

DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2025-32-07>
УДК: 615.212:616.72-002.77



Підвищення ефективності анальгезії при експериментальному ревматоїдному артриті шляхом комбінування нестероїдних протизапальних препаратів із безклітинними кріоконсервованими біологічними засобами

Студент В.О.^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2695>, e-mail: student.volodymyr@gmail.com

Гладких Ф.В.^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Лядова Т.І.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Матвєєнко М.С.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Комунальний заклад Львівської обласної ради

«Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти», Львів, Україна

³Товариство з обмеженою відповідальністю «Медичний центр 3D Діагностики», Львів, Україна

⁴Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Enhancing analgesic efficacy in experimental rheumatoid arthritis through combination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with cell-free cryopreserved biological agents

Student V.O.^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2695>, e-mail: student.volodymyr@gmail.com

Hladkykh F.V.^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Liadova T.I.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Matvieienko M.S.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Municipal Institution of the Lviv Regional Council
«Lviv Medical Applied College of Postgraduate Education», Lviv, Ukraine

³Limited Liability Company «Center of Medical 3D Diagnostics», Lviv, Ukraine

⁴State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ревматоїдний артрит, хронічний біль, анальгезія, нестероїдні протизапальні препарати, безклітинні біологічні засоби, кріоекстракт плаценти, мезенхімальні стовбурові клітини.

Для кореспонденції:

Студент Володимир Омелянович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: student.volodymyr@gmail.com

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

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Хронічний біль при ревматоїдному артриті залишається клінічно значущою проблемою навіть за умов ефективного контролю запалення. Тривале застосування нестероїдних протизапальних препаратів обмежується ризиком системної токсичності, що зумовлює необхідність пошуку підходів для підвищення ефективності анальгезії без ескалації фармакологічного навантаження.

Мета роботи – провести порівняльну характеристику знеболюючої активності кеторолаку і німесулідом при ревматоїдному артриті за даними літератури та експериментально оцінити вплив безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на анальгетичну ефективність зазначених препаратів на моделі ад'ювантного артриту у щурів.

Матеріали та методи. Ад'ювантний артрит моделювали у щурів-самців шляхом введення повного ад'юванта Фрейнда. Лікування проводили з 14-ї по 28-му добу кеторолаком, німесулідом, а також у комбінації з кріоекстрактом плаценти або кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин. Анальгетичну активність оцінювали за порогом больової чутливості при механічному подразненні. Статистичну значущість визначали за стандартними параметричними та непараметричними методами.

Результати. Ад'ювантний артрит супроводжувався розвитком вираженої гіпералгезії зі зниженням порогу больової чутливості на чотирнадцяту добу на 50,9% порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,01$). На двадцять восьму добу без лікування показник залишався зниженим на 42,5% ($p < 0,01$). Німесулід у вигляді монотерапії не забезпечував достовірного знеболення: поріг больової чутливості

перевищував контроль лише на 4,1% ($p=0,5$). Комбінація німесуліді з кріоекстрактом плаценти зумовлювала відтерміноване підвищення порогу больової чутливості на 17,2% порівняно з контролем ($p<0,001$). Кеторолак демонстрував виражений анальгетичний ефект у пізні строки, а його поєднання з кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин забезпечувало максимальне підвищення порогу больової чутливості на 103,1% відносно контролю ($p<0,001$).

Висновки. Комбінування нестероїдних протизапальних препаратів із безклітинними кріоконсервованими біологічними засобами суттєво підвищує ефективність анальгезії при експериментальному ревматоїдному артриті та є перспективним мультимодальним підходом до контролю хронічного болю.

Для цитування:

Студент В.О., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Матвієнко М.С. Підвищення ефективності анальгезії при експериментальному ревматоїдному артриті шляхом комбінування нестероїдних протизапальних препаратів із безклітинними кріоконсервованими біологічними засобами. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2025. Т. 12, № 6 (32). С. 806–828. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2025-32-07>

Key words:

rheumatoid arthritis, chronic pain, analgesia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cell-free biological agents, placental cryoextract, mesenchymal stem cells.

For correspondence:

Student Volodymyr Omelianovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: student.volodymyr@gmail.com

© Student V.O., Hladkykh F.V.,
Liadova T.I., Matvieienko M.S., 2025

ABSTRACT

Background. Chronic pain in rheumatoid arthritis remains a clinically significant problem even under conditions of effective control of inflammation. Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is limited by the risk of systemic toxicity, which necessitates the search for approaches to increase the effectiveness of analgesia without escalation of pharmacological burden.

Purpose – to conduct a comparative characterization of the analgesic activity of ketorolac and nimesulide in rheumatoid arthritis based on literature data and to experimentally evaluate the effect of cell-free cryopreserved biological agents on the analgesic effectiveness of these drugs in a model of adjuvant arthritis in rats.

Materials and Methods. Adjuvant arthritis was modeled in male rats by administration of complete Freund's adjuvant. Treatment was carried out from the fourteenth to the twenty-eighth day with ketorolac, nimesulide, as well as in combination with placental cryoextract or conditioned medium of mesenchymal stem cells. Analgesic activity was assessed by the pain sensitivity threshold during mechanical stimulation. Statistical significance was determined using standard parametric and nonparametric methods.

Results. Adjuvant arthritis was accompanied by the development of pronounced hyperalgesia with a decrease in the pain sensitivity threshold on the fourteenth day by 50.9% compared with intact animals ($p<0.01$). On the twenty-eighth day without treatment, the indicator remained reduced by 42.5% ($p<0.01$). Nimesulide as monotherapy did not provide significant analgesia: the pain sensitivity threshold exceeded the control by only 4.1% ($p=0.5$). The combination of nimesulide with placental cryoextract caused a delayed increase in the pain sensitivity threshold by 17.2% compared with control ($p<0.001$). Ketorolac demonstrated a pronounced analgesic effect at later time points, and its combination with conditioned medium of mesenchymal stem cells provided the maximum increase in the pain sensitivity threshold by 103.1% relative to control ($p<0.001$).

Conclusions. The combination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with cell-free cryopreserved biological agents significantly enhances the effectiveness of analgesia in experimental rheumatoid arthritis and represents a promising multimodal approach to the control of chronic pain.

For citation:

Student VO, Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS. Enhancing analgesic efficacy in experimental rheumatoid arthritis through combination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with cell-free cryopreserved biological agents. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2025;12(6(32)):806–828. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2025-32-07>

ВСТУП

Аутоімунні ревматичні захворювання (АРЗ) спричиняють інвалідність, функціональні обмеження, зниження якості життя та підвищення смертності в усьому світі. Хронічний біль є поширеним явищем і непропорційно сильно впливає на пацієнтів з АРЗ, незважаючи на появу нових, високопотужних та цілеспрямованих методів лікування [1].

INTRODUCTION

Text Autoimmune rheumatic diseases (ARDs) cause disability, functional limitations, reduced quality of life, and increased mortality worldwide. Chronic pain is a common phenomenon and disproportionately affects patients with ARDs, despite the emergence of new, highly potent and targeted treatment modalities [1].

Ревматоїдний артрит (РА) є хронічним імунозапальним захворюванням, для якого характерне поєднання периферичного запального болю, центральної сенситизації та структурних змін у суглобах. Механізми формування болю при РА є багатокомпонентними та включають поєднання ноцицептивних, запальних і нейропатичних шляхів [2], а також феномени центральної сенситизації, серед яких особливе місце посідає фіброміалгія, що виявляється у значній частині пацієнтів із РА [3]. Формування больового синдрому при РА відбувається за участю прозапальних цитокінів, активації клітин імунної системи та підвищеного синтезу простагландинів (ПГ), зокрема ПГЕ₂, який відіграє ключову роль у сенситизації периферичних ноцицепторів і підтриманні запального болю. У цьому контексті нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) традиційно розглядаються як симптоматичний компонент терапії, спрямований на зменшення болю та запалення, але не на модифікацію перебігу захворювання [4].

Попри суттєві терапевтичні успіхи у зниженні активності РА та контролі синовіту, больовий синдром залишається однією з найбільш резистентних і клінічно значущих проблем цього захворювання [4]. Дані опитувань свідчать, що близько двох третин пацієнтів із РА повідомляють про щоденний біль [5], при цьому саме біль найчастіше визначається як провідна сфера здоров'я, яку пацієнти прагнуть покращити [6]. Результати поздовжніх досліджень демонструють, що навіть на тлі сучасної біологічної терапії больовий синдром у значній частині хворих залишається недостатньо контрольованим [7, 8]. Зокрема, за даними реєстру біологічних лікарських засобів (ЛЗ) Британського товариства ревматології, 79% пацієнтів із РА, які отримують біологічні ЛЗ, належать до траєкторії «стійкого болю», що підкреслює обмеженість виключно протизапального підходу. Хронічний біль при РА асоціюється зі значним погіршенням якості життя, зниженням функціональних можливостей, негативними змінами психічного стану та підвищенням рівня втоми [9–12].

Лікування болю легкого та помірного ступеня при РА традиційно базується на застосуванні НПЗЗ та синтетичного неопіоїдного анальгетика ацетаминофену, які є ефективними, широко рекомендованими та широко використовуються [13]. Враховуючи різні нещодавні повідомлення про побічні ефекти з боку серцево-судинної системи, печінки та шлунково-кишкового тракту, пов'язані з тривалим застосуванням НПЗЗ, основні регуляторні органи рекомендували застосовувати найнижчі ефективні дози протягом найкоротшого часу, необхідного для контролю симптомів та досягнення терапевтичних цілей [14, 15]. Нефротоксичність, гепатотоксичність та гастроінтестинальні ускладнення залишаються провідними причинами припинення або зниження дози НПЗЗ у клінічній практиці, що, у свою чергу, призводить до недостатнього контролю болю та зниження прихильності пацієнтів до лікування. Особливої актуальності ця проблема набуває у пацієнтів з РА, які часто мають супутні захворювання, метаболічні або вікові фактори ризику токсичних ефектів.

Навіть селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) 2-го типу не усувають повністю ризик нефро- та гепатотоксичності, що підтверджується даними сучасних фармакоепідеміологічних і експериментальних

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic immunoinflammatory disease characterized by a combination of peripheral inflammatory pain, central sensitization, and structural changes in the joints. The mechanisms of pain formation in RA are multicomponent and include a combination of nociceptive, inflammatory, and neuropathic pathways [2], as well as phenomena of central sensitization, among which fibromyalgia occupies a special place and is detected in a significant proportion of patients with RA [3]. The formation of pain syndrome in RA occurs with the involvement of pro-inflammatory cytokines, activation of immune system cells, and increased synthesis of prostaglandins (PGs), in particular PGE₂, which plays a key role in the sensitization of peripheral nociceptors and the maintenance of inflammatory pain. In this context, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are traditionally considered a symptomatic component of therapy aimed at reducing pain and inflammation, but not at modifying the course of the disease [4].

Despite significant therapeutic successes in reducing RA activity and controlling synovitis, pain syndrome remains one of the most resistant and clinically significant problems of this disease [4]. Survey data indicate that about two thirds of patients with RA report daily pain [5], with pain being most often identified as the leading health domain that patients seek to improve [6]. The results of longitudinal studies demonstrate that even against the background of modern biological therapy, pain syndrome in a significant proportion of patients remains insufficiently controlled [7, 8]. In particular, according to the registry of biological medicinal products of the British Society for Rheumatology, 79% of patients with RA receiving biological medicinal products belong to the «persistent pain» trajectory, which underscores the limitations of an exclusively anti-inflammatory approach. Chronic pain in RA is associated with a significant deterioration in quality of life [9], reduced functional capacity [10], negative changes in mental state [11], and increased levels of fatigue [9–12].

The treatment of mild to moderate pain in RA has traditionally been based on the use of NSAIDs and the synthetic non-opioid analgesic acetaminophen, which are effective, widely recommended, and widely used [13]. Given various recent reports of adverse cardiovascular, hepatic, and gastrointestinal effects associated with long-term NSAID use [14, 15], major regulatory authorities have recommended using the lowest effective doses for the shortest time necessary to control symptoms and achieve therapeutic goals. Nephrotoxicity, hepatotoxicity, and gastrointestinal complications remain the leading causes of discontinuation or dose reduction of NSAIDs in clinical practice, which in turn leads to inadequate pain control and reduced patient adherence to treatment. This problem is of particular relevance in patients with RA, who often have comorbidities, metabolic, or age-related risk factors for toxic effects.

Even selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors do not completely eliminate the risk of nephro- and hepatotoxicity, as confirmed by data from contemporary pharmacoepidemiological and experimental studies. In this context, it is evident that further escalation or prolongation of NSAID monotherapy cannot be considered an optimal strategy for the control of chronic pain in RA.

досліджень. У цьому контексті очевидним є те, що подальша ескалація або пролонгація монотерапії НПЗЗ не може розглядатися як оптимальна стратегія контролю хронічного болю при РА.

Сучасна концепція персоналізованої та безпечної анальгетичної терапії передбачає не лише зменшення дози НПЗЗ, але й пошук ад'ювантних підходів, здатних потенціювати їх анальгетичний та протизапальний ефекти при одночасному зниженні системної токсичності [16–18].

У пошуку нових підходів до оптимізації профілю безпеки лікування значну увагу останнім часом привертають безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби (БКБЗ), такі як секретом стовбурових/мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) та екстракти тканин. Ці продукти містять комплекс біоактивних факторів – цитокінів, екзосом, факторів росту – які демонструють протизапальні, імуномодулюючі та цитопротекторні властивості з потенціалом сприяти зниженню ушкодження тканин та оксидативного стресу [19–21].

Таким чином, комбінування НПЗЗ із безклітинними біологічними агентами може розглядатися як перспективний напрямок оптимізації симптоматичної терапії при РА, спрямований не лише на збереження анальгетичної ефективності, але й на зниження нефротоксичності та гепатотоксичності, що є критично важливим для довготривалого лікування пацієнтів із хронічними ревматичними захворюваннями.

Мета роботи – провести порівняльну характеристику знеболюючої активності кеторолаку (KET) і німесуліді (НІМ) при ревматоїдному артриті за даними літератури та експериментально оцінити вплив безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (кріоекстракту плаценти (КЕП) та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС МСК) на анальгетичну ефективність зазначених нестероїдних протизапальних препаратів на моделі ад'ювантного артриту у щурів.

The modern concept of personalized and safe analgesic therapy involves not only reducing NSAID doses, but also searching for adjuvant approaches capable of potentiating their analgesic and anti-inflammatory effects while simultaneously reducing systemic toxicity [16–18].

In the search for new approaches to optimize the safety profile of treatment, considerable attention has recently been drawn to cell-free cryopreserved biological agents (CFCPBAs), such as the secretome of stem/mesenchymal stem cells (MSCs) and tissue extracts. These products contain a complex of bioactive factors – cytokines, exosomes, growth factors – that demonstrate anti-inflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective properties with the potential to reduce tissue damage and oxidative stress [19–21].

Thus, the combination of NSAIDs with cell-free biological agents may be considered a promising direction for optimizing symptomatic therapy in RA, aimed not only at preserving analgesic efficacy but also at reducing nephrotoxicity and hepatotoxicity, which is critically important for the long-term treatment of patients with chronic rheumatic diseases.

Objective – was to conduct a comparative characterization of the analgesic activity of ketorolac and nimesulide in rheumatoid arthritis based on literature sources and to experimentally evaluate the effect of cell-free cryopreserved biological agents (placental cryoextract and conditioned medium of mesenchymal stem cells) on the analgesic effectiveness of these nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a model of adjuvant arthritis in rats.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Огляд літературних джерел

Підбір і аналіз літературних джерел здійснювали з використанням міжнародних наукометричних баз даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ClinicalKey Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (EBSCO) (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). Пошук був спрямований на виявлення сучасних публікацій, у яких висвітлювалися питання патофізіології болювого синдрому при РА, механізмів анальгетичної дії НПЗЗ, їх нефро- та гепатотоксичності, а також біологічних ефектів БКБЗ, зокрема секретому мезенхімальних стовбурових клітин і тканинних кріоекстрактів.

На першому етапі здійснювали пошук публікацій за ключовими словами та їх комбінаціями: *rheumatoid arthritis, chronic inflammatory pain, nociception, central sensitization, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, ketorolac, nimesulide, cyclooxygenase, COX-1, COX-2, analgesic effect, hepatotoxicity, nephrotoxicity, oxidative stress, mesenchymal stem cells, MSC conditioned medium, MSC secretome, cell-free therapy,*

Review of literature sources

The selection and analysis of literature sources were carried out using international scientometric databases: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ClinicalKey Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (EBSCO) (<https://www.ebsco.com/>), and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). The search was aimed at identifying contemporary publications addressing the pathophysiology of pain syndrome in RA, mechanisms of analgesic action of NSAIDs, their nephro- and hepatotoxicity, as well as the biological effects of CFCPBAs, in particular the secretome of mesenchymal stem cells and tissue cryoextracts.

At the first stage, publications were searched using the following keywords and their combinations: *rheumatoid arthritis, chronic inflammatory pain, nociception, central sensitization, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, ketorolac, nimesulide, cyclooxygenase, COX-1, COX-2, analgesic effect, hepatotoxicity, nephrotoxicity, oxidative stress, mesenchymal stem cells, MSC conditioned medium, MSC secretome, cell-free*

placental extract, tissue extract, anti-inflammatory effect, cytoprotection.

На другому етапі проводили аналіз анотацій відібраних публікацій із подальшим виключенням робіт, що не відповідали тематиці дослідження, мали виключно описовий або оглядовий характер без експериментального чи клінічного обґрунтування, не містили даних щодо больового синдрому, механізмів дії НПЗЗ або не стосувалися використання біологічних або безклітинних підходів у контексті запальних і аутоімунних захворювань.

На третьому етапі здійснювали повнотекстовий аналіз відібраних джерел із оцінкою методологічної якості досліджень, адекватності експериментальних моделей, релевантності отриманих результатів поставленим завданням та можливості екстраполяції отриманих даних на умови експериментального ад'ювантного артриту.

Критерії включення публікацій до вибірки для контент-аналізу:

1) наявність сучасних даних щодо патогенетичних механізмів формування больового синдрому при РА, зокрема ролі запалення, ПГ-опосередкованої ноцицепції та центральної сенситизації;

2) наявність експериментальних або клінічних даних щодо механізмів анальгетичної дії КЕТ, НІМ та інших НПЗЗ, а також їх профілю безпеки при системному застосуванні;

3) відповідність досліджень принципам доказової медицини, включно з експериментальними *in vivo/in vitro* моделями, систематичними оглядами та метааналізами;

4) наявність експериментальних або оглядових даних щодо біологічних ефектів БКБЗ, зокрема кондиціонованого середовища МСК (КС-МСК) та тканинних кріоекстрактів, із акцентом на їх протизапальні, імуномодулюючі, цитопротекторні та потенційно анальгетичні властивості;

5) публікації, опубліковані переважно упродовж останніх 10 років, із пріоритетом для робіт після 2020 року.

Експериментальне дослідження

У дослідженні застосовували кріоекстракт плаценти (КЕП) та КС-МСК. Кожен із препаратів отримували за стандартизованими біотехнологічними протоколами з дотриманням вимог асептики, біобезпеки та кріозбереження, що гарантувало збереження біологічної активності низькомолекулярних пептидів, цитокінів, факторів росту та інших функціонально значущих компонентів.

Кріоекстракт плаценти

Для отримання КЕП використовували плацентарний матеріал від здорових донорів після кесаревого розтину. Донорський відбір проводили за правилами, прийнятими в службі крові, із ретельним збором анамнезу, клінічним обстеженням і лабораторним скринінгом [22]. Плаценти підлягали обов'язковому тестуванню на TORCH-інфекції, сифіліс, HIV-1/2, гепатити А, В, С, цитомегаловірус та інші збудники. До подальшої обробки допускали лише матеріал із негативними результатами.

Попередню підготовку здійснювали шляхом багаторазового промивання 0,9% розчином NaCl для

therapy, placental extract, tissue extract, anti-inflammatory effect, cytoprotection.

At the second stage, abstracts of the selected publications were analyzed, followed by exclusion of studies that did not correspond to the research topic, had an exclusively descriptive or review character without experimental or clinical justification, did not contain data on pain syndrome or mechanisms of NSAID action, or were not related to the use of biological or cell-free approaches in the context of inflammatory and autoimmune diseases.

At the third stage, a full-text analysis of the selected sources was performed with an assessment of methodological quality, adequacy of experimental models, relevance of the obtained results to the stated objectives, and the possibility of extrapolating the data to conditions of experimental adjuvant arthritis.

Criteria for inclusion of publications in the content analysis sample:

1) availability of up-to-date data on pathogenetic mechanisms of pain syndrome formation in RA, in particular the role of inflammation, PG-mediated nociception, and central sensitization;

2) availability of experimental or clinical data on the mechanisms of analgesic action of KET, NIM, and other NSAIDs, as well as their safety profile in systemic use;

3) compliance of studies with the principles of evidence-based medicine, including experimental *in vivo/in vitro* models, systematic reviews, and meta-analyses;

4) availability of experimental or review data on the biological effects of CFCPBAs, in particular MSC conditioned medium (MSC-CM) and tissue cryoextracts, with an emphasis on their anti-inflammatory, immunomodulatory, cytoprotective, and potentially analgesic properties;

5) publications published predominantly within the last 10 years, with priority given to studies after 2020.

Experimental study

The study used placental cryoextract (PCE) and MSC-CM. Each of the agents was obtained using standardized biotechnological protocols in compliance with asepsis, biosafety, and cryopreservation requirements, which ensured preservation of the biological activity of low-molecular-weight peptides, cytokines, growth factors, and other functionally significant components.

Placental cryoextract

To obtain PCE, placental material from healthy donors after cesarean section was used. Donor selection was carried out according to the rules adopted in blood services, with careful medical history collection, clinical examination, and laboratory screening [22]. Placentas were subject to mandatory testing for TORCH infections, syphilis, HIV-1/2, hepatitis A, B, and C, cytomegalovirus, and other pathogens. Only material with negative test results was allowed for further processing.

Preliminary preparation was performed by repeated washing with 0.9% NaCl solution to remove residual blood, followed by mechanical fragmentation of the

видалення залишків крові, з подальшим механічним подрібненням тканини та відокремленням амніотичної оболонки. Фрагменти інкубували у 0,2 л 0,9% розчину KCl із додаванням 250 мг канаміцину та 4 мл диметилсульфоксиду (ДМСО) як антимікробного засобу й криопротектора [22, 23].

Для підвищення чистоти тканину повторно промивали у 0,5 л фізіологічного розчину (5–6 циклів). Подрібнену тканину витримували у співвідношенні 1:2 з фізіологічним розчином протягом 24 год при +4°C для екстрагування водорозчинних компонентів (рис. 1).

tissue and separation of the amniotic membrane. The fragments were incubated in 0.2 L of 0.9% KCl solution with the addition of 250 mg kanamycin and 4 mL dimethyl sulfoxide (DMSO) as an antimicrobial agent and cryoprotectant [22, 23].

To increase purity, the tissue was repeatedly washed in 0.5 L of physiological saline (5–6 cycles). The minced tissue was maintained at a ratio of 1:2 with physiological saline for 24 h at +4°C to extract water-soluble components (Fig. 1).

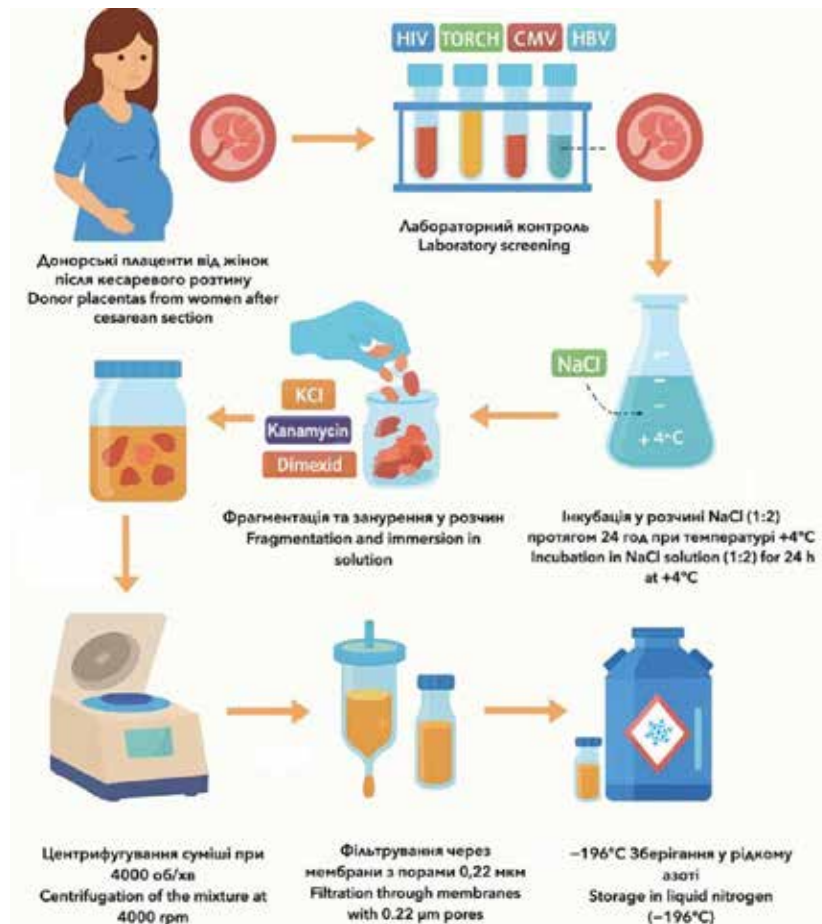


Рис. 1. Технологічний процес одержання КЕП [24]
Fig. 1. Technological process of obtaining PCE [24]

Після інкубації суспензію центрифугували при 4000 об./хв протягом 15–20 хв. Надосад фільтрували через мембрани з порами 0,22 мкм, що забезпечувало стерилізацію без термічного впливу. Отриману рідину фасували у скляні ампули об'ємом 1,8 мл для подальшого клінічного використання (див. рис. 1).

Кінцевий продукт зберігали у криобанках у рідкому азоті при -196°C, що гарантувало збереження структурної цілісності та біологічної активності основних молекулярних компонентів – цитокінів, факторів росту, пептидів та амінокислот [22].

Стандартизований за вмістом білка КЕП (1,5 мг білка на 1 мл) вводили щурам внутрішньом'язово (в/м) у дозі 2,5 мл/кг маси тіла [25].

After incubation, the suspension was centrifuged at 4000 rpm for 15–20 min. The supernatant was filtered through membranes with 0.22 µm pores, which ensured sterilization without thermal exposure. The resulting liquid was dispensed into glass ampoules with a volume of 1.8 mL for further clinical use (see Fig. 1).

The final product was stored in cryobanks in liquid nitrogen at -196°C, which guaranteed preservation of structural integrity and biological activity of the main molecular components – cytokines, growth factors, peptides, and amino acids [22].

PCE standardized by protein content (1.5 mg protein per 1 mL) was administered to rats intramuscularly (i.m.) at a dose of 2.5 mL/kg body weight [25].

Кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин

КС-МСК одержували під час культивування пуповинних МСК у газовому інкубаторі (37°C, 5% CO₂) у безсироватковому середовищі DMEM/F12 (Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12). Збір проводили після 3-го пасажу на стадії стаціонарного росту, яку оцінювали за формуванням конфлюентного шару клітин під інвертованим мікроскопом. КС-МСК очищали методом ультрафільтрації (Vivaflow-200, Sartorius; мембрани Millipore, Німеччина), після чого порційно заморожували та зберігали при –20°C [26, 27].

Препарат КС-МСК, стандартизований за вмістом галектину-1 (6,0 пг/мл) вводили щурам в/м у дозі 0,6 мл/кг маси тіла [28, 29].

Модель аутоімунного артриту у щурів

Для моделювання ад'ювантного артриту (АА) у щурів застосовували повний ад'ювант Фрейнда (ПАФ; Thermo Fisher Scientific, США) [30]. Ін'єкцію виконували у субплантарну ділянку задньої лівої кінцівки, між II і III пальцями, що забезпечує локалізовану запальну відповідь і є загальноприйнятим підходом у моделі АА [31, 32].

Спостереження організовували відповідно до класифікації фаз прогресування патологічного процесу у гризунів [33].

1. Реактивна фаза (до 10–15 діб):

– початкова гостра підфаза (0–8 год): через 1,5–2 год після введення ПАФ відмічали гіперемію, локальний набряк, еритему та підвищення температури тканин у зоні ін'єкції; відзначали розвиток гіпералгезії [34–36];

– субгостра підфаза (1–6 діб): характерні ознаки системної відповіді (підвищення температури тіла, лейкоцитоз із нейтрофільним зсувом, зростання ШОЕ) та інтоксикаційний синдром (млявість, зниження апетиту, гіподинамія) [37, 38];

– перехідна підфаза (7–14 діб): відзначали генералізацію процесу з залученням контралатеральних кінцівок і проксимальних суглобів, поширення гіпералгезії та збільшення об'єму суглобів [39].

2. Гостра фаза (15–30 діб) – реєстрували прогресуючий набряк уражених суглобів, виражену гіперемію, локальне підвищення температури та обмежену активних і пасивних рухів [40].

День введення ПАФ вважали початком експерименту («0» день). Лікування АА проводили з 14 по 28 добу. Досліджувані БКБЗ та НПЗЗ вводили через кожні 2 доби (усього 5 ін'єкцій) в/м та в/шл відповідно. НІМ та КЕТ вводили у вигляді водно-полісорбатної суспензії на Tween-80 [41].

Дослідження проведено на 42 щурах-самцях (200–220 г), рандомізованих на 6 груп (табл. 1) по 7 тварин за індивідуальною больовою чутливістю, визначеною попередньо за дії термічного подразника.

Для визначення анальгетичної активності застосовували стандартизовані та загальноприйняті методи оцінки больової чутливості, що ґрунтуються на реєстрації поведінкових та фізіологічних реакцій тварин на різні види стимуляції. Використання термічних та механічних подразнень дає змогу не лише кількісно оцінити поріг больової чутливості (ПБЧ) або латентний період больової реакції (ЛПБР), але й виявити характер змін сенсорних механізмів

Conditioned medium of mesenchymal stem cells

MSC-CM was obtained during cultivation of umbilical cord MSCs in a gas incubator (37 °C, 5% CO₂) in serum-free DMEM/F12 medium (Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12). Collection was performed after the 3rd passage at the stationary growth stage, which was assessed by the formation of a confluent cell layer under an inverted microscope. MSC-CM was purified by ultrafiltration (Vivaflow-200, Sartorius; Millipore membranes, Germany), after which it was aliquoted, frozen, and stored at –20°C [26, 27].

MSC-CM standardized by galectin-1 content (6.0 pg/mL) was administered to rats i.m. at a dose of 0.6 mL/kg body weight [28, 29].

Model of autoimmune arthritis in rats

To model adjuvant arthritis (AA) in rats, complete Freund's adjuvant (CFA; Thermo Fisher Scientific, USA) was used [30]. The injection was performed into the subplantar region of the left hind limb, between the II and III toes, which provides a localized inflammatory response and is a generally accepted approach in the AA model [31, 32].

Observations were organized in accordance with the classification of phases of pathological process progression in rodents [33].

1. Reactive phase (up to 10–15 days):

– initial acute subphase (0–8 h): 1.5–2 h after CFA administration, hyperemia, local edema, erythema, and increased tissue temperature at the injection site were noted; the development of hyperalgesia was observed [34–36];

– subacute subphase (1–6 days): characteristic signs of a systemic response (increased body temperature, leukocytosis with a neutrophilic shift, increased ESR) and intoxication syndrome (lethargy, decreased appetite, hypodynamia) [37, 38];

– transitional subphase (7–14 days): generalization of the process with involvement of contralateral limbs and proximal joints, spread of hyperalgesia, and increased joint volume were observed [39].

2. Acute phase (15–30 days) – progressive swelling of affected joints, pronounced hyperemia, local temperature increase, and limitation of active and passive movements were recorded [40].

The day of CFA administration was considered the beginning of the experiment («day 0»). AA treatment was carried out from day 14 to day 28. The studied CFPCBAs and NSAIDs were administered every 2 days (a total of 5 injections) i.m. and intragastrically, respectively. NIM and KET were administered as an aqueous polysorbate suspension in Tween-80 [41].

The study was conducted on 42 male rats (200–220 g), randomized into 6 groups (Table 1) with 7 animals each according to individual pain sensitivity, previously determined by exposure to a thermal stimulus.

To determine analgesic activity, standardized and widely accepted methods for assessing pain sensitivity were used, based on recording behavioral and physiological responses of animals to various types of stimulation. The use of thermal and mechanical stimuli makes it possible not only to quantitatively assess the pain sensitivity threshold (PST) or the latency period of the

у динаміці експерименту. Такий комплексний підхід значно підвищує об'єктивність отриманих результатів та створює можливість достовірного порівняння знеболюючих ефектів.

pain response (LPPR), but also to identify the nature of changes in sensory mechanisms over the course of the experiment. Such a comprehensive approach significantly increases the objectivity of the obtained results and creates the possibility for reliable comparison of analgesic effects.

Таблиця 1. Розподіл експериментальних тварин за групами та умовами моделювання і лікування АА (N=42)
Table 1. Distribution of experimental animals by groups and conditions of AA modeling and treatment (N=42)

Група / Group	n	Умови експерименту / Experimental conditions
I	7	інтактні щури, яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура [42] / intact rats that received intramuscular (i.m.) injections of 0.9% NaCl solution at a dose of 1.0 mL/kg body weight on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment [42];
II	7	щури зі змодельованим АА без лікування (контрольна група), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг [42] / rats with induced AA without treatment (control group) that received i.m. injections of 0.9% NaCl solution at a dose of 1.0 mL/kg on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment [42];
III	7	щури зі змодельованим АА, яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/шл вводили НІМ у дозі 10,0 мг/кг [43] / rats with induced AA that received intragastric (i.g.) administration of NIM at a dose of 10.0 mg/kg on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment [43];
IV	7	щури зі змодельованим АА, яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту нарізно вводили: КЕП в/м у дозі 2,5 мл/кг [25] та через 60 хв – в/шл вводили НІМ у дозі 10,0 мг/кг [43] / rats with induced AA that received separate administrations on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment: PCE i.m. at a dose of 2.5 mL/kg [25] and, after 60 min, i.g. administration of NIM at a dose of 10.0 mg/kg [43];
V	7	щури зі змодельованим АА, яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/шл вводили КЕТ у дозі 5,6 мг/кг [44] / rats with induced AA that received i.g. administration of KET at a dose of 5.6 mg/kg on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment [44];
VI	7	щури зі змодельованим АА, яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [29] та через 60 хв – в/шл вводили КЕТ у дозі 5,6 мг/кг [44] / rats with induced AA that received i.m. administration of MSC-CM at a dose of 0.6 mL/kg [29] and, after 60 min, i.g. administration of KET at a dose of 5.6 mg/kg [44] on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment

Термічне подразнення

Перед розподілом тварин на групи проводили їх рандомізацію за індивідуальною больовою чутливістю, яку оцінювали методом теплової іммерсії хвоста (tail immersion test), занурюючи його на 3 см у воду з температурою $52,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$, яку підтримували на водяній бані [45, 46]. Тест базується на спінальному флексорному рефлексі (відсмикування хвоста) у відповідь на термічне подразнення. Інтенсивність больового відчуття визначали за ЛПБР у секундах. Для подальших досліджень відбирали тварин, у яких ЛПБР перебував у діапазоні від 7 до 12 с включно [21].

Механічне подразнення

Поріг больової чутливості (ПБЧ) визначали за допомогою тензоалгозіметра (рис. 2) «Paw Pressure Analgesia Meter DAQ 37215» (Ugo Basile, Італія). Показник реєстрували як максимальний тиск (г) на дорзальну поверхню задньої кінцівки при наростанні сили 39,2 г/с, що спричиняє рефлексорне відсмикування лапи. Граничне значення приладу становило 375 г (25 см). Для кожної тварини виконували три вимірювання з подальшим розрахунком середнього значення [46].

Thermal stimulation

Before assigning animals to groups, they were randomized according to individual pain sensitivity, which was assessed using the tail immersion test by immersing the tail 3 cm into water at a temperature of $52.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$, maintained in a water bath [45, 46]. The test is based on the spinal flexor reflex (tail withdrawal) in response to thermal stimulation. The intensity of pain sensation was determined by the LPPR in seconds. Animals with an LPPR within the range of 7 to 12 s inclusive were selected for further studies [21].

Mechanical stimulation

The pain sensitivity threshold (PST) was determined using a tensioanalgesimeter (Fig. 2) «Paw Pressure Analgesia Meter DAQ 37215» (Ugo Basile, Italy). The parameter was recorded as the maximum pressure (g) applied to the dorsal surface of the hind limb with an increasing force of 39.2 g/s that induced a reflex paw withdrawal. The cutoff value of the device was 375 g (25 cm). Three measurements were performed for each animal, followed by calculation of the mean value [46].



Рис. 2. Дослідження порогу больової чутливості за допомогою механічного тензоалгезиметра [24]
Fig. 2. Assessment of the pain sensitivity threshold using a mechanical tensioanalgesimeter [24]

Методи статистичної обробки

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили із застосуванням програмного пакета «Microsoft Office Excel 2010», що забезпечувало первинну обробку даних, розрахунок основних параметрів варіаційної статистики та побудову графіків для візуалізації результатів. Характер розподілу вибірок оцінювали за допомогою W-критерію Шапіро–Уїлка (Shapiro–Wilk test, $n < 50$), який вважається найбільш чутливим для невеликих вибірок та дозволяє визначити відповідність емпіричних даних закону нормального розподілу. Однорідність дисперсій перевіряли за критерієм Левена (Levene's test).

У разі підтвердження нормальності розподілу відмінності між незалежними вибірками визначали за допомогою t-критерію Стюдента, який дає змогу оцінити середні значення та їх відмінності з урахуванням стандартної похибки. Для аналізу повторних вимірювань усередині однієї групи використовували T-критерій Вілкоксона (Wilcoxon T test), який є методом для парних непараметричних даних і відображає динаміку змін показників у часі.

Рівень статистичної вірогідності результатів визначали за загальноприйнятими значеннями: $p < 0,05$ (тенденція до значущості), $p < 0,01$ (статистично значуще), $p < 0,005$ (високий рівень значущості) та $p < 0,001$ (надзвичайно високий рівень достовірності). Результати з нормальним розподілом наводили у вигляді $M \pm m$ (середнє значення \pm стандартна похибка середнього; $M \pm SE$) із зазначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ) [47, 48].

Statistical analysis methods

Statistical analysis of the obtained results was performed using the software package Microsoft Office Excel 2010, which provided primary data processing, calculation of the main parameters of variation statistics, and construction of graphs for result visualization. The distribution pattern of the samples was assessed using the Shapiro–Wilk W test ($n < 50$), which is considered the most sensitive for small sample sizes and allows determination of conformity of empirical data to a normal distribution. Homogeneity of variances was tested using Levene's test.

In cases where normality of distribution was confirmed, differences between independent samples were determined using Student's t test, which allows evaluation of mean values and their differences taking into account the standard error. For analysis of repeated measurements within the same group, the Wilcoxon T test was used, which is a method for paired nonparametric data and reflects the dynamics of changes in indicators over time.

The level of statistical significance of the results was determined according to generally accepted values: $p < 0.05$ (trend toward significance), $p < 0.01$ (statistically significant), $p < 0.005$ (high level of significance), and $p < 0.001$ (extremely high level of reliability). Results with a normal distribution are presented as $M \pm m$ (mean \pm standard error of the mean; $M \pm SE$) with indication of the 95% confidence interval (CI) [47, 48].

РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз літературних джерел [49–61] показав, що КЕТ реалізує свою анальгетичну дію шляхом пригнічення синтезу ПГ через інгібування ЦОГ-опосередкованого шляху. Його фармакологічний профіль характеризується клінічно значущим ЦОГ-1, що призводить до зниження утворення як прозапальних ПГ, так і тромбоксану A_2 . Зменшення концентрації ПГЕ₂ знижує периферичну ноцицептивну сенситиза-

RESULTS

Analysis of literature sources [49–61] showed that KET exerts its analgesic effect by suppressing prostaglandin (PG) synthesis through inhibition of the cyclooxygenase (COX)-mediated pathway. Its pharmacological profile is characterized by clinically significant COX-1 inhibition, which leads to a reduction in the formation of both proinflammatory PGs and thromboxane A_2 . Decreased PGE₂ concentrations reduce peripheral

цію, що забезпечує виражений анальгетичний ефект, особливо при гострих больових синдромах (табл. 2).

nociceptive sensitization, providing a pronounced analgesic effect, especially in acute pain syndromes (Table 2).

Таблиця 2. Порівняння КЕТ та НІМ при ревматоїдному артриті: молекулярні мішені, анальгезія, клінічні наслідки
Table 2. Comparison of KET and NIM in Rheumatoid Arthritis: Molecular Targets, Analgesia, and Clinical Outcomes

Критерій оцінки / Evaluation criterion	Кеторолак / Ketorolac (KET)	Німесулід (НІМ) / Nimesulide (NIM)	Терапевтичне значення при ревматоїдному артриті (РА) Therapeutic relevance in rheumatoid arthritis (RA)
1	2	3	4
Первинна молекулярна мішень, яка дає знеболення / Primary molecular target providing analgesia	<p>KET забезпечує знеболення через пригнічення синтезу ПГ шляхом інгібування ЦОГ шляхів, що зменшує периферичну та центральну сенситизацію болю [49].</p> <p>KET provides analgesia through inhibition of PG synthesis via suppression of COX pathways, which reduces peripheral and central pain sensitization [49].</p>	<p>НІМ забезпечує знеболення через переважне інгібування ЦОГ-2, що знижує синтез ПГ у вогнищі запалення і впливає на запальний компонент болю [50].</p> <p>NIM provides analgesia through preferential inhibition of COX-2, which reduces PG synthesis at the site of inflammation and affects the inflammatory component of pain [50].</p>	<p>При РА біль значною мірою є «запальним», тому інгібування ЦОГ-шляху є логічним симптоматичним підходом, але воно не замінює базисну протиревматичну терапію [4]. /</p> <p>In RA, pain is largely inflammatory; therefore, inhibition of the COX pathway is a logical symptomatic approach, but it does not replace disease-modifying antirheumatic therapy [4].</p>
Селективність до циклооксигенази 2 проти циклооксигенази 1 як «молекулярний акцент» Selectivity toward cyclooxygenase-2 versus cyclooxygenase-1 as a «molecular emphasis»	<p>Для КЕТ характерна клінічно значуща інгібіція ЦОГ-1, що пов'язано з більш вираженим впливом на шлунково-кишкову токсичність і гемостаз при системному застосуванні [51].</p> <p>KET is characterized by clinically significant COX-1 inhibition, which is associated with a more pronounced impact on gastrointestinal toxicity and hemostasis during systemic use [51].</p>	<p>Для НІМ типово «преважне» інгібування ЦОГ-2 (а не абсолютна селективність), що теоретично може зменшувати деякі ЦОГ-1-опосередковані небажані ефекти, але не усуває системні ризики [54]. /</p> <p>NIM is characterized by «preferential» (rather than absolute) COX-2 inhibition, which may theoretically reduce some COX-1-mediated adverse effects, but does not eliminate systemic risks [54].</p>	<p>При РА це впливає на вибір симптоматичного препарату у пацієнтів з високим ризиком ускладнень, але остаточне рішення визначається коморбідністю (шлунково-кишкової кровотечі, ниркова недостатність, серцево-судинний ризик) [55].</p> <p>In RA, this affects the choice of symptomatic drug in patients at high risk of complications, but the final decision is determined by comorbidity (gastrointestinal bleeding, renal failure, cardiovascular risk) [55].</p>
«Потужність» анальгезії як клінічний фенотип механізму «Potency» of analgesia as a clinical phenotype of the mechanism	<p>КЕТ розглядають як сильний НПЗЗ для гострого болю, з профілем, який часто використовується для інтенсивного післяопераційного болю [57].</p> <p>KET is regarded as a strong NSAID for acute pain, with a profile often used for intensive postoperative pain management [57].</p>	<p>НІМ найчастіше позиціюється як препарат для гострого болю з протизапальною складовою та швидким початком дії, але його застосування суттєво обмежується печінковими ризиками у частині країн та регуляторних підходів [56].</p> <p>NIM is most often positioned as a drug for acute pain with an anti-inflammatory component and rapid onset of action, but its use is significantly limited by hepatic risks in some countries and regulatory approaches [56].</p>	<p>Для РА важливо, що обидва препарати є симптоматичними: вони можуть знизити біль, але не модифікують перебіг захворювання, тому вибір робиться за балансом «користь для болю» проти «ризик ускладнень» у конкретного пацієнта [58].</p> <p>For RA, it is important that both drugs are symptomatic: they may reduce pain but do not modify disease progression; therefore, the choice is based on the balance between «pain benefit» and «risk of complications» in a particular patient [58].</p>
Енантіомер-специфічність та зв'язок «молекула → анальгезія» Enantiomer specificity and the «molecule → analgesia» relationship	<p>Для КЕТ описано, що анальгезія переважно пов'язана з енантіомер-специфічними властивостями і різними фармакокінетичними профілями енантіомерів, що важливо для інтерпретації дози та експозиції [49].</p> <p>For KET, analgesia is described as being predominantly associated with enantiomer-specific properties and different pharmacokinetic profiles of enantiomers, which is important for interpretation of dose and exposure [49].</p>	<p>Для НІМ у відкритих джерелах частіше обговорюють не енантіомер-специфічність, а фармакокінетичні обмеження розчинності та підходи до підвищення біодоступності як фактори клінічного ефекту [53].</p> <p>For NIM, open sources more often discuss not enantiomer specificity, but pharmacokinetic limitations of solubility and approaches to increasing bioavailability as factors of clinical effect [53].</p>	<p>При РА це означає, що «анальгетична активність» у реальному пацієнта є сумою: молекулярної дії + досягнутої експозиції + супутніх ліків (особливо базисних протиревматичних засобів) [4].</p> <p>In RA, this means that «analgesic activity» in a real patient is the sum of molecular action + achieved exposure + concomitant medications (especially disease-modifying antirheumatic drugs) [4].</p>
Центральні та периферичні компоненти болю при ревматоїдному артриті і їх чутливість до нестероїдних протизапальних засобів Central and peripheral pain components in rheumatoid arthritis and their sensitivity to NSAIDs	<p>КЕТ, як системний інгібітор ПГ-каскаду, впливає на периферичну ноцицепцію і частково на центральну сенситизацію через зменшення простагландин-опосередкованих сигналів [51].</p> <p>KET, as a systemic inhibitor of the PG cascade, affects peripheral nociception and partially central sensitization through reduction of prostaglandin-mediated signaling [51].</p>	<p>НІМ, через переважне інгібування ЦОГ-2, здебільшого «працює» на запальному компоненті болю, але не є специфічним засобом для нейропатичного або централізованого болю [52].</p> <p>NIM, through preferential COX-2 inhibition, mainly acts on the inflammatory component of pain, but is not a specific agent for neuropathic or centralized pain [52].</p>	<p>При РА частина болю може зберігатися навіть при контролі запалення (центральна сенситизація, супутні психоемоційні фактори), тому НПЗЗ не завжди забезпечують повну анальгезію [4].</p> <p>In RA, part of the pain may persist even with control of inflammation (central sensitization, concomitant psychoemotional factors); therefore, NSAIDs do not always provide complete analgesia [4].</p>
Обмеження тривалості застосування як «механізм-обумовлена» клінічна різниця Limitation of duration of use as a «mechanism-driven» clinical difference	<p>КЕТ у сучасних узагальненнях системно позиціюється як препарат для короточасного застосування через ризики шлунково-кишкових кровотеч, нефротоксичності та кровотеч [51].</p> <p>In contemporary summaries, KET is systemically positioned as a short-term drug due to risks of gastrointestinal bleeding, nephrotoxicity, and hemorrhage [51].</p>	<p>НІМ у сучасних аналізах безпеки найбільш «обмежується» печінковим ризиком (ідентифікованим сигналом гепатотоксичності), що впливає на допустиму тривалість та моніторинг [56].</p> <p>In modern safety analyses, NIM is most strongly limited by hepatic risk (identified hepatotoxicity signal), which affects allowable duration and monitoring [56].</p>	<p>Для РА, який є хронічним, обидва підходи означають: ці препарати не є оптимальними для довготривалого щоденного застосування, і симптоматичну терапію потрібно будувати на принципі мінімальної ефективної дози та мінімальної тривалості [58].</p> <p>For RA, which is chronic, both approaches mean that these drugs are not optimal for long-term daily use, and symptomatic therapy should be based on the principle of the minimum effective dose and minimum duration [58].</p>

Продовження таблиці 2
 Continuation of table 2

1	2	3	4
Шлунково-кишковий ризик як фактор «анальгезія проти шкоди» Gastrointestinal risk as a factor of «analgesia versus harm»	Для КЕТ в систематичних оглядах безпеки наголошується на шлунково-кишкових небажаних явищах як ключовій частині профілю ризику, що обмежує використання у вразливих групах [51]. For KET, systematic safety reviews emphasize gastrointestinal adverse events as a key part of the risk profile, limiting use in vulnerable groups [51].	Для НІМ шлунково-кишкова ризику залишаються клас-специфічними для НПЗЗ, навіть якщо селективність до циклооксигенази 2 є «переважною» [52]. For NIM, gastrointestinal risks remain class-specific for NSAIDs, even though COX-2 selectivity is «preferential» [52].	При РА пацієнти часто мають фактори ризику (вік, глюкокортикоїди, антиагреганти), тому профілактика гастропатії та вибір препарату за ризиком є критичною складовою симптоматичного лікування болю [4]. In RA, patients often have risk factors (age, glucocorticoids, antiplatelet agents), so gastroprotection and risk-based drug selection are critical components of symptomatic pain management [4].
Нирковий ризик і зв'язок із простагландин-залежною перфузією Renal risk and its relationship with prostaglandin-dependent perfusion	Для КЕТ системна інгібіція ПГ може збільшувати ризик гострого ураження нирок у клінічно вразливих пацієнтів; у післяопераційних когортах описані асоціації між запаленням, медикаментами та гострим ураженням нирок, де КЕТ фігурує як важливий контекстний фактор [59]. For KET, systemic PG inhibition may increase the risk of acute kidney injury in clinically vulnerable patients; postoperative cohorts describe associations between inflammation, medications, and acute kidney injury in which KET appears as an important contextual factor [59].	Для НІМ нефротоксичність залишається клас-ефектом НПЗЗ; механізми включають простагландин-залежну регуляцію ниркового кровотоку [52]. For NIM, nephrotoxicity remains a class effect of NSAIDs; mechanisms include prostaglandin-dependent regulation of renal blood flow [52].	При РА це особливо важливо через часте поєднання з іншими препаратами та вікову коморбідність; моніторинг ниркової функції потрібний при системному симптоматичному знеболенні [55]. In RA, this is especially important due to frequent combination with other drugs and age-related comorbidity; monitoring of renal function is required during systemic symptomatic analgesia [55].
Ризик кровотечі та зв'язок із тромбоцитами як «молекулярний наслідок» циклооксигенази 1 Bleeding risk and platelet involvement as a «molecular consequence» of COX-1 inhibition	У дослідженнях, які аналізують тромбоцитарну функцію та клінічні наслідки НПЗЗ, КЕТ розглядається як препарат, що може впливати на тромбоцитарну функцію через механізми, пов'язані з ЦОГ-1. In studies analyzing platelet function and clinical consequences of NSAIDs, KET is considered a drug that may affect platelet function through COX-1-related mechanisms.	Для НІМ ризики кровотечі також можливі як клас-ефект, однак його фармакологічний профіль частіше обговорюють через печінкову безпеку та регуляторні обмеження [56]. For NIM, bleeding risks are also possible as a class effect; however, its pharmacological profile is more often discussed in terms of hepatic safety and regulatory restrictions [56].	При РА це має значення, коли пацієнт отримує антитромботичні засоби або має анамнез кровотечі; тоді симптоматичний вибір анальгетика має бути особливо консервативним [4]. In RA, this is relevant when the patient receives antithrombotic agents or has a history of bleeding; in such cases, symptomatic analgesic choice should be particularly conservative [4].
Взаємодія з метотрексатом як критична «ревматологічна» відмінність у практиці Interaction with methotrexate as a critical «rheumatological» difference in practice	У великих популяційних даних при РА поєднання низькодозового метотрексату з НПЗЗ асоціюється з підвищенням ризику серйозних небажаних подій, що є практично важливим при призначенні знеболення [60]. In large population data in RA, the combination of low-dose methotrexate with NSAIDs is associated with an increased risk of serious adverse events, which is practically important when prescribing analgesia [60].	Для НІМ питання комбінації з метотрексатом важливе ще й тому, що печінкова токсичність є центральною проблемою НІМ, а метотрексат також має печінкові ризики, що може збільшувати сумарне навантаження на печінку [56]. For NIM, the issue of combination with methotrexate is important also because hepatic toxicity is a central concern for NIM, while methotrexate also carries hepatic risks, potentially increasing cumulative liver burden [56].	При РА будь-яке симптоматичне знеболення треба оцінювати не ізольовано, а в контексті базисної терапії; комбінації з метотрексатом потребують обережності та моніторингу лабораторних показників [55]. In RA, any symptomatic analgesia should be evaluated not in isolation but in the context of background therapy; combinations with methotrexate require caution and laboratory monitoring [55].
Печінковий ризик як «молекулярно-клінічний бар'єр» Hepatic risk as a «molecular-clinical barrier»	Для КЕТ печінкові тяжкі події не є головним «обмежувальним сигналом» у порівнянні з шлунково-кишковими, нирковими та геморагічними ризиками, які домінують у сучасних узагальненнях безпеки [51]. For KET, severe hepatic events are not the main limiting signal compared with gastrointestinal, renal, and hemorrhagic risks, which dominate in contemporary safety summaries [51].	Для НІМ систематичний огляд та метааналіз фармаконагляду і випадків гепатотоксичності підтримують наявність значущого сигналу ураження печінки, що є ключовою відмінністю від багатьох інших нестероїдних протизапальних препаратів [56]. For NIM, systematic reviews and meta-analyses of pharmacovigilance data and hepatotoxicity cases support the presence of a significant signal of liver injury, which is a key distinction from many other NSAIDs [56].	При РА, де пацієнти часто отримують потенційно гепатотоксичні базисні засоби, це створює сильний аргумент проти НІМ як «звичного» довготривалого анальгетика [4]. In RA, where patients often receive potentially hepatotoxic disease-modifying agents, this creates a strong argument against NIM as a «routine» long-term analgesic [4].
Гіперчутливість і шкірні реакції як обмеження анальгетика Hypersensitivity and skin reactions as analgesic limitations	Для КЕТ гіперчутливість можлива як клас-ефект нестероїдних протизапальних препаратів, але у дисертаційному порівнянні він зазвичай не є «визначальним» ризиком на рівні популяції порівняно з кровотечею та нирками [52]. For KET, hypersensitivity is possible as a class effect of NSAIDs, but in comparative analyses it is usually not a «defining» population-level risk compared with bleeding and renal effects [52].	Для НІМ у відкритих описах наведені клінічно значущі випадки фіксованої медикаментозної еритеми та перехресних реакцій із іншими НПЗЗ, що має практичне значення при виборі анальгетика [61]. For NIM, clinically significant cases of fixed drug eruption and cross-reactions with other NSAIDs have been reported in open sources, which has practical importance when choosing an analgesic [61].	При РА це означає, що історія медикаментозних висипів та гіперчутливості повинна прямо впливати на алгоритм симптоматичного знеболення [4]. In RA, a history of drug rashes and hypersensitivity should directly influence the algorithm of symptomatic pain management [4].

Однак глибоке пригнічення ЦОГ-1 має суттєві клінічні наслідки. Інгібування синтезу ПГ, які беруть участь у захисті слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, регуляції ниркового кровотоку та підтриманні агрегації тромбоцитів, зумовлює високий ризик шлунково-кишкових кровотеч, нефротоксичних ускладнень і порушень гемостазу. Саме цей молекулярний профіль визначає регуляторні обмеження щодо трива-

However, profound COX-1 inhibition has significant clinical consequences. Suppression of PG synthesis involved in protection of the gastrointestinal mucosa, regulation of renal blood flow, and maintenance of platelet aggregation results in a high risk of gastrointestinal bleeding, nephrotoxic complications, and hemostatic disorders. It is precisely this molecular profile that determines regulatory limitations on the duration

лості застосування КЕТ та його позиціонування як препарату для короткочасного лікування гострого болю.

У контексті РА, який характеризується хронічним перебігом і потребує тривалого контролю больового синдрому, незважаючи на високу анальгетичну потужність, КЕТ має суттєві обмеження для довготривалого симптоматичного лікування болю при РА через неприйнятний баланс між користю та ризиком.

Німесулід (НІМ) також реалізує знеболювальну дію через інгібування синтезу ПГ, проте його фармакологічний профіль відрізняється переважним інгібуванням ЦОГ-2. Ця особливість теоретично дозволяє більш спрямовано впливати на запальний компонент болю, який домінує при РА, з менш вираженим впливом на фізіологічні функції, опосередковані ЦОГ-1.

Зменшення продукції ПГЕ₂ у вогнищі запалення призводить до зниження периферичної сенситизації ноцицепторів і зменшення інтенсивності запального болю. Таким чином, з патофізіологічної точки зору, НІМ є більш «логічним» симптоматичним засобом для лікування болю при РА, ніж КЕТ.

Водночас ключовим обмеженням застосування НІМ є його гепатотоксичний потенціал. Дані фармаконагляду та клінічних узагальнень свідчать про наявність ризику ідіосинкратичного лікарського ураження печінки, що стало підставою для регуляторних обмежень тривалості застосування та позиціонування препарату як засобу другої лінії. Для пацієнтів із РА це має особливе значення, оскільки базисна протиревматична терапія, зокрема метотрексат, також асоціюється з потенційною гепатотоксичністю, що підвищує сумарне навантаження на печінку.

Порівняльний аналіз КЕТ та НІМ демонструє, що ці препарати відрізняються не лише інтенсивністю анальгетичного ефекту, а передусім типом болю та клінічним контекстом, для якого вони є придатними. КЕТ забезпечує потужну анальгезію, але ця «сила» досягається за рахунок механізмів, які роблять препарат небезпечним для хронічного застосування. НІМ, навпаки, краще відповідає запальному характеру болю при РА, але його клінічне використання істотно обмежене ризиком ураження печінки та необхідністю суворого контролю тривалості терапії.

Обидва препарати не впливають на центральну сенситизацію, яка відіграє важливу роль у формуванні хронічного болю при РА, і не мають жодного впливу на прогресування структурних змін у суглобах. Таким чином, їх застосування може розглядатися виключно як тимчасовий симптоматичний захід у межах комплексної терапії.

На підставі порівняльного аналізу молекулярних механізмів та клінічних наслідків застосування КЕТ і НІМ можна зробити висновок, що жоден із цих препаратів не відповідає вимогам довготривалого та безпечного контролю больового синдрому при РА. КЕТ є неприйнятним для хронічного застосування через високий ризик шлунково-кишкових, ниркових та геморагічних ускладнень, тоді як НІМ, попри більш спрямований протизапальний механізм, обмежений ризиком гепатотоксичності та регуляторними застереженнями.

Аналіз змін ПБЧ при механічному подразненні за Рендаллом–Селітто показав суттєві відмінності між інтактними тваринами, контрольними щурами з АА та групами, які отримували НПЗЗ у вигляді монотерапії або в комбінації з БКБЗ.

of KET use and its positioning as a drug for short-term treatment of acute pain.

In the context of RA, which is characterized by a chronic course and requires long-term control of pain syndrome, despite its high analgesic potency, KET has substantial limitations for prolonged symptomatic pain management in RA due to an unfavorable benefit – risk balance.

Nimesulide (NIM) also exerts its analgesic effect through inhibition of prostaglandin (PG) synthesis; however, its pharmacological profile is characterized by preferential inhibition of COX-2. This feature theoretically allows a more targeted effect on the inflammatory component of pain, which predominates in RA, with a less pronounced impact on physiological functions mediated by COX-1.

A reduction in PGE₂ production at the site of inflammation leads to decreased peripheral nociceptor sensitization and a reduction in the intensity of inflammatory pain. Thus, from a pathophysiological standpoint, NIM is a more «logical» symptomatic agent for the treatment of pain in RA than KET.

At the same time, a key limitation of NIM use is its hepatotoxic potential. Pharmacovigilance data and clinical summaries indicate the presence of a risk of idiosyncratic drug-induced liver injury, which has served as the basis for regulatory restrictions on treatment duration and positioning of the drug as a second-line agent. This is of particular importance for patients with RA, since background disease-modifying antirheumatic therapy, including methotrexate, is also associated with potential hepatotoxicity, thereby increasing the cumulative hepatic burden.

A comparative analysis of KET and NIM demonstrates that these drugs differ not only in the intensity of their analgesic effect, but primarily in the type of pain and the clinical context for which they are suitable. KET provides potent analgesia, but this «strength» is achieved through mechanisms that render the drug unsafe for chronic use. NIM, by contrast, better corresponds to the inflammatory nature of pain in RA, but its clinical use is significantly limited by the risk of liver injury and the need for strict control of treatment duration.

Both drugs do not affect central sensitization, which plays an important role in the formation of chronic pain in RA, and have no impact on the progression of structural joint damage. Thus, their use can be considered exclusively as a temporary symptomatic measure within the framework of comprehensive therapy.

Based on a comparative analysis of the molecular mechanisms and clinical consequences of KET and NIM use, it can be concluded that neither of these drugs meets the requirements for long-term and safe control of pain syndrome in RA. KET is unacceptable for chronic use due to a high risk of gastrointestinal, renal, and hemorrhagic complications, whereas NIM, despite a more targeted anti-inflammatory mechanism, is limited by hepatotoxicity risk and regulatory warnings.

Analysis of changes in the pain sensitivity threshold (PST) during mechanical stimulation according to the Randall–Selitto test revealed significant differences between intact animals, control rats with AA, and groups receiving NSAIDs as monotherapy or in combination with CFCPBAs.

In intact rats, the parameters were stable throughout the entire observation period, confirming the absence

У інтактних щурів показники були стабільними протягом усього періоду спостереження, що підтверджує відсутність патологічних змін больової чутливості. На «0» день ПБЧ становив 304±4 ум. од. (95%ДІ: 297–312 ум. од.), на 14 день – 307±4 ум. од. (95%ДІ: 299–315 ум. од.), на 28 день – 307±5 ум. од. (95%ДІ: 297–317 ум. од.). Відмінності між цими термінами були мінімальними й статистично незначущими. Це свідчить про стабільність фізіологічного ноцицептивного порогу та може розглядатися як базовий рівень, з яким порівнювали інші групи (табл. 3).

of pathological changes in pain sensitivity. On day «0», the PST was 304±4 conventional units (95% CI: 297–312 conventional units); on day 14, 307±4 conventional units (95% CI: 299–315 conventional units); and on day 28, 307±5 conventional units (95% CI: 297–317 conventional units). Differences between these time points were minimal and statistically insignificant. This indicates the stability of the physiological nociceptive threshold and may be considered a baseline level against which other groups were compared (Table 3).

Таблиця 3. Вплив НІМ у поєднанні з КЕП на ПБЧ при механічному подразненні за Рендаллом–Селітто у щурів з АА в динаміці, ум. од. (M ± m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=42)

Table 3. Effect of NIM in combination with PCE on the pain sensitivity threshold during mechanical stimulation according to the Randall–Selitto test in rats with AA over time, conventional units (M ± m (95% CI) or Me [LQ; UQ], n=42)

Строк / Time point	I група / group	II група / group	III група / group	IV група / group	V група / group	VI група / group	Рівень статистичної вірогідності [%] Level of statistical significance [%]							
	Інтактні щури Intact rats	Контроль (АА без лікування) Control (AA without treatment)	АА + НІМ AA + NIM	АА + НІМ + КЕП AA + NIM + PCE	АА + КЕТ AA + KET	АА + КЕТ + КС-МСК AA + KET + MSC-CM	P ₂₋₁	P ₃₋₂	P ₄₋₂	P ₅₋₂	P ₆₋₂	P ₄₋₃	P ₅₋₃	P ₆₋₄
«0» день / «0» Day	304±4 (95% ДІ: 95% CI: 297–12)	303±6 (95% ДІ: 95% CI: 291–35)	306±7 (95% ДІ: 95% CI: 292–320)	297±4 (95% ДІ: 95% CI: 289–305)	310±5 (95% ДІ: 95% CI: 300–320)	304±4 (95% ДІ: 95% CI: 296–313)	0,8 [0,5%]	0,8 [0,5%]	0,5 [1,9%]	0,4 [2,4%]	0,9 [0,5%]	0,3 [2,8%]	0,6 [2,7%]	0,3 [2,4%]
14 день / 14 Day	307±4 (95% ДІ: 95% CI: 299–315) P _{20 / d0} = 0,3 [0,9%] ^{d0 / d0}	149±4 (95% ДІ: 95% CI: 141–156) P _{20 / d0} = 0,009 [50,9%] ^{d0 / d0}	146±4 (95% ДІ: 95% CI: 138–153) P _{20 / d0} = 0,009 [52,3%] ^{d0 / d0}	134±4 (95% ДІ: 95% CI: 127–142) P _{20 / d0} = 0,009 [54,8%] ^{d0 / d0}	131±6 (95% ДІ: 95% CI: 121–142) P _{20 / d0} = 0,009 [57,6%] ^{d0 / d0}	130±5 (95% ДІ: 95% CI: 120–140) P _{20 / d0} = 0,009 [57,3%] ^{d0 / d0}	< 0,001 [51,6%]	0,6 [1,9%]	0,02 [9,6%]	0,03 [11,5%]	0,017 [12,5%]	0,049 [7,8%]	0,05 [9,8%]	0,5 [3,2%]
28 день / 28 Day	307±5 (95% ДІ: 95% CI: 297–317) P _{20 / d0} = 0,3 [0,9%] ^{d0 / d0} P _{d14 / d14} = 0,5 [–] ^{d14 / d14}	174±6 (95% ДІ: 95% CI: 163–185) P _{20 / d0} = 0,009 [42,5%] ^{d0 / d0} P _{d14 / d14} = 0,014 [17,3%] ^{d14 / d14}	181±8 (95% ДІ: 95% CI: 166–197) P _{20 / d0} = 0,009 [40,7%] ^{d0 / d0} P _{d14 / d14} = 0,014 [24,5%] ^{d14 / d14}	204±6 (95% ДІ: 95% CI: 192–217) P _{20 / d0} = 0,009 [31,3%] ^{d0 / d0} P _{d14 / d14} = 0,009 [52,1%] ^{d14 / d14}	346±9 (95% ДІ: 95% CI: 328–363) P _{20 / d0} = 0,014 [11,5%] ^{d0 / d0} P _{d14 / d14} = 0,009 [163,0%] ^{d14 / d14}	369±14 (95% ДІ: 95% CI: 342–395) P _{20 / d0} = 0,009 [21,1%] ^{d0 / d0} P _{d14 / d14} = 0,009 [183,5%] ^{d14 / d14}	< 0,001 [43,5%]	0,5 [4,1%]	< 0,001 [17,2%]	< 0,001 [98,4%]	< 0,001 [111,5%]	0,047 [12,6%]	< 0,001 [103,1%]	< 0,001 [80,40%]

Примітки:

p₁ – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
 [%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
 Індексами 1, 2, 3 вказано номер групи, з показниками якої проведено порівняння.

Notes:

p₁ – level of statistical significance of differences between the indicators;
 [%] – percentage values of differences between the indicators;
 Indices 1, 2, 3 indicate the group numbers with whose indicators the comparison was performed.

У контрольній групі щурів з АА динаміка ПБЧ виявилася протилежною. Уже на 14 день показник знизився майже вдвічі й становив 149±4 ум. од. (95%ДІ: 141–156 ум. од.), що відповідало зменшенню на 50,9% відносно вихідного рівня (p<0,01). Це підтверджує розвиток вираженої гіпералгезії на тлі прогресування запального процесу в суглобах. На 28 день ПБЧ підвищився до 174±6 ум. од. (95%ДІ: 163–185 ум. од.), що залишалося на 42,5% нижчим за вихідний рівень (p<0,01), але було на 17,3% вищим порівняно з 14 днем (p=0,014). Це свідчить про часткове спонтанне зниження вираженості гіпералгезії у пізні строки, однак патологічна зміна больової чутливості зберігалася. Така динаміка є характерною для АА й підтверджує валідність моделі.

In the control group of rats with AA, the dynamics of PST were opposite. Already on day 14, the indicator decreased almost twofold and amounted to 149±4 conventional units (95% CI: 141–156 conventional units), corresponding to a 50.9% reduction relative to baseline (p<0.01). This confirms the development of pronounced hyperalgesia against the background of progression of the inflammatory process in the joints. On day 28, the PST increased to 174±6 conventional units (95% CI: 163–185 conventional units), which remained 42.5% lower than baseline (p<0.01), but was 17.3% higher compared with day 14 (p=0.014). This indicates a partial spontaneous reduction in the severity of hyperalgesia at later stages; however, pathological alteration of pain sensitivity persisted. Such dynamics are characteristic of AA and confirm the validity of the model.

Застосування НІМ як монотерапії не призвело до суттєвої корекції больових розладів. На 14 день ПБЧ становив 146±4 ум. од. (95%ДІ: 138–153 ум. од.),

The use of NIM as monotherapy did not lead to a substantial correction of pain disorders. On day 14, the

що було на 52,3% нижче від вихідного рівня ($p < 0,01$) і практично не відрізнялося від контрольної групи ($p = 0,6$). На 28 день показник дещо зріс до 181 ± 8 ум. од. (95%ДІ: 166–197 ум. од.), що було на 40,7% нижче від вихідного рівня ($p < 0,01$) і на 24,5% вище порівняно з 14 днем ($p = 0,014$). Водночас порівняння з контролем показало лише 4,1% різниці ($p = 0,5$), що не мало статистичної достовірності. Отже, НІМ проявив слабку анальгетичну дію, яка не дозволяла суттєво зменшити гіпералгезію у щурів з АА.

Застосування НІМ у поєднанні з КЕП мало складну динаміку. На 14 день ПБЧ знизився до 134 ± 4 ум. од. (95%ДІ: 127–142 ум. од.), що було на 54,8% нижче вихідного рівня ($p < 0,01$) і достовірно нижче від контрольної групи ($p = 0,02$). Це може свідчити про певне підсилення больової чутливості у ранні строки при додаванні КЕП до НІМ. Однак на 28 день ситуація суттєво змінилася: ПБЧ підвищився до 204 ± 6 ум. од. (95%ДІ: 192–217 ум. од.), що було на 31,3% нижче від вихідного рівня ($p < 0,01$), але вже на 52,1% вище порівняно з 14 днем ($p < 0,01$). Важливо, що цей показник був на 17,2% вищим за контрольну групу ($p < 0,001$) та на 12,6% перевищував рівень у групі НІМ ($p = 0,047$). Таким чином, ефективність комбінації НІМ+КЕП проявлялася у віддалені строки, коли відбувалося суттєве підвищення больового порогу.

КЕТ у вигляді монотерапії демонстрував схожий характер динаміки з вираженими змінами у пізні строки. На 14 день ПБЧ становив 131 ± 6 ум. од. (95%ДІ: 121–142 ум. од.), що відповідало зниженню на 57,6% відносно вихідного рівня ($p < 0,01$) і було достовірно нижчим від контрольної групи ($p = 0,03$). Це означало, що на ранніх етапах КЕТ не лише не коригував гіпералгезію, а навіть посилював її. Проте на 28 день відзначалося різке підвищення ПБЧ до 346 ± 9 ум. од. (95%ДІ: 328–363 ум. од.), що перевищувало вихідний рівень на 11,5% ($p < 0,05$). Це було на 98,4% більше від показника у контрольній групі ($p < 0,001$) та на 163,0% більше порівняно з 14 днем ($p < 0,01$). Таким чином, КЕТ продемонстрував виражену відтерміновану анальгетичну дію, яка стає очевидною саме на 28 день.

Поєднання КЕТ з КС-МСК забезпечило ще більш виразний терапевтичний ефект. На 14 день ПБЧ становив 130 ± 5 ум. од. (95%ДІ: 120–140 ум. од.), що було на 57,3% нижче вихідного рівня ($p < 0,01$) та достовірно нижче за контроль ($p = 0,017$). Це підтверджує збереження гіпералгезії у ранні строки, подібно до групи КЕТ. Водночас на 28 день у цій групі ПБЧ зріс до 369 ± 14 ум. од. (95%ДІ: 342–395 ум. од.), що перевищувало вихідний рівень на 21,1% ($p < 0,01$). Це було на 103,1% більше від контрольної групи ($p < 0,001$), на 111,5% більше від групи НІМ ($p < 0,001$) та на 80,4% вище від групи НІМ+КЕП ($p < 0,001$). Крім того, показник достовірно перевищував рівень групи КЕТ на 12,6% ($p = 0,047$). Порівняно з 14-м днем приріст становив 183,5% ($p < 0,01$). Це свідчить про максимальну анальгетичну ефективність комбінації КЕТ+КС-МСК серед усіх досліджуваних режимів.

Отримані результати демонструють кілька важливих закономірностей. По-перше, АА супроводжується розвитком стійкої гіпералгезії, яка частково редукується у пізні строки, але не повертається до рівня інтактних тварин. По-друге, НІМ навіть у комбінації з КЕП не забезпечує вираженої анальгетичної активності у ранні строки, хоча у віддалені терміни КЕП

PST was 146 ± 4 conventional units (95% CI: 138–153 conventional units), which was 52.3% lower than the baseline level ($p < 0.01$) and practically did not differ from the control group ($p = 0.6$). On day 28, the indicator slightly increased to 181 ± 8 conventional units (95% CI: 166–197 conventional units), which was 40.7% lower than the baseline level ($p < 0.01$) and 24.5% higher compared with day 14 ($p = 0.014$). At the same time, comparison with the control showed only a 4.1% difference ($p = 0.5$), which was not statistically significant. Thus, NIM demonstrated weak analgesic activity that did not allow for a substantial reduction of hyperalgesia in rats with AA.

The use of NIM in combination with PCE showed a complex dynamic. On day 14, the PST decreased to 134 ± 4 conventional units (95% CI: 127–142 conventional units), which was 54.8% lower than the baseline level ($p < 0.01$) and significantly lower than the control group ($p = 0.02$). This may indicate a certain enhancement of pain sensitivity at early stages when PCE was added to NIM. However, on day 28 the situation changed markedly: the PST increased to 204 ± 6 conventional units (95% CI: 192–217 conventional units), which was 31.3% lower than the baseline level ($p < 0.01$), but already 52.1% higher compared with day 14 ($p < 0.01$). Importantly, this indicator was 17.2% higher than in the control group ($p < 0.001$) and exceeded the level in the NIM group by 12.6% ($p = 0.047$). Thus, the effectiveness of the NIM+PCE combination manifested at later stages, when a significant increase in the pain threshold occurred.

KET as monotherapy demonstrated a similar pattern of dynamics with pronounced changes at later stages. On day 14, the PST was 131 ± 6 conventional units (95% CI: 121–142 conventional units), which corresponded to a 57.6% decrease relative to baseline ($p < 0.01$) and was significantly lower than the control group ($p = 0.03$). This indicated that at early stages KET not only failed to correct hyperalgesia, but even enhanced it. However, on day 28 a sharp increase in PST was observed to 346 ± 9 conventional units (95% CI: 328–363 conventional units), which exceeded the baseline level by 11.5% ($p < 0.05$). This was 98.4% higher than in the control group ($p < 0.001$) and 163.0% higher compared with day 14 ($p < 0.01$). Thus, KET demonstrated a pronounced delayed analgesic effect that became evident specifically on day 28.

The combination of KET with MSC-CM provided an even more pronounced therapeutic effect. On day 14, the PST was 130 ± 5 conventional units (95% CI: 120–140 conventional units), which was 57.3% lower than the baseline level ($p < 0.01$) and significantly lower than the control ($p = 0.017$). This confirms the persistence of hyperalgesia at early stages, similar to the KET group. At the same time, on day 28 in this group the PST increased to 369 ± 14 conventional units (95% CI: 342–395 conventional units), which exceeded the baseline level by 21.1% ($p < 0.01$). This was 103.1% higher than in the control group ($p < 0.001$), 111.5% higher than in the NIM group ($p < 0.001$), and 80.4% higher than in the NIM+PCE group ($p < 0.001$). In addition, the indicator significantly exceeded the level of the KET group by 12.6% ($p = 0.047$). Compared with day 14, the increase amounted to 183.5% ($p < 0.01$). This indicates the maximum analgesic effectiveness of the KET+MSC-CM combination among all studied regimens.

The obtained results demonstrate several important patterns. First, AA is accompanied by the development

здатний посилити дію НІМ. По-третє, КЕТ проявляє відтермінований анальгетичний ефект, який стає очевидним лише на 28 день. І, нарешті, додавання КС-МСК до КЕТ дозволяє не лише прискорити, але й значно посилити підвищення ПБЧ, забезпечуючи найбільш виражену анальгетичну дію серед усіх груп.

Таким чином, у моделі АА найефективнішим виявилось комбіноване застосування КЕТ з КС-МСК, що забезпечувало максимальне відновлення больового порогу. Цей ефект значно перевищував як дію НІМ, так і дію НІМ+КЕП, і навіть суттєво перевищував ефект КЕТ у вигляді монотерапії (див. табл. 3).

of persistent hyperalgesia, which is partially reduced at later stages but does not return to the level of intact animals. Second, NIM, even in combination with PCE, does not provide pronounced analgesic activity at early stages, although at later time points PCE is able to enhance the effect of NIM. Third, KET exhibits a delayed analgesic effect that becomes evident only on day 28. Finally, the addition of MSC-CM to KET allows not only acceleration but also significant enhancement of the increase in PST, providing the most pronounced analgesic effect among all groups.

Thus, in the AA model, the combined use of KET with MSC-CM proved to be the most effective, providing maximal restoration of the pain threshold. This effect significantly exceeded both the action of NIM and that of NIM+PCE, and even substantially exceeded the effect of KET as monotherapy (see Table 3).

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати експериментального дослідження дозволяють здійснити комплексний патогенетичний аналіз механізмів формування та підтримання больового синдрому при АА, а також оцінити можливості його фармакологічної та біологічної корекції в умовах хронічного імунзапального процесу. АА, індукований повним ад'ювантом Фрейнда, відтворює ключові патофізіологічні риси РА, зокрема стійке імунне запалення, ПГ-опосередковану ноцицепцію, розвиток центральної сенситизації та тривалу гіпералгію, що робить цю модель релевантною для дослідження анальгетичних стратегій при АРЗ.

Сучасні уявлення про біль при РА суттєво відійшли від редукціоністського трактування його виключно як наслідку периферичного запалення. Накопичені дані переконливо свідчать, що навіть за умов ефективного контролю синовіту та зниження лабораторних маркерів запалення у значної частини пацієнтів зберігається клінічно значущий больовий синдром, зумовлений активацією центральних механізмів сенситизації та нейропластичних змін у структурах ноцицептивної системи [62]. Саме ця концепція лежить в основі сучасного розуміння хронічного болю при РА як багатоконпонентного феномену, що поєднує ноцицептивні, запальні та ноципластичні механізми.

Динаміка ПБЧ у контрольній групі щурів з АА підтверджує фазовий характер формування больового синдрому. Різке зниження ПБЧ на 14-ту добу експерименту відображає домінування периферичних механізмів болю, пов'язаних із активацією імунної відповіді, вивільненням прозапальних цитокінів та підвищенням синтезу ПГ у вогнищі запалення. Подальше часткове підвищення ПБЧ на 28-му добу без лікування свідчить про певне спонтанне зменшення гострої запальної активності. Водночас збереження істотно зниженого больового порогу у ці строки вказує на формування стійких центральних механізмів болю, які є відносно автономними від активності периферичного запалення та визначають хронізацію больового синдрому [63].

Критично важливим аспектом інтерпретації результатів є часовий дизайн дослідження. Лікування АА в усіх експериментальних групах розпочинали з 14 доби, тобто після завершення реактивної фази та на етапі вже сформованої гіпералгезії. У цьому

DISCUSSION

The obtained results of the experimental study make it possible to perform a comprehensive pathogenetic analysis of the mechanisms of formation and maintenance of pain syndrome in adjuvant arthritis (AA), as well as to assess the possibilities of its pharmacological and biological correction under conditions of a chronic immune-inflammatory process. AA induced by complete Freund's adjuvant reproduces the key pathophysiological features of rheumatoid arthritis (RA), including persistent immune inflammation, prostaglandin (PG)-mediated nociception, the development of central sensitization, and prolonged hyperalgesia, which makes this model relevant for studying analgesic strategies in autoimmune rheumatic diseases.

Modern concepts of pain in RA have significantly moved away from a reductionist interpretation of pain solely as a consequence of peripheral inflammation. Accumulated data convincingly indicate that even under conditions of effective control of synovitis and reduction of laboratory markers of inflammation, a clinically significant pain syndrome persists in a substantial proportion of patients, driven by activation of central sensitization mechanisms and neuroplastic changes in nociceptive system structures [62]. This concept underlies the current understanding of chronic pain in RA as a multicomponent phenomenon combining nociceptive, inflammatory, and nociplastic mechanisms.

The dynamics of the pain sensitivity threshold (PST) in the control group of rats with AA confirm the phase-dependent nature of pain syndrome formation. A sharp decrease in PST on day 14 of the experiment reflects the dominance of peripheral pain mechanisms associated with immune activation, release of pro-inflammatory cytokines, and increased PG synthesis at the site of inflammation. The subsequent partial increase in PST on day 28 without treatment indicates some spontaneous reduction of acute inflammatory activity. At the same time, the persistence of a markedly reduced pain threshold at this time point points to the formation of stable central pain mechanisms that are relatively autonomous from peripheral inflammatory activity and determine the chronification of pain syndrome [63].

A critically important aspect of result interpretation is the temporal design of the study. Treatment of AA in all experimental groups was initiated on day 14, i.e.,

контексті відсутність анальгетичного ефекту або навіть поглиблення больових розладів на 14-ту добу у групах лікування не може розглядатися як показник фармакологічної неефективності досліджуваних ЛЗ. Навпаки, ці дані відображають вихідний стан тварин на момент початку терапевтичного втручання та є методично очікуваними з огляду на патогенез АА.

Результати застосування НІМ у режимі монотерапії демонструють обмеженість підходу, заснованого виключно на пригніченні ЦОГ-2 та зменшенні синтезу ПГ. Незважаючи на певне підвищення ПБЧ у пізні строки лікування, ефект НІМ не був статистично значущим порівняно з контрольною групою. Це свідчить, що ізольоване пригнічення запального компонента болю є недостатнім в умовах сформованої центральної сенситизації. Подібні закономірності добре відомі у клінічній практиці РА, де НПЗЗ часто не забезпечують адекватного контролю болю навіть за досягнення ремісії або низької активності захворювання [4].

Комбіноване застосування НІМ з КЕП характеризувалося складною, двофазною динамікою анальгетичного ефекту. Поглиблення гіпералгезії на 14-ту добу може бути зумовлене імунною реакцією на введення біологічного препарату, а також відсутністю достатнього часу для реалізації його імуномодулюючих та цитопротекторних властивостей. Водночас істотне підвищення ПБЧ на 28 добу, яке перевищувало показники як контрольної групи, так і групи НІМ, свідчить про наявність відтермінованого анальгетичного потенціалу КЕП. Ймовірно, цей ефект реалізується через зменшення хронічного запалення, модуляцію цитокінового профілю та опосередкований вплив на нейроімунні механізми підтримання болю, що узгоджується з сучасними уявленнями про непрямий анальгетичний ефект біологічних ЛЗ [64].

КЕТ у даній моделі продемонстрував принципово інший профіль анальгетичної дії. Незважаючи на відсутність позитивного ефекту у ранні строки лікування, на 28 добу було зафіксовано різке та статистично значуще підвищення ПБЧ, яке перевищувало навіть вихідні значення. Така відтермінована анальгезія свідчить, що глибоке пригнічення ПГ-каскаду здатне впливати не лише на периферичні, але й на центральні механізми ноцицепції, однак для реалізації цього ефекту необхідний тривалий час. Разом із тим численні літературні дані вказують на суттєві обмеження клінічного застосування КЕТ через високий ризик шлунково-кишкових, ниркових та геморагічних ускладнень, що унеможлиблює його використання як засобу довготривалого контролю болю при РА [65].

Найбільш виражений і клінічно значущий анальгетичний ефект було зафіксовано при комбінованому застосуванні КЕТ з КС-МСК. У цій групі спостерігалось максимальне підвищення ПБЧ на 28-му добу, яке достовірно перевищувало показники всіх інших режимів лікування, включно з КЕТ у вигляді монотерапії. Такий результат свідчить про синергічний характер взаємодії фармакологічного пригнічення ПГ-опосередкованої ноцицепції з імуномодулювальним та потенційно нейропротекторним впливом КС-МСК.

Ймовірно, КС-МСК, завдяки комплексу біоактивних факторів, включно з цитокінами, факторами росту та екзосомами, сприяє зменшенню хронічного нейроімунного запалення, знижує активацію мікроглії та астроцитів у центральній нервовій системі та

after completion of the reactive phase and at the stage of already established hyperalgesia. In this context, the absence of an analgesic effect or even deepening of pain disorders on day 14 in the treatment groups cannot be regarded as an indicator of pharmacological inefficacy of the investigated agents. On the contrary, these data reflect the baseline state of the animals at the time of initiation of therapeutic intervention and are methodologically expected given the pathogenesis of AA.

The results of NIM monotherapy demonstrate the limitations of an approach based exclusively on COX-2 inhibition and reduction of PG synthesis. Despite some increase in PST at later treatment stages, the effect of NIM was not statistically significant compared with the control group. This indicates that isolated suppression of the inflammatory component of pain is insufficient under conditions of established central sensitization. Similar patterns are well known in the clinical practice of RA, where NSAIDs often fail to provide adequate pain control even when remission or low disease activity is achieved [4].

Combined use of NIM with PCE was characterized by a complex, biphasic dynamics of the analgesic effect. The deepening of hyperalgesia on day 14 may be due to an immune response to administration of the biological agent, as well as insufficient time for the manifestation of its immunomodulatory and cytoprotective properties. At the same time, a significant increase in PST on day 28, exceeding the values of both the control group and the NIM group, indicates the presence of a delayed analgesic potential of PCE. This effect is likely mediated through reduction of chronic inflammation, modulation of the cytokine profile, and indirect influence on neuroimmune mechanisms of pain maintenance, which is consistent with current views on the indirect analgesic effects of biological agents [64].

KET demonstrated a fundamentally different profile of analgesic action in this model. Despite the absence of a positive effect at early treatment stages, a sharp and statistically significant increase in PST was recorded on day 28, exceeding even baseline values. Such delayed analgesia suggests that profound suppression of the PG cascade can affect not only peripheral but also central nociceptive mechanisms; however, a prolonged period is required for this effect to manifest. At the same time, numerous literature data indicate substantial limitations of the clinical use of KET due to a high risk of gastrointestinal, renal, and hemorrhagic complications, which precludes its use as a long-term pain control agent in RA [65].

The most pronounced and clinically significant analgesic effect was observed with the combined use of KET and MSC-CM. In this group, the maximum increase in PST on day 28 was recorded, which significantly exceeded the indicators of all other treatment regimens, including KET monotherapy. This result indicates a synergistic interaction between pharmacological suppression of PG-mediated nociception and the immunomodulatory and potentially neuroprotective effects of MSC-CM.

It is likely that MSC-CM, owing to a complex of bioactive factors including cytokines, growth factors, and exosomes, contributes to a reduction in chronic neuroimmune inflammation, decreases activation of microglia and astrocytes in the central nervous system, and thereby increases the sensitivity of central pain mechanisms to the pharmacological effects of KET.

тим самим підвищує чутливість центральних механізмів болю до фармакологічного впливу КЕТ. Саме така багаторівнева дія може пояснювати надзвичайно високий приріст ПБЧ у цій групі та принципову перевагу мультимодального підходу над монотерапією.

Отримані результати добре узгоджуються з сучасною концепцією контролю хронічного болю при РА, відповідно до якої ефективна анальгетична терапія має бути спрямована не лише на пригнічення периферичного запалення, але й на модифікацію центральних механізмів сенситизації [62].

Ізольоване застосування НПЗЗ у цьому контексті є патогенетично обмеженим, тоді як комбіновані стратегії із залученням біологічних агентів відкривають нові можливості для оптимізації симптоматичного лікування.

Таким чином, результати дослідження переконливо демонструють, що хронічний больовий синдром при АА, подібно до РА, не може бути ефективно контрольований шляхом монотерапії НПЗЗ. Найбільш перспективним є мультимодальний підхід, який поєднує фармакологічний вплив на ПГ-опосередковану ноцицепцію з імуномодулювальними та нейропротекторними механізмами дії БКБЗ. Отримані експериментальні дані формують наукове підґрунтя для подальших досліджень, спрямованих на оцінку безпеки, оптимізацію режимів застосування та визначення клінічної ефективності подібних комбінацій у пацієнтів з РА та іншими АРЗ.

Such a multilevel action may explain the exceptionally high increase in PST in this group and the fundamental advantage of a multimodal approach over monotherapy.

The obtained results are in good agreement with the contemporary concept of chronic pain control in RA, according to which effective analgesic therapy should be aimed not only at suppressing peripheral inflammation but also at modifying central sensitization mechanisms [62].

Isolated use of NSAIDs in this context is pathogenetically limited, whereas combined strategies involving biological agents open new opportunities for optimizing symptomatic treatment.

Thus, the study results convincingly demonstrate that chronic pain syndrome in AA, similarly to RA, cannot be effectively controlled by NSAID monotherapy. The most promising approach is a multimodal strategy that combines pharmacological effects on PG-mediated nociception with immunomodulatory and neuroprotective mechanisms of action of cell-free cryopreserved biological agents. The obtained experimental data form a scientific basis for further studies aimed at assessing safety, optimizing treatment regimens, and determining the clinical efficacy of such combinations in patients with RA and other autoimmune rheumatic diseases.

ВИСНОВКИ

Моделювання ад'ювантного артриту у щурів супроводжувалося формуванням стійкої гіпералгезії, що підтверджувалося зниженням порогу больової чутливості (ПБЧ) на 14 добу на 50,9% порівняно з інтактними тваринами (149±4 проти 304±4 ум. од.; $p < 0,01$). На 28 добу без лікування ПБЧ залишався зниженим на 42,5% від вихідного рівня ($p < 0,01$), що свідчить про персистування больового синдрому та залучення центральних механізмів сенситизації, характерних для хронічного аутоімунного запалення.

Монотерапія німесулідом не забезпечувала клінічно значущого знеболювального ефекту: на 28-му добу ПБЧ перевищував контроль лише на 4,1% (181±8 проти 174±6 ум. од.; $p = 0,5$). Комбінація німесулідом з кріоекстрактом плаценти проявляла відтермінований анальгетичний ефект, підвищуючи ПБЧ на 17,2% порівняно з контролем ($p < 0,001$) та на 12,6% порівняно з німесулідом ($p = 0,047$), що вказує на потенціювання дії НПЗЗ у пізні строки лікування.

Найбільш виражену анальгетичну ефективність продемонструвало комбіноване застосування кеторолаку з кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин. На 28-му добу ПБЧ перевищував контроль на 103,1% ($p < 0,001$), монотерапію кеторолаком – на 12,6% ($p = 0,047$) та німесулідом – на 111,5% ($p < 0,001$). Це свідчить про синергійний ефект фармакологічного та біологічного компонентів і перспективність мультимодального підходу до контролю хронічного болю.

CONCLUSIONS

Modeling of adjuvant arthritis in rats was accompanied by the development of persistent hyperalgesia, as evidenced by a 50.9% decrease in the pain sensitivity threshold (PST) on day 14 compared with intact animals (149±4 vs 304±4 conventional units; $p < 0.01$). On day 28 without treatment, the PST remained reduced by 42.5% from baseline ($p < 0.01$), indicating persistence of the pain syndrome and involvement of central sensitization mechanisms characteristic of chronic autoimmune inflammation.

Monotherapy with nimesulide did not provide a clinically significant analgesic effect: on day 28, the PST exceeded the control by only 4.1% (181±8 vs 174±6 conventional units; $p = 0.5$). The combination of nimesulide with placental cryoextract demonstrated a delayed analgesic effect, increasing the PST by 17.2% compared with the control ($p < 0.001$) and by 12.6% compared with nimesulide alone ($p = 0.047$), indicating potentiation of NSAID action at later stages of treatment.

The most pronounced analgesic efficacy was demonstrated by the combined use of ketorolac with mesenchymal stem cell conditioned medium. On day 28, the PST exceeded the control by 103.1% ($p < 0.001$), ketorolac monotherapy by 12.6% ($p = 0.047$), and nimesulide by 111.5% ($p < 0.001$). This indicates a synergistic effect of the pharmacological and biological components and highlights the promise of a multimodal approach to the control of chronic pain.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Falasinnu T, Lu D, Baker MC. Annual trends in pain management modalities in patients with newly diagnosed autoimmune rheumatic diseases in the USA from 2007 to 2021: an administrative claims-based study. *The Lancet Rheumatology*. 2024. Vol. 6, №8. P.e518–e527. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(24\)00120-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(24)00120-6)
2. Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Giorgi V, Bongiovanni S.F, Varrassi G, Di Lascio S, et al. Inflammatory or non-inflammatory pain in inflammatory arthritis: how to differentiate it? *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*. 2024. Vol. 38, № 1. P. 101970. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2024.101970>
3. Duffield S.J., Miller N., Zhao S., Goodson N.J. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2018. Vol. 57, № 8. P. 1453–1460. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key112>
4. Cox N., Mallen C.D., Scott I.C. Pharmacological pain management in patients with rheumatoid arthritis: a narrative literature review. *BMC Medicine*. 2025. Vol. 23, № 1. P. 54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-025-03870-0>
5. Strand V., Wright G.C., Bergman M.J., Tambiah J., Taylor P.C. Patient expectations and perceptions of goal-setting strategies for disease management in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2015. Vol. 42, № 11. P. 2046–2054. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.140976>
6. Heiberg T., Kvien T.K. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthritis and Rheumatism*. 2002. Vol. 47, № 4. P. 391–397. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.10515>
7. McWilliams D.F., Dawson O., Young A., Kiely P.D.W., Ferguson E., Walsh D.A. Discrete trajectories of resolving and persistent pain in people with rheumatoid arthritis despite undergoing treatment for inflammation: results from three UK cohorts. *The Journal of Pain*. 2019. Vol. 20, № 6. P. 716–727. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.01.001>
8. Wang D., Li T., Wang W., Ruan Y., Cai J., Yan X., et al. Pain mechanism and management strategy of rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pain Research*. 2025. Vol. 6. P. 1693399. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpain.2025.1693399>
9. Courvoisier D.S., Agoritsas T., Glauser J., Michaud K., Wolfe F., Cantoni E., et al. Pain as an important predictor of psychosocial health in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2012. Vol. 64, № 2. P. 190–196. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.20652>
10. Ranzolin A., Brenol J.C., Bredemeier M., Guarienti J., Rizzatti M., Feldman D., et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2009. Vol. 61, № 6. P. 794–800. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.24430>
11. Euesden J., Matcham F., Hotopf M., Steer S., Cope A.P., Lewis C.M., et al. The relationship between mental health, disease severity, and genetic risk for depression in early rheumatoid arthritis. *Psychosomatic Medicine*. 2017. Vol. 79, № 6. P. 638–645. DOI: <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000462>
12. Pollard L.C., Choy E.H., Gonzalez J., Khoshaba B., Scott D.L. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology*. 2006. Vol. 45, № 7. P. 885–889. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei021>
13. Atzeni F., Masala I.F., Bagnasco M., Lanata L., Mantelli F., Sarzi-Puttini P. Comparison of efficacy of ketoprofen and ibuprofen in treating pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Pain and Therapy*. 2021. Vol. 10, № 1. P. 577–588. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00250-3>
14. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C., Nicotra F., Zamboni A., Kollhorst B., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016. Vol. 354. P. i4857. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4857>
15. Masclée G.M.C., Straatman H., Arfè A., Castellsague J., Garbe E., Herings R. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018. Vol. 13, № 11. P. e0204746. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204746>
16. Thiruchenthoran V., Sánchez-López E., Gliszczyńska A. Perspectives of the application of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer therapy: attempts to overcome their unfavorable side effects. *Cancers (Base)*. 2023. Vol. 15, № 2. P. 475. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15020475>
17. Гладких Ф.В., Степанюк Н.Г. Характеристика протизапальної та знеболюючої активності ібупрофену та його комбінації з вінбороном на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Вісник наукових досліджень*. 2015. Т. 2, № 79. С. 108–111. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.2.5617>
18. Гладких Ф.В., Степанюк Н.Г. Характеристика терапевтичного ефекту ібупрофену та його комбінації з вінбороном за даними гематологічних показників на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Львівський медичний часопис*. 2015. № 4. С. 64–70. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7893859>
1. Falasinnu T, Lu D, Baker MC. Annual trends in pain management modalities in patients with newly diagnosed autoimmune rheumatic diseases in the USA from 2007 to 2021: an administrative claims-based study. *The Lancet Rheumatology*. 2024;6(8):e518–27. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(24\)00120-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(24)00120-6)
2. Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Giorgi V, Bongiovanni SF, Varrassi G, Di Lascio S, et al. Inflammatory or non-inflammatory pain in inflammatory arthritis: how to differentiate it? *Best Practice and Research. Clinical Rheumatology*. 2024;38(1):101970. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2024.101970>
3. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2018;57(8):1453–60. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key112>
4. Cox N, Mallen CD, Scott IC. Pharmacological pain management in patients with rheumatoid arthritis: a narrative literature review. *BMC Medicine*. 2025;23(1):54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-025-03870-0>
5. Strand V, Wright GC, Bergman MJ, Tambiah J, Taylor PC. Patient expectations and perceptions of goal-setting strategies for disease management in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2015;42(11):2046–54. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.140976>
6. Heiberg T, Kvien TK. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthritis and Rheumatism*. 2002;47(4):391–7. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.10515>
7. McWilliams DF, Dawson O, Young A, Kiely PDW, Ferguson E, Walsh DA. Discrete trajectories of resolving and persistent pain in people with rheumatoid arthritis despite undergoing treatment for inflammation: results from three UK cohorts. *The Journal of Pain*. 2019;20(6):716–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.01.001>
8. Wang D, Li T, Wang W, Ruan Y, Cai J, Yan X, et al. Pain mechanism and management strategy of rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pain Research*. 2025;6:1693399. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpain.2025.1693399>
9. Courvoisier DS, Agoritsas T, Glauser J, Michaud K, Wolfe F, Cantoni E, et al. Pain as an important predictor of psychosocial health in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(2):190–6. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.20652>
10. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;61(6):794–800. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.24430>
11. Euesden J, Matcham F, Hotopf M, Steer S, Cope AP, Lewis CM, et al. The relationship between mental health, disease severity, and genetic risk for depression in early rheumatoid arthritis. *Psychosomatic Medicine*. 2017;79(6):638–45. DOI: <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000462>
12. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology*. 2006;45(7):885–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei021>
13. Atzeni F, Masala IF, Bagnasco M, Lanata L, Mantelli F, Sarzi-Puttini P. Comparison of efficacy of ketoprofen and ibuprofen in treating pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Pain and Therapy*. 2021;10(1):577–88. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00250-3>
14. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zamboni A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4857>
15. Masclée GMC, Straatman H, Arfè A, Castellsague J, Garbe E, Herings R. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018;13(11):e0204746. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204746>
16. Thiruchenthoran V, Sánchez-López E, Gliszczyńska A. Perspectives of the application of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer therapy: attempts to overcome their unfavorable side effects. *Cancers (Base)*. 2023;15(2):475. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15020475>
17. Hladkykh FV, Stepaniuk NG. Characteristics of anti-inflammatory and analgesic activity of ibuprofen and its combination with vinboron in an adjuvant arthritis model in rats. *Bulletin of Scientific Research*. 2015;79(2):108–11. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.2.5617>
18. Hladkykh FV, Stepaniuk NG. Characteristics of the therapeutic effect of ibuprofen and its combination with vinboron based on hematological parameters in an adjuvant arthritis model in rats. *Acta Medica Leopoliensia*. 2015;4:64–70. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7893859>

19. Hladkykh F, Student V, Liadova T, Lykhatska H, Komorovsky R, Smiyan S. Conditioned medium of mesenchymal stem cells: dual anti-inflammatory and analgesic effects in rheumatoid arthritis model. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2025. Vol. 60, № 4. P. 483–491. DOI: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2025.60.4.04>
20. Гладких Ф.В. Мезенхімальні стовбурові клітини: екзосоми та кондиціоновані середовища як інноваційні стратегії у лікуванні хворих на аутоімунні захворювання. *Клінічна та профілактична медицина України*. 2023. Т. 6, № 28. С. 121–130. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2023.15>
21. Гладких Ф.В., Лядова Т.І. Анальгетичний потенціал кріоекстрактів біологічних тканин та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні експериментального аутоімунного артриту. *Одеський медичний журнал*. 2024. Т. 186, № 1. С. 35–41. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-6>
22. Гріщенко В.І., Морозова Т.Ф., Воротілін О.М., Моїсєєв В.О., Гольцов А.М., Юрченко О.В., та ін. *Приготування та зберігання кріоконсервованої суспензії плаценти для клінічного використання. Методичні рекомендації*. Харків, 1997. 19 с.
23. Goltsev A.M., Yurchenko T.M., eds. Blazhko E.V., Bobyryeva L.E., Heraskyna L.R., Hryshchenko V.Y., et al. *Placenta: cryopreservation, clinical application*. Kharkiv, 2013. 268 p.
24. Гладких Ф.В. *Ревматоїдний артрит: імунологічні механізми, системні ускладнення та новітні терапевтичні стратегії. Монографія*. Вінниця: Твори, 2025. 360 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.6>
25. Шепітько В.І. Структурно-функціональні показники кріоконсервованої печінки і вплив її трансплантації на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів. Дисертація: д. мед. н.: спец. 14.01.35 – Кріомедицина. Харків, 2004. 326 с. URL: <https://nrat.ukrntei.ua/searchdoc/0504U000610/>
26. Нестерук Г.В., Алабедалькарім Н.М., Колот Н.В., Комаромі Н.А., Проценко О.С., Легач Є.І. Вплив кондиціонованих середовищ від культури гліальних клітин на репродуктивну систему самиць щурів різного віку. *Проблеми ендокринної патології*. 2022. № 79 (2). С. 88–96. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.13>
27. Mathen C.E. Stem cell conditioned media for clinical and cosmetic applications. Patent A61K35/12. Application PCT/IN2018/050078. 2018. Publication WO2018150440A1. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2018150440A1/>
28. Глоба В.Ю. Застосування кріоконсервованих культур клітин та нейротрофічних факторів при експериментальній інфравезикальній обструкції. Дисертація PhD: спец. 222 – Медицина. Харків, 2021. 156 с. URL: <https://nrat.ukrntei.ua/searchdoc/0821U100913/>
29. Гладких Ф.В. Оцінка впливу кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та кріоекстрактів біологічних тканин на прояви цитолітичного синдрому при експериментальному аутоімунному гепатиті. *Одеський медичний журнал*. 2024. Т. 6, № 191. С. 45–50. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
30. Гладких Ф.В. Ад'ювант Фреунда – класика вакцинальних ад'ювантів та основа експериментальної імунології. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32, № 3. С. 414–439. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-10>
31. Fletcher D.S., Widmer W.R., Luell S., Christen A., Orevillo C., Shah S., et al. Therapeutic administration of a selective inhibitor of nitric oxide synthase does not ameliorate the chronic inflammation and tissue damage associated with adjuvant-induced arthritis in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998. Vol. 284, № 2. P. 714–721.
32. Zhang J., Li P., Guo H.F., Liu L., Liu X.D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of diclofenac in normal and Freund's complete adjuvant-induced arthritic rats. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2012. Vol. 33, № 11. P. 1372–1378. DOI: <https://doi.org/10.1038/aps.2012.67>
33. DeCastro Costa M., DeSutter P., Gybels J., VanHees J. Adjuvant-induced arthritis in rats: a possible animal model of chronic pain. *Pain*. 1981. Vol. 10, № 2. P. 173–185. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(81\)90193-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(81)90193-7)
34. Nasuti C., Fedeli D., Bordonni L., Piangerelli M., Servili M., Selvaggini R., et al. Anti-inflammatory, anti-arthritic and anti-nociceptive activities of Nigella sativa oil in a rat model of arthritis. *Antioxidants*. 2019. Vol. 8, № 9. P. 342. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox8090342>
35. Laste G., Souza I.C., Santos V.S., Caumo W., Torres I.L. Histopathological changes in three variations of Wistar rat adjuvant-induced arthritis model. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014. Vol. 3. P. 780–790. DOI: <https://doi.org/10.13140/2.1.3260.5443>
36. Ren K., Dubner R. Inflammatory models of pain and hyperalgesia. *ILAR Journal*. 1999. Vol. 40, № 3. P. 111–118. DOI: <https://doi.org/10.1093/ilar.40.3.111>
37. Neugebauer V., Han J.S., Adwanikar H., Fu Y., Ji G. Techniques for assessing knee joint pain in arthritis. *Molecular Pain*. 2007. Vol. 3. P. 8. DOI: <https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-8>
38. Luo S., Li H., Liu X., Xie X., Wan Z., Wang Y., et al. Andrographolide ameliorates oxidative stress, inflammation and histological outcome in complete Freund's adjuvant-induced arthritis. *Chemico-Biological Interactions*. 2020. Vol. 319. P. 108984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.108984>
19. Hladkykh F, Student V, Liadova T, Lykhatska H, Komorovsky R, Smiyan S. Conditioned medium of mesenchymal stem cells: dual anti-inflammatory and analgesic effects in rheumatoid arthritis model. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2025;60(4):483–91. DOI: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2025.60.4.04>
20. Hladkykh F.V. Mesenchymal stem cells: exosomes and conditioned media as innovative strategies in the treatment of patients with autoimmune diseases. *Clinical and Preventive Medicine of Ukraine*. 2023;6(28):121–30. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2023.15>
21. Hladkykh F.V, Liadova T.I. Analgesic potential of cryoextracts of biological tissues and conditioned medium of mesenchymal stem cells in the treatment of experimental autoimmune arthritis. *Odesa Medical Journal*. 2024;186(1):35–41. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-6>
22. Hryshchenko V.I, Morozova T.F, Vorotilin O.M, Moiseiev V.O, Holtsov A.M, Hryshchenko O.V, et al. *Preparation and storage of cryopreserved placental suspension for clinical use. Methodical recommendations*. Kharkiv; 1997:19. (in Ukrainian)
23. Goltsev A.M, Yurchenko T.M, editors. Blazhko E.V, Bobyryeva L.E, Heraskyna L.R, Hryshchenko V.Y, et al. *Placenta: cryopreservation, clinical application*. Kharkiv; 2013:268.
24. Hladkykh F.V. *Rheumatoid arthritis: immunological mechanisms, systemic complications, and novel therapeutic strategies. Monograph*. Vinnytsia: Tvory; 2025:360. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.6>
25. Shepitko V.I. Structural and functional parameters of cryopreserved liver and the effect of its transplantation on the morphofunctional state of a number of internal organs. Doctoral dissertation. Kharkiv; 2004:326. (in Ukrainian). URL: <https://nrat.ukrntei.ua/searchdoc/0504U000610/>
26. Nesteruk H.V, Alabedalkarim N.M, Kolot N.V, Komaromi N.A, Protsenko O.S, Lehach Yel. Effect of conditioned media from glial cell cultures on the reproductive system of female rats of different ages. *Problems of Endocrine Pathology*. 2022;79(2):88–96. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.13>
27. Mathen C.E. Stem cell conditioned media for clinical and cosmetic applications. Patent A61K35/12. Application PCT/IN2018/050078. 2018. Publication WO2018150440A1. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2018150440A1/>
28. Hlobo V.Yu. Application of cryopreserved cell cultures and neurotrophic factors in experimental infravesical obstruction. PhD dissertation. Kharkiv; 2021:156. (in Ukrainian). URL: <https://nrat.ukrntei.ua/searchdoc/0821U100913/>
29. Hladkykh F.V. Assessment of the effect of conditioned medium of mesenchymal stem cells and cryoextracts of biological tissues on manifestations of cytolytic syndrome in experimental autoimmune hepatitis. *Odesa Medical Journal*. 2024;191(6):45–50. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
30. Hladkykh F.V. Freund's adjuvant: a classic of vaccine adjuvants and the basis of experimental immunology. *Bulletin of V.N. Karazin Kharkiv National University, Series Medicine*. 2024;32(3):414–39. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-10>
31. Fletcher D.S, Widmer W.R, Luell S, Christen A, Orevillo C, Shah S, et al. Therapeutic administration of a selective inhibitor of nitric oxide synthase does not ameliorate the chronic inflammation and tissue damage associated with adjuvant-induced arthritis in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998;284(2):714–21
32. Zhang J, Li P, Guo HF, Liu L, Liu XD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of diclofenac in normal and Freund's complete adjuvant-induced arthritic rats. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2012;33(11):1372–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/aps.2012.67>
33. DeCastro Costa M, DeSutter P, Gybels J, VanHees J. Adjuvant-induced arthritis in rats: a possible animal model of chronic pain. *Pain*. 1981;10(2):173–85. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(81\)90193-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(81)90193-7)
34. Nasuti C, Fedeli D, Bordonni L, Piangerelli M, Servili M, Selvaggini R, et al. Anti-inflammatory, anti-arthritic and anti-nociceptive activities of Nigella sativa oil in a rat model of arthritis. *Antioxidants*. 2019;8(9):342. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox8090342>
35. Laste G, Souza IC, Santos VS, Caumo W, Torres IL. Histopathological changes in three variations of Wistar rat adjuvant-induced arthritis model. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014;3:780–90. DOI: <https://doi.org/10.13140/2.1.3260.5443>
36. Ren K, Dubner R. Inflammatory models of pain and hyperalgesia. *ILAR Journal*. 1999;40(3):111–18. DOI: <https://doi.org/10.1093/ilar.40.3.111>
37. Neugebauer V, Han JS, Adwanikar H, Fu Y, Ji G. Techniques for assessing knee joint pain in arthritis. *Molecular Pain*. 2007;3:8. DOI: <https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-8>
38. Luo S, Li H, Liu X, Xie X, Wan Z, Wang Y, et al. Andrographolide ameliorates oxidative stress, inflammation and histological outcome in complete Freund's adjuvant-induced arthritis. *Chemico-Biological Interactions*. 2020;319:108984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.108984>

39. Pearson C., Wood F.D. Studies of polyarthritis and other lesions in rats by injection of mycobacterial adjuvant. I. General clinical and pathological characteristics and some modifying factors. *Arthritis & Rheumatology*. 1959. Vol. 2, № 5. P. 440–459.
40. Szekeanez Z., Halloran M.M., Volin M.V., Woods J.M., Strieter R.M., Haines G.K., et al. Temporal expression of inflammatory cytokines and chemokines in rat adjuvant-induced arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2000. Vol. 43, № 6. P. 1266–1277. DOI: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200006\)43:6](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200006)43:6)
41. Thoman C.J. The versatility of polysorbate 80 (Tween 80) as an anionophore. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1999. Vol. 88, № 2. P. 258–260. DOI: <https://doi.org/10.1021/js980216n>
42. Стефанов О.В., ред. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. Київ: Авіцена, 2001. 527 с. URL: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77>
43. Du F., Lu L.J., Fu Q., Dai M., Teng J.L., Fan W., et al. T-614, a novel immunomodulator, attenuates joint inflammation and articular damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2008. Vol. 10, № 6. P. R136. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2554>
44. Aviles-Herrera J., Angeles-Lopez G.E., Deciga-Campos M., Gonzalez-Trujano M.E., Moreno-Perez G.F., Reyes-Chilpa R., et al. Quercetin reduces antinociceptive but not the anti-inflammatory effects of indomethacin, ketorolac, and celecoxib in rats with gout-like pain. *Molecules*. 2025. Vol. 30, № 15. P. 3196. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules30153196>
45. Ben-Bassat J., Peretz E., Sulman F.G. Analgesimetry and ranking of analgesic drugs by the rezeptacle method. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. 1959. Vol. 122. P. 434–447.
46. Randall L., Selitto J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. 1957. Vol. 111. P. 409–419.
47. Zar J.H. *Biostatistical analysis*. 5th ed. Englewood: Prentice-Hall, 2014. 960 p.
48. Yan F., Robert M., Li Y. Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2017. Vol. 9, № 5. P. 157–163.
49. Cloesmeijer M.E., van Esdonk M.J., Lynn A.M., Smits A., Tibboel D., Daali Y., et al. Impact of enantiomer-specific changes in pharmacokinetics between infants and adults on the target concentration of racemic ketorolac: a pooled analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021. Vol. 87, № 3. P. 1443–1454. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.14547>
50. Ahmadi M., Bekeschus S., Weltmann K.D., von Woedtke T., Wende K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors. *RSC Medicinal Chemistry*. 2022. Vol. 13, № 5. P. 471–496. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1md00280e>
51. Esparza-Villalpando V., Ortiz-Barroso G., Masuoka-Ito D. Evidence-based safety profile of oral ketorolac in adults: systematic review and meta-analysis. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2024. Vol. 12, № 6. P. e70033. DOI: <https://doi.org/10.1002/prp2.70033>
52. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020. Vol. 180. P. 114147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
53. Wei W., Evseenko V.I., Khvostov M.V., Borisov S.A., Tolstikova T.G., Polyakov N.E., et al. Solubility, permeability, anti-inflammatory action and in vivo pharmacokinetic properties of several mechanochemically obtained pharmaceutical solid dispersions of nimesulide. *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 6. P. 1513. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26061513>
54. Ferreira R.G., Narvaez L.E.M., Espindola K.M.M., Rosario A.C.R.S., Lima W.G.N., Monteiro M.C. Can nimesulide nanoparticles be a therapeutic strategy for the inhibition of the KRAS/PTEN signaling pathway in pancreatic cancer? *Frontiers in Oncology*. 2021. Vol. 11. P. 594917. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.594917>
55. Radu A.F., Bungau S.G. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*. 2021. Vol. 10, № 11. P. 2857. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
56. Kwon J., Kim S., Yoo H., Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, № 1. P. e0209264. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209264>
57. Pergolizzi J.V.Jr., Batra A., Schmidt W.K. A randomized controlled trial of a novel formulation of ketorolac tromethamine for continuous infusion (NTM-001) in healthy volunteers. *Advances in Therapy*. 2024. Vol. 41, № 2. P. 659–671. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02709-5>
58. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A., Kerschbaumer A., Sepriano A., Aletaha D., et al. Correction: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023. Vol. 82, № 1. P. 3–18. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>
59. Mannion J.D., Rather A., Fisher A., Gardner K., Ghanem N., Dirocco S., et al. Systemic inflammation and acute kidney injury after colorectal surgery. *BMC Nephrology*. 2024. Vol. 25, № 1. P. 92. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03526-w>
39. Pearson C., Wood F.D. Studies of polyarthritis and other lesions in rats by injection of mycobacterial adjuvant. I. General clinical and pathological characteristics and some modifying factors. *Arthritis & Rheumatology*. 1959;2(5):440–59
40. Szekeanez Z., Halloran MM, Volin MV, Woods JM, Strieter RM, Haines GK, et al. Temporal expression of inflammatory cytokines and chemokines in rat adjuvant-induced arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2000;43(6):1266–77. DOI: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200006\)43:6](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200006)43:6)
41. Thoman CJ. The versatility of polysorbate 80 (Tween 80) as an anionophore. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1999;88(2):258–60. DOI: <https://doi.org/10.1021/js980216n>
42. Stefanov OV, editor. *Preclinical studies of medicinal products. Methodical recommendations*. Kyiv: Avitsena; 2001:527. (in Ukrainian). URL: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77>
43. Du F, Lu LJ, Fu Q, Dai M, Teng JL, Fan W, et al. T-614, a novel immunomodulator, attenuates joint inflammation and articular damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 2008;10(6):R136. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2554>
44. Aviles-Herrera J, Angeles-Lopez GE, Deciga-Campos M, Gonzalez-Trujano ME, Moreno-Perez GF, Reyes-Chilpa R, et al. Quercetin reduces antinociceptive but not the anti-inflammatory effects of indomethacin, ketorolac, and celecoxib in rats with gout-like pain. *Molecules*. 2025;30(15):3196. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules30153196>
45. Ben-Bassat J, Peretz E, Sulman FG. Analgesimetry and ranking of analgesic drugs by the rezeptacle method. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. 1959;122:434–47
46. Randall L, Selitto J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. 1957;111:409–19
47. Zar JH. *Biostatistical analysis*. 5th ed. Englewood: Prentice-Hall; 2014:960
48. Yan F, Robert M, Li Y. Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2017;9(5):157–63
49. Cloesmeijer ME, van Esdonk MJ, Lynn AM, Smits A, Tibboel D, Daali Y, et al. Impact of enantiomer-specific changes in pharmacokinetics between infants and adults on the target concentration of racemic ketorolac: a pooled analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;87(3):1443–54. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.14547>
50. Ahmadi M, Bekeschus S, Weltmann KD, von Woedtke T, Wende K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors. *RSC Medicinal Chemistry*. 2022;13(5):471–96. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1md00280e>
51. Esparza-Villalpando V, Ortiz-Barroso G, Masuoka-Ito D. Evidence-based safety profile of oral ketorolac in adults: systematic review and meta-analysis. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2024;12(6):e70033. DOI: <https://doi.org/10.1002/prp2.70033>
52. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020;180:114147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
53. Wei W, Evseenko VI, Khvostov MV, Borisov SA, Tolstikova TG, Polyakov NE, et al. Solubility, permeability, anti-inflammatory action and in vivo pharmacokinetic properties of several mechanochemically obtained pharmaceutical solid dispersions of nimesulide. *Molecules*. 2021;26(6):1513. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26061513>
54. Ferreira RG, Narvaez LEM, Espindola KMM, Rosario ACRS, Lima WGN, Monteiro MC. Can nimesulide nanoparticles be a therapeutic strategy for the inhibition of the KRAS/PTEN signaling pathway in pancreatic cancer? *Frontiers in Oncology*. 2021;11:594917. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.594917>
55. Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*. 2021;10(11):2857. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
56. Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209264. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209264>
57. Pergolizzi JV Jr, Batra A, Schmidt WK. A randomized controlled trial of a novel formulation of ketorolac tromethamine for continuous infusion (NTM-001) in healthy volunteers. *Advances in Therapy*. 2024;41(2):659–71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02709-5>
58. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. Correction: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82(1):3–18. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>
59. Mannion JD, Rather A, Fisher A, Gardner K, Ghanem N, Dirocco S, et al. Systemic inflammation and acute kidney injury after colorectal surgery. *BMC Nephrology*. 2024;25(1):92. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03526-w>

60. Svanström H., Lund M., Melbye M., Pasternak B. Concomitant use of low-dose methotrexate and NSAIDs and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018. Vol. 27, № 8. P. 885–893. DOI: <https://doi.org/10.1002/pds.4555>
61. Makris M., Papapostolou N., Koumprentziotis I.A., Pappa G., Katoulis A.C. Nimesulide-induced fixed drug eruption followed by etoricoxib-induced fixed drug eruption: an unusual case report and review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13, № 6. P. 1583. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13061583>
62. Khot S., Tackley G., Choy E. How to distinguish non-inflammatory from inflammatory pain in rheumatoid arthritis? *Current Rheumatology Reports*. 2024. Vol. 26, № 12. P. 403–413. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-024-01159-4>
63. Motyl G., Krupka W.M., Maślińska M. The problem of residual pain in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Reumatologia*. 2024. Vol. 62, № 3. P. 176–186. DOI: <https://doi.org/10.5114/reum/189779>
64. Scott I.C., Babatunde O., Barker C., Beesley R., Beesley R., Birkinshaw H. Pain management in people with inflammatory arthritis: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatology Advances in Practice*. 2024. Vol. 8, № 4. P. rkae128. DOI: <https://doi.org/10.1093/rap/rkae128>
65. Kiel J., Applewhite A.I., Bertasi T.G.O., Bertasi R.A.O., Seemann L.L., Costa L.M.C., et al. Ketorolac injections for musculoskeletal conditions: a narrative review. *Clinical Medicine & Research*. 2024. Vol. 22, № 1. P. 19–27. DOI: <https://doi.org/10.3121/cmr.2024.1847>
60. Svanström H., Lund M., Melbye M., Pasternak B. Concomitant use of low-dose methotrexate and NSAIDs and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018;27(8):885–93. DOI: <https://doi.org/10.1002/pds.4555>
61. Makris M., Papapostolou N., Koumprentziotis IA, Pappa G, Katoulis AC. Nimesulide-induced fixed drug eruption followed by etoricoxib-induced fixed drug eruption: an unusual case report and review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(6):1583. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13061583>
62. Khot S, Tackley G, Choy E. How to distinguish non-inflammatory from inflammatory pain in rheumatoid arthritis? *Current Rheumatology Reports*. 2024;26(12):403–13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-024-01159-4>
63. Motyl G, Krupka WM, Maślińska M. The problem of residual pain in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Reumatologia*. 2024;62(3):176–86. DOI: <https://doi.org/10.5114/reum/189779>
64. Scott IC, Babatunde O, Barker C, Beesley R, Beesley R, Birkinshaw H. Pain management in people with inflammatory arthritis: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatology Advances in Practice*. 2024;8(4):rkae128. DOI: <https://doi.org/10.1093/rap/rkae128>
65. Kiel J, Applewhite AI, Bertasi TGO, Bertasi RAO, Seemann LL, Costa LMC, et al. Ketorolac injections for musculoskeletal conditions: a narrative review. *Clinical Medicine & Research*. 2024;22(1):19–27. DOI: <https://doi.org/10.3121/cmr.2024.1847>

Обмеження дослідження

Limitations of the study

Автори рукопису свідомо засвідчують, що інтерпретація результатів обмежена видовими/модельними чинниками, умовами утримання та ресурсними рамками. Досліди *in vivo* на щурах-самцях у стандартизованих умовах із однією дозою, переважно сурогатними показниками та коротким періодом спостереження не дають підстав для остаточних висновків щодо тривалої безпеки та клінічної релевантності. Розмір груп по 7 особин і часткова рандомізація (розподіл тварин за групами без «засліплення» оператора ехокардіографії) знижують точність і підвищують ризик систематичних помилок; міжлабораторної реплікації не виконано, тож зовнішня валідність і переносимість на людину обмежені. Для зменшення впливів дотримано Настанов щодо повідомлення про дослідження на тваринах (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments – ARRIVE) і Належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice – GLP), стандартизовано протоколи, детально описано статистичні процедури. Результати є попередніми; підтвердження потребує багатоцентрових повторень, аналізу доза – ефект, включення обох статей і різних вікових груп, використання органодів/людських тканин та оцінювання клінічно значущих кінцевих точок.

The authors of the manuscript explicitly acknowledge that interpretation of the results is limited by species-model-specific factors, housing conditions, and resource constraints. *In vivo* experiments in male rats under standardized conditions with a single dose, predominantly surrogate endpoints, and a short observation period do not allow definitive conclusions regarding long-term safety and clinical relevance. Group sizes of seven animals and partial randomization (allocation of animals to groups without blinding of the echocardiography operator) reduce precision and increase the risk of systematic bias; inter-laboratory replication was not performed, thus external validity and translatability to humans are limited. To mitigate these influences, the ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) guidelines and Good Laboratory Practice (GLP) were followed, protocols were standardized, and statistical procedures were described in detail. The results are preliminary; confirmation requires multicenter replication, dose – response analysis, inclusion of both sexes and different age groups, use of organoids/human tissues, and assessment of clinically meaningful endpoints.

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальші дослідження доцільно спрямувати на поглиблене вивчення механізмів синергічної анальгетичної дії нестероїдних протизапальних препаратів у поєднанні з безклітинними кріоконсервованими біологічними засобами з акцентом на нейроімунні та ноципластичні компоненти болю. Перспективним є аналіз дозо- та часозалежних ефектів, оцінка впливу комбінованої терапії на маркери центральної сенситизації, оксидативного стресу та нейрогліальної активації.

Further studies should be directed toward an in-depth investigation of the mechanisms of synergistic analgesic action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in combination with cell-free cryopreserved biological agents, with an emphasis on neuroimmune and nociplastic components of pain. Promising areas include analysis of dose- and time-dependent effects, as well as assessment of the impact of combination therapy on markers of central sensitization, oxidative stress, and neuroglial activation.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (International Committee of Medical Journal Editors), яка доступна за посиланням: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних при-

All authors submitted to the editorial office a completed ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) Uniform Disclosure Form for Conflict of Interest, available at: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. The authors of the manuscript explicitly declare the absence of actual or potential conflicts of interest related to the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial

строїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

support may be associated with the subject of the submitted materials or that sponsored the conducted studies.

Дотримання етичних норм

Ethics statement

Автори рукопису свідомо засвідчують, що експериментальні дослідження проведено згідно з вимогами належної лабораторної практики «GLP» (Good Laboratory Practice), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та ін.). Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

The authors of the manuscript explicitly certify that the experimental studies were conducted in accordance with the requirements of Good Laboratory Practice (GLP), the Council of Europe Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes of March 18, 1986, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 944 of December 14, 2009 «On Approval of the Procedure for Preclinical Study of Medicinal Products and Examination of Materials of Preclinical Studies of Medicinal Products», the Law of Ukraine No. 3447-IV of February 21, 2006 «On the Protection of Animals from Cruelty», and other applicable regulations. The study was approved by the Commission on Ethics and Bioethics of the Medical Faculty of V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

Використання штучного інтелекту

Use of generative artificial intelligence

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

The authors of the manuscript explicitly certify that no generative artificial intelligence tools or services were used during the conduct of the study or preparation of this manuscript for any tasks listed in the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025). All stages of the work – from conceptualization to final editing – were performed exclusively by the authors without the involvement of generative artificial intelligence.

Первинні дані та матеріали

Data availability statement

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних експериментальних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані включають узагальнені показники, лабораторні результати, експериментальні протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням етичних норм та правових обмежень.

The authors of the manuscript explicitly certify that the work is based on the results of their own experimental studies, which were systematized and analyzed by the authors. Primary data include summarized indicators, laboratory results, experimental protocols, and obtained quantitative characteristics. All materials are stored in the research group archive and may be provided upon reasonable request to the corresponding author, subject to ethical standards and legal restrictions.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Клініко-патогенетичні особливості, удосконалення діагностики, прогнозування ускладнень та індивідуалізація лікувальних стратегій при травматичних ушкодженнях», номер державної реєстрації 0125U002755, термін виконання: 2025–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри, доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент М.С. Матвієнко.

Funded by allocations from the State Budget of Ukraine. The article is a fragment of a planned research project of the Department of General Surgery, Anesthesiology, and Palliative Medicine of V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, titled «Clinical and pathogenetic features, improvement of diagnostics, complication prediction, and individualization of treatment strategies in traumatic injuries», state registration number 0125U002755, implementation period: 2025–2028, principal investigator – the Head of the Department, Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor M. S. Matvieienko.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Студент Володимир Омелянович – аспірант кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; викладач Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти», вул. Івана Миколайчука, буд. 9, м. Львів, Україна, 79059; медичний директор Товариства з обмеженою відповідальністю «Медичний центр 3D Діагностики», вул. Чернігівська, буд. 18, м. Львів, Україна, 79059;

e-mail: student.volodymyr@gmail.com
моб.: +38 (098) 080-00-68

Внесок автора: розробка дизайну та організація експерименту, моделювання артриту, введення препаратів, статистична обробка даних, аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тексту статті, формування висновків.

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: загальне керівництво дослідженням, концептуалізація дослідження, методології, контроль якості експерименту і біохімічних визначень, участь у аналізі та інтерпретації результатів, наукове редагування рукопису, формування висновків.

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

e-mail: t.lyadova@karazin.ua
моб.: +38 (050) 692-56-41

Внесок автора: наукове консультування, критичний аналіз рукопису, внесення правок, затвердження фінальної версії статті.

Матвієнко Марія Сергіївна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
моб.: +38 (057) 705-12-36

Внесок автора: контроль дотримання протоколів та етичних вимог, перевірка достовірності отриманих даних, літературний пошук та аналітичне опрацювання джерел, фінальне редагування рукопису.

Student Volodymyr Omelianovych – Postgraduate Student of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; Lecturer of the Municipal Institution of the Lviv Regional Council «Lviv Medical Applied College of Postgraduate Education», 9 Ivana Mykolaychuka Str., Lviv, Ukraine, 79059; Medical Director of the Limited Liability Company «Medical 3D Diagnostics Centre», 18 Chernihivska Str., Lviv, Ukraine, 79059;

e-mail: student.volodymyr@gmail.com
tel.: +38 (098) 080-00-68

Author's contribution: study design and organization of the experiment; arthritis modeling; administration of drugs; statistical data analysis; analysis and interpretation of the results; preparation of the manuscript; formulation of conclusions.

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: Overall supervision of the study, study conceptualization and methodology; quality control of the experiment and biochemical assays; participation in the analysis and interpretation of results; scientific editing of the manuscript; formulation of conclusions.

Liadova Tetyana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: t.lyadova@karazin.ua
tel.: +38 (050) 692-56-41

Author's contribution: scientific consulting; critical review of the manuscript; revision and editing; approval of the final version of the article.

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
tel.: +38 (057) 705-12-36

Author's contribution: oversight of compliance with study protocols and ethical requirements; verification of data integrity; literature search and analytical review of sources; final editing of the manuscript.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
28.10.2025

Отримано після рецензування
Received after review
10.12.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
22.12.2025

Опубліковано
Published
29.12.2025