

УДК 615.212:616.72-002.77:57.084

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-11>

Володимир СТУДЕНТ

аспірант в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; викладач за спеціальністю «Хірургія», Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти»; медичний директор, Товариство з обмеженою відповідальністю «Центр Медичної 3D Діагностики», student.volodymyr@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0928-2695

Федір ГЛАДКИХ

доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; старший науковий співробітник, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», fedir.hladkykh@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7924-4048

Тетяна ЛЯДОВА

доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, t.lyadova@karazin.ua

ORCID: 0000-0002-5892-2599

Марія МАТВЄЄНКО

доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувач кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, maria.matvieienko@karazin.ua

ORCID: 0000-0002-0388-138X

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МОДУЛЯЦІЇ АНАЛГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НІМЕСУЛІДУ ТА КЕТОРОЛАКУ БЕЗКЛІТИННИМИ КРІОКОНСЕРВОВАНИМИ БІОЛОГІЧНИМИ ЗАСОБАМИ ЗА ДАНИМИ ЕЛЕКТРОІМПУЛЬСНОЇ ОЦІНКИ БОЛЬОВОЇ ЧУТЛИВОСТІ ПРИ АД'ЮВАНТНОМУ АРТРИТІ

Актуальність теми дослідження. Хронічний біль при ревматоїдному артриті зумовлений поєднанням імунно-го запалення та стійкої ноцицептивної сенситизації, що суттєво обмежує ефективність стандартної аналгетичної терапії. Нестероїдні протизапальні засоби залишаються базовими препаратами симптоматичного лікування, однак їх тривале застосування часто супроводжується недостатнім знеболювальним ефектом або ризиком небажаних реакцій. У цьому контексті перспективним є застосування безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів як модифікаторів аналгетичної активності протизапальних препаратів.

Мета роботи – оцінити вплив кріоекстракту плаценти та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на аналгетичну активність німесулідів та кеторолаку.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконано на моделі ад'ювантного артриту у 42 щурів. Аналгетичну активність німесулідів та кеторолаку в умовах монотерапії та комбінованого застосування з кріоекстрактом плаценти або кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин оцінювали методом електроімпульсної стимуляції слизової оболонки прямої кишки з визначенням порогу больової чутливості.

Результати та їх обговорення. Ад'ювантний артрит супроводжувався вираженою електроіндукованою гіпералгезією зі зниженням порогу больової чутливості на 45,8% на 14 добу та збереженням дефіциту на 35,1% на 28 добу. Німесулід у режимі монотерапії підвищував поріг больової чутливості на 30,2% порівняно з контролем на 28 добу. Поєднання німесулідів з кріоекстрактом плаценти забезпечувало зростання порогу больової чутливості на 79,8% відносно контролю та на 18,5% порівняно з німесулідом. Кеторолак підвищував поріг больової чутливості на 118,5% щодо контролю. Максимальний ефект спостерігали при комбінуванні кеторолаку з кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин, що зумовлювало зростання порогу больової чутливості на 152,0%.

Висновки. Безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби суттєво модулюють аналгетичну активність німесулідів та кеторолаку при ад'ювантному артриті. Найбільш виражений знеболювальний ефект досягається при поєднанні кеторолаку з кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин.

Ключові слова: кріоконсервування, кріоекстракт плаценти, кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин, безклітинні біологічні засоби, нестероїдні протизапальні засоби, німесулід, кеторолак, аналгетична активність, поріг больової чутливості, ад'ювантний артрит.

© В. Студент, Ф. Гладких, Т. Лядова, М. Матвєєнко, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Volodymyr Student, Fedir Hladkykh, Tetiana Liadova, Mariia Matvieienko. COMPARATIVE EVALUATION OF THE MODULATION OF NIMESULIDE AND KETOROLAC ANALGESIC ACTIVITY BY CELL-FREE CRYOPRESERVED BIOLOGICAL AGENTS BASED ON ELECTROIMPULSE ASSESSMENT OF PAIN SENSITIVITY IN ADJUVANT ARTHRITIS

Introduction. Chronic pain in rheumatoid arthritis is caused by a combination of immune-mediated inflammation and persistent nociceptive sensitization, which significantly limits the effectiveness of standard analgesic therapy. Non-steroidal anti-inflammatory drugs remain the cornerstone of symptomatic treatment; however, their long-term use is often associated with insufficient analgesic efficacy or an increased risk of adverse reactions. In this context, the use of cell-free cryopreserved biological agents as modulators of analgesic activity represents a promising therapeutic approach.

The aim of the study – to evaluate the effects of cryopreserved placental extract and conditioned medium of mesenchymal stem cells on the analgesic activity of nimesulide and ketorolac.

Materials and methods. The study was performed using an adjuvant arthritis model in 42 rats. The analgesic activity of nimesulide and ketorolac, administered as monotherapy or in combination with cryopreserved placental extract or conditioned medium of mesenchymal stem cells, was assessed using electroimpulse stimulation of the rectal mucosa with determination of the pain sensitivity threshold.

Research results and their discussion. Adjuvant arthritis was accompanied by pronounced electroinduced hyperalgesia, manifested by a decrease in the pain sensitivity threshold by 45.8% on day fourteen and persistence of a 35.1% deficit on day twenty-eight. Nimesulide monotherapy increased the pain sensitivity threshold by 30.2% compared with the control group on day twenty-eight. The combination of nimesulide with cryopreserved placental extract resulted in an increase in the pain sensitivity threshold by 79.8% relative to the control group and by 18.5% compared with nimesulide alone. Ketorolac increased the pain sensitivity threshold by 118.5% compared with the control group. The maximum effect was observed when ketorolac was combined with the conditioned medium of mesenchymal stem cells, leading to a 152.0% increase in the pain sensitivity threshold.

Conclusions. Cell-free cryopreserved biological agents significantly modulate the analgesic activity of nimesulide and ketorolac in adjuvant arthritis. The most pronounced analgesic effect is achieved with the combination of ketorolac and conditioned medium of mesenchymal stem cells.

Key words: cryopreservation, cryopreserved placental extract, conditioned medium of mesenchymal stem cells, cell-free biological agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, ketorolac, analgesic activity, pain sensitivity threshold, adjuvant arthritis.

Вступ. Хронічний біль і запалення є ключовими клінічними проявами ревматоїдного артрити (РА) та інших імунозапальних захворювань опорно-рухового апарату, що суттєво знижують якість життя пацієнтів і зумовлюють значне медико-соціальне навантаження. Незважаючи на досягнення сучасної фармакотерапії, контроль больового синдрому при хронічному запаленні залишається складним завданням, оскільки ефективність стандартних анальгетиків часто обмежена, а їх тривале застосування асоціюється з ризиком розвитку небажаних реакцій. У цьому контексті нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) залишаються базовими препаратами симптоматичної терапії, однак потребують оптимізації як з позицій ефективності, так і безпеки [15, 20, 23].

Експериментальні дослідження останніх десятиліть переконливо свідчать, що анальгетична активність НПЗЗ може істотно змінюватися за умов комбінованого застосування з іншими фармакологічними або біологічно активними агентами. Зокрема, ще на ранніх етапах вивчення фармакодинаміки ібупрофену було показано, що його поєднання з вінбороном здатне підвищувати як протизапальний, так і знеболюючий ефекти на моделі ад'ювантного артрити у щурів [10]. Подальші роботи продемонстрували експериментальне обґрунтування доцільності такого підходу, підтвердивши, що фармакологічна модуляція анальгезії дозволяє досягати більш вираженого

терапевтичного результату без пропорційного зростання доз НПЗЗ [9]. Водночас аналіз побічних реакцій, зафіксованих у реальній клінічній практиці, засвідчив актуальність пошуку шляхів зменшення ризиків, пов'язаних із застосуванням анальгетиків-антипіретиків та НПЗЗ [13].

Подальший розвиток цього наукового напрямку був пов'язаний із залученням біологічних засобів, зокрема кріоконсервованих екстрактів тканин, як потенційних модифікаторів запальної та больової відповіді. У низці експериментальних робіт доведено, що кріоекстракт плаценти (КЕП) здатен посилювати протизапальну активність класичних НПЗЗ, зокрема диклофенаку натрію, на моделях запального ураження [3]. Показано, що комбіноване застосування кріоконсервованого екстракту плаценти та диклофенаку сприяє більш вираженій нормалізації гематологічних показників при експериментальному РА, що опосередковано відображає зменшення системного запалення і больового навантаження [6]. Такі результати підтвердили перспективність використання безклітинних біологічних засобів як ад'ювантів до стандартної протизапальної терапії.

Особливий інтерес у цьому контексті становлять безклітинні продукти мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), зокрема кондиціоновані середовища (КС) та екзосоми. Сучасні уявлення про механізми їх дії ґрунтуються на концепції паракринної регуляції, відповідно до якої

біологічні ефекти МСК реалізуються переважно через секрецію комплексу цитокинів, факторів росту та імуномодуючих молекул. Узагальнення експериментальних і клінічних даних свідчить, що КС-МСК мають виражений протизапальний і потенційно анагетичний ефекти, що робить їх привабливими кандидатами для комбінованої терапії аутоімунних захворювань [4]. Окремі роботи акцентують увагу на інноваційності безклітинних підходів, які дозволяють уникнути низки ризиків, притаманних клітинній терапії, зберігаючи при цьому значний терапевтичний потенціал [2].

У межах експериментального аутоімунного артриту було показано, що як кріоекстракти біологічних тканин, так і КС-МСК здатні проявляти власний анагетичний потенціал, а також модулювати ефекти традиційних протизапальних препаратів [8]. Застосування цих засобів супроводжувалося зменшенням вираженості больового синдрому та корекцією запальних змін, що підтверджує доцільність подальшого вивчення їх комбінацій з НПЗЗ. Водночас залишається недостатньо дослідженим питання порівняльної ефективності різних НПЗЗ у поєднанні з різними типами безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (БКБЗ), особливо з урахуванням часової динаміки розвитку анагетичного ефекту.

Німесулід (НІМ) та кеторолак (КЕТ) належать до широкозастосовуваних НПЗЗ з різними фармакологічними профілями. НІМ характеризується відносною селективністю щодо циклооксигенази (ЦОГ) 2 типу і помірною анагетичною активністю, тоді як КЕТ відомий як потужний анагетик, ефективний при вираженому больовому синдромі. Однак навіть для таких препаратів проблема оптимізації анагезії та зменшення потенційних небажаних ефектів залишається актуальною. З огляду на накопичені дані про здатність кріоекстрактів і КС-МСК

модулювати запальну і больову відповідь, логічним є дослідження їх впливу на анагетичну активність різних НПЗЗ у стандартизованих експериментальних моделях [19, 21].

Ад'ювантний артрит (АА) у щурів є однією з найбільш відтворюваних і патогенетично обґрунтованих моделей хронічного імунного запалення, що супроводжується розвитком стійкої гіпералгезії. Використання об'єктивних методів оцінки больової чутливості, зокрема електроімпульсної стимуляції, дозволяє кількісно аналізувати зміни порогу больової чутливості (ПБЧ) та оцінювати ефективність фармакологічних та біологічних впливів у динаміці. Саме такий підхід створює методологічне підґрунтя для порівняльної оцінки модуляції анагетичної активності НПЗЗ шляхом застосування БКБЗ [18].

Таким чином, наявні літературні дані свідчать про значний потенціал комбінованих підходів до знеболення при хронічному запаленні, але водночас вказують на необхідність подальших систематичних досліджень. Порівняльна оцінка впливу КЕТ та КС-МСК на анагетичну активність НІМ та КЕТ в умовах АА є логічним продовженням попередніх експериментальних робіт і має важливе значення для поглиблення уявлень про механізми фармакобіологічної модуляції болю та перспективи їх трансляції у клінічну практику.

Мета дослідження – оцінити вплив кріоекстракту плаценти та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на анагетичну активність німесуліду та кеторолаку за даними електроімпульсної оцінки порогу больової чутливості на моделі ад'ювантного артриту у щурів.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні застосовували КЕТ та КС-МСК, отримані за стандартизованими біотехнологічними протоколами з дотриманням асептики, біобезпеки та кріозбереження, що забезпечувало збереження біологічної активності компонентів. КЕТ готували з плацент здорових донорів після кесаревого розтину з обов'язковим клініко-лабораторним скринінгом за правилами служби крові. Після багаторазового промивання, механічного подрібнення та екстрагування водорозчинних фракцій при +4°C суспензію центрифугували, фільтрували через мембрани 0,22 мкм і кріозберігали при -196°C [16]. Стандартизований КЕТ (1,5 мг білка/мл) вводили щурам у дозі 2,5 мл/кг. КС-МСК отримували при культивуванні пуповинних МСК у середовищі DMEM/F12, очищали ультрафільтрацією та зберігали при -20 °C [12, 17]. Препарат, стандартизований за галектином-1, вводили у дозі 0,6 мл/кг [5, 11].

АА моделювали шляхом субплантарного (рис. 1) введення повного ад'юванту Фрейнда (ПАФ; Thermo Fisher Scientific, США) у задню ліву кінцівку



Рис. 1. Техніка субплантарної інокуляції повного ад'юванта Фрейнда в задню кінцівку щурів для відтворення АА [1]

між II–III пальцями, що забезпечує локалізовану запальну реакцію [1, 25]. Спостереження проводили відповідно до фаз прогресування патологічного процесу у гризунів.

День введення ПАФ вважали «0» днем. Лікування проводили з 14 по 28 добу. Препарати вводили кожні 2 доби (5 ін'єкцій) внутрішньом'язово (в/м) або внутрішньолунково (в/шл). НІМ та КЕТ застосовували у водно-полісорбатній суспензії на Tween-80.

Дослідження виконано на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, яких після попереднього визначення індивідуальної больової чутливості за дії термічного подразника рандомізували на 6 груп по 7 тварин.

До **I групи** увійшли інтактні щури, яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла.

II групу становили щури зі змодельованим АА без лікування; у ті самі терміни їм в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг.

Щурам **III групи** з АА вводили НІМ в/шл у дозі 10,0 мг/кг.

Тваринам **IV групи** з АА вводили КЕП в/м у дозі 2,5 мл/кг, а через 60 хв – НІМ в/шл у дозі 10,0 мг/кг.

У **V групі** щурам з АА в/шл вводили КЕТ у дозі 5,6 мг/кг.

Тваринам **VI групи** з АА в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг, а через 60 хв – КЕТ в/шл у дозі 5,6 мг/кг [8].

Для оцінки анальгетичної активності застосовували стандартизовані методи визначення больової чутливості, засновані на реєстрації поведінкових і фізіологічних реакцій тварин на термічні та механічні подразники. Це дозволяло кількісно визначати ПБЧ та латентний період больової реакції (ЛПБР), а також аналізувати динаміку змін сенсорних механізмів у ході експерименту. Комплексне використання цих підходів підвищувало об'єктивність результатів і забезпечувало коректне порівняння знеболювальних ефектів досліджуваних впливів.

Термічне подразнення. Рандомізацію тварин за індивідуальною больовою чутливістю проводили методом теплової імєрсії хвоста (tail immersion test) шляхом занурення хвоста на 3 см у воду з температурою $52,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$. Метод ґрунтується на спінальному флексорному рефлексі (відсмикування хвоста) у відповідь на термічний стимул; інтенсивність болю оцінювали за ЛПБР. У дослідження включали щурів із ЛПБР 7–12 с [7].

Електроімпульсне подразнення. Больову чутливість оцінювали методом електроімпульсної стимуляції слизової оболонки (СО) прямої кишки за допомогою стимулятора «ЕСЛ-2», що генерував прямокутні імпульси (100 Гц, 5 мс, затримка 5 мс). Під час дослідження тварину надійно фіксували

у спеціальному пеналі (рис. 2), що забезпечувало відтворюваність умов та мінімізацію стресових впливів; при цьому задні кінцівки щура спиралися на металеву пластину, яка виконувала функцію електрода. Другим електродом слугував металевий стрижень (діаметр 0,5 см, довжина 4 см), введений у пряму кишку. ПБЧ визначали за мінімальною напругою (В), що викликала ноцицептивну реакцію, підтверджену вокалізацією [7].



Рис. 2. Визначення ПБЧ у щурів при електроімпульсному подразненні [7]

Позначення: 1 – електростимулятор, 2 – плексигласовий пенал, 3 – електрод

Статистичний аналіз виконували з використанням пакета *Microsoft Office Excel 2010* для первинної обробки даних, розрахунку показників варіаційної статистики та візуалізації результатів. Нормальність розподілу оцінювали за W-критерієм Шапіро-Вілка ($n < 50$), однорідність дисперсій – за критерієм Левена. За нормального розподілу міжгрупові відмінності визначали t-критерієм Ст'юдента, динаміку показників у межах груп – T-критерієм Вілкоксона. Рівні значущості: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,005$; $p < 0,001$. Дані подавали як $M \pm m$ з 95% довірчим інтервалом [22, 24].

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення динаміки ПБЧ при електроімпульсному подразненні у щурів з АА (табл. 1). дозволило комплексно оцінити як особливості розвитку гіпералгезії, так і потенціал фармакологічної корекції із застосуванням НПЗЗ у комбінації з БКБЗ.

В інтактних тварин значення ПБЧ залишалися стабільним, що свідчить про сталість фізіологічних реакцій. На «0» день цей показник становив $5,7 \pm 0,07$ В, на 14 день – $5,5 \pm 0,11$ В, а на 28 день – $6,0 \pm 0,20$ В. Незважаючи на незначні коливання, усі відмінності мали статистично недостовірний характер, що підтверджує адекватність контролю для подальших порівнянь.

У контрольній групі щурів з АА вже на 14 день ПБЧ знизився до $3,0 \pm 0,10$ В, що було на 45,8% нижче вихідного рівня ($p < 0,01$). Цей показник чітко відображає розвиток гіпералгезії, яка є ключовим патогенетичним проявом артриту. До 28

Таблиця 1

Вплив НІМ та КЕТ у поєднанні з КЕП та КС-МСК на ПБЧ при електроімпульсному подразненні у щурів з АА в динаміці, Вольт ($M \pm m$ (95% ДІ), $n=42$)

Строк «0» день	I (1) група Інтактні щури	II (2) група Контроль (АА без лікування)	III (3) група АА + НІМ	IV (4) група АА + НІМ + КЕП	V (5) група АА + КЕТ	VI (6) група АА + КЕТ + КС-МСК	Рівень статистичної вірогідності [%]						
							P ₂₋₁	P ₃₋₂	P ₄₋₂	P ₅₋₂	P ₆₋₂	P ₄₋₃	P ₅₋₃
14 день	5,7±0,07 (95% ДІ: 5,6-5,9) p ₃₀ = 0,07 [3,0%] ^{1a0}	5,5±0,09 (95% ДІ: 5,3-5,6) p ₃₀ = 0,009 [45,8%] ^{1a0}	5,6±0,14 (95% ДІ: 5,3-5,8) p ₃₀ = 0,009 [52,2%] ^{1a0}	5,5±0,13 (95% ДІ: 5,3-5,8) p ₃₀ = 0,009 [45,6%] ^{1a0}	5,6±0,09 (95% ДІ: 5,4-5,7) p ₃₀ = 0,009 [44,6%] ^{1a0}	5,4±0,11 (95% ДІ: 5,2-5,6) p ₃₀ = 0,009 [53,7%] ^{1a0}	0,1 [4,5%]	0,6 [1,8%]	0,7 [1,0%]	0,4 [2,1%]	0,8 [0,5%]	0,9 [2,1%]	0,6 [1,6%]
28 день	6,0±0,20 (95% ДІ: 5,7-6,4) p ₃₀ = 0,12 [5,7%] ^{1a0}	3,0±0,10 (95% ДІ: 2,8-3,1) p ₃₀ = 0,009 [45,8%] ^{1a0}	2,7±0,12 (95% ДІ: 2,4-2,9) p ₃₀ = 0,009 [52,2%] ^{1a0}	3,0±0,13 (95% ДІ: 2,7-3,3) p ₃₀ = 0,009 [45,6%] ^{1a0}	3,1±0,06 (95% ДІ: 3,0-3,2) p ₃₀ = 0,009 [44,6%] ^{1a0}	2,5±0,16 (95% ДІ: 2,2-2,8) p ₃₀ = 0,009 [53,7%] ^{1a0}	< 0,001 [46,6%]	0,08 [10,1%]	0,8 [1,4%]	0,3 [4,3%]	0,039 [15,0%]	0,009 [16,1%]	0,039 [16,2%]
28 день	8,9±0,30 (95% ДІ: 8,3-9,5) p ₃₀ = 0,009 [64,5%] ^{1a0}	3,5±0,11 (95% ДІ: 3,3-3,8) p ₃₀ = 0,009 [35,1%] ^{1a0}	4,6±0,21 (95% ДІ: 4,2-5,0) p ₃₀ = 0,014 [17,0%] ^{1a0}	6,3±0,11 (95% ДІ: 6,1-6,6) p ₃₀ = 0,014 [15,0%] ^{1a0}	7,7±0,13 (95% ДІ: 7,5-8,0) p ₃₀ = 0,009 [39,0%] ^{1a0}	8,9±0,30 (95% ДІ: 8,3-9,5) p ₃₀ = 0,009 [64,5%] ^{1a0}	< 0,001 [41,4%]	< 0,001 [30,2%]	< 0,001 [79,8%]	< 0,001 [118,5%]	< 0,001 [152,0%]	< 0,001 [67,8%]	< 0,001 [40,8%]

Примітки: p₁ – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; І_{1,2,3} – вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

дня ПБЧ підвищився до 3,5±0,11 В, однак залишався на 35,1% нижчим від вихідного (p<0,01). Приріст у 19,8% порівняно з 14 днем (p<0,01) свідчить про часткове спонтанне зменшення больової чутливості у пізні строки, проте патологічна гіпералгезія зберігалася.

У групі НІМ динаміка мала подібні риси. На 14 день ПБЧ становив 2,7±0,12 В, що було на 52,2% нижче вихідного (p<0,01). Цей показник не відрізнявся від контролю, підтверджуючи недостатність анальгетичної дії НІМ у ранні строки. Лише на 28 день значення підвищилося до 4,6±0,21 В, що було на 17,0% нижче вихідного (p=0,014), але на 73,7% більше від 14 дня (p<0,01). У порівнянні з контролем ПБЧ перевищував його на 30,2% (p<0,001). Це свідчить про помірний анальгетичний ефект НІМ.

Поєднання НІМ з КЕП не змінило ситуації на 14 день – ПБЧ становив 3,0±0,13 В (зниження на 45,6% від вихідного, p<0,01), що не відрізнялося від контролю (p=0,8). Але на 28 день у цій групі спостерігалася різке підвищення ПБЧ до 6,3±0,11 В, що перевищувало вихідний рівень на 15,0% (p=0,014) і на 111,4% відносно 14 дня (p<0,01). У порівнянні з контролем це було на 79,8% вище (p<0,001), а відносно групи НІМ – на 18,5% (p<0,001) (рис. 3).

КЕТ у вигляді монотерапії продемонстрував відтерміновану виражену анальгетичну дію. На 14 день ПБЧ був 3,1±0,06 В, що означало зниження на 44,6% (p<0,01) відносно вихідного й відсутність достовірних відмінностей від контролю (p=0,3). Проте на 28 день показник зріс до 7,7±0,13 В, що перевищувало вихідний на 39,0% (p<0,01) і на 150,9% 14-добове значення (p<0,01). У порівнянні з контролем цей результат був на 118,5% вищим (p<0,001). Таким чином, КЕТ проявляв сильний анальгетичний ефект у пізні строки.

Найбільш вражаючий результат зафіксовано у групі КЕТ+КС-МСК. На 14 день ПБЧ був 2,5±0,16 В, що означало зниження на 53,7% від вихідного (p<0,01) та достовірно нижче контролю на 16,1% (p=0,009). Це вказує на відсутність раннього анальгетичного ефекту й навіть посилення гіпералгезії. Однак на 28 день відбувся різкий зсув – ПБЧ досяг 8,9±0,30 В, що було на 64,5% вище вихідного (p<0,01) і на 255,1% відносно 14 дня (p<0,01). У порівнянні з контролем цей результат перевищував його на 152,0%

($p < 0,001$), а у зіставленні з групою КЕТ – на 15,6% ($p < 0,001$). Це дозволяє розглядати КЕТ+КС-МСК як найбільш ефективну комбінацію (див. табл. 1).

Загалом отримані результати електроімпульсної оцінки ПБЧ при АА у щурів дозволяють розкрити низку принципово важливих аспектів патогенезу хронічної гіпералгезії та можливостей її фармакологічної й фармакобіологічної корекції. Використана модель забезпечує відтворення стійкого імунозапального процесу, який супроводжується глибокими змінами ноцицептивної регуляції, що робить її адекватною для аналізу не лише симптоматичної аналгезії, але й модуляції больової чутливості на рівні системних нейроімунних взаємодій.

Зниження ПБЧ, зафіксоване у тварин з АА до початку лікування (14 доба), слід розглядати як сформований патологічний стан, що відображає реалізацію комплексу периферичних і центральних механізмів сенситизації. На цьому етапі біль уже не є гострою реакцією на запальний стимул, а набуває рис хронічного ноцицептивного синдрому з власною інерцією підтримання. Саме тому значення ПБЧ на 14 добу мають принципове значення як вихідний рівень для подальшої оцінки ефективності лікування, яке проводили з 14 по 28 добу експерименту. Будь-які відмінності між групами на цьому етапі не можуть інтерпретуватися як наслідок терапевтичного впливу і відображають лише індивідуальну та біологічну варіативність перебігу моделі.

Динаміка ПБЧ у контрольній групі тварин з АА без лікування до 28 доби свідчить про збереження патологічної гіпералгезії, незважаючи на певну тенденцію до її часткового ослаблення. Такий характер змін узгоджується з уявленням про фазовість ад'ювантного артрити, однак підтверджує, що спонтанні компенсаторні механізми не забезпечують повноцінного відновлення ноцицептивного балансу. Це створює патофізіологічне тло, на якому проявляються ефекти фармакологічних і біологічних втручань.

Монотерапія НІМ протягом 14–28 діб супроводжувалася достовірним підвищенням ПБЧ на 28 добу порівняно з нелікованими тваринами, однак без повної нормалізації показника. Такий результат є показовим з кількох позицій. По-перше, він підтверджує, що в умовах хронічного імунозапального процесу анальгетична дія НІМ реалізується поступово й має курсовий характер. По-друге, неповне відновлення ПБЧ свідчить про обмеженість впливу НІМ на ті механізми, які підтримують гіпералгезію поза простагландинзалежним контуром. Це дозволяє припустити, що навіть за умови ефективного пригнічення циклооксигеназної ланки запалення зберігається внесок цитокінових, клітинних та центральних регуляторних механізмів, які не повністю чутливі до монотерапії НПЗЗ.

Комбінація НІМ з КЕП принципово змінювала характер анальгетичної відповіді. Значне підвищення ПБЧ на 28 добу, яке перевищувало як показники контрольної групи, так і результати монотерапії НІМ, вказує на потенціювання анальгетичного ефекту. Важливо підкреслити, що цей ефект не проявлявся миттєво, а формувався впродовж курсу лікування, що свідчить про модульовальний, а не прямий анальгетичний характер дії КЕП. Така динаміка узгоджується з уявленням про біологічні екстракти як засоби, що впливають на регуляторні ланки запалення та тканинної відповіді, змінюючи «фон», на якому реалізується фармакодинаміка НПЗЗ. Підвищення ПБЧ до рівня, що перевищує вихідні значення, може свідчити про глибшу нормалізацію ноцицептивної системи, зокрема про зменшення центральної сенситизації або посилення ендогенних антиноцицептивних механізмів, хоча пряме підтвердження цього потребує додаткових досліджень.

КЕТ у режимі монотерапії продемонстрував більш виражений анальгетичний ефект порівняно з НІМ, що проявлялося значно вищими значеннями ПБЧ на 28-му добу. Це відображає відмінності фармакологічного профілю препаратів і вказує на більшу ефективність КЕТ у корекції больового синдрому при АА в курсовому режимі. Разом із тим, навіть за таких умов слід враховувати, що анальгезія досягається в контексті хронічного процесу, де інтенсивність і стійкість болю визначаються не лише периферичною ноцицепцією, але й центральними механізмами. Отже, підвищення ПБЧ під впливом КЕТ може розглядатися як результат більш глибокого впливу на ноцицептивну систему, проте не обов'язково як повне усунення всіх патогенетичних чинників гіпералгезії.

Найбільш виражений ефект зафіксовано при комбінованому застосуванні КЕТ з КС-МСК. Максимальні значення ПБЧ на 28 добу експерименту свідчать про те, що поєднання потужного НПЗЗ із безклітинним біологічним засобом здатне підвищувати ефективність анальгезії понад рівень, досяжний фармакологічною монотерапією. Оскільки лікування розпочинали лише з 14 доби, отриманий ефект є результатом курсової дії і відображає поступову перебудову ноцицептивної регуляції. Це дозволяє розглядати КС-МСК як фактор, що модифікує нейроімунне середовище, зменшуючи стійкість патологічної сенситизації та створюючи умови для більш повної реалізації анальгетичного потенціалу КЕТ.

Важливим є те, що відмінності стартових значень ПБЧ між окремими групами на 14 добу не вплинули на загальну спрямованість результатів і не нівелювали вираженість ефектів на 28 добу. Це підтверджує, що ключовим чинником є саме терапевтичний вплив упродовж 14–28 діб, а не

початковий рівень гіпералгезії. Таким чином, отримані дані мають достатню внутрішню узгодженість і дозволяють робити обґрунтовані висновки щодо порівняльної ефективності досліджуваних підходів.

У цілому результати свідчать, що АА супроводжується стійкою електроіндукованою гіпералгезією, яка лише частково піддається корекції НПЗЗ у режимі монотерапії. Додавання безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів суттєво підсилює анальгетичний ефект, що вказує на доцільність комбінованих стратегій знеболення. Такі підходи дозволяють впливати не лише на окремі медіаторні ланки, але й на більш складні регуляторні механізми, що підтримують хронічний біль при імунозапальних захворюваннях.

Висновки. Отримані експериментальні дані дозволили узагальнити особливості формування електроіндукованої гіпералгезії при ад'ювантному артриті та оцінити модулювальний вплив нестероїдних протизапальних засобів у поєднанні з безклітинними кріоконсервованими біологічними засобами на показники больової чутливості.

1. Ад'ювантний артрит у щурів супроводжується вираженою електроіндукованою гіпералгезією, що проявляється зниженням порогу больової чутливості (ПБЧ) на 45,8% уже на 14 добу ($p < 0,01$) та збереженням дефіциту на 35,1% на 28 добу ($p < 0,01$). Отримані дані підтверджують стабільність і відтвореність моделі для оцінки

аналгетичної ефективності фармакологічних і біологічних впливів.

2. Німесулід у монотерапії забезпечував помірний відтермінований анальгетичний ефект, підвищуючи ПБЧ на 30,2% відносно контролю на 28 добу ($p < 0,001$), однак не усував гіпералгезію повністю. Поєднання німесуліду з кріоекстрактом плаценти суттєво потенціювало анальгезію, зумовлюючи зростання ПБЧ на 79,8% порівняно з контролем і на 18,5% відносно німесуліду ($p < 0,001$).

3. Кеторолак проявляв більш виражену анальгетичну активність, підвищуючи ПБЧ на 118,5% щодо контролю на 28 добу ($p < 0,001$). Максимальний ефект досягався при комбінуванні кеторолаку з кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин, що забезпечувало зростання ПБЧ на 152,0% відносно контролю та на 15,6% порівняно з кеторолаком ($p < 0,001$), визначаючи цю комбінацію як найбільш ефективну.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є подальше вивчення механізмів анальгетичної дії комбінацій нестероїдних протизапальних засобів із безклітинними кріоконсервованими біологічними засобами з акцентом на нейроімунні та медіаторні ланки ноцицепції. Перспективним є розширення спектра моделей хронічного болю, оцінка дозозалежних ефектів і безпеки, а також трансляційна екстраполяція отриманих результатів у клінічну практику.

Література:

1. Гладких Ф. В. Ад'ювант Фрейнда – класика вакцинальних ад'ювантів та основа експериментальної імунології. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 32, № 3. С. 414–439. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-10>.
2. Гладких Ф. В. Безклітинні біологічні засоби: фокус на кондиціоновані середовища мезенхімальних стовбурових клітин. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 4 (185). С. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-15>.
3. Гладких Ф. В. Експериментальне дослідження впливу кріоконсервованого екстракту плаценти на протизапальну активність диклофенаку натрію. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2021. Т. 5, № 3. С. 144–152. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2021.5.3.237505>.
4. Гладких Ф. В. Мезенхімальні стовбурові клітини: екзосоми та кондиціоновані середовища як інноваційні стратегії у лікуванні хворих на аутоімунні захворювання. *Клінічна та профілактична медицина України*. 2023. № 6 (28). С. 121–130. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2023.15>.
5. Гладких Ф. В. Оцінка впливу кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та кріоекстрактів біологічних тканин на прояви цитолітичного синдрому. *Одеський медичний журнал*. 2024. № 6 (191). С. 45–50. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>.
6. Гладких Ф. В. Оцінка лікувального ефекту комбінованого застосування кріоконсервованого екстракту плаценти та диклофенаку натрію при експериментальному ревматоїдному артриті за гематологічними показниками. *Медична наука України*. 2021. Т. 17, № 3. С. 15–21. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2021.02>.
7. Гладких Ф. В. Ревматоїдний артрит: імунологічні механізми, системні ускладнення та новітні терапевтичні стратегії: монографія. Вінниця: Твори, 2025. 360 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.6>.
8. Гладких Ф. В., Лядова Т. І. Анальгетичний потенціал кріоекстрактів біологічних тканин та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні експериментального аутоімунного артрити. *Одеський медичний журнал*. 2024. № 1 (186). С. 35–41. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-6>.
9. Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування вінборону з метою підвищення знеболюючої активності ібупрофену. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3 (22). С. 41–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.77934>.
10. Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. Характеристика протизапальної та знеболюючої активності ібупрофену та його комбінації з вінбороном на моделі ад'ювантного артрити у щурів. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 2 (79). С. 108–111. DOI: <http://dx.doi.org/10.11603/2415-8798.2015.2.5617>.

11. Глоба В. Ю. Застосування кріоконсервованих культур клітин та нейротрофічних факторів при експериментальній інфравезикальній обструкції : дис. ... PhD: 222 – медицина. Харків, 2021. 156 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>.
12. Нестерук Г. В., Алабедацькарич Н. М., Колот Н. В. та ін. Вплив кондиціонованих середовищ від культур гліальних клітин на репродуктивну систему самиць щурів різного віку. *Проблеми ендокринної патології*. 2022. Т. 79, № 2. С. 88–96. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.13>.
13. Степанюк Н. Г., Гладких Ф. В., Басараб О. В. Аналіз побічних реакцій на тлі застосування анальгетиків-антипіретиків та нестероїдних протизапальних засобів, які призначались лікарями закладів охорони здоров'я Подільського регіону у 2015 році. *Галицький лікарський вісник*. 2016. № 2 (23). С. 60–63. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7907174>.
14. Aviles-Herrera J., Angeles-Lopez G. E., Deciga-Campos M. et al. Quercetin reduces antinociceptive effects of NSAIDs. *Molecules*. 2025. Vol. 30, No. 15. 3196. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules30153196>.
15. Cox N., Mallen C. D., Scott I. C. Pharmacological pain management in patients with rheumatoid arthritis: a narrative literature review. *BMC Medicine*. 2025. Vol. 23, No. 1. 54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-025-03870-0>.
16. Goltsev A. M., Yurchenko T. M. (eds.). Placenta: cryopreservation, clinical application. Kharkiv, 2013. 268 p.
17. Mathen C. E. Stem cell conditioned media for clinical and cosmetic applications: patent WO2018150440A1. 2018. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2018150440A1/>.
18. Noh A. S. M., Chuan T. D., Khir N. A. M. et al. Effects of different doses of complete Freund's adjuvant on nociceptive behaviour. *PLoS One*. 2021. Vol. 16, № 12. e0260423. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260423>.
19. Patil S., Nadaf N., Gupta S. et al. A comparative analysis of the efficacy and safety of nimesulide/paracetamol fixed-dose combination with other NSAIDs in acute pain management. *Cureus*. 2024. Vol. 16, № 4. e58859. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.58859>.
20. Scott I. C., Babatunde O., Barker C. et al. Pain management in people with inflammatory arthritis: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatology Advances in Practice*. 2024. Vol. 8, № 4. rkae128. DOI: <https://doi.org/10.1093/rap/rkae128>.
21. Sohail R., Mathew M., Patel K. K. et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective NSAIDs on the gastrointestinal tract. *Cureus*. 2023. Vol. 15, № 4. e37080. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.37080>.
22. Yan F., Robert M., Li Y. Statistical methods and common problems in biomedical research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2017. Vol. 9, No. 5. P. 157–163.
23. Ye X., Ren D., Chen Q., Shen J., Wang B., Wu S., Zhang H. Resolution of inflammation during rheumatoid arthritis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2025. Vol. 13. 1556359. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1556359>.
24. Zar J. H. Biostatistical analysis. 5th ed. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 2014. 960 p.
25. Zhang J., Li P., Guo H. F. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of diclofenac. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2012. Vol. 33, № 11. P. 1372–1378. DOI: <https://doi.org/10.1038/aps.2012.67>.

Дата першого надходження статті до видання: 17.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 02.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025