

Гладких Ф.В.^{1,2}, Лядова Т.І.¹

Hladkykh F.V.^{1,2}, Liadova T.I.¹

**Ефективність безклітинних
кріоконсервованих біологічних
засобів при аутоімунному артриті
за даними гематологічних змін**

**Effectiveness of cell-free cryopreserved
biological agents in autoimmune
arthritis based on hematological
changes**

¹Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна,
м. Харків, Україна

¹V. N. Karazin Kharkiv National University,
Kharkiv, Ukraine

²Державна установа «Інститут медичної радіології
та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної
академії медичних наук України», м. Харків, Україна

²State Organization «Grigoriev Institute for Medical
Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of
Ukraine», Kharkiv, Ukraine

fedir.hladkykh@gmail.com

Вступ

Добре відомо, що аутоімунні захворювання обумовлені дисрегуляцією активності імунної системи, яка змушує організм атакувати «власні» компоненти та пошкоджувати власні тканини. На сьогоднішній день лікування аутоімунних захворювань в основному спрямоване на полегшення симптомів, враховуючи неповне розуміння їх патогенезу [1]. За останні кілька десятиліть відбулась революція в лікуванні хронічних запальних ревматичних захворювань. Було розроблено біологічні агенти, здатні інгібувати молекулярні мішені, безпосередньо залучені до патогенезу цих захворювань, наприклад біологічні засоби, спрямовані на цитокіни – фактор некрозу пухлин α , інтерлейкіни 1, 6, 17 та ін., що значно покращило якість життя пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів, зокрема з ревматоїдним артритом (РА) [2]. Механізм патогенезу РА пов'язаний з порушенням регуляції вродженого та адаптивного імунітету. У клінічній практиці застосовуються сучасні традиційні методи лікування стероїдними та нестероїдними протизапальними препаратами, протиревматичними засобами та біологічними агентами [3].

Поширеність РА у всьому світі становить приблизно 5 випадків на 1000 дорослих, а захворювання у 2–3 рази частіше діагностується у жінок, ніж у чоловіків, із середнім віком 55 років [4]. Раніше більше 50% хворих на РА мали інвалідність та були непрацездатними на повний робочий день і мали схильність до підвищеної смертності. Проте розуміння патофізіології захворювання та прогрес у лікуванні РА призвели до розробки більш ефективних підходів до лікування з покращенням контролю активності захворювання, ступеня болю та ураження суглобів [5].

Враховуючи обмеження звичайних лікарських засобів від РА, сучасна клітинна терапія на основі мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) може розглядатися як альтернативна стратегія [6, 7]. МСК привернули увагу вчених і клініцистів завдяки своїй здатності до самовідновлення, регенерації тканин і органів та сильним імуносупресивним властивостям. Ці характеристики дозволяють пригнічувати активність прозапальних клітин як вродженої, так і адаптованої імунної системи. Було показано, що МСК здатні пригнічувати активацію природних клітин-кілерів (NK) і дозрівання дендритних клітин; пригнічують проліферацію та функцію Т- і В-клітин; сприяти поляризації макрофагів до протизапального фенотипу та індукують утворення Т-регуляторних клітин (Tregs). Крім того, було продемонстровано, що імуномодулюючий ефект МСК опосередковується як міжклітинними контактами, так і через секрецію розчинних факторів. МСК продукують трансформуючий фактор росту- β (TGF- β), фактор росту гепатоцитів (HGF), простагландин E2 (PGE2), розчинну форму білка HLA-G5, індоламін-2,3-діоксигеназу (IDO), оксид азоту (NO) та інтерлейкін-10, які беруть участь у регуляції та інгібуванні запальних реакцій. Усі ці механізми можуть сприяти контролю гіперактивації запалення при РА [3]. Експериментальні моделі на тваринах і клінічні випробування показали, що МСК мають сприятливий терапевтичний ефект у пригніченні запалення, ерозії кісток і руйнування суглобів, а також зменшують утворення паннусу за допомогою імуносупресії та імуномодуляції.

Ще одним перспективним напрямком біологічної терапії при РА виступає застосування біологічних препаратів з імуномодулюючими властивостями. Прикладами таких препаратів виступають безклітинні

кріоконсервовані біологічні засоби – кріоекстракт плаценти (КЕП) та кріоекстракт селезінки (КЕС).

Мета дослідження – охарактеризувати вплив кріоекстрактів плаценти (КЕП) та серезінки (КЕС), а також кондиціонованого середовища МСК (КС-МСК) на активність запального процесу при експериментальному РА за даними гематологічних досліджень.

Об'єкт і методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 42 шурах-самцях масою 200–220 г у відповідності до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Для моделювання експериментального РА – ад'ювантного артриту (АА) у щурів використовували повний ад'ювант Фрейнда (ПАФ) [8]. Як відомо, АА у щурів має всі морфофункціональні ознаки РА у людини та супроводжується типовою реакцією, основною ланкою якої є Т-клітинний імунітет. АА моделювали субплантарним ведення шурам («0» день експерименту) ПАФ (*Thermo Fisher Scientific, США*) в задню праву кінцівку з розрахунку 0,1 мл на шура [8].

Лікування АА проводилось з 14 по 28 день. КЕП, КЕС та КС-МСК вводили в/м з інтервалом 2 дні (усього 5 ін'єкцій), відповідно на 14, 17, 20, 23 та 26 дні. У якості референс-препарату використано НПЗЗ – диклофенак натрію (ДН), який вводили внутрішньом'язово (в/м) в дозі 8,0 мг/кг [8]. Щурів розподіляли на 6 груп:

I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9 % розчин NaCl в дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура;

II – щури зі змодельованим АА (n=7) без лікування (контрольна група), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9 % розчин NaCl в дозі 1,0 мл/кг;

III – щури зі змодельованим АА (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили референс-препарат ДН в дозі 8,0 мг/кг [8];

IV – щури зі змодельованим АА (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг [10];

V – щури зі змодельованим АА (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг [11];

VI – щури зі змодельованим АА (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [12, 13].

На 28 добу експерименту тварин виводили з експерименту, відбирали зразки змішаної (венозної та артеріальної) крові та визначали вміст еритроцитів ($\times 10^{12}/л$), лейкоцитів ($\times 10^9/л$) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ, мм/год.).

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel». Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням

W-критерію Шапіро-Вілка. Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена. При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Ст'юдента. Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді “ $M \pm m$ ” ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або M (95% ДІ:), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал [14].

Результати дослідження та їх обговорення

Проведене дослідження показало, що на 28 добу експерименту у щурів з АА відмічались ознаки розвитку активного запального процесу, що підтверджувалось статистично вірогідним ($p < 0,001$) збільшеннями кількості лейкоцитів на 164,3% та статистично вірогідним ($p < 0,001$) зростанням ШОЕ на 330,0% у тварин контрольної групи (АА без лікування) відносно показників інтактних щурів. Крім того встановлено, що на тлі АА відмічалось статистично вірогідне ($p < 0,001$) зменшення кількості еритроцитів на 46,3%, що становили $3,1 \pm 0,26 \times 10^{12}/л$ (табл. 1). За даними літератури [15] важливим супутнім захворюванням хронічного запалення є анемія, яка може бути пов'язана з порушенням регуляції активності гемопоетичних стовбурових клітин і клітин-попередників у кістковому мозку. Як відомо, гемопоетичні стовбурові клітини та клітини-попередники, включаючи еритроїдні клітини-попередники, експресують рецептори для запальних цитокінів.

Оцінка впливу досліджуваних безклітинних біологічних засобів на вираженість анемії хронічного запалення при АА у щурів показала найвиразнішу нормалізацію вмісту еритроцитів на тлі введення КС-МСК. Так, вказаний показник становив $5,6 \pm 0,37 \times 10^{12}/л$, що співставлялось з показниками інтактних тварин ($5,9 \pm 0,26 \times 10^{12}/л$) та на 77,3% ($p < 0,001$) перевищувало показники тварин контрольної групи ($3,1 \pm 0,26 \times 10^{12}/л$). На тлі введення кріоекстрактів теж відмічалось підвищення вмісту еритроцитів, але в меншій мірі – на тлі введення КЕП вміст еритроцитів зріс на 45,5% ($p < 0,05$), а на тлі введення КЕС – зріс на 65,6% ($p < 0,001$) відносно показників нелікованих щурів з АА (див. табл. 1).

Оцінка інтенсивності запального процесу на тлі застосування досліджуваних безклітинних біологічних засобів показала, що найвиразнішу протизапальну активність виявляє введення КС-МСК – вміст лейкоцитів становив $9,9 \pm 0,63 \times 10^9/л$, а ШОЕ становила $5,7 \pm 0,64$ мм/год, що на 53,4% та 69,0% відповідно було нижче за аналогічні показники у тварин контрольної групи.

Порівняльна оцінка зміни гематологічних показників показала, що за величиною зменшення вмісту лейкоцитів у щурів з АА на 28 день експерименту досліджувані біологічні засоби можна розташувати у такій послідовності: КС-МСК (53,4%) > КЕП (39,9%) > КЕС

Таблиця 1

Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та ДН на гематологічні показники шурів з АА на 28 день експерименту
($M \pm m$, 95% ДІ, $n=42$)

Досліджувані показники, одиниці вимірювання	Умови експерименту					
	I (1) група Інтактні шури	II (2) група Контроль (АА без лікув.)	III (3) група АА + ДН	IV (4) група АА + КЕП	V (5) група АА + КЕС	VI (6) група АА + КС-МСК
<i>n</i>	7	7	7	7	7	7
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	5,9 \pm 0,26 (95% ДІ: 5,3–6,4)	3,1 \pm 0,26 (95% ДІ: 2,6–3,7) $p_1 < 0,001$ [46,3%]	3,4 \pm 0,37 (95% ДІ: 2,7–4,2) $p_2 = 0,5$ [9,1%]	4,6 \pm 0,48 (95% ДІ: 3,6–5,5) $p_2 < 0,05$ [45,5%] $p_3 = 0,1$ [33,3%]	5,1 \pm 0,26 (95% ДІ: 4,6–5,7) $p_2 < 0,001$ [63,6%] $p_3 < 0,001$ [71,2%]	5,6 \pm 0,37 (95% ДІ: 4,8–6,3) $p_2 < 0,001$ [77,3%] $p_3 < 0,01$ [62,5%]
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	8,0 \pm 0,44 (95% ДІ: 7,1–8,9)	21,1 \pm 0,86 (95% ДІ: 19,5–22,8) $p_1 < 0,001$ [164,3%]	12,4 \pm 0,84 (95% ДІ: 10,8–14,1) $p_2 < 0,001$ [41,2%]	12,7 \pm 0,89 (95% ДІ: 10,8–14,1) $p_2 < 0,001$ [39,9%] $p_3 = 0,8$ [2,3%]	14,3 \pm 0,68 (95% ДІ: 13,0–15,6) $p_2 < 0,001$ [32,4%] $p_3 = 0,1$ [14,9%]	9,9 \pm 0,63 (95% ДІ: 8,6–11,1) $p_2 < 0,001$ [53,4%] $p_3 < 0,05$ [20,7%]
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год.	4,3 \pm 0,42 (95% ДІ: 3,5–5,1)	18,4 \pm 1,13 (95% ДІ: 16,2–20,6) $p_1 < 0,001$ [330,0%]	10,3 \pm 0,78 (95% ДІ: 8,8–11,8) $p_2 < 0,001$ [44,2%]	9,3 \pm 0,57 (95% ДІ: 8,2–10,4) $p_2 < 0,001$ [49,6%] $p_3 = 0,3$ [9,7%]	8,7 \pm 0,97 (95% ДІ: 6,8–10,6) $p_2 < 0,001$ [52,7%] $p_3 < 0,2$ [15,3%]	5,7 \pm 0,64 (95% ДІ: 4,5–7,0) $p_2 < 0,001$ [69,0%] $p_3 < 0,001$ [44,4%]

Примітки.

p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;

[%] – значення розбіжностей показників у відсотках;

Індексами 1^* , 2^* , 3^* вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

(32,4%). За величиною зменшення ШОЕ на 28 день експерименту відносно показників щурів контрольної групи, безклітинні кріоконсервовані засоби, які вводили щурам з АА, можна розташувати у послідовності: КС-МСК (69,0%) > КЕС (52,7%) > КЕП (19,6%).

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати про здатність безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів інгібувати активність запального процесу за даними гематологічних досліджень вказують на доцільність біохімічних досліджень активності запального процесу.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова

підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування. Робота не отримувала фінансування видатками Державного бюджету України. Всі автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Гладких Ф. В. – ідея та концепція роботи, формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів та їх статистичне опрацювання, написання тексту статті.

Лядова Т. І. – участь у аналізі отриманих результатів, участь у розробці дизайну дослідження, редагування тесту статті.

Література

1. Shi J, Chi S, Xue J, Yang J, Li F, Liu X. Emerging Role and Therapeutic Implication of Wnt Signaling Pathways in Autoimmune Diseases. *J Immunol Res.* 2016;2016:9392132. <https://doi.org/10.1155/2016/9392132>
2. Cici D, Corrado A, Rotondo C, Cantatore FP. Wnt Signaling and Biological Therapy in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5552. <https://doi.org/10.3390/ijms20225552>
3. Sarsenova M, Issabekova A, Abisheva S, Rutskaya-Moroshan K, Ogay V, Saparov A. Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11592. <https://doi.org/10.3390/ijms222111592>
4. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
5. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, McInnes IB, Solomon DH, Strand V, Yamamoto K. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18001. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
6. Lopez-Santalla M, Bueren JA, Garin MI. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: An update on preclinical studies. *EBioMedicine.* 2021;69:103427. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103427>
7. Hladkykh FV. Current understanding of the immunological basis of rheumatoid arthritis: from post-translational modification of proteins to the use of disease-modifying antirheumatic drugs. *Eastern Ukrainian medical journal* 2023;11(4):326-336. [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):326-336](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):326-336)
8. Stefanov OV, ed. Preclinical studies of medicinal products: methodical recommendations. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p.
9. Hladkykh FV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic and undesirable effects, ways of their optimization. Vinnytsia: Tvoty; 2022. 216 p. <https://doi.org/10.46879/2022.1>
10. Shepitko VI. Structural and functional indicators of the cryopreserved liver and the effect of its transplantation on the morphofunctional state of a number of internal organs: dissertation. Doctor of Medicine: special. 14.01.35 – Cryomedicine, Kharkiv, 2004. 326 p. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>
11. Bespalova IG. Peptide composition and biological action of extracts of cryopreserved pig spleen fragments and piglet skin: thesis. *biol. n.: in specialty 03.00.19 – Cryobiology, Kharkiv, 2016. 162 p.* <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U0004539/>
12. Golubinskaya PA, Sarycheva MV, Dolzhikov AA, Bondarev VP, Stefanova MS, Soldatov VO, Nadezhdin SV, Korokin MV, et al. Application of multipotent mesenchymal stem cell secretome in the treatment of adjuvant arthritis and contact-allergic dermatitis in animal models. *Pharmacy & Pharmacology.* 2020;8(6):416-425. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-416-425>
13. Globa VYu. Use of cryopreserved cell cultures and neurotrophic factors in experimental infravesical obstruction. Thesis in specialty 222 – Medicine, Kharkiv, 2021. 156 p. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>
14. Zar JH. Biostatistical analysis (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014; 960 p.
15. Swann JW, Koneva LA, Regan-Komito D, Sansom SN, Powrie F, Griseri T. IL-33 promotes anemia during chronic inflammation by inhibiting differentiation of erythroid progenitors. *J Exp Med.* 2020;217(9):e20200164. <https://doi.org/10.1084/jem.20200164>

References

1. Shi J, Chi S, Xue J, Yang J, Li F, Liu X. Emerging Role and Therapeutic Implication of Wnt Signaling Pathways in Autoimmune Diseases. *J Immunol Res.* 2016;2016:9392132. <https://doi.org/10.1155/2016/9392132>
2. Cici D, Corrado A, Rotondo C, Cantatore FP. Wnt Signaling and Biological Therapy in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5552. <https://doi.org/10.3390/ijms20225552>
3. Sarsenova M, Issabekova A, Abisheva S, Rutskaya-Moroshan K, Ogay V, Saparov A. Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11592. <https://doi.org/10.3390/ijms222111592>
4. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>

5. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, McInnes IB, Solomon DH, Strand V, Yamamoto K. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
6. Lopez-Santalla M, Bueren JA, Garin MI. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: An update on preclinical studies. *EBioMedicine*. 2021;69:103427. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103427>
7. Hladkykh FV. Current understanding of the immunological basis of rheumatoid arthritis: from post-translational modification of proteins to the use of disease-modifying antirheumatic drugs. *Eastern Ukrainian medical journal* 2023;11(4):326-336. [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):326-336](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):326-336)
8. Stefanov OV, ed. Preclinical studies of medicinal products: methodical recommendations. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p.
9. Hladkykh FV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic and undesirable effects, ways of their optimization. Vinnytsia: Tvoty; 2022. 216 p. <https://doi.org/10.46879/2022.1>
10. Shepitko VI. Structural and functional indicators of the cryopreserved liver and the effect of its transplantation on the morphofunctional state of a number of internal organs: dissertation. Doctor of Medicine: special. 14.01.35 – Cryomedicine, Kharkiv, 2004. 326 p. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>
11. Bepalova IG. Peptide composition and biological action of extracts of cryopreserved pig spleen fragments and piglet skin: thesis. *biol. n.: in specialty 03.00.19 – Cryobiology*, Kharkiv, 2016. 162 p. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/>
12. Golubinskaya PA, Sarycheva MV, Dolzhikov AA, Bondarev VP, Stefanova MS, Soldatov VO, Nadezhdin SV, Korokin MV, et al. Application of multipotent mesenchymal stem cell secretome in the treatment of adjuvant arthritis and contact-allergic dermatitis in animal models. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(6):416-425. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-416-425>
13. Globa VYu. Use of cryopreserved cell cultures and neurotrophic factors in experimental infravesical obstruction. Thesis in specialty 222 – Medicine, Kharkiv, 2021. 156 p. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>
14. Zar JH. Biostatistical analysis (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014; 960 p.
15. Swann JW, Koneva LA, Regan-Komito D, Sansom SN, Powrie F, Griseri T. IL-33 promotes anemia during chronic inflammation by inhibiting differentiation of erythroid progenitors. *J Exp Med*. 2020;217(9):e20200164. <https://doi.org/10.1084/jem.20200164>

Мета роботи – охарактеризувати вплив кріоекстракту плаценти (КЕП), кріоекстракту селезінки (КЕС) та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) на гематологічні показники шурів з ад'ювантним артритом (АА).

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 42 шурах-самцях масою 200–220 г. АА моделювали субплантарним ведення шурам («0» день експерименту) повного ад'юванту Фрейнда (ІАФ). Лікування АА проводилось з 14 по 28 день. КЕП, КЕС та КС-МСК вводили з інтервалом 2 дні (усього 5 ін'єкцій), відповідно на 14, 17, 20, 23 та 26 дні. Гематологічні дослідження проводили на 28 день експерименту.

Результати та їх обговорення. На тлі введення кріоекстрактів теж відмічалось підвищення вмісту еритроцитів, але в меншій мірі – на тлі введення КЕП вміст еритроцитів зріс на 45,5% ($p < 0,05$), а на тлі введення КЕС – зріс на 65,6% ($p < 0,001$) відносно показників нелікованих шурів з АА. Оцінка інтенсивності запального процесу на тлі застосування досліджуваних безклітинних біологічних засобів показала, що найвиразнішу протизапальну активність виявляє введення КС-МСК – вміст лейкоцитів становив $9,9 \pm 0,63 \times 10^9/\text{л}$, а швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) становила $5,7 \pm 0,64$ мм/год, що на 53,4% та 69,0% відповідно було нижче за аналогічні показники у тварин контрольної групи.

Висновки. За величиною зменшення вмісту лейкоцитів у шурів з АА на 28 день експерименту досліджувані біологічні засоби можна розташувати у такій послідовності: КС-МСК (53,4%) > КЕП (39,9%) > КЕС (32,4%). За величиною зменшення ШОЕ на 28 день експерименту відносно показників шурів контрольної групи, безклітинні кріоконсервовані засоби, які вводили шурам з АА, можна розташувати у послідовності: КС-МСК (69,0%) > КЕС (52,7%) > КЕП (19,6%).

Ключові слова: кріоекстракт плаценти, кріоекстракт селезінки, кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин, аутоімунні захворювання, анемія хронічного запалення, лейкоцити.

The aim of the work is to characterize the effects of cryoextract of the placenta (CEP), cryoextract of the spleen (CES) and MSC mesenchymal stem cells conditioned media (CS-MSC) on hematological parameters of rats with adjuvant arthritis (AA).

Research materials and methods. Experimental studies were conducted on 42 male rats weighing 200–220 g. AA was modeled by administration of complete Freund's adjuvant (CFA). AA treatment was carried out from 14 to 28 days. CEP, CES and CS-MSC were injected on days 14, 17, 20, 23 and 26, respectively. Hematological studies were performed on the 28th day of the experiment.

Results and their discussion. Against the background of the administration of cryoextracts, an increase in the content of erythrocytes was also noted, but to a lesser extent – against the background of the administration of CEP, the content of erythrocytes increased by 45.5% ($p < 0.05$), and against the background of the introduction of CES – it increased by 65.6% ($p < 0.001$) relative to the indicators of untreated rats with AA. The assessment of the intensity of the inflammatory process against the background of the use of the investigated cell-free biological agents showed that the most pronounced anti-inflammatory activity was shown by the introduction of CM-MSC – the leukocyte content was $9.9 \pm 0.63 \times 10^9/\text{l}$, and the erythrocyte sedimentation rate was 5.7 ± 0.64 mm/h, which was 53.4% and 69.0% lower, respectively, than similar indicators in animals of the control group.

Conclusions. According to the amount of reduction in the content of leukocytes in rats with AA on the 28th day of the experiment, the studied biological agents can be arranged in the following sequence: CM-MSC (53.4%) > CEP (39.9%) > CES (32.4%). According to the magnitude of the decrease in erythrocyte sedimentation rate on the 28th day of the experiment relative to the indicators of rats in the control group, the cell-free cryopreserved agents administered to rats with AA can be arranged in the following order: CM-MSC (69.0%) > CES (52.7%) > CEP (19.6%).

Key words: placenta cryoextract, spleen cryoextract, conditioned medium of mesenchymal stem cells, prostaglandins, thromboxane, leukotrienes, autoimmune diseases, anemia of chronic inflammation, leukocytes.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: absent.

Відомості про авторів

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024.

fedir.hladkykh@gmail.com, ORCID ID 0000-0001-7924-4048.

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна; Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022.

t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID 0000-0002-5892-2599

Стаття надійшла до редакції 08.04.2024

Дата першого рішення 11.04.2024

Стаття подана до друку 20.05.2024