

УДК 617.3:636.02-057

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2022-2-3>

**Василь МАКОЛІНЕЦЬ**

доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник лабораторії біомеханіки, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», вул. Пушкінська, 80, м. Харків, Україна, індекс 61000 ([vasylmakolinez@gmail.com](mailto:vasylmakolinez@gmail.com))

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1954-365X>

**Кирило МАКОЛІНЕЦЬ**

кандидат медичних наук, лікар ортопед-травматолог консультативно-діагностичного відділення, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», вул. Пушкінська, 80, м. Харків, Україна, індекс 61000 ([makolinetksv@gmail.com](mailto:makolinetksv@gmail.com))

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9494-3090>

**Фрида ЛЕОНТЬЄВА**

кандидат біологічних наук, завідувачка відділом лабораторної діагностики та імунології, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», вул. Пушкінська, 80, м. Харків, Україна, індекс 61000 ([osterixy@gmail.com](mailto:osterixy@gmail.com))

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9801-7908>

**Дмитро МОРОЗЕНКО**

доктор ветеринарних наук, старший дослідник, старший науковий співробітник відділу лабораторної діагностики та імунології, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», вул. Пушкінська, 80, м. Харків, Україна, індекс 61000 ([d.moroz.vet@gmail.com](mailto:d.moroz.vet@gmail.com))

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6505-5326>

**Анжела ОЛЬХОВСЬКА**

доктор фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри загальномедичних дисциплін та соціальної фармації, Інститут медичних та фармацевтичних наук ПрАТ «ВНЗ «Міжрегіональна академія управління персоналом», вул. Фрометівська, 2, м. Київ, Україна, індекс 02000 ([angelika.olkhovskaya@gmail.com](mailto:angelika.olkhovskaya@gmail.com))

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0237-5741>

**Катерина ГЛЄБОВА**

кандидат ветеринарних наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, індекс 61002 ([katerynagliebova25@gmail.com](mailto:katerynagliebova25@gmail.com))

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-033X>

**Дмитро БЕРЕЖНИЙ**

кандидат ветеринарних наук, доцент, доцент кафедри ветеринарної медицини та фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, індекс 61002 ([bdv\\_@ukr.net](mailto:bdv_@ukr.net))

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7515-5926>

**Vasyl MAKOLINETS**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Biomechanics, State University "Institute of Spine and Joint Pathology named after Prof. E. Sitenka National Academy of Sciences of Ukraine", str. Pushkinska, 80, Kharkiv, Ukraine, postal code 61000 ([vasylmakolinez@gmail.com](mailto:vasylmakolinez@gmail.com))

**Kyrylo MAKOLINETS**

Candidate of Medical Sciences, Orthopedic Traumatologist of the Consultative And Diagnostic Department, State University "Institute of Spine and Joint Pathology named after Prof. E. Sitenka National Academy of Sciences of Ukraine", str. Pushkinska, 80, Kharkiv, Ukraine, postal code 61000 ([makolinetksv@gmail.com](mailto:makolinetksv@gmail.com))

**Frida LEONTIEVA**

Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Laboratory Diagnostics and Immunology, State University "Institute of Spine and Joint Pathology named after Prof. E. Sitenka National Academy of Sciences of Ukraine", str. Pushkinska, 80, Kharkiv, Ukraine, postal code 61000 ([osterixy@gmail.com](mailto:osterixy@gmail.com))

**Dmytro MOROZENKO**

Doctor of Veterinary Sciences, Senior Researcher, Senior Researcher of the Department of Laboratory Diagnostics and Immunology, State University "Institute of Spine and Joint Pathology named after Prof. E. Sitenka National Academy of Sciences of Ukraine", str. Pushkinska, 80, Kharkiv, Ukraine, postal code 61000 (d.moroz.vet@gmail.com)

**Anzhela OLKHOVSKA**

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General Medical Disciplines and Social Pharmacy, Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences PrJSC "Interregional Academy of Personnel Management", str. Frometivska, 2, Kyiv, Ukraine, postal code 02000 (angelika.olkhovskaya@gmail.com)

**Kateryna HLEBOVA**

Candidate of Veterinary Sciences, Senior Researcher, Associate Professor of the Department of Normal and Pathological Physiology, National Pharmaceutical University, str. Pushkinska, 53, Kharkiv, postal code 61002 (katerynagliebova25@gmail.com)

**Dmytro BEREZHNY**

Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Veterinary Medicine and Pharmacy, National Pharmaceutical University, str. Pushkinska, 53, Kharkiv, postal code 61002 (bdv\_@ukr.net)

**Бібліографічний опис статті:** Маколінець В., Маколінець К., Леонтєва Ф., Морозенко Д., Ольховська А., Глебова К., Бережний Д. Вплив пелоїдотерапії на динаміку біохімічних показників крові у білих щурів за експериментального остеоартриту. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2022. Вип. 2 (9). С. 19–23. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2022-2-3>

**Bibliographic description of the article:** Makolinet V., Makolinet K., Leontieva F., Morozenko D., Olkhovska A., Hliebova K., Berezhnyi D. (2022). Vplyv peloidoterapii na dynamiku biokhimichnykh pokaznykiv krovi u bilykh shchuriv za eksperymentalnoho osteoartrytu [The effect of peloid therapy on the dynamics of biochemical blood parameters in white rats with experimental osteoarthritis]. *Suchasna medytsyna, farmatsiia ta psykholohichne zdorovia – Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*, 2 (9), 19–23. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2022-2-3>

**ВПЛИВ ПЕЛОЇДОТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ  
ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРИТУ**

**Анотація. Постановка проблеми.** Відомо, що до останнього часу провідним методом лікування та медичній реабілітації пацієнтів із остеоартритом залишалась комплексна консервативна терапія. Фізичні фактори, як преформовані, так і природні, займають важливе місце в терапії хворих на остеоартрит. **Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Найбільшу популярність серед засобів, що застосовуються при лікуванні хворих на остеоартрит колінних суглобів, займають лікувальні грязі. За сучасними уявленнями, в основі їх лікувальної дії лежить сукупність механічного, теплового, хімічного, біологічного та інших компонентів пелоїду. **Формулювання мети статті.** Вивчити вплив пелоїдотерапії на біохімічні показники крові білих щурів за експериментального остеоартриту. **Виклад основного матеріалу.** Вміст глікопротеїнів у крові щурів був вірогідно підвищеним на 7-у добу у тварин з остеоартритом порівняно зі значеннями у інтактних. Мало місце підвищення рівня глікопротеїнів зберігалось упродовж всього експерименту до 30-ї доби. При лікуванні сульфідно-муловими грязями на 7-у добу відзначалося підвищення вмісту глікопротеїнів до рівня показників контрольної групи. До 15-ої доби концентрація глікопротеїнів вірогідно знижувалася порівняно з її значенням у контрольній групі, однак, до кінця спостережень кількість глікопротеїнів у сироватці крові експериментальних тварин перевищувала даний показник ніж у щурів контрольної групи. Ці дані свідчать про те, що застосування сульфідно-мулової грязі знижує активність запального процесу, але не у достатній мірі. Концентрація хондроїтинсульфатів у сироватці крові експериментальних тварин на 7-му та 15-ту добу за остеоартриту була підвищена у порівнянні з результатами, отриманими у інтактних тварин. Однак, до 30-ї доби відзначалося зниження зазначеного показника порівняно з таким, що мав місце в більш ранні терміни. **Висновки та перспективи подальших досліджень.** Таким чином, було встановлено, що застосування пелоїдотерапії призводило до зниження вмісту хондроїтинсульфатів у сироватці крові експериментальних тварин у порівнянні з відповідним терміном контрольної групи, що свідчить про сприятливий вплив пелоїдотерапії на обмін глікозаміногліканів. В умовах проведеної пелоїдотерапії було виявлено динаміку біохімічних показників стану сполучної тканини, яка свідчила про сприятливий вплив аплікацій пелоїду на колінні суглоби експериментальних щурів, що проявлялось у зменшенні запально-деструктивного процесу в хрящові тканині уражених суглобів. Перспективою подальших досліджень є застосування даної методики пелоїдотерапії у клінічній ортопедичній практиці.

**Ключові слова:** остеоартрит, щури, пелоїдотерапія, глікопротеїни, хондроїтинсульфати.

## THE EFFECT OF PELOID THERAPY ON THE DYNAMICS OF BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS WITH EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS

**Abstract. Formulation of the problem.** It is known that until recently, complex conservative therapy remained the leading method in the treatment and medical rehabilitation of patients with osteoarthritis. Physical factors, both preformed and natural, occupy an important place in the therapy of patients with osteoarthritis. **Analysis of recent research and publications.** The most popular among the means used in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee joints are therapeutic muds. According to modern ideas, their therapeutic action is based on a combination of mechanical, thermal, chemical, biological and other components of the peloid. **Formulation of the purpose of the article.** To study the effect of peloid therapy on biochemical blood parameters of white rats with experimental osteoarthritis. **Presenting main material.** The content of glycoproteins in the blood of rats was probably increased on the 7th day in animals with osteoarthritis compared to the values in intact ones. A slight increase in the level of glycoproteins was maintained throughout the experiment until the 30th day. During the treatment with sulphide-mud mud, on the 7th day, an increase in the content of glycoproteins was noted to the level of the indicators of the control group. By the 15th day, the concentration of glycoproteins probably decreased compared to its value in the control group, however, by the end of the observations, the amount of glycoproteins in the blood serum of the experimental animals exceeded this indicator than in the rats of the control group. These data indicate that the use of sulphide mud reduces the activity of the inflammatory process, but not sufficiently. The concentration of chondroitin sulfates in the blood serum of experimental animals on the 7th and 15th day of osteoarthritis was increased in comparison with the results obtained in intact animals. However, by the 30th day, there was a decrease in the indicated indicator compared to the one that occurred earlier. **Conclusions and prospects for further research.** Thus, it was established that the use of peloidotherapy led to a decrease in the content of chondroitin sulfates in the blood serum of experimental animals in comparison with the corresponding term of the control group, which indicates the beneficial effect of peloidotherapy on the exchange of glycosaminoglycans. In the conditions of peloid therapy, the dynamics of biochemical indicators of the state of connective tissue were revealed, which indicated the beneficial effect of peloid applications on the knee joints of experimental rats, which was manifested in the reduction of the inflammatory and destructive process in the cartilage tissue of the affected joints. The prospect of further research is the application of this technique of peloid therapy in clinical orthopedic practice.

**Key words:** osteoarthritis, rats, peloid therapy, glycoproteins, chondroitinsulfates.

**Постановка проблеми.** Відомо, що до останнього часу провідним методом у лікуванні та медичній реабілітації пацієнтів із остеоартритом залишалась комплексна консервативна терапія. Фізичні фактори, як преформовані, так і природні, займають важливе місце в терапії хворих на остеоартрит. Пелоїдотерапія, поряд з бальнеотерапією та кліматолікуванням, складає основу класичної курортології, а вивчення можливостей її застосування і механізмів лікувальної дії при різних патологічних станах, в тому числі і дегенеративних порушеннях в суглобах, залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Найбільшу популярність серед засобів, що застосовуються при лікуванні хворих на остеоартрит колінних суглобів, займають лікувальні грязі [1, 2]. За сучасними уявленнями, в основі їх лікувальної дії лежить сукупність механічного, теплового, хімічного, біологічного та інших компонентів пелоїду [3, 4]. Крім того, слід зазначити, що при цьому велике значення має площа грязевої аплікації [5, 6]. Встановлено, що реалізація лікувальної дії пелоїдів здійснюється через рефлекторний і нейро-гуморальний механізм, який зумовлює послідовне включення у відповідну реакцію регуляторних, адаптивних, метаболічних та інших систем організму [7, 8]. Розвиток адекватної реакції нейро-гуморальних і ендокринних систем частіше проявляється в активації функціонального стану гіпофіз-адреналової та симпато-адреналової систем (підвищення секреції 11-оксикортикостероїдів, рівня катехоламінів тощо). Застосування пелоїдотерапії при температурі лікувальної грязі від 38 до

44 °С сприяє нормалізації метаболічних процесів, підвищенню окислювально-відновного потенціалу, покращенню процесів мікроциркуляції, стабілізації проникнення клітинних мембран [9]. Під впливом грязелікування, в зоні ураження, у хворих на остеоартроз відзначається збільшення числа фібробластів, підвищується вміст рибонуклеопротейнів та активність окислювально-відновних ферментів, кислої фосфатази. Такі зміни, в свою чергу, забезпечують підвищення репаративної здатності клітин та покращення строми клітин [10, 11]. В результаті усунення дисбалансу між адаптивними системами та клітковим метаболізмом відбувається інактивація деструктивних процесів в тканинах суглобів, понижуються проліферативний та ексудативний компоненти запалення, зменшується больовий синдром, покращується рухливість в суглобах [12].

**Формулювання мети статті.** Вивчити вплив пелоїдотерапії на біохімічні показники крові білих щурів за експериментального остеоартриту.

**Виклад основного матеріалу.** Дослідження проводилось на базі ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» у 2007 році. Моделювання неспецифічного остеоартриту у колінному суглобі проводили шляхом 2-х кратної (протягом 2-х днів) ін'єкції масляного розчину вітаміну А (з розрахунку 13,76 мг вітаміну А на кг ваги тіла тварини). Використовували розчин ретинолу ацетату з масовою часткою 3,44 % вітаміну А в олії [13]. На другий день після ін'єкції вітаміну А у ділянці періартикулярних тканин колінного суглоба щурів визначалась припухлість за рахунок набряку м'яких тканин. При цьому з 30 щурів з модельованим остеоартритом у 15 тварин застосо-

ували грязелікування, а 15 були контрольними. Процедуру грязелікування проводили протягом 15 днів, починаючи з 3-го дня експерименту. Перед накладанням аплікації пелоїд підігрівали на водяній бані. Для пелоїдотерапії використовували аплікації грязі, з температурою з від 38 до 44 °С. Аплікацію лікувальної грязі на ділянку колінного суглоба накладали на 15 хвилин. Колінний суглоб щурів з аплікацією пелоїду прикривали поліетиленовою плівкою, потім фіксували марлевою пов'язкою.

Усі маніпуляції з тваринами проводили з дотриманням правил асептики та антисептики, відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідів чи для інших наукових цілей (1986 р.) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). Дослідження розглянуто та оцінено комітетом з біоетики ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», протокол № 7 від 15.09.2007.

У сироватці крові щурів визначали: концентрацію загального білка, кальцію, вміст  $\beta$ -ліпопротеїнів, гаптоглобіну, церулоплазміну, активність лужної фосфатази, хондроїтинсульфатів та глікопротеїнів [14]. Вибір комплексу показників для обстеження був обумовлений необхідністю оцінки впливу пелоїдотерапії на характер перебігу запального процесу, розвиток дистрофічних змін у кістковій і хрящовій тканинах, а також на соматичний статус тварин.

Статистичну обробку цифрових результатів досліджень проведено за допомогою програми

Statsoft STATISTICA v. 10. При обробці цифрових даних, одержаних під час біохімічних досліджень крові в експерименті на щурах, обчислювали середню арифметичну варіаційного ряду ( $M$ ), стандартну похибку середньої арифметичної ( $m$ ) та достовірність відмінностей ( $p$ ) за критерієм Стьюдента.

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що у крові тварин із моделлю остеоартриту концентрації загального білка, кальцію і глюкози не міняються у процесі експерименту і залишаються на рівні значень у інтактних щурів. Застосування сульфідно-мулової лікувальної грязі в температурному режимі від 33 до 36 °С не викликало вірогідних розходжень вищевказаних показників у порівнянні з величинами зазначених показників у тварин контрольної групи. Вміст глікопротеїнів був вірогідно підвищеним на 7-му добу у тварин з остеоартритом порівняно зі значеннями у інтактних. Мало місце підвищення рівня глікопротеїнів зберігалось упродовж всього експерименту до 30-ї доби. При лікуванні сульфідно-муловими грязями на 7-му добу відзначалося підвищення вмісту глікопротеїнів до рівня показників контрольної групи.

До 15-ої доби концентрація глікопротеїнів вірогідно знижувалася порівняно з її значенням у контрольної групи, однак, до кінця спостережень кількість глікопротеїнів у сироватці крові експериментальних тварин перевищувала даний показник ніж у щурів контрольної групи. Ці дані свідчать про те, що застосування сульфідно-мулової грязі знижує активність запального процесу, але не у достатній мірі. Активність лужної фосфатази в сироватці

Таблиця 1

Біохімічні показники крові білих щурів з моделлю остеоартриту на фоні пелоїдотерапії ( $M \pm m$ )

Показники	Інтактні тварини	Остеоартрит без пелоїдотерапії			Остеоартрит з пелоїдотерапією		
		7 діб n=5	15 діб n=5	30 діб n=5	7 діб n=5	15 діб n=5	30 діб n=5
Загальний білок, г/л	66,17±	74,13±	73,20±	69,85±	72,0± 3,31	72,10± 0,01	68,40± 1,91
Глікопротеїни, г/л	0,65±	0,85±	0,80±	0,76±	0,79± 0,07 <sup>1)</sup>	0,65± 0,01 <sup>2)</sup>	0,86± 0,03 <sup>1)</sup>
Кальцій, ммоль/л	2,2±	2,4±	2,47±	2,43±	2,37± 0,03	2,30± 0,01	2,32± 0,02
b	3,8±	5,63±	4,13±	2,50±	4,40± 0,30	1,60± 0,10	4,57± 0,96
Хондроїтин-сульфати, г/л	0,39±	1,07±	0,99±	0,74±	0,85± 0,04 <sup>1)</sup>	0,90± 0,03 <sup>1)</sup>	0,59± 0,05 <sup>2)</sup>
Активність лужної фосфатази, од. Бод.	50,0±	70,20±	86,85±	69,27±	72,00± 1,16 <sup>1)</sup>	51,95± 8,45 <sup>2)</sup>	74,20± 8,01
Гаптоглобін, г/л	0,52±	0,80±	0,64±	0,55±	0,70± 0,10	0,72± 0,09	0,50± 0,00
Церулоплазмін, од.	0,32±	0,46±	0,40±	0,33±	0,42± 0,06	0,33± 0,02	0,36± 0,03

Примітки: <sup>1)</sup> – вірогідно по відношенню до інтактних тварин,  $P < 0,05$ ;

<sup>2)</sup> – вірогідно порівняно з контрольними тваринами,  $P < 0,05$

крові щурів в розглянутих умовах експерименту не потерпала істотних змін. Пелоїдотерапія не чинила суттєвої дії на ліпідний обмін дослідних тварин, про що свідчить відсутність змін вмісту  $\beta$ -ліпопротеїнів упродовж усіх термінів спостереження на моделі остеоартриту (табл. 1).

Концентрація хондроїтинсульфатів у сироватці крові експериментальних тварин на 7-му та 15-ту добу за остеоартриту була підвищена у порівнянні з результатами, отриманими у інтактних тварин. Однак, до 30-ї доби відзначалося зниження зазначеного показника порівняно з таким, що мав місце в більш ранні терміни.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Таким чином, було встановлено, що засто-

сування пелоїдотерапії призводило до зниження вмісту хондроїтинсульфатів у сироватці крові експериментальних тварин у порівнянні з відповідним терміном контрольної групи, що свідчить про сприятливий вплив пелоїдотерапії на обмін глікозаміногліканів. В умовах проведеної пелоїдотерапії було виявлено динаміку біохімічних показників стану сполучної тканини, яка свідчила про сприятливий вплив аплікацій пелоїду на колінні суглоби експериментальних щурів, що проявлялось у зменшенні запально-деструктивного процесу в хрящовій тканині уражених суглобів. Перспективою подальших досліджень є застосування даної методики пелоїдотерапії у клінічній ортопедичній практиці.

#### Список використаних джерел:

1. Evaluation of the therapeutic and the chemical effects of balneological treatment on clinical and laboratory parameters in knee osteoarthritis: a randomized, controlled, single-blinded trial. Adigüzel T, Arslan B, Gürdal H, Karagülle MZ. *Int J Biometeorol.* 2022 Jun;66(6):1257–1265.
2. Balneological outpatient treatment for patients with knee osteoarthritis; an effective non-drug therapy option in daily routine? Özkük K, Gürdal H, Karagülle M, Barut Y, Eröksüz R, Karagülle MZ. *Int J Biometeorol.* 2017 Apr;61(4):719–728.
3. Peloids as Thermoherapeutic Agents. Maraver F, Armijo F, Fernandez-Toran MA, Armijo O, Ejeda JM, Vazquez I, Corvillo I, Torres-Piles S. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Feb 18;18(4):1965.
4. Дослідження фізико-хімічного складу ропи озера Соляне (Херсонська область, Олешківський район) та ефективності її впливу на перебіг дексаметазонового артрозу у щурів. Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуца, Т. В. Польщаківа. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія.* 2019. № 2. 27–31.
5. Клінічна ревматологія: сучасні діагностичні та лікувальнопрофілактичні алгоритми / Іщайкін К. Є., Потяженко М. М., Настрога Т. В., Величко Є. О. : навчально-методичний посібник для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, слухачів-курсантів системи післядипломної освіти, а також лікарів-терапевтів, ревматологів та сімейних лікарів. Полтава, 2015. 243 с.
6. Формування системи медичної реабілітації хворих та осіб з інвалідністю : монографія / В. І. Шевчук, Н. М. Беляєва, О. Б. Яворовенко. Вінниця : ФОР Рогальська І. О., 2019. 205 с.
7. Anti-inflammatory effect as a mechanism of effectiveness underlying the clinical benefits of pelotherapy in osteoarthritis patients: regulation of the altered inflammatory and stress feedback response. Ortega E, Gálvez I, Hinchado MD, Guerrero J, Martín-Cordero L, Torres-Piles S. *Int J Biometeorol.* 2017 Oct;61(10):1777–1785.
8. Dynamics of tumour necrosis factor-alpha and clinical signs of osteoarthrosis during the treatment with alflutop in combination with peloid applications under conditions of health resort. Maganov VA, Davletshin RA, Davletshina GK, Iapparov GS. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2011 Mar-Apr;(2):18–20.
9. Фізіотерапія : підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / В. Д. Сиволап, В. Х. Каленський ; ЗДМУ. 3. : ЗДМУ, 2014. 196 с.
10. Regenerative Therapy for Osteoarthritis: A Perspective. Gun-Il Im, Tae-Kyung Kim. *Int J Stem Cells.* 2020; 13(2): 177–181.
11. Current status of regenerative medicine in osteoarthritis. Gun-Il Im. *Bone Joint Res.* 2021 Feb; 10(2): 134–136.
12. A comprehensive analysis to understand the mechanism of action of balneotherapy: why, how, and where they can be used? Evidence from in vitro studies performed on human and animal samples. Sara Chelleschi, Ines Gallo, Sara Tenti. *International Journal of Biometeorology.* Volume 64. 2020. 1247–1261.
13. Early ultrastructural changes of articular cartilage and synovial membrane in experimental vitamin A – induced osteoarthritis. Lapadula G., Nico B., Cantatore F.P., La Canna R., Roncali I., Pipitone V. *J. Rheumatol.* 1995. Vol. 22. № 10. P. 1913–1921.
14. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині / Д. В. Морозенко, Ф. С. Леонтєва. *Молодий вчений.* 2016. № 2(29). 168–172.

#### References:

1. Evaluation of the therapeutic and the chemical effects of balneological treatment on clinical and laboratory parameters in knee osteoarthritis: a randomized, controlled, single-blinded trial. Adigüzel T, Arslan B, Gürdal H, Karagülle MZ. *Int J Biometeorol.* 2022 Jun;66(6):1257–1265.
2. Balneological outpatient treatment for patients with knee osteoarthritis; an effective non-drug therapy option in daily routine? Özkük K, Gürdal H, Karagülle M, Barut Y, Eröksüz R, Karagülle MZ. *Int J Biometeorol.* 2017 Apr;61(4):719–728.
3. Peloids as Thermoherapeutic Agents. Maraver F, Armijo F, Fernandez-Toran MA, Armijo O, Ejeda JM, Vazquez I, Corvillo I, Torres-Piles S. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Feb 18;18(4):1965.

4. Doslidzhennia fizyko-khimichnoho skladu ropy ozera Soliane (Khersonska oblast, Oleshkivskiy raion) ta efektyvnosti yii vplyvu na perebih deksametazonovoho artrozu u shchuriv. B. A. Nasibullin, S. H. Hushcha, T. V. Polshchakova. *Medychna reabilitatsiia, kurortolohiia, fizioterapiia*, 2019, № 2. 27–31.

5. Klinichna revmatolohiia: suchasni diahnostychni ta likuvalnoprofilaktychni alhorytmy / Ishcheikin K. Ye., Potiazhenko M. M., Nastroha T. V., Velychko Ye. O. : navchalno-metodychnyi posibnyk dlia likariv-interniv, klinichnykh ordynatoriv, slukhachiv-kursantiv systemy pislidyploynoï osvity, a takozh likariv-terapevtiv, revmatolohiv ta simeinykh likariv. Poltava, 2015. 243 s.

6. Formuvannia systemy medychnoi reabilitatsii khvorykh ta osib z invalidnistiu : monohrafiia / V. I. Shevchuk, N. M. Beliaieva, O. B. Yavorovenko. Vinnytsia : FOP Rohalska I. O., 2019. 205 s.

7. Anti-inflammatory effect as a mechanism of effectiveness underlying the clinical benefits of pelotherapy in osteoarthritis patients: regulation of the altered inflammatory and stress feedback response. Ortega E, Gálvez I, Hinchado MD, Guerrero J, Martín-Cordero L, Torres-Piles S. *Int J Biometeorol*. 2017 Oct;61(10):1777–1785.

8. Dynamics of tumour necrosis factor-alpha and clinical signs of osteoarthrosis during the treatment with alflutop in combination with peloid applications under conditions of health resort. Maganov VA, Davletshin RA, Davletshina GK, Iapparov GS. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2011 Mar-Apr;(2):18–20.

9. Fizioterapiia : pidruchnyk dlia studentiv vyshchykh medychnykh navchalnykh zakladiv / V. D. Syvolap, V. Kh. Kalenskyi ; ZDMU. Z. : ZDMU, 2014. 196 s.

10. Regenerative Therapy for Osteoarthritis: A Perspective. Gun-Il Im, Tae-Kyung Kim. *Int J Stem Cells*. 2020; 13(2): 177–181.

11. Current status of regenerative medicine in osteoarthritis. Gun-Il Im. *Bone Joint Res*. 2021 Feb; 10(2): 134–136.

12. A comprehensive analysis to understand the mechanism of action of balneotherapy: why, how, and where they can be used? Evidence from in vitro studies performed on human and animal samples. Sara Chelleschi, Ines Gallo, Sara Tenti *International Journal of Biometeorology*. Volume 64. 2020. 1247–1261.

13. Early ultrastructural changes of articular cartilage and synovial membrane in experimental vitamin A - induced osteoarthritis. Lapadula G., Nico B., Cantatore F.P., La Canna R., Roncali I., Pipitone V. J. *Rheumatol*. 1995. Vol. 22. № 10. P. 1913–1921.

14. Metody doslidzhennia markeriv metabolizmu spoluchnoi tkanyny u suchasnii klinichnii ta eksperymentalnii medytsyni / D. V. Morozenko, F. S. Leontieva. *Molodyi vchenyi*. 2016. № 2(29). 168–172.