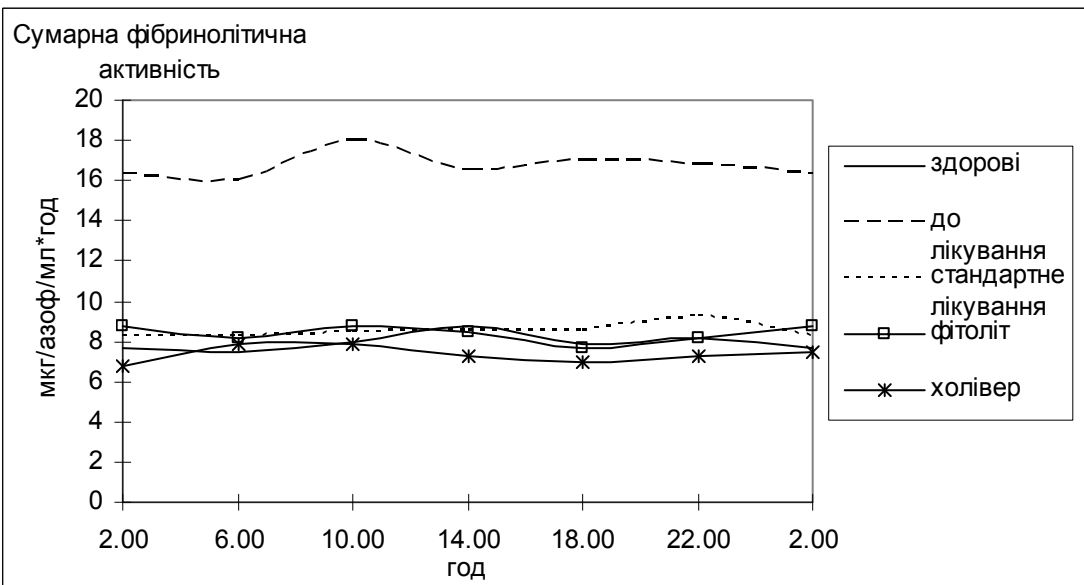


Рис. 11. Добова динаміка сумарної фібринолітичної активності крові у хворих на подагру із супутнім ураженням гепатобіліарної системи при застосуванні в комплексній терапії препаратів фітолїт та холївер

ном, за додаткового впливу МТ ПВМБ повертав собі структуру та значення в кожній окремій часовій координаті, характерні для здорових осіб.

Середньодобовий рівень ПВМБ у хворих на подагру (рис. 8) за СЛ порівняно з вихідними даними знижувався на 19,3 % і характеризувався незначними

амплітудними змінами впродовж доби. Середньодобове значення даного показника зменшилося на однакову величину (25,8 %) при додатковому включенні до лікувального комплексу фітолїту та холїверу.

Незначно зменшилося середньодобове значення даного показника і при додатковому вклю-

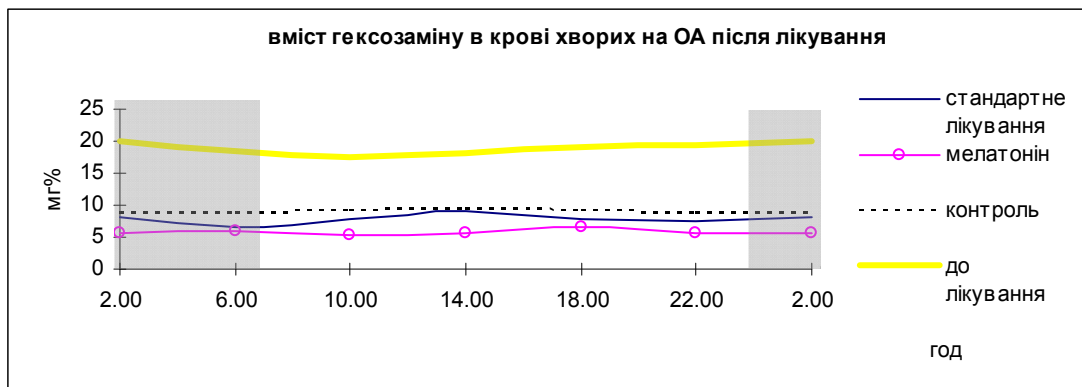


Рис. 12. Вплив мелатоніну на вміст гексозамінів крові хворих на остеоартроз

ченні до базисного лікувального комплексу фітоліту та холіверу – відповідно на 8,3 % і на 9,1 %. Максимальне значення при застосуванні холіверу виявили о 14.00 та 18.00. У ці години на фоні прийому фітоліту ПВМБ характеризувався найнижчими значеннями.

Встановлено позитивний вплив СЛ і комплексного лікування з використанням МТ на величину параметрів, що визначають добовий ритм колагенолітичної активності плазми (КАП) у хворих на ОА, викликаючи достовірне суттєве зниження середньодобового значення останньої. Застосування СЛ призводило до зменшення КАП на 37,5 %, дія була більш вираженою в групі пацієнтів із ознаками реактивного синовіту (зменшення показника становило 42,4 %).

Додаткове призначення МТ основній групі спричинило повернення середньодобового значення величин КАП до ідентичних з параметрами контрольної групи. Ефективність у даному випадку перевищувала таку СЛ як пацієнтів із синовітом, так і без нього, проте результати були значнішими в осіб без реактивного гострого запалення суглобової сумки (показник зменшувався втричі), ніж із таким (зменшення КАП – вдвічі).

За СЛ спостерігали остаточні явища гіперактивності колагенлізу у вигляді достовірного максимуму о 22.00 з утриманням високих значень аж до 2.00, чого не було за використання МТ (рис. 9). За рахунок цього хронограма КАП групи порівняння була синфазною із такою до лікування, а також зберігала спільні риси з профілем МА та ВМБ цієї ж групи; ритм КАП основної групи став синфазним із контрольною кривою.

Профілі КАП у пацієнтів із подагрою після курсового прийому фітоліту та холіверу були синфазними, щоправда після вживання холіверу виявили вірогідне зниження колагенолітичної активності (рис. 10). Варто відзначити, що включення до лікувального комплексу даних лікарських препаратів сприяло зниженню вдвічі КАП порівняно з вихідними даними (в 1,9 раза за курсового прийому фітоліту й у 2,3 раза – холіверу). Застосування СЛ призвело до зниження даного показника на 33,3 % порівняно з пацієнтами до лікування.

Призначення СЛ у лікуванні хворих на ОА повертало підвищену фібринолітичну активність

(сумарну фібринолітичну активність (СФА), неферментативну фібринолітичну активність (НФА), ферментативну фібринолітичну активність (ФФА)) плазми до контрольних значень. Часова організація наближалася до добової. За застосування МТ динаміка вказаних параметрів була в середньому на 13 % більшою порівняно із такою за СЛ. Ритм цих показників у обох групах залишався інверсним щодо контролю.

СФА, НФА, ФФА виявляли однакові зміни як після проведеного СЛ, так і при додатковому включенні до його складу фітоліту і холіверу (рис. 11). У цілому ж, активність процесу порівняно з пацієнтами до лікування знизилася майже вдвічі і відповідала значенням у здорових осіб. При порівнянні середньодобових значень, варто відзначити, що холівер призвів до істотнішого зменшення СФА, НФА, ФФА, ніж фітоліт. Синфазними були і хронограми осіб після лікування, які отримували базовий лікувальний комплекс та при додатковому включенні в його схеми фітоліту і холіверу.

Середньодобовий вміст продуктів катаболізму сполучної тканини у хворих на ОА – сілових кислот та гексозамінів – достовірно змінювався у процесі лікування в обох групах. Нічний вміст сілових кислот за СЛ достовірно зменшувався у 2,5 раза, а при поєднаному використанні МТ – втричі.

Зміни виражені більшою мірою в пацієнтів без попередніх ознак синовіту. Проте рівень сілових кислот відповідав контрольному лише в підгрупі осіб без ознак синовіту, що отримували МТ (рис. 12). Рівень гексозамінів наприкінці лікування в обох групах відповідав контрольному.

Аналіз добових профілів показав, що, подібно до всіх попередніх показників, циркадіанна ритмічність не відновлювалася, проте застосування МТ призводило до реверсії патологічних піків концентрації метаболітів так, що хронограми основної групи стали синфазними із контрольними.

Отже, призначення СЛ пацієнтам з ОА є ефективним у денний час, проте не призводить до усунення гіперактивації вільнорадикального пошкодження вночі, а це, у свою чергу, потребує додаткового використання медикаментів, створюючи незручності для пацієнта та лікаря. Терапію хворих на ОА слід підбирати з урахуванням

ритму активності вільнорадикального пошкодження макромолекул та протеолізу компонентів хряща. Застосування МТ у комплексному лікуванні хворих на ОА виявляє помірні антиоксидантні властивості, а також визначає добову організацію перебігу ПОЛ та ВМБ, протеолітичних процесів так, що максимальна їх активність зміщується на денний час, стаючи доступною терапевтичному управлінню в зручні для лікаря та пацієнта години.

#### Висновки

1. Призначення стандартного лікування хворих на остеоартроз є метаболічно ефективним у денний час і не зменшує вільнорадикального пошкодження вночі, що потребує додаткового використання антиоксидантів, створюючи незручності для пацієнта та лікаря.

2. Застосування мелатоніну в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз сприяє нормалізації біохімічних розладів і в нічні години. Мелатонін виявляє ритм-синхронізуючий ефект із відновленням зіставних із фізіологічними характеристиками профілів досліджуваних показників; помірні антиоксидантні властивості; а також визначає добову організацію перебігу вільно радикальних процесів так, що максимальна їх активність зміщується на денний час, стаючи доступною терапевтичному управлінню в зручні для лікаря та пацієнта години.

3. Застосування фітоліту в комплексному лікуванні хворих на подагру із супутнім уражен-

ням гепатобіліарної системи виявляє виражену гіпоурикемічну й антиоксидантну дію, помірну – гіполіпідемічну і гепатопротекторну, сприяє нормалізації процесів колагенолізу і протеолізу. Включення до комплексного лікування хворих на подагру із супутньою патологією гепатобіліарної системи холіверу виявляє виражену гепатопротекторну, гіполіпідемічну, антиоксидантну дію, помірну – гіпоурикемічну, призводить до нормалізації процесів колагенолізу і протеолізу.

**Перспективи подальших досліджень.** Вбачається важливим подальше дослідження апробованих авторами та нових лікарських засобів рослинного та біологічного походження на органи та системи, які вторинно уражаються при остеоартрозі та подагрі (нирки, серцево-судинна, гепатобіліарна система).

#### Література

1. Анохіна С.І. Вплив мелатоніну на гемостаз, плазмовий фібриноліз і фібринолітичну активність тканин внутрішніх органів білих щурів / С.І.Анохіна, Є.М.Горбань // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 3-4. – С. 117-120.
2. Артишок посевной (Супага *Scolymus L.*) как пищевое и лекарственное растение (обзор литературы) / В.М.Фролов, Т.П.Гарник, И.В.Билоусова [и др.] // Фітотерапія. – 2006. – № 4. – С. 3-11.
3. Фітоліт при лікуванні уратного та оксалатного нефролітіазу / І.І.Топчій, О.М.Кірієнко, О.І.Циганков [та ін.] // Урологія. – 2002. – № 2. – С. 25-28.

### МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ И ПОДАГРОЙ

*О.В.Пишак, О.И.Волошин, О.П.Микитюк, Г.И.Арич, Н.Н.Малкович*

**Резюме.** В статье освещены результаты завершённой в 2009 году научно-исследовательской работы кафедры пропедевтики внутренних болезней, клинической иммунологии и аллергологии на тему «Хроноритмологические аспекты усовершенствования диагностики и лечения больных остеоартрозом, подагрой, ревматоидным артритом». Изучена эффективность применения природных средств (мелатонина, фитолита и холівера) для коррекции обнаруженных хроноритмологических нарушений у больных остеоартрозом и подагрой.

**Ключевые слова:** лечение, хроноритмы, остеоартроз, подагра, восстановленный глутатион, фибринолиз, протеолиз.

### MEDICAMENTAL CORRECTION OF THE CIRCARDIAN RHYTHMS OF METABOLIC PROCESSES IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND GOUT

*O.V.Pishak, O.I.Voloshyn, O.P.Mykytiuk, H.I.Arych, N.M.Malkovych*

**Abstract.** The paper ascertains the results of the scientific-research activity of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Clinical Immunology and Allergology entitled “Chronorhythmologic aspects of perfecting the diagnostics and treatment of patients with osteoarthritis, gout, rheumatoid arthritis” accomplished in 2009. The efficacy of using natural agents (melatonin, phytolite, choliver) for the sake of correcting chronorhythmologic disturbances revealed in patients with osteoarthritis and gout has been studied.

**Key words:** treatment, chronorhythms, osteoarthritis, gout, reduced glutathione, fibrinolysis, proteolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.К.Ташук

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 4 (56). – P.85-92

Надійшла до редакції 15.07.2010 року