

- j.tem.2019.08.007
20. Mys LA, Strutyńska NA, Strutyński VR, Sagach VF. Activation of endogenous hydrogen sulfide synthesis inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and restores constitutive NO-synthase coupling in old rat heart. *Int J Physiol Pathophysiol.* 2018; 9(1): 59-67.
21. Opriessnig E, Luze H, Smolle C, Draschl A, Zrim R, Giretzlehner M et al. Epidemiology of burn injury and the ideal dressing in global burn care - Regional differences explored. *Burns.* 2023; 49(1): 1-14. doi: 10.1016/j.burns.2022.06.018.
22. Tsay TB, Yang MC, Chen PH, Lin C-T, Hsu C-M, Chen L-W. TNF-alpha decreases infection-induced lung injury in burn through negative regulation of TLR4/iNOS. *J Surg Res.* 2013; 179(1): 106-114 doi: 10.1016/j.jss.2012.08.038
23. Wang Y, Qi X, Wang C, Zhao D, Wang H, Zhang J. Effects of propofol on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats with type-2 diabetes mellitus. *Biomed Rep.* 2017; 6(1): 69-74. doi: 10.3892/br.2016.805
24. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1332: 167-187. doi: 10.1007/978-3-030-74180-8_10
- Вперше надійшла до редакції 15.01.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616-002.2: 547.458.1: 616-002-008.853J-085.211-092.9
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10888587>

НЕЙТРОФІЛЬНО-ЛІМФОЦИТАРНЕ ТА ЛІМФОЦИТАРНО-МОНОЦИТАРНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ В ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ЩУРІВ ЗА ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ БЛОКАДИ РЕЦЕПТОРІВ СУБСТАНЦІЇ Р

Шевченко О.М.¹, Сич В.О.¹, Шевченко О.О.²

¹Харківський національний медичний університет

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

e-mail: shevchenkoalexandr9@gmail.com

НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОЕ И ЛИМФОЦИТАРНО-МОНОЦИТАРНОЕ СООТНОШЕНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ПРИ ВТОРИЧНО ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ НА ФОНЕ БЛОКАДЫ РЕЦЕПТОРОВ СУБСТАНЦИИ Р

Шевченко А.Н.¹, Сыч В.А.¹, Шевченко А.А.²

¹Харьковский национальный медицинский университет

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE AND LYMPHOCYTE-MONOCYTE RATIOS IN THE PERIPHERAL BLOOD OF RATS IN SECONDARY CHRONIC INFLAMMATION AFTER THE SUBSTANCE P BLOCKADE

Shevchenko O.M.¹, Sych V.O.¹, Shevchenko O.O.²

¹Kharkiv National Medical University

²V. N. Karazin Kharkiv National University

Summary/Резюме

Inflammation is a typical pathological process that is a topical issue in medicine, as it is the basis of most human diseases, such as cardiovascular, oncological, and others. Among the tachykinins that play a significant role in inflammatory processes, substance P is one of the most studied so far. Neuropeptides modulate the immune system response to inflammation

and regulate inflammation itself through a complex network of interactions. The aim of the work is to find out the neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios in the peripheral blood of rats in secondary chronic inflammation after the blockade of substance P receptors. Secondary chronic inflammation was induced by administration of 10 mg of β -carrageenan ("Sigma-Aldrich", USA) in 1 ml of saline. To inhibit the synthesis and effects of substance P, the NK-1 receptor inhibitor aprepitant was used, which was administered intraperitoneally daily throughout the experiment. In the dynamics of natural secondary chronic carrageenan inflammation, as well as after the blockade of substance P on the 6th hr, 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th, 7th, 14th, 21st and 28th day, the neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios in the peripheral blood of rats was studied. It was established that the lymphocyte-monocyte ratio in secondary chronic inflammation after the blockade of substance P compared with that in the natural course significantly decreased by 2.6 times on day 28 ($p < 0.05$) and when comparing the neutrophil-lymphocyte ratio, there was a tendency to increase by 1.9 and 1.4 times on days 21 and 28, respectively. Thus, the results of the study obtained by comparing the lymphocyte-monocyte and neutrophil-lymphocyte ratios in secondary chronic inflammation after the blockade of substance P with those in the natural course indicate that blockade of substance P affects the course and reduces the intensity of chronic inflammation.

Key words: *secondary chronic carrageenan inflammation, peripheral blood, substance P, lymphocyte-monocyte ratio, neutrophil-lymphocyte ratio*

Воспаление — типичный патологический процесс, являющийся актуальной проблемой медицины, так как лежит в основе большинства заболеваний человека — сердечно-сосудистых, онкологических и других. Среди тахикининов, играющих значительную роль в воспалительных процессах, вещество Р является одним из наиболее изученных на сегодняшний день. Нейропептиды модулируют реакцию иммунной системы в ответ на воспаление и регулируют само воспаление посредством сложной сети взаимодействий. Цель работы — выяснить нейтрофильно-лимфоцитарное и лимфоцитарно-моноцитарное соотношения в периферической крови крыс при вторичном хроническом воспалении после блокады рецепторов вещества Р. Вторичное хроническое воспаление индуцировали введением 10 мг β -каррагинана ("Sigma-Aldrich", США) в 1 мл физиологического раствора. Для торможения синтеза и действия вещества Р использовали ингибитор рецепторов NK-1 апрепитант, который вводили внутривентально ежедневно на протяжении всего эксперимента. В динамике естественного вторичного хронического каррагинанового воспаления, а также после блокады вещества Р через 6 часов, на 1-е, 2-е, 3-е, 4-е, 5-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки исследовали нейтрофильно-лимфоцитарное и лимфоцитарно-моноцитарное соотношения в периферической крови крыс. Установлено, что лимфоцитарно-моноцитарное соотношение при вторичном хроническом воспалении после блокады вещества Р, по сравнению с таковым при естественном течении, существенно снизилось в 2,6 раза на 28-е сутки ($p < 0,05$), а при сравнении с нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением наблюдалось тенденция к увеличению в 1,9 и 1,4 раза на 21 и 28 дни опыта, соответственно. Таким образом, результаты исследования, полученные при сравнении лимфоцитарно-моноцитарного и нейтрофильно-лимфоцитарного соотношений при вторичном хроническом воспалении после блокады вещества Р с таковыми при естественном течении воспалительного процесса, свидетельствуют о том, что блокада вещества Р влияет на течение и снижает интенсивность хронического воспаления.

Ключевые слова: *вторичное хроническое каррагинановое воспаление, периферическая кровь, вещество Р, лимфоцит-моноцитарное соотношение, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение*

Запалення — типовий патологічний процес, що є актуальною проблемою медицини, оскільки лежить в основі більшості захворювань людини — серцево-судинних, онкологічних та інших. Серед тахікінінів, які відіграють значну роль у запальних процесах, речовина Р є однією з найбільш досліджених на сьогодні. Нейропептиди модулюють реакцію імунної системи у відповідь на запалення та регулюють саме запалення за допомогою складної мережі взаємодій. Мета роботи — з'ясувати нейтрофільно-лімфоцитарне і лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення в периферичній крові щурів при вторинному хронічному запаленні після блокади рецепторів речовини Р. Для гальмування синтезу та дії речовини Р використовували інгібітор рецепторів NK-1 апрепітант, який вводили внутрішньоочередово щодня протягом усього дослідження. У динаміці природного вторинного хронічного карагінанового запалення, а також після блокади речовини Р через 6 годин, на 1-у, 2-у, 3-ю, 4-у, 5-у, 7-у, 14-у, 21-у та 28-у доби досліджували нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові щурів. Встановлено, що лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення при вторинному хронічному запаленні після блокади речовини Р, порівняно з таким при природному перебігу, суттєво знизилася в 2,6 рази на 28 добу ($p < 0,05$), а при порівнянні з нейтрофільно-лімфоцитарним співвідношенням спостерігалася тенденція до збільшення в 1,9 та 1,4 рази на 21 та 28 доби дослідження, відповідно. Таким чином, результати дослідження, отримані при порівнянні лімфоцитарно-моноцитарного та нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношень при вторинному хронічному запаленні після блокади речовини Р з такими при природному перебігу запального процесу, свідчать про те, що блокада речовини Р впливає на перебіг та знижує інтенсивність хронічного запалення.

Ключові слова: вторинне хронічне карагінанове запалення, периферична

кров, субстанція Р, лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення

Запалення є типовим патологічним процесом, який є актуальною проблемою медицини, оскільки є основою більшості захворювань людини, таких як серцево-судинні, онкологічні та інші [8]. Воно складається з низки послідовних міжклітинних взаємодій, які регулюються медіаторами запалення. Істотний інтерес викликає питання про роль тахікінінів, а саме субстанції Р та нейрокінінів у патогенезі запалення, що й дотепер є недостатньо вивченим [2]. Основним джерелом нейропептидів є С-волокна аферентних нейронів. Ефектами нейропептидів є вазодилатація, підвищення проникності судин, спазм гладкої мускулатури, дегрануляція тканинних базофілів. Найбільш дослідженими тахікінінами є субстанція Р, нейрокінін А, нейрокінін Б, нейропептид К, нейропептид г, хемокінін-1, кальцитонін-ген пов'язаний пептид [4, 9, 12].

Серед тахікінінів, які беруть суттєву участь у запальних процесах, субстанція Р є одним з найбільш досліджених на сьогодні [4]. Структурно субстанція Р складається з 11 амінокислотних залишків, що синтезуються на рибосомах багатьох нейральних та позанейральних клітин, що включають імунні. Вважається, що субстанція Р відіграє певну роль в етіології запальних захворювань різної локалізації та захворювань центральної нервової системи тощо [6].

Нейропептиди модулюють відповідь імунної системи на запалення і регулюють саме запалення через складну мережу взаємодій. Краще розуміння того, яким чином регулюють нейропептиди шляхи цитокінів сприяло б точнішому інтерпретуванню запалення та лікуванню хвороб, які пов'язані із запаленням [13]. Тому актуальним є вивчення механізмів запалення, прогнозу запалення за допомогою показників нейтрофільно-лімфоцитарного та лімфоцитарно-моноцитар-

ного співвідношення в периферичній крові на тлі блокади рецепторів субстанції Р.

Метою роботи є з'ясування нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення в периферичній крові щурів за вторинно хронічного запалення на тлі блокади рецепторів субстанції Р.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальне дослідження проведено на 132 дорослих щурах-самцях лінії WAG масою тіла 180-200 г.

Контролем для природного перебігу запалення були інтактні тварини, контролем для запалення на тлі введення блокатора субстанції Р були щури, яким вводили апрепітант без подальшого викликання запалення.

Вторинно хронічне запалення викликали введенням 10 мг б-карагінану (Sigma, США) у 1 мл фізіологічного розчину [10].

Для пригнічення синтезу і ефектів субстанції Р застосовували інгібітор НК-1 рецепторів апрепітант, який вводили інтраперитонеально у дозі 10 мг, розчинений в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, щодня протягом усього експерименту [5].

У динаміці природного вторинно хронічного карагінанового запалення, а також на тлі блокади субстанції Р на 6-ту годину; 1-шу; 2-гу; 3-тю; 4-ту; 5-ту; 7-му; 14-ту; 21-шу; 28-му доби досліджували нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення в периферичній крові щурів.

Відношення нейтрофілів до лімфоцитів та лімфоцитів до моноцитів

розраховували як просте співвідношення між абсолютною кількістю нейтрофілів і лімфоцитів та лімфоцитів і моноцитів, підрахованих у периферичній крові відповідно.

Ведення банку даних та їх опрацювання здійснювали за допомогою програми «Microsoft Excel 2019». При значеннях $p < 0,05$ різницю розцінювали як статистично значущу [3].

Результати дослідження та їх обговорення

Лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення за природного перебігу запалення протягом усього експерименту змінювалось хвилеподібно: спостерігалась тенденція до підвищення на 1-шу добу, перевищуючи контроль в 1,1 раза, максимально знижувалось на 5-ту і 10-ту доби в 1,6 разів, а на 28-му добу наближалось до контролю (табл. 1).

Лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення на тлі блокади субстанції Р у порівнянні з контролем достовірно збільшувалось на 14-ту добу в 1,5 раза ($p < 0,05$), а на 28-му добу достовірно зменшувалось в 1,7 раза ($p < 0,01$; табл. 2). Достовірне зменшення цього співвідношення також спостерігалось на 28-му добу порівняно з 21-ою добою в 2,5 раза, $p < 0,05$.

Виділення субстанції Р нейроцита-

Таблиця 1

Лімфоцитарно-моноцитарне та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення у периферичній крові щурів у динаміці природного перебігу карагінанового вторинно хронічного запалення, ($M \pm m$, $n = 6$)

Терміни дослідження	Лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення	Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення
Контроль	28.986 ± 9.510	0.364 ± 0.058
6 годин	22.972 ± 5.752	1.297 ± 0.393*
1 доба	30.500 ± 8.509	1.245 ± 0.266**
2 доба	22.850 ± 6.317	0.637 ± 0.103*
3 доба	25.722 ± 7.475	0.391 ± 0.065
5 доба	17.832 ± 3.926	0.363 ± 0.066
7 доба	21.550 ± 3.148	0.678 ± 0.116^A
10 доба	18.500 ± 2.742	0.578 ± 0.115
14 доба	26.888 ± 9.544	0.665 ± 0.165
21 доба	27.222 ± 4.617	0.237 ± 0.038^A
28 доба	26.681 ± 5.322	0.618 ± 0.071^A^^

Примітка: * — статистична значущість різниці 95,00 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем; ** — статистична значущість різниці 99,00 % ($p < 0,01$) порівняно з контролем; ^ — статистична значущість різниці 95,00 % ($p < 0,05$) порівняно з попереднім терміном; ^^ — статистична значущість різниці 99,90 % ($p < 0,001$) порівняно з попереднім терміном.

ми може призводити до хемотаксису лімфоцитів, що збільшують інтенсивність запалення і рівень болю за рахунок місцевих механізмів [7]. Субстанція Р реагує і з іншими клітинами, що знаходяться у вогнищі запалення і може навіть виходити в циркуляцію, що сприяє генералізації процесу [11].

При порівнянні лімфоцитарно-моноцитарного співвідношення на тлі блокади субстанції Р з природним перебігом запалення спостерігалось достовірне зменшення на 28-му добу в 2,6 рази ($p < 0,05$), що свідчить проте, що субстанція Р впливає на перебіг хронічного запалення.

Нейтрофіли під впливом субстанції Р виділяють супероксид та хемотіні, а також збільшують свої фагоцитарні властивості [12].

Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення за природного перебігу запалення також змінювалось хвилеподібно: достовірно збільшувалось на 6-ту годину, 1-шу і 2-гу доби, перевищуючи контроль відповідно в 4,0 рази ($p < 0,05$); 3,4 рази ($p < 0,01$) і 1,75 рази ($p < 0,05$); на 3-тю і 5-ту доби наближалось до контролю, а на 7-му і 28-му доби також достовірно збільшувалось відповідно в 1,86 рази ($p < 0,05$), і в 1,69 рази ($p < 0,05$).

Спостерігалось також достовірне зниження цього співвідношення на 21-шу добу в порівнянні з 14-ою добою в 2,8 рази ($p < 0,05$), а також достовірно збільшувалось на 28-му добу порівняно з 21-ою добою в 2,6 рази ($p < 0,001$).

Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення за вторинно хронічного

Лімфоцитарно-моноцитарне та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення у периферичній крові щурів за вторинно хронічного запалення на тлі блокади рецепторів субстанції Р, ($M \pm m$, $n = 6$)

Терміни дослідження	Лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення	Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення
Контроль	17.798 ± 1.938	0.426 ± 0.071
6 годин	15.681 ± 1.669	$1.366 \pm 0.202^{**}$
1 доба	18.233 ± 2.645	$0.849 \pm 0.090^{**\wedge}$
2 доба	16.288 ± 3.651	0.623 ± 0.106
3 доба	17.672 ± 4.214	0.557 ± 0.064
5 доба	24.175 ± 4.470	$0.365 \pm 0.056^{\wedge}$
7 доба	25.122 ± 8.329	0.423 ± 0.050
10 доба	26.875 ± 9.784	0.550 ± 0.076
14 доба	$27.361 \pm 3.761^{*}$	0.555 ± 0.125
21 доба	25.933 ± 5.694	0.456 ± 0.091
28 доба	$10.436 \pm 1.162^{**\wedge\circ}$	$0.852 \pm 0.129^{\wedge}$

Примітка: * — статистична значущість різниці 95,00 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем; ** — статистична значущість різниці 99,00 % ($p < 0,01$) порівняно з контролем; $\wedge$ — статистична значущість різниці 95,00 % ($p < 0,05$) порівняно з попереднім терміном; $\circ$ — статистична значущість різниці 95,00 % ($p < 0,05$) порівняно з тим самим терміном звичайного перебігу запалення.

запалення на тлі блокади субстанції Р в порівнянні з контролем достовірно збільшувалось на 6-ту годину і 1-шу добу відповідно в 3,05 рази ($p < 0,01$), і в 1,99 рази ($p < 0,01$), і з 2-ої до 21-ої доби суттєво не відрізнялось від контролю. На 28-му добу спостерігалось достовірне збільшення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення в 2,0 рази ($p < 0,05$) порівняно з контролем. На 5-ту добу в порівнянні з 3-ою добою спостерігалось достовірне зменшення в 1,52 рази ($p < 0,05$), а на 28-му добу достовірно збільшення в порівнянні з 21-ою добою в 1,87 рази ($p < 0,05$).

При порівнянні нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення за вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р з природним перебігом запалення спостерігалась тенденція до підвищення на 21-шу і 28-му доби відповідно в 1,9 і 1,4 рази, що свідчить про те, що блокада субстанції Р знижує інтенсивність хронічного запалення. Оскільки субстанція Р є основним тахікініном, що бере участь у реалізації процесів запалення, сприяючи екстравазації плазми, лейкоцитарній інфільтрації, ангіогенезу та генералізації запалення [14], то її пригнічення сприяє зменшенню хронічного запалення.

Субстанція Р підвищувала експре-

сію та синтез макрофагами таких прозапальних медіаторів як ФНП-б, ендотеліальний фактор росту судин, ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-17 [1].

Висновок

Таким чином, при порівнянні лімфоцитарно-моноцитарного співвідношення за вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р з таким за природного перебігу спостерігалось достовірне його зменшення на 28-му добу в 2,6 рази, $p < 0,05$, а при порівнянні нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення спостерігалась тенденція до підвищення на 21-шу і 28-му доби відповідно в 1,9 і 1,4 рази, що свідчить про те, що блокада субстанції Р впливає на перебіг та знижує інтенсивність хронічного запалення.

References/Література

1. Blum A, Setiawan T, Hang L, Stoyanoff K, Weinstock JV. Interleukin-12 (IL-12) and IL-23 induction of substance p synthesis in murine T cells and macrophages is subject to IL-10 and transforming growth factor beta regulation. *Infect Immun*. 2008; 76 (8): 3651-3656. doi: 10.1128/IAI.00358-08.
2. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J. et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017; 9 (6): 7204-7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208.
3. Lang TA, Secic M. How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers. Philadelphia: American College of Physicians. 2006. 490.
4. Ljñbrd L, Lőszly K, Kertes E, Ollmann T, Pőczely L, Kovőcs A et al. Substance P and neurotensin in the limbic system: Their roles in reinforcement and memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018; 85: 1-20. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.003.
5. Lim R, Morrill JM, Prushik SG, Reed KL, Gower AC, Leeman SE et al. An FDA approved neurokinin-1 receptor antagonist is effective in reducing intraabdominal adhesions when administered intraperitoneally, but not orally. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12 (10): 1754-1761. doi: 10.1007/s11605-008-0634-4.
6. Majkowska-Pilip A, Halik PK, Gniazdowska E. The Significance of NK1 Receptor Ligands and Their Application in Targeted Radionuclide Tumour Therapy. *Pharmaceutics*. 2019; 11 (9): 443. doi: 10.3390/pharmaceutics11090443
7. Mashaghi A, Marmalidou A, Tehrani M, Grace PM, Pothoulakis C, Dana R. Neuropeptide substance P and the immune response. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73 (22): 4249-4264. doi: 10.1007/s00018-016-2293-z
8. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010; 140 (6): 771-776. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006
9. Navratilova E, Porreca F. Substance P and Inflammatory Pain: Getting It Wrong and Right Simultaneously. *Neuron*. 2019; 101 (3): 353-355. doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.034
10. Radhakrishnan R, Moore SA, Sluka KA. Unilateral carrageenan injection into muscle or joint induces chronic bilateral hyperalgesia in rats. *Pain*. 2003 Aug; 104 (3): 567-577. doi: 10.1016/S0304-3959 (03)00114-3
11. Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, Pothoulakis C, Bunnett NW. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev*. 2014; 94 (1): 265-301. doi: 10.1152/physrev.00031.2013
12. Suvas S. Role of Substance P Neuropeptide in Inflammation, Wound Healing, and Tissue Homeostasis. *J Immunol*. 2017; 199 (5): 1543-1552. doi: 10.4049/jimmunol.1601751
13. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1843 (11): 2563-2582. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014
14. Wirasasmita Y, Rahmadi M, Susilo I, Khotib J. Neurogenic modulation by neurokinin-1 receptor antagonist, CP-96,345 to inhibit rheumatoid arthritis development in adjuvant induced arthritis rat model. *Fol. Med. Indones*. 2017; 52 (2): 87-93. doi: 10.20473/fmi.v52i2.5216.

*Вперше надійшла до редакції 19.01.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*