

УДК 615.9.015.4:[616.36+616.61]-092.9:615.327.03
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14539219>

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНО-СТРУКТУРНОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ І ВЗАЄМОДІЇ ОРГАНІВ РІЗНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СИСТЕМ ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ РІЗНОГО ХАРАКТЕРУ І МОЖЛИВІСТЬ КОРЕГУВАННЯ ЇХ МІНЕРАЛЬНОЮ ВОДОЮ

Насібуллін Б. А.¹, Гуща С. Г.¹, Струс О. Є.², Волянська В. С.¹, Годзієв М. А.¹

¹Державна установа «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України»
mrik.odessa@gmail.com

²Лвівський національний медичний університет

DISORDERS OF THE FUNCTIONAL, METABOLIC AND STRUCTURAL RELATIONSHIP AND INTERACTION OF ORGANS OF DIFFERENT FUNCTIONAL SYSTEMS IN CASE OF INTOXICATION OF VARIOUS NATURE AND THE POSSIBILITY OF CORRECTING THEM WITH MINERAL WATER

Nasibullin B. A.¹, Gushcha S. G.¹, Strus O. E.², Volyanska V. S.¹, Godziiev M. A.¹

¹State Institution "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine", Odesa, Ukraine
mrik.odessa@gmail.com

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Summary/Резюме

In an experiment on 57 white rats, the authors investigated the structural, metabolic and functional relationships in the interaction of the liver and kidneys under endogenous intoxication (caused by chronic immobilisation psycho-emotional stress) and exogenous intoxication (caused by toxic alcoholic hepatosis). According to the results of the studies, it was determined that in a state of functional rest and under conditions of endogenous and exogenous intoxication, the detoxification function of the liver and the functional activity of the kidneys are closely related to certain values of metabolic reactions and the corresponding characteristics of the structure of the kidney and liver parenchyma. However, under conditions of intoxication, the interaction of these indicators is somewhat different from that in the state of functional rest, this is due to the internal restructuring of the activity of the components of these functional systems, that is, there are changes in the functional-metabolic-structural continuum. The use of natural sodium bicarbonate water with a high content of organic substances in these conditions, due to its properties as a nonspecific modulator, leads to an improvement in the state of functional systems, which increases the adaptive capacity of the body and corrects the deterioration of functional-metabolic-structural interactions and interrelationships of functional systems and helps to overcome the effects of intoxication.

Key words: *endogenous and exogenous intoxication, liver detoxification function, renal excretory function, mineral water.*

Автори в експерименті на 57 білих щурах досліджували структурні, метаболічні та функціональні взаємозв'язки в взаємодію печінки і нирок при ендогенній інтоксикації (викликаній хронічним іммобілізаційним психо-емоційним стресом) та екзогенній інтоксикації (викликаній токсичним алкогольним гепатозом). За результатами проведених досліджень визначено - в стані функціонального покою і в умовах ендогенної і екзогенної інтоксикації детоксикаційна функція печінки і функціональна активність нирок тісно пов'язані з певними значеннями показників метаболічних реакцій і відповідними характеристиками структури паренхіми нирок та печінки. Однак в умовах інтоксикацій взаємодія цих показників дещо відрізняється від такої в стані функціонального покою, це відбувається за рахунок внутрішньої перебудови діяльності компонентів цих функціональних систем, тобто мають місце зміни функціонально-метаболічно-структурного континууму. Застосування в цих умовах слабкомінералізованої гідрокарбонатно натрієвої, з підвищеним вмістом органічних речовин води, завдяки її властивостям неспецифічного модулятора, призводить до покращення стану функціональних систем, що підвищує адаптивні можливості організму та корегує погіршення функціонально-метаболічно-структурних взаємодій і взаємозв'язків діяльності функціональних систем і допомагає подужанню наслідків інтоксикації.

Ключові слова: ендогенна і екзогенна інтоксикації, детоксикаційна функція печінки, вивідна функція нирок, мінеральна вода.

Вступ

Успішне функціонування організму людей і тварин можливе лише при умовах сталості внутрішнього середовища, оскільки в цьому випадку кожна клітина організму перебуває в середовищі з постійними параметрами (позаклітинній рідині), що оптимізує баланс компенсаторно-приспосовувальних реакцій і функціональної активності клітин [1, 2]. На сьогодні завдяки антропогенному тиску, погіршення соціальних та економічних умов існування, оптимальне функціонування організму людини порушується, що віддзеркалюється на стані внутрішнього середовища, оскільки перебудови функціональної активності виснажують механізми регуляції; впливають на стан енергетичного обміну; виснажують механізми купірування утворення супероксидних радикалів [3, 4, 5]. Тобто існування організму в сучасних умовах супроводжується негативними впливами на збалансованість функціональної та метаболічної активності організму, що потребує корегування порушень збалансованості діяльності цих функціональних систем організму. Слід зауважити, що ще в другій половині XX сторіччя, відомий патолог Да-

водовський І.В. сформулював тезу - структурні зміни завжди супроводжуються змінами функції, а зміни функції супроводжуються змінами структури [2, 6]. Тобто збалансованими повинні бути не тільки функція і метаболізм, але і структура відповідної функціональної системи. В умовах функціонального навантаження, або покою необхідність підтримки такої збалансованості (континуума) не наочна, але в умовах патологічного процесу, або інтоксикації розбалансованість активності цих систем стає очевидною, і може привести до помірної дисфункції [7 — 10]. Зазвичай в таких випадках застосовують модулятори, які відновлювали б збалансованість реакцій гомеостазу. Широко розповсюджені фармакологічні модулятори зазвичай володіють високою біологічною активністю, але їх довготривале застосування неможливе, оскільки є серйозна вірогідність побічних негараздів. В цьому плані більш безпечні природні неспецифічні модулятори – мінеральні води (МВ) різного фізико-хімічного складу [11 — 15]. Серед багаточисельних груп МВ України привертають увагу група МВ з підвищеним вмістом органічних речовин ($C_{орг}$). Ці МВ мають високу біологічну ак-

тивність, оскільки $C_{\text{орг}}$, що входять до їхнього складу утворюють унікальну «природну» систему, як має значну спорідненість до різних функціональних систем організму [16 — 22] і може сприяти відновленню збалансованості їхньої діяльності.

Виходячи з вищевикладеного, метою нашого дослідження було визначення впливу МВ з підвищеним вмістом $C_{\text{орг}}$ на структурно-метаболічно-функціональний континуум організму щурів з ендо- та екзогенною інтоксикацією.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали роботи слугували результати дослідження 57 білих щурів в лінії Вістар аутбредного розведення масою тіла 200 ± 10 г. Утримання щурів та експериментальні дослідження проводились відповідно до нормативних документів – Директиви Європейського парламенту та Ради (2010/63/EU), і наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» та Протоколу № 9 від 03.10.2024 р. з комісії по біоетиці ДУ «Укр. НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України». Доступ тварин до води та їжі був вільний. Методичні прийоми та методики, що було задіяне у дослідженнях, затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 692 від 28.09.2009 та наведено у посібнику [23].

В якості моделі ендогенної інтоксикації використовували модель хронічного іммобілізаційного психо-емоційного стресу (ХІПЕС). Відтворення такої моделі періодичною іммобілізацією тварин в тісних комірках (3 години щодня), які розташовувались у великому боксі, в якому знаходились інші тварини. Крім того, піддослідним тваринам змінювали режим годування, змінювали режим утримання (варіювали кількість тварин у клітках) та тривалість світлової частини доби. Тривалість експерименту складала 30 днів.

В якості моделі екзогенної інтокси-

кації використовували модель токсичного алкогольного гепатозу (ТАГ). Для відтворення ТАГ щурам щодня у 13.00 крізь еластичний зонд інтрагастрально вводили 2,5 % розчин етанолу у дозі 1,5 % маси тіла. Тривалість експерименту також складала 30 днів.

Згідно з завданням дослідження тварин було ранжовано на 5 груп.

1 група — 9 тварин, які не піддавались ніяким впливам (результати їхнього дослідження використовували в якості контролю). 2 група — 12 тварин з ендогенною інтоксикацією, досягнутої за відтворенням моделі хронічного іммобілізаційного психо-емоційного стресу (ХІПЕС). 3 група — 12 тварин, які на тлі розвитку ендогенної інтоксикації, досягнутої за відтворенням моделі ХІПЕС, отримували у режимі внутрішнього застосування МВ з 15-ї по 30-у добу експерименту. 4 група — 12 тварин екзогенною інтоксикацією, досягнутої за відтворенням моделі ТАГ та 5 група — 12 тварин, які на тлі розвитку екзогенної інтоксикації, досягнутої за відтворенням моделі ТАГ у режимі внутрішнього застосування з 15-ї по 30-у добу експерименту, отримували МВ.

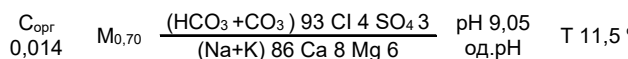
МВ щурам вводили у стравохід м'яким зондом з оливкою, один раз на добу, у дозі 1% від маси тіла тварини, у вечірній час (приблизно о 17.00), враховуючи особливості добового біоритму щурів. Курс прийому МВ складав 7 днів. За добу до завершення курсу прийому МВ щурів розміщували в клітках-пеналах і здійснювали збір добової сечі. По завершенню курсу застосування МВ тварин виводили з досліду декапітацією під ефірним наркозом. Під час виведення з досліду у тварин вилучали 4-5 мл крові для наступних біохімічних досліджень, а також шматочки нирок та печінки для проведення морфологічних досліджень. Вилучені шматочки органів фіксували 48 годин в 10 % розчині формальдегіду. Шматочки нирок та печінки об'ємом 1 см³ проводили крізь спирти зростаючої концентрації і заливали у целоїдин за загальноприйнятною методикою [24]. З отриманих блоків виго-

товляли гістологічні зрізи 7-9 мкм завтовшки, які фарбували гематоксилін-еозин. Отримані гістологічні препарати вивчали під світловим мікроскопом.

Біохімічними методами у крові визначали: активність ферментів переамінування АлАТ та АсАТ, вміст загального білірубину та його фракцій, вміст молекул середньої маси (MCM_{254} , MCM_{280}), вміст креатиніну та сечовини, вміст малонового діальдегіду (МДА) та активність каталази. Також визначали вміст загального білку та активність лужної фосфатази. Активність Mg^{2+} - Ca^{2+} -АТФ-ази та Na^{+}/K^{+} -АТФ-ази (енергозабезпечення трансмембранного транспорту) визначали в гомогенаті печінки.

Показники функціональної активності нирок визначали в добовій сечі. Для цього за добу до завершення експерименту тварин розміщували в спеціальних пеналах і збирали сечу протягом доби. Визначали добовий діурез; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), відсоток канльцевої реабсорбції; виведення креатиніну, сечовини, хлоридів, та реакцію рН сечі.

В роботі було застосовано слабко-мінералізовану гідрокарбонатно натрієву, з підвищеним умістом органічних речовин воду зі свердловини (свр.) № 120 села Солочин урочища «Полянки», Мукачівського району, Закарпатської області, Україна. Загальна мінералізація МВ складає 0,70 г/л. Вміст $C_{орг}$ в МВ складає 0,014 г/л. Формула хімічного складу води має наступний вигляд:



Відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 06.09.2003 р. № 243 «Про затвердження Порядку здійснення медико-біологічної оцінки якості та цінності природних лікувальних ресурсів, визначення методів їх використання», до типу з підвищеним вмістом органічних речовин відносяться МВ з вмістом $C_{орг}$ від 5 мг/л.

Статистичну обробку отриманих даних у серіях дослідів проводили за допомогою статистичного пакета Statistica 10.0. При всіх засобах обробки статистичного матеріалу достовірними зрушеннями вважались ті, що знаходились в межах вірогідності за таблицями Ст'юдента $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження стану організму щурів з ендогенною інтоксикацією, обумовленою відтворенням моделі ХІПЕС, ми починали з вивчення змін показників основних процесів метаболізму. Результати цих досліджень наведені в табл. 1.

Відповідно до наведених в таблиці 1 даних, у щурів 2 групи істотних змін зазнають показники про- та антиоксидантної активності. Рівень перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за вмістом МДА (основного маркера стресу), значно — в 1,5 рази зростав ($p < 0,01$). При цьому активність каталази (показника антиоксидантної системи), — достовірно ($p < 0,01$) зменшувалася. Встановлено значне зниження активності АлАТ ($p < 0,01$) та менш значне — АсАТ ($p < 0,05$), що вказує на пригнічення функціональної активності печінки. Значно та достовірно ($p < 0,01$) зростав індекс Рітиса, що може вказувати на наявність гіпоксичних процесів у тканинах печінки щурів. Розвиток ендогенної інтоксикації супроводжувався пригніченням енергозалежних процесів, про що свідчило достовірне ($p < 0,01$) зменшення активності Mg^{2+} -залежної Na^{+}/K^{+} -АТФ-ази в 2,1 рази, а активність Mg^{2+} -залежної $-Ca^{2+}$ -АТФ-ази в 1,26 рази, тобто мало місце розбалансування процесів енергоутворення. Виявлено ознаки розвитку ендогенної інтоксикації, про що свідчить достовірне ($p < 0,01$) підвищення рівня MCM_{254} в 1,73 рази та рівня MCM_{280} — в 1,27 рази (основних маркерів ендогенної інтоксикації). При цьому спостерігається достовірне зростання вмісту креатиніну та сечовини в 1,24 ($p < 0,01$) та 1,83 ($p < 0,01$) рази та достовірне зростання вмісту загального, прямого та непрямого біліру-

Таблиця 1

Вплив МВ з підвищеним вмістом $C_{орг}$ на метаболічні показники щурів з ендogenousною інтоксикацією (модель ХІПЕС), ($M \pm m$)

Показник	1 група інтактні щури (контроль) ($M_1 \pm m_1$)	2 група модель ХІПЕС ($M_2 \pm m_2$)	3 група модель ХІПЕС та МВ ($M_3 \pm m_3$)
АлАТ, Е/л	133,09 $\pm$ 4,68	55,71 $\pm$ 1,29*	106,20 $\pm$ 3,05*#
АсАТ, Е/л	278,84 $\pm$ 6,57	255,16 $\pm$ 8,17*	221,66 $\pm$ 9,21*#
Індекс Рітса	2,10 $\pm$ 0,07	4,58 $\pm$ 0,04*	2,09 $\pm$ 0,10#
Білірубін загальний, $\mu\text{mol/l}$	5,79 $\pm$ 0,81	8,45 $\pm$ 0,35*	3,79 $\pm$ 0,25*#
Білірубін прямий, $\mu\text{mol/l}$	1,98 $\pm$ 0,32	3,87 $\pm$ 0,17*	1,81 $\pm$ 0,06#
Білірубін непрямий, $\mu\text{mol/l}$	3,81 $\pm$ 0,51	4,58 $\pm$ 0,18*	1,98 $\pm$ 0,20*#
Креатинін, $\mu\text{mol/l}$	47,80 $\pm$ 0,63	59,46 $\pm$ 0,55*	48,56 $\pm$ 2,25#
Сечовина, mmol/l	2,80 $\pm$ 0,27	5,12 $\pm$ 0,42*	3,84 $\pm$ 0,27*#
МСМ ₂₅₄ , ум. од.	0,34 $\pm$ 0,02	0,59 $\pm$ 0,02*	0,36 $\pm$ 0,02#
МСМ ₂₈₀ , ум. од.	0,22 $\pm$ 0,01	0,28 $\pm$ 0,02*	0,22 $\pm$ 0,01#
МДА, $\text{nmol}/(\text{min mg})$	5,94 $\pm$ 0,21	8,80 $\pm$ 0,62*	5,28 $\pm$ 0,33#
Каталаза, %	76,7 $\pm$ 1,52	53,66 $\pm$ 1,61*	73,19 $\pm$ 1,84#
Mg^{2+} - Ca^{2+} -АТФ-аза, mg P/g тканини	9,11 $\pm$ 0,33	7,22 $\pm$ 0,45*	8,69 $\pm$ 0,23#
Mg^{2+} - Na^+ /K ⁺ - АТФ-аза, mg P/g тканини	6,40 $\pm$ 0,62	3,11 $\pm$ 0,14*	4,74 $\pm$ 0,26*#

Позначення: * — $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю (інтактні щури), # — $p < 0,05$ у порівнянні між групою з патологією та групою з патологією та курсом МВ.

біну в 1,46 рази, 1,95 та 1,20 рази, що вказує на пригнічення детоксикаційних процесів та пригнічення жовчовивідної функції печінки.

Встановлені при розвитку ендogenousної інтоксикації у щурів 2 групи зміни показників метаболізму супроводжувались змінами в структурних елементах печінки. Часточкова організація паренхіми була збережена. Судини триад та центральна вена в часточках підвищеного кровонаповнення, в судинах деяких часточок плазмостаз. Гепатоцити зібрані в центрі часточки в короткі балки навкруг центральної вени, міжбалкові простори щільні, на решті площини часточки розташовані неупорядковано. Гепатоцити, в основному, середніх розмірів, цитоплазма їх темно еозинофільна, грудчаста. В частині гепатоцитів (досить великій) в цитоплазмі визначалися дрібні вакуолі. Ядра більшості гепатоцитів збільшені, межі їх нечіткі, малюнок хроматину грудчастоволокнистий.

Ми при моделюванні ендogenousної інтоксикації за допомогою відтворення ХІПЕС, досліджували зміни функціональної активності та структурні характеристики нирок, як головного органу видільної системи організму. Результати дослідження змін функції нирок у щурів цієї групи, наведено в таблиці 2.

Згідно з даними таблиці 2, у щурів 2 групи спостерігається зменшення об'єму добового діурезу, що обумовлено зниженням на 36,4 % ШКФ та достовірним збільшенням на 0,14 % величини канальцевої реабсорбції. Тобто має місце пригнічення сечоутворення та сечовиведення.

Відповідно знижується вивідна функція нирок (достовірне зниження екскреції сечовини та креатиніну на 25 % та 36 %), що вочевидь, сприяє збільшенню вмісту токсичних метаболітів в організмі. Також зазнає змін іонообмінна функція нирок, про що свідчить достовірне зниження виведення хлоридів на 32,6 %.

Морфологічні дослідження нирок щурів 2 групи з ендogenousною інтоксикацією (моделювання ХІПЕС) встановили, що структура нефронів не змінювалась. Ниркові тільця досить рівномірно розподіляються в корці нирок. Форма їх округла, Боуменовий простір щільний, зовнішня капсула щільна, ціла. Епітелій канальців набряклий, з вакуолями в цитоплазмі, інтерстиціальні прошарки дещо поширені за рахунок набряку.

Відповідно до наведених в таблиці 1 даних, у щурів 3 групи з ендogenousною інтоксикацією під впливом МВ встановле-

Таблиця 2

Вплив МВ з підвищеним вмістом $C_{орг}$ на функціональний стан нирок щурів з
з ендогенною інтоксикацією (модель ХІПЕС), ($M \pm m$)

Показник	1 група інтактні щури (контроль)	2 група модель ХІПЕС	3 група модель ХІПЕС та МВ
	($M_1 \pm m_1$)	($M_2 \pm m_2$)	($M_3 \pm m_3$)
Добовий діурез, ml/dm ² поверхні тіла	1,06 ± 0,03	0,74 ± 0,01*	1,56 ± 0,015*#
Швидкість клубочкової фільтрації, ml/(dm ² ×min)	0,11 ± 0,005	0,07 ± 0,001*	0,12 ± 0,001#
Канальцева реабсорбція, відсоток до фільтрації, %	99,28 ± 0,06	98,42 ± 0,06*	99,11 ± 0,005#
Виведення креатиніну, mmol	0,011 ± 0,001	0,007 ± 0,001*	0,012 ± 0,0001#
Виведення сечовини, mmol	0,48 ± 0,03	0,36 ± 0,02*	0,73 ± 0,06*#
Виведення хлоридів, mmol	0,62 ± 0,06	0,48 ± 0,007*	0,45 ± 0,002*
pH добової сечі, од. pH	6,64 ± 0,11	6,21 ± 0,18	6,67 ± 0,15#

Позначення: * — < 0,05 у порівнянні з групою контролю (інтактні щури), # — $p < 0,05$ у порівнянні між групою з патологією та групою з патологією та курсом МВ.

Таблиця 3

Вплив МВ з підвищеним вмістом $C_{орг}$ на метаболічні показники щурів з
екзогенною інтоксикацією (модель ТАГ), ($M \pm m$)

Показник	1 група інтактні щури (контроль)	4 група модель ТАГ	5 група модель ТАГ та МВ
	($M_1 \pm m_1$)	($M_2 \pm m_2$)	($M_3 \pm m_3$)
АлАТ, Е/л	175,43 ± 1,65	193,93 ± 3,22*	100,49 ± 4,18*#
АсАТ, Е/л	241,18 ± 3,51	282,89 ± 6,50*	208,96 ± 4,28*#
Індекс Рітиса	1,38 ± 0,02	1,46 ± 0,05*	2,09 ± 0,10*#
Білірубін загальний, mkmol/l	4,18 ± 0,12	5,85 ± 0,24*	3,61 ± 0,10*#
Білірубін прямий, mkmol/l	1,25 ± 0,07	2,17 ± 0,22*	1,74 ± 0,16
Білірубін непрямої, mkmol/l	2,93 ± 0,10	3,68 ± 0,25*	1,87 ± 0,19*#
Білок загальний, g/l	68,70 ± 2,74	61,33 ± 0,84*	67,70 ± 1,44#
Креатинін, mkmol/l	48,36 ± 1,22	57,43 ± 1,84*	51,67 ± 1,33#
Сечовина, mmol/l	2,80 ± 0,27	6,67 ± 0,21*	3,09 ± 0,28#
Mg ²⁺ -Ca ²⁺ -АТФ-аза, mg P/g тканини	9,11 ± 0,93	11,75 ± 0,67*	8,64 ± 0,58*#
Mg ²⁺ -Na ⁺ /K ⁺ -АТФ-аза, mg P/g тканини	6,40 ± 0,62	3,72 ± 0,24*	4,99 ± 0,39*#
МДА, nmol/(min·mg)	5,94 ± 0,21	7,79 ± 0,31*	6,78 ± 0,36#
Каталаза, %	76,70 ± 1,52	68,91 ± 2,14*	74,11 ± 1,33#
Лужна фосфатаза, Е/л	369,19 ± 12,41	455,22 ± 18,61*	393,47 ± 16,20#

Позначення: * — < 0,05 у порівнянні з групою контролю (інтактні щури), # — $p < 0,05$ у порівнянні між групою з патологією та групою з патологією та курсом МВ.

но нормалізація порушених метаболічних показників. Достовірно підвищується активність ферменту АлАТ ($p < 0,01$), хоча цей показник і не досягає рівня контролю. Рівень індексу Рітиса залишається на

групи інтактних тварин.

Таким чином, курсове внутрішнє застосування МВ у щурів 3 групи викликає виражене обмеження патологічних процесів, які виникають в умовах відтворен-

рівні контролю, так як активність АсАТ залишається на рівні 2 групи. При цьому вміст прямого білірубину відновлюється, а загального та непрямого білірубину достовірно знижуються як у порівнянні з групою контролю, так і у порівнянні з групою тварин з некоригованою ендогенною інтоксикацією. величин. Сягає рівня контролю вміст креатиніну та сечовини. Знижується до рівня групи контролю вміст МСМ₂₅₄ і МСМ₂₈₀. Нормалізується активність ферментів енергозалежного трансмембранного транспорту: Mg²⁺-Ca²⁺-АТФ-ази відновлюється повністю, а активність Na⁺/K⁺-АТФ-ази достовірно підвищується і наближається до показника 1

ня моделі ХІПЕС, про що свідчить достовірні зміни усіх досліджених показників (за винятком активності АсАТ), у порівняння з 2 групою тварин з некоригованою ендогенною інтоксикацією.

По закінченню курсу застосування МВ у щурів 3 групи визначаються позитивні зміни функціональної активності нирок. Згідно з даними таблиці 2, величина об'єму добового діурезу у тварин цієї групи зросла на 111 % порівняно з групою щурів з некоригованою патологією, і перевищили дані контролю на 47 %. Це обумовлено достовірним зростанням ШКФ на 71,4 % і зниженням величини канальцевої реабсорбції на 0,31 % ($p < 0,05$) порівняно з 2 групою з некоригованою патологією, і повним відновленням цих показників у порівнянні з групою інтактних щурів. Тобто можна стверджувати, що застосування МВ підвищує функціональну активність нирок. Також активується вивідна функція нирок, про що свідчить збільшення виведення сечовини на 111 % та збільшення виведення креатиніну на 71 % порівняно з не корегованим процесом. Іонообмінна функція нирок не зазнає істотних змін (виведення хлорид-іонів достовірно не відрізняється від показника 2 групи тварин). У цілому, всі досліджені показники функціонального стану нирок (за винятком екскреції хлоридів) щурів 3 групи достовірно відрізняються від відповідних показників групи щурів з некоригованою ендогенною інтоксикацією, що свідчить про значний коригуючий вплив МВ.

Стан структури нирок у щурів з ХПЕІС, які отримували курс МВ змінювався. Структура нефрону залишалась не зміненою порівняно з контролем. Ниркові тільця досить рівномірно розташувались в корці нирок. Боуменів простір у них дещо набрякливий В канальцях епітеліоцити звичайного вигляду, просвіт канальців вільний. Зберігається набряклість інтерстеціальних просторів.

Отже при ендогенній інтоксикації, обумовленій розвитком ХІПЕС, зміни метаболічних реакцій і функціональної актив-

ності нирок супроводжуються перебудовами в структурній організації відповідно печінки і нирок. Застосування МВ призводить до покращення стану метаболізму і функціональної активності нирок, що супроводжується нормалізацією структурних характеристик відповідних органів, тобто ці дві характеристики пов'язані.

В якості для відтворення екзогенної інтоксикації ми використовували модель ТАГ. Дослідження стану піддослідних щурів ми починали з вивчення змін метаболізму. Результати цих досліджень наведено в таблиці 3.

Встановлено, що у цієї групи щурів незначно, але достовірно збільшується активність трансаміназ: АЛАТ на 10 %, та АсАТ — на 17 %, що свідчить про підвищене функціональне навантаження на клітини печінки. На цьому фоні достовірно зменшується у крові на 11 % вміст загального білку, що вказує на пригнічення процесів білкового обміну. Встановлено достовірне зростання вмісту загального, прямого та непрямого білірубину на 40 %, 73 % та 25 %, що свідчить про зниження активності процесів кон'югації та відповідно детоксикаційної функції печінки. Достовірно, на 23 % зростає активність лужної фосфатази, що підтверджує наявність дистрофічних процесів у паренхімі печінки. Вміст креатиніну та сечовини у крові зростає на 18 % та на 138 % (ознаки посилення процесів катаболізму азотвмісних сполук), що є наслідком порушень процесів переробки та виведення токсинів у системах ендогенної детоксикації Розвиток ТАГ характеризується значним дисбалансом у системі ПОЛ/АОЗ: на тлі пригнічення активності каталази (її величина знижується на 10 % ($p < 0,01$)), спостерігалось зростання прооксидантних процесів, а саме, підвищення на 30 % ($p < 0,01$) вмісту МДА. Все це відбувається на тлі розбалансованості активності перебігу оптимальних реакцій у системі енергозабезпечення — достовірно зростає активність Mg^{2+} - Ca^{2+} -АТФ-ази на 30 % ($p < 0,05$) на тлі зниження активності $Mg^{2+}Na^{+}/K^{+}$ -АТФ-ази на 42 % (р

< 0,05). Слід зазначити, що у щурів 5 групи вживання МВ на тлі екзогенної інтоксикації призводить до позитивних змін. При цьому 7 з 14 показників наближаються до показників групи контролю, але достовірно від них відрізняються.

Вищеозначені зміни метаболічних процесів при екзогенній інтоксикації, викликані моделюванням ТАГ у 4 групи щурів, супроводжувались змінами в структурі печінки. Макроскопічне (візуальне) дослідження печінки визначило наявність у неї гладкої поверхні, наявність гострого переднього краю та жовто-коричневого кольору паренхіми. Мікроскопічно встановлено збереження часточкової організації паренхіми печінки, між часточкові структури прошарки щільні, але дещо потовщені. Розташування гепатоцитів неупорядковане, більшість їх середнього розміру, ядра середні соковито забарвлені, поодинокі гепатоцити мають два ядра. Цитоплазма їх темно-еозинофільна грудчаста. Значна частина гепатоцитів з ліпідними включеннями, в деяких з них і між ними еозинофільні гіалінові включення.

Як і при дослідженні ендогенної інтоксикації у щурів 2 групи за відтворенням моделі ХПЕІС, ми досліджували стан функціональної активності та структурної характеристики нирок щурів 4 групи з екзогенною інтоксикацією. Зміни функціональної активності нирок щурів з моделлю ТАГ відображені в таблиці 4.

Згідно з даними таблиці 4 розвиток екзогенної інтоксикації за моделюванням ТАГ супроводжується збільшенням більш ніж вдвічі об'єму добово-

го діурезу (на 108 %) що обумовлено значним зниженням величини канальцевої реабсорбції (на 0,57 %) на тлі збереження ШКФ на рівні контролю. Вивідна функція нирок теж суттєво змінюється, якщо виведення креатиніну зберігається близьким до контролю, то виведення сечовини зростає в 2,6 рази, тобто ми спостерігаємо захисну дію сечовивідної системи при значному токсичному навантаженні на організм. Іонообмінна функція нирок теж змінюється, має місце незначне зниження виведення хлорид-іонів. Реакція рНдобової сечі зсувається у лужний бік.

Мікроскопічно в паренхімі нирок щурів цієї групи спостерігається суттєва структурно-функціональна перебудова. Якщо при макроскопічному (візуальному) дослідженні нирок відмінності від даних контролю не визначаються, то при мікроскопічному дослідженні визначається розширення Боуменових просторів в ниркових тільцях та набряк ендотеліоцитів капілярних клубочків, самі клубочки округлої форми, зовнішня мембрана ціла. В звичастих канальцях епітелій з окремими дрібними вакуолями, в цитоплазмі в просвітах звичастих канальців зустрічаються гіалінові краплини. Міжканальцеві прошарки потовщені за рахунок набряку і блідо забарвлені.

Дослідження стану метаболізму

Таблиця 4

Вплив МВ з підвищеним вмістом S_{org} на функціональний стан нирок щурів з екзогенною інтоксикацією (модель ТАГ), ($M \pm m$)

Показник	1 група інтактні щури (контроль)	4 група модель ТАГ	5 група модель ТАГ та МВ
	($M_1 \pm m_1$)	($M_2 \pm m_2$)	($M_3 \pm m_3$)
Добовий діурез, ml/dm ² поверхні тіла	1,06 ± 0,03	2,21 ± 0,08*	1,80 ± 0,02*#
Швидкість клубочкової фільтрації, ml/(dm ³ × min)	0,11 ± 0,005	0,11 ± 0,001	0,14 ± 0,001*#
Канальцева реабсорбція, відсоток до фільтрації, %	99,28 ± 0,06	98,71 ± 0,10*	99,11 ± 0,09#
Виведення креатиніну, mmol	0,011 ± 0,001	0,0105 ± ,001*	0,014 ± 0,0001*#
Виведення сечовини, mmol	0,48 ± 0,03	1,25 ± 0,02*	0,89 ± 0,01#
Виведення хлоридів, mmol	0,62 ± 0,06	0,57 ± 0,07*	0,47 ± 0,002*
рНдобової сечі, од. рН	6,64 ± 0,14	7,55 ± 0,01*	6,13 ± 0,18#

Позначення: * — < 0,05 у порівнянні з групою контролю (інтактні щури), # — $p < 0,05$ у порівнянні між групою з патологією та групою з патологією та курсом МВ.

щурів 5 групи, які на тлі екзогенної інтоксикації отримували курсове введення МВ визначили позитивні зміни у порівнянні з 4 групою тварин з некоригованою моделлю. Згідно з даними таблиці 3, активність АлАТ та АсАТ достовірно знизилась як у порівнянні з групою з не корегованою патологією, так і у порівнянні з групою контролю, а індекс Рітиса залишився збільшеним. Що стосується вмісту загального білірубіну, то він зменшився порівняно з 4 групою на 38 %, тоді як співвідношення його фракцій теж зменшилось за рахунок зростання долі прямого білірубіну, тобто, детоксикація покращилася. Вміст загального білку теж збільшується, і не достовірно не відрізняється від даних контролю. Що стосується вмісту креатиніну і сечовини, то їхній вміст достовірно зменшується у порівнянні з групою щурів з патологією, і сягає рівня контрольних значень. Встановлений ефект дозволяє вважати, що застосування МВ обмежує надлишковий катаболізм азотистих сполук. Такі позитивні зміни в різних складових метаболізму мабуть пов'язані з покращенням енергозабезпечення, про що свідчить підвищення активності АТФ-аз. Згідно з даними таблиці 3, активність Mg^{2+} - Ca^{2+} -АТФ-ази наближається до даних контролю, активність Na^{+} - K^{+} -АТФ-ази підвищується, але залишається дещо нижчою, ніж контроль, тобто енергозабезпечення покращується, але збалансованість його залишається порушеною. Оскільки енергозабезпечення покращується, компенсаторне енергоутворення — ПОЛ зменшується, і наближається до контролю, а захист від радикалів кисню (активність каталази) зростає до норми, тобто ушкодження мембран суттєво зменшується.

Покращення стану компонентів метаболізму щурів 5 групи, супроводжується значним покращенням структурної характеристики печінки. При макроскопічному дослідженні печінка має гладку, блискучу поверхню, передній край гострий, тканина печінки має коричнево-темно-червоний колір. При мікроскопічно-

му дослідженні визначена часточкова організація паренхіми, між часточкові прошарки щільні і трохи потовщені, так само, як і у 4 групи щурів. Гепатоцити зібрані в балки, міжбалкові простори щільні. Судини триад і центральні вени повнокровні. Гепатоцити середніх розмірів, є побільшені клітини. Цитоплазма гепатоцитів гомогенна слабо базofilна. Ядра середніх розмірів з гомогенним вмістом. Зустрічаються поодинокі клітки з двома ядрами.

Застосування МВ призводить не тільки до покращення метаболізму і структурно-функціонального стану печінки, але й до покращення функції нирок у тварин 5 групи. Згідно з даними таблиці 4, об'єм добового діурезу у щурів цієї групи знижувався порівняно з не корегованою екзогенною інтоксикацією на 19 %, хоча і залишився вищим ніж в контролі. Це пов'язане як з підвищеною ШКФ (вона достовірно зростає на 27 % у порівнянні як з некоригованою моделлю ТАГ, так і по відношенню до контролю), так і з достовірним посиленням реабсорбції на 0,4 %. Водночас, зазнає позитивних змін вивідна функція нирок, про що свідчить достовірне збільшення екскреції креатиніну та зменшується на 29,8 % сечовини. Мабуть, застосування МВ пом'якшує процеси катаболізму азотистих сполук. Також достовірно знижується виведення хлоридів. Можливо це пов'язане з активацією репаративних процесів організму.

Позитивні зміни функціональної активності нирок тісно пов'язані зі змінами і їх структурній організації. Зовнішній вигляд нирок у щурів цієї групи не відрізнявся від такого ж у контрольних тварин. Мікроскопічно встановлено, що ниркові тільки округлої форми з поширенням Боуменовим простором, капілярні клубочки теж округлі, в деяких епітеліоцити набрякливі. Звивчасті каналці звичайного вигляду простори їх розширені. Ентерстечійні прошарки тонкі, з фібробластами з овальними ядрами.

Таким чином результати нашої роботи доводять, що в стані функціонального

покою і ендогенної та екзогенної інтоксикації детоксикаційна функція печінки і функціональна активність нирок тісно пов'язані зі суворо визначеним станом показників метаболічних реакцій і відповідними характеристиками структури паренхіми відповідних органів (печінки, нирок). Цей взаємозв'язок і ці взаємовідношення А.В. Гоженко в своїй монографії [2] визначив як функціонально-метаболічний континуум. Оскільки ми визначили, що сукупність показників метаболізму і функції тісно пов'язані з певним станом структурних характеристик паренхіми відповідних органів. Ми вважаємо, що можна говорити про структурно-метаболічно-функціональний континуум, так як метаболічні реакції прив'язані до внутрішньоклітинних ультраструктур.

Висновки

1. Розвиток інтоксикації викликає деякі зміни взаємодії у нирках та печінці (посилення добового діурезу при дисбалансі реакцій переамінування), але не за рахунок активації всіх складових цих систем, а за рахунок внутрішньої перебудови деяких їхніх компонентів. Особливості кожної з розглянутих інтоксикацій полягає в змінах різних компонентів функціональних систем.
2. Завдяки властивостям неспецифічного модулятора, слабкомінералізована гідрокарбонатно натрієва з підвищеним умістом органічних речовин вода при внутрішньому застосуванні у щурів з ендо- та екзо-індукованими інтоксикаціями призводить до покращення показників стану функціональних систем, що покращує їхню діяльність. Наближення метаболічних реакцій, структурних характеристик органів та їхньої функції до норми сприяє покращенню взаємовідношення і взаємозв'язку діяльності різних функціональних систем, а це підвищує адаптивні можливості організму і допомагає подужанню наслідків інтоксикації.

Перспективи подальших досліджень

Результати наших досліджень довели, що природні лікуванні чинники, як неспецифічні модулятори, позитивно впливають на функціональні системи організму, тому доцільним та перспективним є дослідити їх вплив на стан структурно-функціонально-метаболічного континууму при лікуванні різних захворювань.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Робота не отримувала фінансування видатками Державного бюджету України.

Заява про доступність даних. Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

References / Література

1. Buwalda B, Kole MH, Veenema AH, Huininga M, de Boer SF, Korte SM, Koolhaas JM. Long-term effects of social stress on brain and behavior: a focus on hippocampal functioning. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005 Feb;29(1):83-97. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2004.05.005
2. Gozhenko AI, Hryshko YuM. *Funktsionalno-metabolichniy kontynuum: fiziologhiia i patolohiia.* Poltava: TOV NVP "Ukrpromtorhservis"; 2020. 200 s.
Гоженко AI, Гришко ЮМ. *Функціонально-метаболічний континуум: фізіологія і патологія: монографія.* Полтава: ТОВ НВП "Укрпромторгсервіс", 2020. 200 с. http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/14648/1/Hryshko_monohrafiia.pdf
3. Ryu S, Fan L. The Relationship Between Financial Worries and Psychological Distress Among U.S. Adults. *J Fam Econ Issues.* 2023;44(1):16-33. DOI: 10.1007/s10834-022-09820-9
4. Gozhenko AI. *Funktsionalno-metabolichnii kontynuum - Zhurnal NAMN Ukrainy.* 2016;22(1):3-8.
Гоженко AI. *Функціонально-метаболічний континуум.* Журнал НАМН України. 2016;22(1):3-8.
5. van der Kooij MA. The impact of chronic stress on energy metabolism. *Molecular and Cellular Neuroscience.* 2020;107:103525. DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103525
6. Tsimmerman YaS, Dimov AS. Scientific legacy of I.V. Davydovsky - philosophical foundations of general pathology. *Clinical Medicine.* 2016;94(8):565-574. DOI: 10.18821/0023-

- 2149-2016-94-8-565-574
7. Buwalda B, Kole MH, Veenema AH, Huininga M, de Boer SF, Korte SM, Koolhaas JM. Long-term effects of social stress on brain and behavior: a focus on hippocampal functioning. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005 Feb;29(1):83-97. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2004.05.005
 8. Nasibullin BA, Gushcha SG, Dekhtyar YuN, Volyanska VS, Plakida AL. Experimental substantiation of the use of highly mineralized bromine chloride sodium water to correct the functional-metabolic continuum in rats with a model of distress. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023;13(5):124-137. <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44668>
 9. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009 Jul;5(7):374-381. DOI: 10.1038/nrendo.2009.106
 10. Dash UC, Bhol NK, Swain SKK, Samal RR, Nayak PK, Raina V, et al. Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: Mechanisms and implications. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.10.004>
 11. Carbajo JM, Maraver F. Sulphurous Mineral Waters: New Applications for Health. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:8034084. DOI: 10.1155/2017/8034084
 12. Gushcha S, Nasibullin B, Plakida A, Trubka I, Volyanskaya V, Balashova I. Comprehensive Assessment of Functional Changes in the Organism of Healthy Rats in External and Internal Use of Silicone Low-Mineralized Mineral Water, *European Journal of Clinical and Biomedical Sciences.* 2018;4(1):1-5. DOI: 10.11648/j.ejcb.20180401.11
 13. Morer C, Roques CF, Fran?on A, Forestier R, Maraver F. The role of mineral elements and other chemical compounds used in balneology: data from double-blind randomized clinical trials. *Int J Biometeorol.* 2017 Dec;61(12):2159-2173. DOI: 10.1007/s00484-017-1421-2
 14. Nasibullin BA, Gushcha SH, Koyeva KhO, Volyanska VS, Muratov NN. Biologichna diya mineralnykh vod. *Visnyk morskoyi medytsyny.* 2022;2(95):119-129. https://kurort.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/nasibullin_vmm_2022_2.pdf
Насібуллін БА, Гушча СГ, Коєва ХО, Волянська ВС, Муратов НН. Біологічна дія мінеральних вод. *Вісник морської медицини.* 2022;2(95):119-129. https://kurort.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/nasibullin_vmm_2022_2.pdf
 15. Hrytsak MV, Badiuk N.S., Popovych D.V., Zukow W Mineral waters "Myroslava" and "Khrystyna": monograph. Torun. UMK. 2022. 214 p. <https://zenodo.org/record/6412511#.ZB8AwXZByUk>
 16. Szab I, Varga C. Finding possible pharmacological effects of identified organic compounds in medicinal waters (BTEX and phenolic compounds). *Int J Biometeorol.* 2020;64:989-995. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00484-019-01808-9>
 17. Gozhenko A, Badiuk N, Nasibullin B, Gushcha S, Gozhenko O, Vasyuk V, et al. The role of macronutrients in the implementation of the corrective effect of low-mineralized water in experimental metabolic syndrome. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2020;71(4):423-430. DOI: 10.32394/rpzh.2020.0136
 18. Ivasivka SV, Popovych IL, Aksentiichuk BV, Bilas VR. Pryroda balneochynnykiv vody Naftusia i sut yii likuvalno-profilaktychnoi dii. *Truskavets: Truskavetskurort;* 1999. 125 s.
Івасівка СВ, Попович ІЛ, Аксентійчук БВ, Білас ВР. Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії. *Трускавець. Трускавецькурорт.* 1999. 125 с.
 19. Ruzhylo SV, Zakalyak NR, ?ukow X, Popovych DV. Comparative study of the attributive effects of fresh and canned Naftussya water. *Journal of Education, Health and Sport. Online.* 20 February 2023;13(4):142-149. DOI: 10.12775/JEHS.2023.13.04.015
 20. Dudchenko MA, Sorokina SI, Tretiak NH. Vykorystannia mineralnykh vod Boryslavskoho rehionu dlia reabilitatsii khvorykh. *Svit medytsyny ta biologii.* 2017;4(62):191-194. DOI: 10.26724/2079-8334-2017-4-62-192-195
Дудченко МА, Сорокіна СІ, Третяк НГ. Використання мінеральних вод Бориславського регіону для реабілітації хворих. *Світ медицини та біології.* 2017;4(62):191-194. DOI: 10.26724/2079-8334-2017-4-62-192-195
 21. Smirnov IV, Nasibullin BA, Gushcha SG. Determining the state of the structural-functional continuum of the kidney under the influence of natural mineral water with increased content of organic substances. *Bulletin of problems in biology and medicine.* 2023;4(171):250-259. DOI 10.29254/2077-4214-2023-4-171-250-259
 22. Popovych IL. Similarity of adaptogenic effects of bioactive Naftussya water and phytocomposition "Balm Truskavets". *Journal of Education, Health and Sport.* 2022;12(12):344-356. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.12.052>
 23. Robota z laboratornymy tvarynamy: dohlyad ta vidtvorennya modeley patolohichnykh staniv:

posibnyk / Za zah. red. B.A Nasibullina, S.H. Gushchi, O.Ya Oleshko. - Odesa: "Polihraf", 2023. 96 s. <https://kurort.gov.ua/wp-content/uploads/2024/05/posibnuk-tvarunu.pdf>

Робота з лабораторними тваринами: догляд та відтворення моделей патологічних станів: посібник / За заг. ред. БА. Насібулліна, СГ. Гушчі, ОЯ. Олешко. - Одеса: "Поліграф", 2023. 96 с. <https://kurort.gov.ua/wp-content/uploads/2024/05/posibnuk-tvarunu.pdf>

24. Metodyky morfolohichnykh doslidzhen : monohrafiya / Bahriy MM, Dibrova VA, Popadynets OH, Hryshchuk MI.; za red. MM.

Bahriya VA Dibrovy. - Vinnytsya: Nova knyha, 2016. 328 s.

Методики морфологічних досліджень: монографія / Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Гришук МІ.; за ред. ММ. Багрія, ВА. Діброви. - Вінниця: Нова книга, 2016. 328 с.

*Вперше надійшла до редакції 03.09.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 616.379-008.64: 616.137.86

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14539223>

ЗМІНИ БОЛЬОВОЇ РЕАКЦІЇ ТА ХОЛОДОВОЇ АЛОДИНІЇ ПІД ВПЛИВОМ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ ТА ЕЛАГОВОЇ КИСЛОТИ ЗА УМОВ ГОСТРОГО КАРАГЕНАН- ІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ

**Вастьянов Р.С., Стоянов О.М., Кірчев В.В., Лапшин Д.Є.,
Поспелов О.М., Бабій В.П., Остапенко І.О.**
Одеський національний медичний університет
e-mail: rvastyanov@gmail.com

PAIN REACTION AND COLD ALLODYNIA CHANGES AFTER PLATELET-RICH PLASMA AND ELLAC ACID ADMINISTRATION IN CONDITIONS OF ACUTE CARRAGEENAN-INDUCED INFLAMMATION

**Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Kirchev V.V., Lapshyn D.Ye.,
Pospelov O.M., Babi V.P., Ostapenko I.O.**
Odessa National Medical University

Summary/Резюме

An inflammatory process has an important role in the pain reaction pathogenesis. Both pathological conditions — the inflammatory process and the pain reaction — are capable of comorbid pathological reactions initiating with other organs and organ systems dysfunction. Since the inflammatory reaction pathogenetic mechanisms still need to be clarified and the pathophysiology of pain is variable and remains largely unresolved, it seems appropriate to try to improve the possibilities of their pharmacological correction. The aim of the study was to determine the impact of platelet-rich plasma and ellagic acid separate and combined administration on pain reaction expression and cold allodynia in conditions of carrageenan-induced inflammation. The anti-inflammatory efficacy of platelet-rich plasma and ellagic acid separate and combined administration was proved in conditions of carrageenan-initiated acute aseptic exudative inflammation. The authors showed that platelet-rich plasma and ellagic acid separate and combined administration in the model conditions initiated an expressed antiinflammatory effect which was also characterized by a marked analgesic effect. Platelet-rich plasma and ellagic acid separate and combined