

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 Dibrovyy. - 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 ELLAGIC 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

administration protective efficacy was achieved starting from 4 hr of the trial and lasted till the end of the experiment. The time dependence of all the studied indexes in the “tail flick”, “hot plate” and cold allodynia tests expression was comparable which shows a unidirectional pharmacotherapeutic effect of the proposed anti-inflammatory treatment scheme. The proved both antiinflammatory and analgesic efficacy of carrageenan-induced inflammation pharmacological scheme of treatment through platelet-rich plasma and ellagic acid combined administration together with its pathogenetic background indicates the reasonability of this pharmacological regimen clinical testing in patients with acute inflammation and/or neuropathic pain.

Key words: *inflammation, carrageenan, rats, paw edema, pain sensitivity, cold allodynia, platelet-rich plasma, pathophysiological mechanisms*

В патогенезі больової реакції важливе місце відводиться запальному процесу. Обидва патологічні стани — запальний процес та больова реакція — здатні ініціювати розвиток супутніх патологічних реакцій із дисфункцією інших органів та систем органів. Оскільки патогенетичні механізми запальної реакції дотепер потребують уточнення, а патофізіологія болю виявляється варіабельною і залишається значною мірою невирішеною, доцільним виглядають намагання удосконалити можливості їхньої фармакологічної корекції. Метою дослідження було визначення впливу роздільного та сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти на вираженість больової реакції та холодової алодинії при карагенан-індукованому запаленні. Доведено досягнення протизапального ефекту в разі роздільного та сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти за умов карагенан-ініційованого гострого асептичного ексудативного запалення. Автори показали, що за умов карагенан-ініційованого гострого асептичного ексудативного запалення роздільне введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти ініціювало виражений протизапальний ефект, який в тому числі характеризувався вираженою протибольовою дією. Захисна ефективність роздільного та сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти була досягнута, починаючи з 4 год досліді і тривала до кінця експерименту. При цьому часова залежність вираженості всіх досліджуваних показників в тестах «відсмикування хвоста», «гарячої пластини» та холодової алодинії була співставною, що є односпрямованим фармакотерапевтичним ефектом запропонованої схеми протизапального лікування. Доведена протизапальна та антибольова ефективність фармакологічної схеми лікування карагенан-спричиненого запалення при сумісному введенні збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти разом із патогенетичною її побудовою свідчить на користь доцільності клінічного тестування даної фармакологічної схеми при наявності гострого запалення та/або нейропатичного болю.

Ключові слова: *запалення, карагенан, щури, набряк лапи, больова чутливість, холодова алодинія, збагачена тромбоцитами плазма, патофізіологічні механізми*

Біль — фізіологічний феномен, що має важливе, захисне та інформаційне (сигнальне) значення, оскільки він інформує про подразливі впливи, які мають уражуючий характер або становлять потенційну небезпеку для організму. Таким чином, в системному аспекті біль має попереджувальне та захисне значення, для опосередкування яких функціонують

відповідні спряжені системи [1-3].

В патогенезі больової реакції важливе місце відводиться запальному процесу, вираженість якого детермінує характер, особливості болю [4] та характеристики активності ноцицептивної та антиноцицептивної систем [1]. В цьому аспекті важливим вважаємо функціонування цик-

лічного взаємообтяжуючого патогенетичного механізму за типом «зачарованого кола», в якому наявність певного флогенного стимулу підсилює вираженість больової реакції та навпаки.

Подібну логічну передпосилку підтверджують особливості маніфестації запальної реакції, яку на прикладі застошування карагенану відтворюють за умов експерименту у тварин. Доведено, що перебіг ініційованого введенням карагенану запального асептичного ексудативного процесу характеризується розвитком стійкого патологічного стану підвищеної чутливості до зазвичай нешкідливих подразників (алодинії) та підвищеної чутливості до ноцицептивних подразників (невропатичний біль) [5, 6].

Обидва патологічні стани — запальний процес та больова реакція — здатні при високій інтенсивності альтеруючих чинників та/або при значній тривалості впливу ініціювати розвиток супутніх патологічних реакцій із дисфункцією інших органів та систем органів (серцево-судинної, травної, суглобово-м'язевої систем та ін.) [3, 7, 8]. При цьому безумовною є обов'язкова патогенетично обумовлена фармакологічна корекція [9].

Оскільки патогенетичні механізми запальної реакції дотепер потребують уточнення, рівно як і патофізіологія болю виявляється варіабельною і залишається значною мірою невирішеною наявними на даний момент засобами лікування, то зважаючи на ймовірність взаємопідсилюючого ланцюга патофізіологічних реакцій у вигляді «запальний процес» «больова реакція» доцільним виглядають намагання удосконалити можливості їхньої фармакологічної корекції.

Нами були проведені дослідження, спрямовані на з'ясування ефективності протизапального ефекту на адекватній моделі карагенан-ініційованого асептичного ексудативного запалення, за умов якої відтворюється ексудативний та больовий компоненти запальної реакції [6]. Протизапальний комплекс був складений з урахуванням патогенетичної обумовленості, а саме для обох її складових час-

тин — збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) та елагової кислоти (ЕК) — доведені протизапальні, проти набрякові та протибольові ефекти [10-14].

Метою дослідження було визначення впливу роздільного та сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти на вираженість больової реакції та холодової алодинії при карагенан-індукованому запаленні.

Матеріал і методи дослідження

Експериментальні дослідження були проведені за умов гострого експерименту на щурах-самцях лінії Вістар згідно вимог по використанню лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України від 21.02.2006, №3447-IV). Щури знаходилися на стандартній дієті та мали вільний доступ до води. Утримання, поводження та всі маніпуляції з експериментальними тваринами та проводилися відповідно до «Міжнародного кодексу медичної етики» (Венеція, 1983), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», прийнятих V Національним конгресом з біоетики (Київ, 2013 р.) та Директиви Європейського Парламенту та Ради 2010/63/ЄС про захист тварин, які використовуються для наукових цілей.

Щурів рандомізували наступним чином: 1 — контроль (інтактні тварини, $n = 6$); 2 — щури з інтраплантарним введенням карагенану ($n = 8$); 3 — щури з інтраплантарним введенням карагенану, яким перорально вводили референс-препарат диклофенак натрію (ДН; 2.5 % розчин; 8.0 мг/кг; «Лубнифарм», Україна, $n = 6$); 4 — щури з інтраплантарним введенням карагенану + ЗТП ($n = 8$); 5 — щури з інтраплантарним введенням карагенану + ЕК (2,3,7,8 тетрадоксид (1) бензопіранол (5,4,3-cde) (1) бензопіран-5,10-діон; в/очер; 30 мг/кг; ООО «Хімлаборреактив», Україна; $n = 8$); 6 — щури з інтраплантарним введенням карагенану + ЕК + ЗТП ($n = 8$).

Запальну реакцію викликали введенням 0,1 мл 1,0 % розчину карагенану шляхом субплантарної ін'єкції в стопу

правої задньої лапи. Досліджувані фармакологічні сполуки та референс-препарат вводили тваринам за 40 хв до введення карагенану. За щурами після цього спостерігали протягом 6 год. Через 30 хв 1, 2, 4 і 6 год після інтраплантарного введення карагенану оцінювали вираженість поведінки щурів в тесті відсмикування хвоста (tail-flick test) та тесті «гарячої пластини» (hot-plate test), які виконували за загальноприйнятою методикою [15, 16]. В тесті відсмикування хвоста визначали латентний період відсмикування хвоста із рідини з температурою в 50 °С, в тесті «гарячої пластини» визначали температуру металевої поверхні, при якій щури намагалися відсмикувати лапу або підстрибнути.

Холодову алодинію в щурів оцінювали визначали при розміщенні тварин на металевій поверхні $T = 0^{\circ}\text{C}$ [17]. Вираженість цього тесту визначали за середнім часом, при якому тварина ушкоджену кінцівку тримала на вазі протягом 1 хв перебування тварини у тест-камері.

Збагачену тромбоцитами плазму, яку готували за стандартною методикою, після приготування відразу вводили в праву задню кінцівку щурів об'ємом 0,2 мл лінійно ретроградно від двох точок [18].

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням непараметричного критерію Крушквал-Валлісу. $P < 0.05$ обирали як критерій вірогідності.

Результати дослідження та їх обговорення.

За умов карагенан-ініційованого запалення лапи щурів протягом перших 2 год досліджу латентний період відсмикування хвоста в групах щурів із набряком лапи та з набряком лапи, яким роздільно та сумісно вводили ЗТП та ЕК, виявився менше при порівнянні з аналогічним показником в контрольних спостереженнях ($p < 0.05$), та був співставним з таким показником у щурів набряком лапи без лікування ($p > 0.05$; Рис. 1).

На 4-й год перебігу карагенан-спри-

чиненого набряку лапи величина досліджуваного показника у щурів, яким роздільно вводили ЗТА та ЕК, дорівнювала 3.3 ± 0.3 сек та 3.2 ± 0.3 сек, відповідно, що виявилось більше при порівнянні з таким показником у щурів із набряком лапи без лікування ($p < 0.05$). Латентний період відсмикування хвоста в групі щурів із набряком лапи та сумісним введенням ЗТП та ЕК виявився більшим, ніж у щурів із набряком лапи без лікування ($p < 0.05$) та співставним з таким показником при роздільному введенні даних речовин.

На 6-й год досліджу латентний період відсмикування хвоста в групі щурів із набряком лапи та сумісним введенням ЗТП та ЕК дорівнював 4.3 ± 0.4 сек, що виявилось на 30.3 % більше, ніж аналогічний показник у щурів із набряком лапи без лікування, та на 34.4 % більше при порівнянні з таким показником в групі щурів із набряком лапи, яким окремо вводили ЗТП (в усіх обчисленнях $p < 0.05$).

В тесті «гарячої пластини» роздільне введення щурам із набряком лапи ЗТП та ЕК виявилось неефективним протягом 4 год досліджу — величина досліджуваного показника була співставна з відповідним показником у щурів із карагенан-спричиненим набряком лапи ($p > 0.05$).

При сумісному введенні щурам із карагенан-спричиненим набряком лапи ЗТП та ЕК латентний період відсмикування лапи щурів на 4-й добі досліджу виявилось на 37.9 % більше, ніж у щурів із набряком лапи без лікування ($p < 0.05$). На 6-й год досліджу величина досліджуваного показника, будучи суттєво більшою при порівнянні з аналогічним показником у щурів із набряком лапи без лікування, виявилась на 33.1 % більше при порівнянні з таким показником в щурів із набряком лапи, яким вводили ЗТП (в усіх обчисленнях $p < 0.05$).

Протягом перших 2 год досліджу після інтраплантарного введення карагенану в усіх досліджуваних групах щурів час відсутності контакту кінцівки з охолодженою поверхнею суттєво перевищував

відповідний контрольний показник (в усіх обчисленнях $p < 0.01$; Рис. 2).

Навіть введення ДН спричиняло певну антибольову ефективність, проте, величина досліджуваного показника холодової алодинії протягом перших 2 год дослідження виявила його суттєве зменшення порівняно з відповідним показником у щурів із карагенан-ініційованим запаленням, але цей показник досі залишався суттєво більшим відповідно аналогічного в інтактних щурів (в усіх обчисленнях $p < 0.05$).

На 4-й год перебігу карагенан-спричиненого запалення термін відсутності

контакту з охолодженою поверхнею у щурів дорівнював 23.6 ± 2.2 сек, що виявилось в 12 разів більше, ніж в контролі ($p < 0.01$). Величина досліджуваного показника у щурів, яким роздільно вводили ЗТП та сумісно вводили ЗТП та ЕК, дорівнювала 16.8 ± 1.6 сек та 15.3 ± 1.6 сек, відповідно, що виявилось на 28.8 % та на 35.2 % менше при порівнянні з таким показником у щурів із набряком лапи без лікування ($p < 0.05$). При цьому цей показник залишався суттєво більшим, ніж в у інтактних щурів ($p < 0.01$).

На 6-й год дослідження термін відсутності контакту з охолодженою поверхнею у

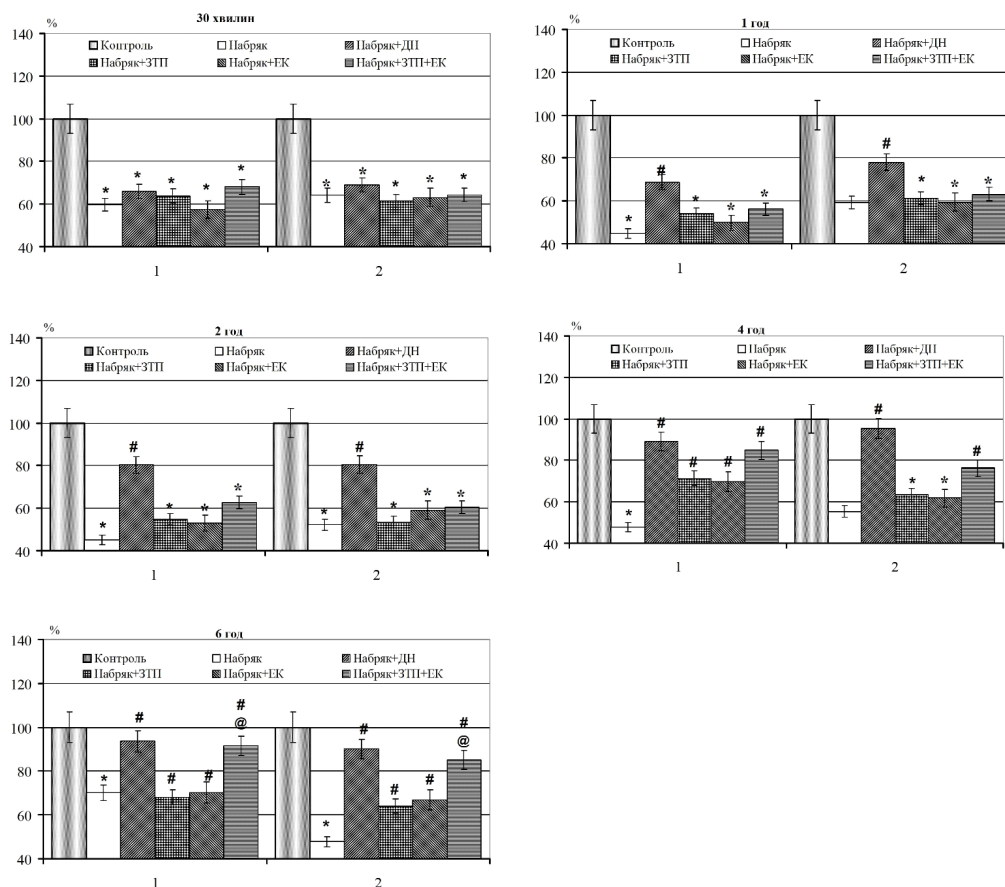


Рис. 1. Вплив роздільного та сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагові кислоти на поведінку тварин в тестах «відсмикування хвоста» та «гарячої пластини» при карагенан-індукованому набряку лапи щурів

Позначення: за віссю ординат — досліджувані показники, визначені у % відносно відповідних значень у щурів в контрольних спостереженнях: 1 — латентний період відсмикування хвоста в тесті «відсмикування хвоста»; 2 — температура металевої поверхні при відсмикуванні лапи в тесті «гарячої пластини»

Примітки: * — $p < 0.05$ — достовірні відмінності порівняно з відповідними значеннями у щурів контрольної групи;

— $p < 0.05$ — достовірні відмінності порівняно з відповідними значеннями у щурів з набряком лапи;

@ — $p < 0.05$ — достовірні відмінності порівняно з відповідними значеннями у щурів з набряком лапи, яким вводили збагачену тромбоцитами плазму (в усіх обчисленнях застосовували критерій Крушкाल-Валлісу).

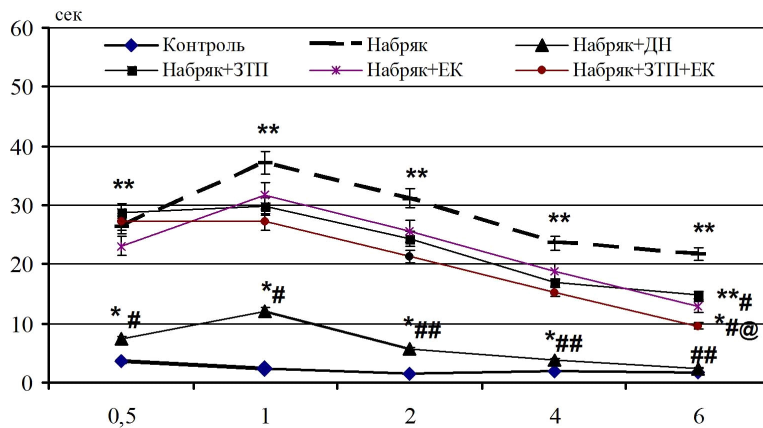


Рис. 2. Вплив роздільного та сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагові кислоти на вираженість холодової алодинії тварин при карагенан-індукованому набряку лапи щурів

Позначення: за віссю абсцис — досліджувані групи щурів протягом терміну дослідження (0,5, 1, 2, 4 і 6 год);

за віссю ординат — час відсутності контакту з охолодженою поверхнею металевої пластинки, сек.

Примітки: * — $p < 0.05$ та ** — $p < 0.01$ — достовірні відмінності порівняно з відповідними значеннями у щурів контрольної групи;

— $p < 0.05$ та ## — $p < 0.01$ — достовірні відмінності порівняно з відповідними значеннями у щурів з набряком лапи;

@ — $p < 0.05$ — достовірні відмінності порівняно з відповідними значеннями у щурів з набряком лапи, яким вводили збагачену тромбоцитами плазму (в усіх обчисленнях застосовували критерій Крускал-Валлісу).

нуту протизапальну та водночас протибольову ефективність вказаного лікувального комплексу, вираженість якої була вищою порівняно з відповідною за умов роздільного введення окремих її частин.

Важливо вказати, що захисна ефективність роздільного та сумісного введення ЗТП та ЕК була досягнута, починаючи з 4 год дослідження і тривала до кінця експерименту. При цьому часова залежність вираженості

щурів із карагенан-ініційованим запаленням лапи, яким роздільно та сумісно вводили ЗТП та ЕК, виявився суттєво менше при порівнянні з аналогічним показником у щурів із запаленням лапи без лікування (в усіх обчисленнях $p < 0.05$). При цьому величина досліджуваного показника у щурів із запаленням лапи, яким вводили ЗТП та ЕК, дорівнювала 9.6 ± 0.8 сек, що виявилось в 2.26 разів менше відповідно такого показника у щурів із запаленням без лікування та в 1.53 рази менше аналогічного показника у щурів із запаленням, яким вводили ЗТП (в усіх обчисленнях $p < 0.05$).

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про доведену можливість досягнення протизапального ефекту в разі роздільного та сумісного введення ЗТП та ЕК за умов карагенан-ініційованого гострого асептичного ексудативного запалення. За вказаних модельних умов роздільне введення ЗТП та ЕК ініціювало виражений протизапальний ефект, який в тому числі характеризувався вираженою протибольовою дією. На 6-й год дослідження при сумісному введенні ЗТП та ЕК щурам із карагенановим запаленням було досяг-

всіх досліджуваних показників в тестах «відсмикування хвоста», «гарячої пластини» та холодової алодинії була співставною, що ми вважаємо в якості односпрямованого позитивного фармакотерапевтичного ефекту запропонованої схеми протизапального лікування. З точки зору патофізіологічної побудови експерименту, відзначимо, протизапальна та протибольова ефективність роздільного та сумісного введення ЗТП та ЕК тем не менше поступалася такому ефекту за умов застосування диклофенаку натрію, який нами було прийнято в якості референс-препарату.

При обговоренні отриманих даних звернемо увагу на наступних положеннях.

По-перше, застосована нами модель карагенан-ініційованого запалення є адекватною моделлю запальної реакції у відповідь на вплив флогогенного стимула, яка дозволяє простежити залежність процесу запалення від часу [19] його маніфестації та є в той же час адекватною моделлю невропатичного болю [20]. Відомо, що в ранішню стадію запальної реакції відбувається дегрануляція лейкоцитів, переважно базофілів, та спостерігається

вивільнення гістаміну, серотоніну, брадікініну та меншою мірою простагландинів, синтез яких відбувається при активації циклооксигенази [21]. У відтермінованій стадії запальної реакції, яка характеризується вторинною альтерацією, відбувається інфільтрація нейтрофілів та інтенсифікація активності циклооксигенази з превалюванням синтезу простагландинів [3, 21, 22]. Отже, застосування нами адекватної моделі, яка водночас дозволяє з'ясувати патофізіологічні механізми запальної та больової реакції, з методологічної точки зору підвищує релевантність отриманих результатів стосовно доведеної протизапальної та антибольової ефективності сумісного введення ЗТП та ЕК.

По-друге, за умов застосованої моделі, разом із отриманням вираженого захисного ефекту, ми перевірили патогенетичну обґрунтованість застосованої фармакологічної схеми і виявили здатність під її впливом зменшувати концентрацію фактора некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-1-бета та активність індукцибельної NO-синтази (ці дані знаходяться у друці), що довело здатність сумісного введення ЗТП та ЕК пригнічувати вивільнення гіперактивних прозапальних цитокінів та сприяти інгібіції активності патологічних ефектів NO-синтази. Згідно фундаментальних уявлень, відзначені вище патобіохімічні механізми опосередковують перебіг запального процесу [5, 7, 21, 23].

По-третє, взаємозв'язок запальної реакції та хронічного болю є доведеним та, з одного боку, свідчить про спільні патофізіологічні механізми розвитку даних двох патологічних станів та, з іншого боку, висвітлює актуальність клінічного тестування застосованої схеми фармакологічної корекції, яка сприяє активації ендогенних захисних механізмів, розриває «порочне коло» взаємопідсилюючих циркулюючих патофізіологічних механізмів первинного, вторинного запалення та ноцицептивної альтерації та стимулює активність саногенної системи організму [1, 3, 21].

По-четверте, нами доведено виражений протизапальний ефект, відновлення процесів сомато-сенсорної чутливості (в тестах «відсмикування хвоста» та «гарячої пластини») та пригнічення больової реакції, що підвищує нашу доказову частину стосовно ефективності застосованої схеми сумісного введення ЗТП та ЕК. При цьому, слід нагадати, що при обґрунтуванні вибору компонентів лікувальної схеми ми виходили з доведених протизапальних, антиоксидантних, протiboldових та протипухлинних ефектах ЕК [10, 14] та репаративних властивостей ЗТП [11-13, 18]. Доведено також здатність ЗТП посилювати локальну перфузію з покращенням трофіки тканини та репаративний ефект у стадії проліферації, що також збільшує арсенал показань для перевірки ефективності реалізації її протизапального ефекту [24].

Важливим вважаємо те, що при сумісному введенні ЗТП та ЕК не лише зменшується вираженість карагенан-ініційованого асептичного запалення та відновлюється соматосенсорна чутливість і усуваються прояви больової реакції, скільки через показані пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів та пригнічення активності NO-синтази досягається принципова можливість впливу на основні ланцюги запальної реакції.

При цьому доведена протизапальна та антибольова ефективність фармакологічної схеми лікування карагенан-спричиненого запалення при сумісному введенні ЗТП та ЕК разом із патогенетичною її побудовою свідчить на користь доцільності клінічного тестування даної фармакологічної схеми при наявності гострого запалення та/або нейропатичного болю.

Висновки

1. Доведено досягнення протизапального ефекту в разі роздільного та сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти за умов карагенан-ініційованого гострого асептичного ексудативного запалення.

2. За умов карагенан-ініційованого гострого асептичного ексудативного запалення роздільне введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти ініціювало виражений протизапальний ефект, який в тому числі характеризувався вираженою протибольовою дією.
3. На 6-й год досліді при сумісному введенні збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти досягнута протизапальна та водночас протибольова ефективність, вираженість якої була вищою порівняно з відповідною за умов роздільного введення окремих її частин.
4. Захисна ефективність роздільного та сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти була досягнута, починаючи з 4 год досліді і тривала до кінця експерименту. При цьому часова залежність вираженості всіх досліджуваних показників в тестах «відсмокування хвоста», «гарячої пластини» та холодової алодинії була співставною, що є односпрямованим фармакотерапевтичним ефектом запропонованої схеми протизапального лікування.
5. Протизапальна ефективність сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти поступалася такому ефекту за умов застосування диклофенаку натрію.
6. При сумісному введенні збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти зменшується вираженість карагенан-ініційованого асептичного запалення та відновлюється соматосенсорна чутливість і усуваються прояви больової реакції, а також досягається принципова можливість впливу на основні ланцюги запальної реакції.
7. Доведена протизапальна та антибольова ефективність фармакологічної схеми лікування карагенан-спричиненого запалення при сумісному введенні збагаченої тромбоцитами плаз-

ми та елагової кислоти разом із патогенетичною її побудовою свідчить на користь доцільності клінічного тестування даної фармакологічної схеми при наявності гострого запалення та/або нейропатичного болю.

References/Література

1. Стоянов АН, Вастьянов РС, Скоробреха ВЗ. Патофизиологические механизмы нейровегетологии боли. Одесса: Астропринт. 2015. — 112 с
2. Alorfi NM. Pharmacological Methods of Pain Management: Narrative Review of Medication Used. *Int J Gen Med*. 2023; 16: 3247-3256. doi: 10.2147/IJGM.S419239
3. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology*. Vinnytsia: Nova Knyha, 2016: 722.
4. Ferlito R, Blatti C, Lucenti L, Boscarino U, Sapienza M, Pavone V, Testa G. Pain Education in the Management of Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2022; 7 (4): 74. doi: 10.3390/jfkm7040074.
5. Petryk N, Shevchenko O. Anti-inflammatory Activity of Mesenchymal Stem Cells in л-Carrageenan-Induced Chronic Inflammation in Rats: Reactions of the Blood System, Leukocyte-Monocyte Ratio. *Inflammation*. 2020; 43 (5): 1893–1901. doi: 10.1007/s10753-020-01262-5
6. Zhang X, Retyunskiy V, Qiao S, Zhao Ye, Tzeng C-M. Alloferon-1 ameliorates acute inflammatory responses in л-carrageenan-induced paw edema in mice. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 16689. doi: 10.1038/s41598-022-20648-z
7. Antonelli M, Kushner I. It's time to redefine inflammation. *FASEB J*. 2017; 31: 1787-1791. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201601326R>
8. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. Cardiovascular risks of diclofenac versus other older COX-2 inhibitors (meloxicam and etodolac) and newer COX-2 inhibitors (celecoxib and etoricoxib): a series of nationwide emulated trials. *Drug Saf*. 2022; 45 (9): 983–994. doi: 10.1007/s40264-022-01211-1
9. Roe K. An inflammation classification system using cytokine parameters. *Scand J Immunol*. 2021; 93 (2): e12970. doi: 10.1111/sji.12970.
10. Cizmarikova M, Michalkova R, Mirossay L, Mojzisova G, Zigova M, Bardelcikova A et al. Ellagic Acid and Cancer Hallmarks: Insights from Experimental Evidence. *Biomolecules*. 2023; 13 (11): 1653. doi: 10.3390/biom13111653.
11. Everts PA, van Erp A, DeSimone A, Cohen DS,

- Gardner RD. Platelet rich plasma in orthopedic surgical medicine. *Platelets*. 2021; 32 (2): 163–174. doi: 10.1080/09537104.2020.1869717
12. Fang J, Wang X, Jiang W, Zhu Y, Hu Y, Zhao Y. et al. Platelet-Rich Plasma Therapy in the Treatment of Diseases Associated with Orthopedic Injuries. *Tissue Eng Part B Rev*. 2020; 26 (6): 571–585. doi: 10.1089/ten.TEB.2019.0292.
13. Gupta S, Paliczak A, Delgado D. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev Hematol*. 2021; 14 (1): 97–108. doi: 10.1080/17474086.2021.1860002
14. Jeong S, Bae S, Shin EC, Lee JH, Ha JH. Elagic Acid Prevents Particulate Matter-Induced Pulmonary Inflammation and Hyperactivity in Mice: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20 (5): 4523. doi: 10.3390/ijer-ph20054523.
15. Ядловський О.Е., Суворовіа З.С., Науменко М.В. Особливості використання тесту «Гаряча пластина» у фармакологічних дослідженнях. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020; 14 (3): 177–184. DOI: 10.33250/14.03.177
Yadlovskiy O.E., Suvorovia Z.S., Naumenko M.V. Features of using the “Hot plate” test in pharmacological studies. *Pharmacology and medicinal toxicology*. 2020; 14 (3): 177–184. DOI: 10.33250/14.03.177
16. Singh P, Kongara K, Harding D, Ward N, Dukkipati VSR, Johnson C, Chambers P. Comparison of electroencephalographic changes in response to acute electrical and thermal stimuli with the tail flick and hot plate test in rats administered with opiorphin. *BMC Neurol*. 2018; 18 (1): 43. doi: 10.1186/s12883-018-1047-y.
17. Apkarian AV. The Necessity of Methodological Advances in Pain Research: Challenges and Opportunities. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2021; 2: 634041. doi: 10.3389/fpain.2021.634041.
18. Vastyanov RS, Chekhlova OV. Pathophysiological model of indirect revascularization in rats with microangiopathy of limbs caused by experimental streptozocin diabetes. *Reports of Morphology*. 2019; 25 (4): 24–29. doi: 10.31393/morphology-journal-2019-25 (4)-04
19. Sakaguchi Y, Shirahase H, Kunishiro K, Ichikawa A, Kanda M, Uehara Y. Synergistic effect of nitric oxide synthase and cyclooxygenase inhibitors on carrageenan-induced paw edema in rats. *Arzneimittelforschung*. 2006; 56 (10): 695–659. doi: 10.1055/s-0031-1296775.
20. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth*. 2019; 33 (1): 131–139. doi: 10.1007/s00540-018-2579-4.
21. Клименко МО. Низькоступеневе дифузне хронічне запалення. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2022; 3 (69): 7–19. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7188166>
Klymenko MO. Low-grade diffuse chronic inflammation. *Current problems of transport medicine*. 2022; 3 (69): 7–19. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7188166>
22. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018; 129 (2): 343–366. doi: 10.1097/ALN.0000000000002130.
23. Hoffmann A, Ettle B, Battis K, Reiprich S, Schlachetzki JCM, Masliah E, et al.. Oligodendroglial α -synucleinopathy-driven neuroinflammation in multiple system atrophy. *Brain Pathol* (2019) 29 (3): 380–96. doi: 10.1111/bpa.12678
24. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (20): 7794. doi: 10.3390/ijms21207794.

*Вперше надійшла до редакції 30.09.2024 p.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*