

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА



ГЛАДКИХ ФЕДІР ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 615.361+632.938+616.72+615.252.349.7+616.832

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ЗАСТОСУВАННЯ БЕЗКЛІТИННИХ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ
БІОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРАПІЇ
АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

I – Охорона здоров'я та соціальне забезпечення
I2 – Медицина (14.03.08 – Імунологія та алергологія)

РЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
ДОКТОРА МЕДИЧНИХ НАУК

Харків – 2025

Дисертацією є кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.
Робота виконана у Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

Науковий консультант: доктор медичних наук (14.03.08), професор
ЛЯДОВА Тетяна Іванівна,
Харківський національний
університет імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України,
професор кафедри інфекційних хвороб
та клінічної імунології, декан медичного факультету.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук (14.03.08), професор
КУРЧЕНКО Андрій Ігорович,
Національний медичний
університет імені О. О. Богомольця
Міністерства охорони здоров'я України,
завідувач кафедри клінічної та лабораторної
імунології, алергології та медичної генетики;

доктор медичних наук (14.03.08),
старший науковий співробітник
ВОЛЯНСЬКИЙ Андрій Юрійович,
Державна установа «Інститут мікробіології
та імунології імені І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України»,
завідувач лабораторії імунореабілітології;

доктор медичних наук (14.01.11), професор
БАБАДЖАН Володимир Данилович,
Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України,
професор кафедри внутрішньої медицини №2,
клінічної імунології та алергології.

Захист відбудеться 8 січня 2026 року о 12-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 6, ауд. 580.

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, а також на сайті: <https://medicine.karazin.ua/>

Реферат розісланий 5 грудня 2025 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33



Сергій БИЧКОВ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Аутоімунні захворювання (АІЗ) являють собою гетерогенний за клінічними проявами клас імунопатологічних станів, які характеризуються розладами імунітету, викликають втрату аутоімунної толерантності організму та, як наслідок, аномальну реактивність В- і Т-клітин, що призводить до пошкодження власних тканин (Pisetsky D.S., 2023). На АІЗ хворіє близько 10 % населення. Деякі дослідження показують, що поширеність АІЗ неухильно зростала протягом останніх кількох десятиліть (Xu Q. et al., 2022). Клінічно АІЗ проявляються у вигляді понад 80 захворювань, найпоширенішими з яких є ревматоїдний артрит (РА), системний червоний вовчак, розсіяний склероз (РС) та ін. (Pisetsky D.S., 2023; Fugger L. et al., 2020).

Сучасним стандартом лікування більшості АІЗ є імуносупресивні препарати, такі як кортикостероїди, проте тривале застосування цих засобів здатне викликати багато побічних ефектів, тому надзвичайно важливо знайти безпечні та ефективні шляхи відновлення імунної толерантності організму, порушення якої лежить в основі аутоімунних реакцій (Wu F. et al., 2022). Крім того, з точки зору як прямих, так і непрямих витрат, вартість лікування хворих на АІЗ є відчутною для пацієнтів (Doria A. et al., 2014; Hammond E.R. et al., 2021).

Значущий прогрес у розвитку біотехнологій, фармакології та медицини відкриває нові можливості для впливу на функціонування окремих ланок імунної системи. Так, біопрепарати, зазвичай антитіла, спрямовані на конкретний компонент імунної системи, починають активно використовуватися для лікування певних груп пацієнтів з АІЗ. Це перспективний крок до більш безпечної терапії, однак ефективність біологічних препаратів ще вивчається. В той же час, модуляцію активності імунної системи можна досягти шляхом введення ендогенних імуномодуляторів – олігопептидів, що активують імунну систему за рахунок посилення проліферації та стимуляції функції імунних клітин (Strzelec M. et al., 2023).

В останні десятиліття значна увага приділяється дослідженню ефективності застосування мезенхімальних стовбурових (стромальних) клітин (МСК) та їх похідних у лікуванні хворих на АІЗ (Nitkin C.R. et al., 2020). Як відомо, МСК є мультипотентними дорослими стовбуровими клітинами, здатними до самовідновлення та диференціації в мезенхімальні лінії, такі як м'язи, кістки, жир і хрящі, а також у клітини немезенхімальних ліній, такі як нейрони та кератиноцити (Kourembanas S., 2015). Проте диференціація МСК та здатність сприяти прямому відновленню тканин не є першочерговим механізмом їх терапевтичної ефективності, оскільки МСК не зберігаються в органах довше кількох годин або днів та поступаються паракринним та імуномодуючим шляхам їх ефекту *in vivo* (Damianos A. et al., 2023). На сьогодні у науковому співтоваристві формується консенсус щодо зміщення терапевтичного потенціалу МСК на їх паракринний механізм дії (Ferreira J.R., et al., 2018).

Нещодавно значно зріс інтерес дослідників до екзосом – мембранозв'язаних везикул, що виробляються майже всіма типами клітин, вивільняються в культуральне середовище та відіграють роль месенджерів міжклітинної комунікації (Joo H.S. et al., 2020; Pan W. et al., 2023).

Технічна складність та високі витрати, пов'язані з виробленням згідно з рекомендаціями належної виробничої практики та процедурами регуляторного схвалення терапії МСК, створюють додаткові перешкоди для клінічного застосування (Marolt Presen D, et al., 2019). Останні роки відбувся зсув у розумінні ролі МСК: від клітин, що утворюють нову тканину, до «фабрик лікарських клітин», які секретують біоактивні молекули з трофічною та імуномодулюючою дією. Це зумовило посилений інтерес до вивчення їх секретому (Caplan A.I., 2017).

Дослідження показали, що безклітинний секретом МСК, який складається з широкого спектра факторів росту, цитокінів, хемокинів та позаклітинних везикул, демонструє плюрипотентний ефект (Cunningham C.J. et al., 2018). Секретоми, отримані з МСК, передусім включають екзосоми, які є гетерогенною популяцією нанорозмірних везикул, що забезпечують терапевтичний ефект від МСК. Екзосоми несуть нуклеїнові кислоти, які у позаклітинному просторі зливаються з клітинними мембранами клітин-господарів, здійснюючи транскрипційні та посттрансляційні модифікації (Nitkin C.R. et al., 2020; Villatoro A.J. et al., 2018).

Експерименти демонструють, що безклітинне кондиціоноване середовище або екзосоми, отримані з МСК, мають таку ж терапевтичну ефективність, як і застосування МСК (Nitkin C.R. et al., 2020). Застосування секретому або екзосом зводить до мінімуму проблеми з безпекою введення живих МСК (Phan J. et al., 2018) та надає переваги, пов'язані з виробленням, зберіганням і можливістю надання готових фармацевтичних препаратів (Nitkin C.R., et al., 2020; Vizoso F.J., et al., 2017; Park S.J. et al., 2016). Дослідження терапевтичних засобів, створених на основі екзосом, демонструють їх конкретні переваги над клітинними препаратами. По-перше, везикули мають менший ризик утворення пухлин, аутоімунних реакцій і токсичних ефектів порівняно з клітинною терапією. По-друге, виробництво, стерилізація та зберігання менш складні, ніж для клітинних продуктів. По-третє, везикули є біологічно інертними, і на їхні біологічні властивості не впливатиме середовище *in vivo* (Lesage F. et al., 2022).

Не менш перспективним напрямком у лікуванні АІЗ виступає використання ендогенних імуномодуляторів, які представлені в основному пептидами, виділеними зі спеціалізованих органів, епітеліальних тканин та крові тварин, зокрема свиней та великої рогатої худоби. Найбільшого поширення набули імуномодулятори на основі тимуса, селезінки, плаценти, лімфатичних вузлів та ін. (Fedulova L.V. et al., 2019).

Кріоекстракт плаценти (КЕП) являє собою комплекс низькомолекулярних пептидів, екстрагованих з плаценти, які включають різноманітні біологічно активні речовини, такі як імуноглобуліни (Ig), біоактивні пептиди та гормони, а також амінокислоти та мінерали (Грищенко В.І. та співавт., 2011; Гольцев А.М. та співавт., 2013; Wu T. et al., 2023).

Серед тканин ксеногенного походження у якості потенційного джерела імуномодулюючих похідних особливу увагу дослідників привертає селезінка, що зумовлено зосередженістю у ній 25% Т-клітин та 65% В-клітин від загального пулу лімфоцитів в організмі (Бизов В.В., 2000; Lewis S.M. et al., 2019). Використання низьких температур у процесі переробки біологічної сировини сприяє повнішому руйнуванню клітин та їх мембран і зрештою виходу у розчин біологічно активних речовин (Розанова С.Л. та співавт., 2015).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана в рамках відомчої науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування» (номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, к. мед. н., доцент Волобуєва О.В.).

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (2 жовтня 2023 р., протокол № 17).

Мета роботи: експериментальне обґрунтування підходів до підвищення ефективності та безпечності медикаментозної терапії аутоімунних захворювань шляхом вивчення комплексу механізмів дії безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів.

Задля досягнення поставленої мети потребують вирішення наступні **завдання**:

1. Охарактеризувати протизапальну та знеболюючу активність безклітинних біологічних засобів на моделі ад'ювантного артриту у щурів та дослідити зміни рівнів ейкозаноїдів і цитокінового профілю при їх застосуванні.
2. Визначити динаміку неврологічного дефіциту на тлі введення безклітинних біологічних засобів у щурів з алергічним енцефаломієлітом.
3. Оцінити нейропротекторну дію безклітинних біологічних засобів при експериментальному алергічному енцефаломієліті за змінами в метаболізмі головного мозку та енергетичних процесах.
4. Встановити зміни рівнів тиреоїдних гормонів та антитіл до тиреоглобуліну при введенні безклітинних біологічних засобів на моделі аутоімунного тиреоїдиту, а також вплив на імуноглобуліновий профіль.
5. Дослідити кардіопротекторні ефекти безклітинних біологічних засобів на зміну морфоструктури міокарда та антиоксидантно-прооксидантний гомеостаз у серцевих тканинах при аутоімунному міокардиті.
6. З'ясувати дію безклітинних біологічних засобів на функціональний стан нирок та рівні простагландину E2, тромбоксану B2 і лейкотрієну B4 при експериментальному аутоімунному нефриті.
7. Вивчити вплив безклітинних біологічних засобів на порушення пігментного обміну, цитолітичні процеси у печінці та їх ефекти на білковосинтезуючу функцію печінки при експериментальному аутоімунному гепатиті.
8. Оцінити антиоксидантно-прооксидантний гомеостаз у тканинах печінки, стан енергетичного обміну та зміни в клітинному циклі гепатоцитів при аутоімунному гепатиті після введення безклітинних біологічних засобів.

Об'єкт дослідження – розробка нових шляхів оптимізації терапії аутоімунних захворювань.

Предмет дослідження – біологічні властивості кріоконсервованих безклітинних біологічних засобів (кріоекстракту плаценти (КЕП), кріоекстракту селезінки (КЕС) та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК)).

Методи дослідження. Задля вирішення завдань роботи розроблено комплексну програму дослідження, реалізація якої досягалась низкою методів:

1. **патофізіологічні методи** – для моделювання експериментальних АІЗ;
2. **гематологічні методи** – для оцінки змін з боку периферичної крові;
3. **біохімічні методи** – для дослідження тканинного метаболізму і функціонального стану органів-мішеней;
4. **імунологічні методи** – для аналізу змін імунного статусу організму;
5. **ультразвукові методи** – для ехокардіографічної оцінки морфометрії та скоротливої функції серця;
6. **онкометричні методи** – для кількісної оцінки набрякового компонента запальної реакції при експериментальному артриті;
7. **алгометричні методи** – для дослідження аналгетичної активності за умов термічного (тест теплової імерсії хвоста), механічного (тензоалгозіметрія) та електроімпульсного больового подразнення;
8. **нейрофункціональні тести** – для оцінки м'язового тону, моторної та емоційної активності тварин на моделі енцефаломієліту;
9. **цитофлуориметричні методи** – для кількісного аналізу ДНК-вмісту клітин;
10. **статистичні методи** – для опрацювання отриманих даних та оцінки їх значущості (W-критерій Шапіро-Вілка, критерій Левена, t-критерій Ст'юдента, U-критерій Манна-Уїтні, T-критерій Вілкоксона).

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що в дисертації вперше в Україні вирішено наукову проблему патогенетичного обґрунтування та комплексного дослідження ефективності використання безклітинних біологічних засобів для терапії аутоімунних захворювань. Наукові положення, дослідження та результати, представлені у дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю 222 «Медицина» на тему «Застосування кріоекстракту плаценти для корекції ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних засобів (експериментальне дослідження)», захищеній 4 листопада 2021 р. у разовій спеціалізованій вченій раді ДФ 64.242.005 Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, не виносяться на захист у представленій докторській дисертації.

Наукову новизну дисертації визначають, зокрема, такі положення:

вперше:

- комплексно розкрито ефекти від застосування безклітинних біологічних засобів (КЕП, КЕС та КС-МСК) при різних аутоімунних захворюваннях, що дає змогу обґрунтувати доцільність їх застосування при лікуванні патологій із аутоімунною основою;
- визначено механізми їх дії в контексті специфічних аутоімунних патологій (ревматоїдний артрит, алергічний енцефаломієліт, аутоімунний тиреоїдит, міокардит, нефрит, гепатит), що дозволяє оцінити ефективність терапії у межах кожної окремої нозології;
- запропоновано новий підхід до лікування аутоімунних захворювань із використанням безклітинних біологічних засобів;

удосконалено:

- розуміння механізмів дії безклітинних біологічних засобів при аутоімунних захворюваннях, що дозволяє на новому рівні оцінювати їх терапевтичний потенціал;

- оцінку впливу безклітинних біологічних засобів на тиреотропну активність при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози, що дозволяє оцінювати ефективність терапії за допомогою нових імунологічних критеріїв;
- підходи до визначення кардіопротекторної та нефропротекторної активності безклітинних біологічних засобів, що дозволяє вдосконалити методи оцінки їх ефективності в контексті лікування аутоімунних патологій;

набули подальшого розвитку:

- теоретичні положення про патогенез і механізми аутоімунних захворювань на молекулярному та клітинному рівнях, що дозволяє краще розуміти основні принципи їх лікування та впливу на різні органи та тканини;
- підходи до оцінки метаболічних змін у тканинах при застосуванні безклітинних біологічних засобів, зокрема в печінці, серці, нирках, головному мозку;
- сучасні уявлення щодо комплексного підходу до використання безклітинних біологічних засобів для корекції порушень, що супроводжують аутоімунні захворювання, з урахуванням мультифункціональних ефектів таких препаратів.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що викладені в дисертаційному дослідженні положення мають теоретико-прикладну спрямованість і можуть бути використані в:

- **освітньому процесі** – як основа для розширення відомостей про імуномодельючі, протизапальні, нейропротективні, тиреотропні, кардіопротективні, нефропротективні та гепатозахисні властивості КЕП, КЕС та КС-МСК;
- **практичній діяльності закладів охорони здоров'я** – для розширення показань до медичного застосування препаратів з КЕП, КЕС та КС-МСК;
- **науково-дослідній діяльності** – для проведення подальших поглиблених наукових досліджень імуномодельючих та органопротективних властивостей КЕП, КЕС та КС-МСК.

Результати роботи впроваджено в освітню, наукову та практичну діяльність закладів вищої освіти, наукових установ, приватних, державних та комунальних некомерційних підприємств (ДНП та КНП), підпорядкованих Міністерству охорони здоров'я України (МОЗ України), НАМН України та МОН України:

1. Національний університет охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика МОЗ України (*Акт впровадження від 02.01.2025 р., протокол № 1*);
2. Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України (*Акт впровадження від 30.12.2024 р., протокол № 6*);
3. Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (*Акт впровадження від 01.01.2025 р., протокол № 1*);
4. Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України (*Акт впровадження від 03.01.2025 р., протокол № 63*);
5. Полтавський державний медичний університет МОЗ України (*Акт впровадження від 03.01.2025 р., протокол № 10*);

6. Дніпровський державний медичний університет МОЗ України (*Акт впровадження від 17.01.2025 р., протокол № 10*);
7. Національний фармацевтичний університет МОЗ України (*Акт впровадження від 19.12.2024 р., протокол № 9*);
8. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна МОН України (*Акт впровадження від 08.01.2025 р., протокол № 1*);
9. Одеський національний університет імені І.І. Мечникова МОН України (*Акт впровадження від 03.01.2025 р., протокол № 5*);
10. Ужгородський національний університет МОН України (*Акт впровадження від 20.01.2025 р., протокол № 6*);
11. Державне некомерційне підприємство «Інститут серця МОЗ України» (*Акт впровадження від 27.01.2025 р., протокол № 1*);
12. Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України (*Акт впровадження від 05.02.2025 р., протокол № 2*);
13. Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (*Акт впровадження від 30.01.2025 р., протокол № 1/1*);
14. Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (*Акт впровадження від 13.01.2025 р., протокол № 1*);
15. КНП «Харківська міська поліклініка № 10 Харківської міської ради» (*Акт впровадження від 30.01.2025 р., протокол № 1*);
16. Сумський державний університет МОН України (*Акт впровадження від 07.01.2025 р., протокол № 7*);
17. Буковинський державний медичний університет МОЗ України (*Акт впровадження від 28.01.2025 р., протокол № 10; Акт впровадження від 22.04.2025 р., протокол № 8*);
18. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (*Акт впровадження від 20.01.2025 р., протокол № 10*).

Особистий внесок дисертанта. Дисертація є самостійним закінченим науковим дослідженням автора. Дисертантом визначено основний напрямок, мету та завдання дослідження; складено план роботи та розроблені її основні теоретичні і практичні положення. Автором проведено аналіз вітчизняних та закордонних публікацій за напрямком дослідження. Здобувачем самостійно проведено статистичне опрацювання первинних даних за допомогою стандартних статистичних методів і викладено в матеріалах дисертації у вигляді таблиць та графіків. Самостійно написані розділи дисертації. Дисертант спільно з науковим консультантом сформулював основні положення та висновки роботи. Підготовлено публікації за матеріалами дисертаційної роботи у періодичних фахових наукових виданнях. У роботах, опублікованих у співавторстві з науковим консультантом д. мед. н., проф. Лядовою Т.І., а також з іншими науковцями з:

- Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (д. біол. н., ст. н. с. Гальченко С.Є., к. мед. н., старш. досл. Чиж М.О., к. біол. н., ст. н. с. Белочкіна І.В., к. біол. н., ст. н. с. Слета І.В., PhD Глоба В.Ю.);
- Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України (PhD, доц. Матвеєнко М.С.);

- Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (д. мед. н., проф. Красносельський М.В., к. біол. н., ст. досл. Рубльова Т.В.);
- Національного університету охорони здоров'я ім. П. Л. Шупика МОЗ України (д. фарм. н., доц. Соловйов С.О.);
- Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (д. мед. н., проф. Коморовський Р.Р.);
- Національної служби охорони здоров'я України (PhD Кошурба І.В.);
- закладів практичної охорони здоров'я (к. мед. н. Бизов В.В., к. біол. н. Беспалова І.Г., к. мед. н., Рогоза Л.А., Карафуліді О.В.), особистий внесок здобувача є визначальним.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертаційного дослідження, теоретичні та практичні висновки та рекомендації були оприлюднені та доповідались на 20 вітчизняних та закордонних науково-практичних заходах (у тому числі 3 – у формі усної доповіді та 17 – у формі опублікування тез у збірнику матеріалів або статті):

1. 93 науково-практична конференція із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (28–30 березня 2024 р., **м. Івано-Франківськ, Україна**);
2. XXVIII конгрес «Майбутнє за наукою» (8–10 квітня 2024 р., **м. Тернопіль, Україна**);
3. VII Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині» (21–22 березня 2024 р., **м. Харків, Україна**);
4. IV Міжнародна науково-практична конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (22 березня 2024 р., **м. Харків, Україна**);
5. XXI Міжнародна наукова конференція «Актуальні питання сучасної медицини» (18–19 квітня 2024 р., **м. Харків, Україна**);
6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» (9–12 квітня 2024 р., **м. Одеса, Україна**);
7. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024» (17 травня 2024 р., **м. Вінниця, Україна**);
8. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвячена Дню науки «Перспективи та інновації у науці молодих вчених в умовах військового часу» (23 травня 2024 р., **м. Харків, Україна**);
9. Міжнародна науково-практична конференція «Експериментальна та клінічна фармакологія» (23–24 жовтня 2024 р., **м. Харків, Україна**);
10. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України» (24–25 жовтня 2024 р., **м. Київ, Україна**);
11. X науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (17–18 жовтня 2024 р., **м. Тернопіль, Україна**);
12. Наукові читання «Актуальні питання сучасної біохімії крізь призму часу» (31 жовтня 2024 р., **м. Чернівці, Україна**);

13. VII науково-практична конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (14 листопада 2024 р., **м. Харків**, Україна);
14. III Міжнародна науково-практична конференції «Молодіжна наука заради миру та розвитку» (12–14 грудня 2024 р., **м. Чернівці**, Україна);
15. I науково-практична конференція «Фармінновації: від освітнього процесу до наукових досягнень» (3–4 грудня 2024 р., **м. Вінниця**, Україна);
16. The 5th International scientific-theoretical conference "Modern vision of implementing innovations in scientific studies" (February 14, 2025; **Marseille, France**);
17. 4th International scientific-practical conference "Science in motion: classic and modern tools and methods in scientific investigations" (February 21, 2025; **Vinnytsia-Vienna, Austria**);
18. VIII International scientific and practical conference "Theoretical and empirical scientific research: concept and trends" (March 7, 2025; **Oxford, United Kingdom**);
19. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (15 травня 2025 р., **м. Харків**, Україна);
20. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Харків. Інновації у медицині: сучасні виклики та розвиток науки молодими вченими в умовах військового часу» (15–16 травня 2025 р., **м. Харків**, Україна).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 67 наукових робіт, з яких 56 висвітлюють основні наукові результати та 11 публікацій, які додатково відображають наукові результати дисертації. З 56 основних наукових робіт налічується 37 статей, серед яких 19 – у рецензованих фахових періодичних виданнях, що включені до міжнародної наукометричної бази Scopus. Крім того, опубліковано 27 статей в рецензованих фахових виданнях України за цією ж спеціальністю категорії Б та 1 статтю у фаховому виданні за спеціальністю Е1 – Біологія та біохімія, а також 19 тез (з них 3 – у збірниках закордонних конференцій та 16 – у збірниках матеріалів вітчизняних науково-практичних заходів).

Одноосібно опубліковано 39 наукових праць, з яких 20 статей (6 з яких опубліковані у виданнях, включених до наукометричної бази Scopus) та 19 тез доповідей.

Додатково наукові результати дисертації відображено у 11 наукових працях, серед яких 7 монографій, 2 статті у рецензованих фахових періодичних Scopus-індексованих виданнях України та 2 тези доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Структура дисертації зумовлена її метою, задачами, об'єктом і предметом, а також логікою розкриття теми дослідження та викладенням його результатів. Робота складається із основної частини (вступу, восьми розділів, узагальнення, висновків та практичних рекомендацій), списку використаних джерел та 4 додатків. Загальний обсяг дисертації становить 509 сторінок, з яких 330 сторінок основного тексту. Роботу ілюструють 38 рисунків та 56 таблиць. Список використаних джерел займає 83 сторінки та складається з 698 найменувань, з яких 562 (80 %) – закордонні та 136 (20 %) – вітчизняні публікації.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Дослідження проведено на 252 рандомбредних статевозрілих нелінійних лабораторних щурах масою 200–220 г, яких утримували в умовах віварію Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України.

Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України (протокол від 11 грудня 2024 р. № 4/3).

У якості безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (БКБЗ) у роботі використано КЕП, КЕС та КС-МСК, зберігання яких відбувалось у низькотемпературному середовищі.

КЕП, КЕС та КС-МСК використано у дозах, які за даними літератури проявляли терапевтичний ефект при експериментальному або клінічному застосуванні. Відомостей про досліджувані БКБЗ наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Дозовий режим та стандартизація використаних безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів

БКБЗ	Доза для щурів	Стандартизація		
		предмет стандартизації	вміст на 1,0 мл БКБЗ	вміст на 1,0 кг маси тіла
КЕП	2,5 мл/кг (<i>Шенітько В.І., 2004</i>)	загальний білок	1,5 мг/мл	3,75 мг/кг
КЕС	5,0 мл/кг (<i>Олефіренко О.О., 2008; Беспалова І.Г., 2016</i>)		0,1 мг/мл	0,50 мг/кг
КС-МСК	0,6 мл/кг (<i>Golubinskaya P.A. et al., 2020; Глоба В.Ю., 2021</i>)	галектин-1	$6,0 \times 10^{-9}$ мг/мл	$3,60 \times 10^{-9}$ мг/кг

Дослідження КЕП, КЕС та КС-МСК проведено на шести моделях АІЗ у лабораторних щурів (*Стефанов О.В., 2001; Vogel H.G., 2008*):

- (1) модель РА – **ад'ювантний артрит** Пірсона (АА);
- (2) модель РС – експериментальний **алергічний енцефаломієліт** (АЕМ);
- (3) експериментальний **аутоімунний тиреоїдит** (АІТ);
- (4) експериментальний **аутоімунний міокардит** (АІМ);
- (5) модель мембранозної нефропатії – **аутоімунний нефрит** Хеймана (АІН);
- (6) експериментальна **аутоімунний гепатит** (АІГ).

При моделюванні всіх зазначених аутоімунних процесів використовували повний ад'ювант Фрейнда (ПАФ), який вміщує вакцину БЦЖ (*від BCG – Bacillus Calmette-Guerin*) або полісахариди, отримані з мікобактерій туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*), складні жирні кислоти, олії та емульгатор у співвідношенні: 10 мл ПАФ = 5 мл безводного ланоліну + 15 мл вазелінової олії + 50 мг вбитої нагріванням вакцини БЦЖ (*Freund J., 1946; Stills H.F., 2005*).

Дослідження ефективності БКБЗ при АА (Стефанов О.В., 2001; Pearson С.М., 1956) проведені на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 6 груп за індивідуальною больовою чутливістю, яку визначали в тесті відсмикування хвоста за дії термічного подразника (Гацура В.В., 1974):

- I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), 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;
- II – щури зі змодельованим АА (n=7) 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;
- III – щури зі змодельованим АА (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили референс-препарат диклофенак натрію (ДН) у дозі 8,0 мг/кг (Стефанов О.В., 2001);
- IV – щури зі змодельованим АА (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг;
- V – щури зі змодельованим АА (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг;
- VI – щури зі змодельованим АА (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг.

Протизапальну активність оцінювали за змінами об'єму набряклої кінцівки, а знеболюючу – за допомогою електричного та механічного подразнення (тензоалгозіметрія за Рендаллом-Селітто). Аналгетичну активність оцінювали за величиною порогу больової чутливості (ПБЧ) або тривалістю латентного періоду больової реакції (ЛПБР).

На 28-й день тварин виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним СНСLз («краш-наркоз»), після чого відбирали зразки змішаної (венозної та артеріальної) крові. Оцінювали вплив БКБЗ на гематологічні, біохімічні та імунологічні параметри, зокрема вміст еритроцитів і лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень С-реактивного білка (С-РБ), активність лужної фосфатази (ЛФ), серомукоїду, а також концентрацію ейкозаноїдів і цитокінів.

Дослідження ефективності БКБЗ при АЕМ (Стефанов О.В., 2001; Степанова Т.Ю., 2013; Нефьодов О.О., 2017) проведені на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 6 груп:

- I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), яким на 12, 14, 16, 18 та 20 дні експерименту в/м вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура;
- II – щури зі змодельованим АЕМ (n=7) без лікування (контрольна група), яким на 12, 14, 16, 18 та 20 дні експерименту в/м вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг;
- III – щури зі змодельованим АЕМ (n=7), яким на 12, 14, 16, 18 та 20 дні експерименту в/в вводили референс-препарат метилпреднізолон (МП) у дозі 3,4 мг/кг (Нефьодов О.О., 2015);
- IV – щури зі змодельованим АЕМ (n=7), яким на 12, 14, 16, 18 та 20 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг;
- V – щури зі змодельованим АЕМ (n=7), яким на 12, 14, 16, 18 та 20 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг;
- VI – щури зі змодельованим АЕМ (n=7), яким на 12, 14, 16, 18 та 20 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг.

Проведено оцінку неврологічного дефіциту (м'язова сила, рухова, дослідницька та емоційна активність) у динаміці АЕМ. Поведінкові реакції тварин досліджували у тесті «відкрите поле».

На 22 день тварин виводили з експерименту, відбирали зразки змішаної крові та екстирпували головний мозок для подальших досліджень.

Дослідження ефективності БКБЗ при АІТ (Стефанов О.В., 2001; Гладких Д.П., 2010; Курилко Ю.С., 2024) проведені на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 6 груп:

- I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), 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;
- II – щури зі змодельованим АІТ (n=7) 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;
- III – щури зі змодельованим АІТ (n=7), яким щоденно з 17 по 26 дні експерименту в/шл вводили референс-препарат L-тироксин (Стефанов О.В., 2001) у дозі 0,01 мг/кг (усього 14 введеннь);
- IV – щури зі змодельованим АІТ (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг;
- V – щури зі змодельованим АІТ (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг;
- VI – щури зі змодельованим АІТ (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг.

На 14 день експерименту відбирали зразки венозної крові, а на 28 добу тварин виводили з експерименту та відбирали зразки змішаної крові.

Дослідження ефективності БКБЗ при АІМ (Стефанов О.В., 2001; Павленко Г.П., 1993; Fontes J.A. et al., 2017) проведені на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 6 груп:

- I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), 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;
- II – щури зі змодельованим АІМ (n=7) 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;
- III – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/в вводили референс-препарат кордарон у дозі 10 мг/кг (Джигалюк О.В., 2016);
- IV – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг;
- V – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг;
- VI – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг.

Сонографічне дослідження серця проводили за допомогою ультразвукового ехотомоскопа «Сономед 500» («Полі-Спектр», Україна) у В- та М-режимах з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5 МГц.

На 28 день тварин виводили з експерименту та екстирпували серце для подальших досліджень.

Дослідження ефективності БКБЗ при АІН (Стефанов О.В., 2001; Штриголь С.Ю. та співавт., 2009; Шебеко С.К., 2017) проведені на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 6 груп:

- I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), яким на 60, 62, 64, 66 та 68 дні експерименту в/м вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура;
- II – щури зі змодельованим АІН (n=7) без лікування (контрольна група), яким на 60, 62, 64, 66 та 68 дні експерименту в/м вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг;
- III – щури зі змодельованим АІН (n=7), яким на 60, 62, 64, 66 та 68 дні експерименту в/шл вводили референс-препарат канефрон у дозі 27 мг/кг (Монатко К.В., 2014);
- IV – щури зі змодельованим АІН (n=7), яким на 60, 62, 64, 66 та 68 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг;
- V – щури зі змодельованим АІН (n=7), яким на 60, 62, 64, 66 та 68 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг;
- VI – щури зі змодельованим АІН (n=7), яким на 60, 62, 64, 66 та 68 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг.

На 70 день експерименту проводили оцінку функціонального стану нирок за умов спонтанного діурезу – щурів утримували 24 год. у спеціальних обмінних клітках для збору сечі (добовий діурез, мл/1440 хв), після чого тварин виводили з експерименту, відбирали зразки змішаної крові (Besseling P.J. et al, 2021) та екстирпували нирки для подальших досліджень.

Дослідження ефективності БКБЗ при АІГ (Стефанов О.В., 2001; Kohda H. et al., 1990) проведені на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 6 груп:

- I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), яким на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту в/м вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура;
- II – щури зі змодельованим АІГ (n=7) без лікування (контрольна група), яким на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту в/м вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг;
- III – щури зі змодельованим АІГ (n=7), яким на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту в/шл вводили референс-препарат силібор у дозі 50 мг/кг (Шанайда М.І. та співавт., 2017);
- IV – щури зі змодельованим АІГ (n=7), яким на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг;
- V – щури зі змодельованим АІГ (n=7), яким на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг;
- VI – щури зі змодельованим АІГ (n=7), яким на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг.

На 52 день експерименту тварин виводили з експерименту, відбирали зразки змішаної крові та екстирпували печінку для подальших досліджень.

Узагальнення відомостей про всі використані у роботі референс-препарати та режими їх застосування наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Узагальнена фармацевтична характеристика всіх використаних у роботі референс-препаратів

Модель АІЗ	Референс-препарат (міжнародна непатентована назва)	Фармакологічна група	АТХ-код	Торгова назва (виробник, країна)	Реєстраційне посвідчення МОЗ України	Форма випуску	Шлях введення та дозування
АА	Диклофенак натрію (<i>Diclofenac</i>)	Нестероїдні протизапальні засоби	M01 AB05	Диклофенак-Біолік (ПАТ «Фармстандарт-Біолік», Україна)	Посвідчення UA/10902/01/01 від 12.05.2017 р. <i>необмежене</i>	ампули 3,0 мл	в/м; 8,0 мг/кг (Стефанов О.В., 2001)
АЕМ	Метилпреднізолон (<i>Methylprednisolone</i>)	Глюкокортикостероїди	H02 AB04	Депо-Медрол (Пфайзер Менюфекчуринг, Бельгія)	Посвідчення UA/10030/01/01 від 24.06.2019 р. <i>необмежене</i>	суспензія 1,0 мл 40 мг/мл	в/в; 3,4 мг/кг (Нефьодов О.О. та співавт., 2015)
АІТ	Левотироксин (<i>Levothyroxine sodium</i>)	Тиреоїдні гормони	H03 AA01	L-тироксин 125 Берлін-Хемі (Берлін-Хемі АГ, Німеччина)	Посвідчення UA/8133/01/04 від 06.03.2018 р. <i>необмежене</i>	таблетки 125 мкг	в/шл; 0,01 мг/кг (Курилко Ю.С., 2024)
АІМ	Кордарон (<i>Amiodarone</i>)	Антиаритмічні засоби III класу	C01B	Кордарон® (Санофі Вінтрон Індастрія, Франція)	Посвідчення UA/3683/01/01 від 26.05.2020 р. <i>необмежене</i>	ампули 3,0 мл 50 мг/мл	в/в; 10 мг/кг (Джигалюк О.В. та співавт., 2016)
АІН	Канефрон (<i>Comb drug</i>)	Засоби, що застосовуються в урології	G04 BX	Канефрон® Н (Біонорика СЕ, Німеччина)	Посвідчення UA/4708/01/01 від 20.10.2021 р. <i>необмежене</i>	флакон 100 мл	в/шл; 27 мг/кг (Монатко К.В., 2014)
АІГ	Силібор (<i>Silymarin</i>)	Гепатотропні препарати	A05 BA03	Силібор 35 (ТОВ «Фарм. компанія "Здоров'я"», Україна)	Посвідчення UA/5114/01/01 від 10.12.2020 р. <i>необмежене</i>	таблетки 35 мг	в/шл; 50 мг/кг (Шанайда М.І. та співавт., 2014)

Матеріалом дослідження виступали сироватка крові та гомогенати тканин (головний мозок, щитоподібна залоза, нирки, печінка). Зразки крові відбирали у пробірки. Сироватку відділяли центрифугуванням впродовж 15 хв при 3000 об/хв.

Цитофлуориметричні дослідження (*Darzynkiewicz Z. et al., 2010; Соловійов С.О. та співавт., 2024*) проведені для дослідження ефективності КЕП, КЕС та КС-МСК при АГ. Протокову ДНК-цитометрію виконували на багатофункціональному проточному цитометрі «Partec PAS» (*Partec, Німеччина*).

Рівень еритроцитів, лейкоцитів та ШОЕ визначали за допомогою автоматичного гемалізатора. Вміст продуктів, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП) визначали спектрофотометрично за методом *Asakawa T. et al.* Активність каталази визначали спектрофотометрично за методом *Корольок М.А. та співавт.* Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали спектрофотометрично за методом *Чевари С. та співавт.*

Активність NO-синтаз (загальної, конститутивної (cNOS) та індукцйбельної (iNOS) визначали спектрофотометричним методом за кількістю НАДФН₂, що окислюється. Вміст стабільних метаболітів NO визначали спектрофотометричним методом за реакцією *Griess P. (1879 p.)* у модифікації.

Вміст аденілових нуклеотидів – аденозинмонофосфорної кислоти (АМФ), аденозіндифосфорної кислоти (АДФ), аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) досліджували у депротеїнізованому гомогенаті хроматографічним методом. Аденілатний енергетичний заряд (АЕЗ) за *D. Atkinson & G. Walton (1968 p.)* розраховували за формулою: $АЕЗ = (АТФ + 0,5 \times АДФ) / (АТФ + АДФ + АМФ)$.

Активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) визначали спектрофотометрично за методом *Reitman S. та Frankel S.* Активність гамма-глутамілтрансферази (γ-ГТП) визначали спектрофотометричним методом. Вміст загального білка та його фракцій: визначали спектрофотометричним методом за біуретовою реакцією.

Вміст С-РБ визначали за аглютинацією та помутніння за допомогою латексного тесту. Активність ЛФ визначали спектрофотометричним методом. Вміст серомукоїду визначали спектрофотометрично за методом *Weimer H.E. та Moshin R.J.*

Концентрацію білірубину визначали спектрофотометрично за реакцією з діазофенілсульфоною кислотою. Концентрацію сечовини визначали спектрофотометрично за реакцією амоніаку з 2-оксоглутаратом. Концентрацію креатиніну визначали спектрофотометрично за реакцією Яффе. Вміст лактату та малату визначали спектрофотометрично за методом *Hohorst H-J.* Вміст вірувату визначали спектрофотометрично за методом *Czok R. & Lamprecht W.*

Вміст ейкозаноїдів (простагландину (ПГ) Е2, лейкотрієну (ЛТ) В4 та тромбоксану (Тх) В2) визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів (*Neogen Corporation, США*). Вміст інтерлейкінів (ІЛ) 1β, 2, 4, 6, 10, 17 та фактору некрозу пухлин (ФНП)-α визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів (*Neogen Corporation, США*). Вміст трийодтироніну (Т3) та тироксину (Т4) визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів (*Human GmbH, Німеччина*). Антитіла до тиреоглобуліну (ТГ) визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів (*Roche Diagnostics, Швейцарія*). Ig А, М, G визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів (*Human GmbH, Німеччина*).

Узагальнені відомості про проведені гематологічні, біохімічні та імунологічні дослідження на моделях АІЗ у щурів наведено у табл. 3.

Таблиця 3

Матриця гематологічних, біохімічних та імунологічних досліджень

Експериментальні моделі → Досліджуваний показник ↓	АА	АЕМ	АІТ	АІМ	АІН	АІГ
Еритроцити, лейкоцити, ШОЕ	К					
Вміст ТБК-РП				Т		Т
Активність каталази				Т		Т
Активність СОД						Т
Активність NO-синтаз					Т	
Вміст метаболітів NO					К	
Вміст аденілових нуклеотидів		Т				Т
Активність АлАт, АсАт, γ-ГТП						К
Вміст загального білка					К, С	К
Вміст С-РБ	К					
Активність ЛФ	К					К
Вміст серомукоїду	К					
Концентрація білірубіну						К
Концентрація сечовини					К	
Концентрація креатиніну					К, С	
Вміст ІІГ Е2, ІТ В4, Тх В2	К				Т	
Вміст ІІ 1, 2, 4, 6, 10, 17, ФНП-α	К					
Вміст ТЗ Т4, антитіла до ТГ			К			
Вміст Іg А, М, G			К			
Вміст лактату, пірувату, малату		Т				

Примітки.

1. Об'єкт дослідження: К – кров, Т – тканини (гомогенат головного мозку, серця, нирок, печінки), С – сеча;
2. Моделі АІЗ: АА – ад'ювантний артрит, АЕМ – алергічний енцефаломієліт, АІТ – аутоімунний тиреоїдит, АІМ – аутоімунний міокардит, АІН – аутоімунний нефрит, АІГ – аутоімунний гепатит.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Microsoft Excel 2010. Розподіл оцінювали за критерієм Шапіро-Вілکا ($n < 50$), однорідність дисперсій – за критерієм Левена. Для визначення значущості відмінностей використовували параметричні або непараметричні методи залежно від розподілу. При нормальному розподілі – t-критерій Ст'юдента, при ненормальному – U-критерій Манна-Уїтні. Для пов'язаних вибірок – Т-критерій Вілкоксона. Значущими вважали результати при $p < 0,05$; 0,01; 0,005; 0,001. Дані з нормальним розподілом подано як $M \pm m$ або M (95% CI), з ненормальним – як Me [LQ; UQ]. Для візуалізації використовували діаграми розмаху.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби (БКБЗ) мають високу протизапальну активність *на моделі ад'ювантного артриту (АА)* у щурів. Застосування кріоконсервованого екстракту плаценти (КЕП) призвело до зменшення об'єму ушкодженої кінцівки на 25,1 % ($p < 0,001$), кріоекстракту селезінки (КЕС) – на 20,0% ($p < 0,001$), а кондиціонованого середовища мультипотенційних стовбурових клітин (КС-МСК) – на 22,0% ($p < 0,001$) на 28 день експерименту порівняно з 14 днем. Зниження рівнів лейкоцитів було таким: 53,4 % для КС-МСК, 39,9% для КЕП і 32,4 % для КЕС. Зменшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) становило: 69, 0% для КС-МСК, 52,7 % для КЕС і 19,6 % для КЕП ($p < 0,001$). Рівень С-реактивного білка знизився на: 54,5 % (КС-МСК, $p < 0,01$), 27,3 % (КЕП, $p < 0,01$) і 18,2 % (КЕС, $p < 0,01$). Зміни вмісту ейкозаноїдів: простагландин (ПГ) E2 знизився на 24,8% (КС-МСК, $p < 0,05$), тромбоксан (Тх) В2 на 30,3 % (КС-МСК, $p < 0,01$) і лейкотрієн (ЛТ)В4 на 25,6 % (КС-МСК, $p < 0,01$). Рівень прозапальних цитокінів також знизився: інтерлейкін (ІЛ)-1 β на 42,2 % (КЕС, $p < 0,001$), ІЛ-17 на 31,0 % (КС-МСК, $p < 0,001$) і фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) на 10,8 % (КЕП, $p = 0,1$). Зниження рівнів протизапальних цитокінів (рис. 1): ІЛ-4 зменшився на 31,3 % (КЕП, $p = 0,004$) і ІЛ-10 на 20,5 % (КЕС, $p = 0,02$).

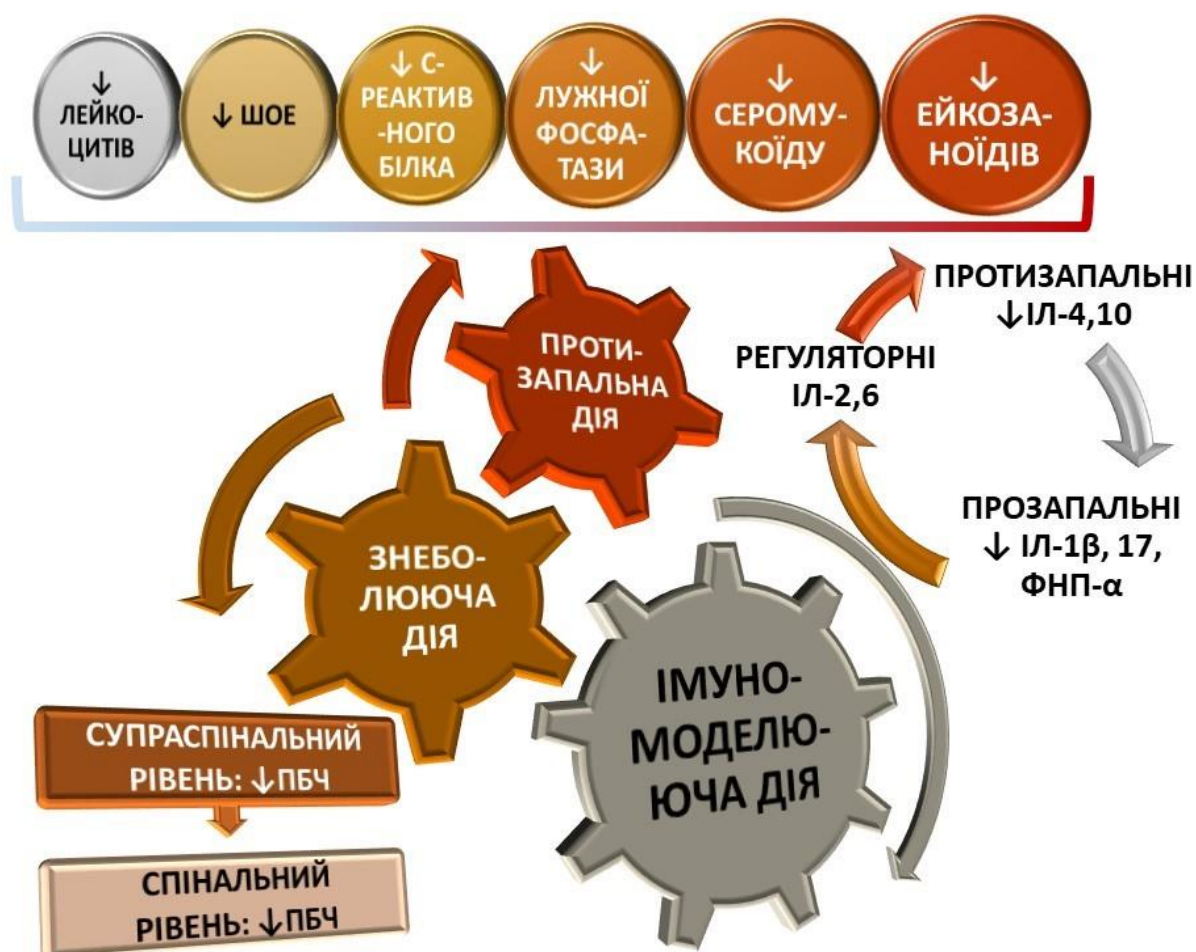


Рис. 1 Патогенетичні механізми терапевтичної дії БКБЗ при експериментальному РА

Таким чином, проведені дослідження показали, що, КС-МСК продемонструвало високу ефективність у зменшенні запалення та нормалізації гематологічних показників, зокрема зниження рівня лейкоцитів та ШОЕ, а також нормалізації рівня еритроцитів у щурів. Крім того, КС-МСК ефективно регулює рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α), що свідчить про його потенціал у лікуванні хронічних запальних процесів. Серед інших БКБЗ, КЕП показав високу протизапальну активність, хоча й поступається КС-МСК. КЕС виявив меншу ефективність як за протизапальною, так і за знеболюючою активністю. Проте всі БКБЗ продемонстрували здатність зменшувати запалення та покращувати загальний стан тварин на моделі артриту. Провідним механізмом протизапальної та знеболюючої активності БКБЗ виступає їх імуномодуючий ефект (див. рис. 1). Оцінка знеболюючої активності показала, що на спінальному рівні ноцицепції КЕП та КС-МСК проявляли співставну аналгетичну активність, яка становила 43,1 % та 42,7 % відповідно. На супраспінальному рівні ноцицепції найвиразнішу аналгетичну активність виявлено у КС-МСК, яка становила 54,8 %.

Застосування БКБЗ сприяло покращенню моторних та когнітивних функцій у щурів з *автоімунним енцефаломієлітом (АЕМ)*. Зокрема, застосування КС-МСК призвело до збереження м'язового тону та відновлення рухової активності (+368,6 %, $p < 0,01$), відносно знижених показників на 12 день експерименту (до лікування). Найбільше відновлення дослідницької активності спостерігалось в групі, що отримувала КС-МСК (+347,1 %, $p < 0,01$), відносно показників на 12 день експерименту. Лікування КЕП також покращило рухову (286,1 %) та емоційну активність, хоча ефекти були менш вираженими, порівняно з КС-МСК. Введення КЕС відновило рухову активність на 102,0 % ($p < 0,01$), а емоційну активність на 150,0 % ($p = 0,09$).

Використання КС-МСК виявилось найбільш ефективним у збереженні м'язової сили, що є критичним для пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями, такими як РС. Збереження м'язової сили є важливим аспектом терапії, оскільки прогресуюча м'язова слабкість є одним із основних симптомів при АЕМ. Результати експерименту показали, що введення КС-МСК призводить до зупинки втрати м'язової сили, фактично підтримуючи її на рівні початкових значень, що свідчить про високий нейропротективний потенціал цього препарату. Це може бути пов'язано з його здатністю знижувати рівень лактату та покращувати енергетичні процеси в мозку, що сприяє відновленню нормальної функції нервових клітин та зниженню метаболічного навантаження на нейрони в умовах запалення.

Однак, незважаючи на високі показники ефективності КС-МСК, інші досліджувані препарати також продемонстрували позитивний ефект, хоча і меншою мірою (табл. 4). Зокрема, КЕП та КЕС, хоча й забезпечили відновлення м'язової сили, поступались за цим параметром МП та КС-МСК. Це може бути пов'язано з тим, що кожен із кріоекстрактів має свої унікальні механізми дії, спрямовані на відновлення різних аспектів нервової системи, але не завжди здатні забезпечити таку ж високу ефективність у збереженні м'язової функції, як препарати, що сприяють більш загальному протизапальному ефекту, як МП.

Що стосується рухової активності, то на тлі застосування КС-МСК спостерігалось найбільше відновлення, причому рухова активність тварин на 21 день експерименту практично досягла початкових значень. Це свідчить про те, що КС-МСК не тільки зменшує запалення, а й активує процеси нейропластичності, що важливо для відновлення моторних функцій. Препарат не лише сприяє збереженню фізичних можливостей організму, але й підтримує загальний рівень рухової активності, що може свідчити про вплив на механізми, пов'язані з координацією рухів і моторною пам'яттю. Водночас, препарати КЕП і КЕС проявили меншу ефективність у відновленні рухової активності.

Таблиця 4

**Узагальнена кількісна характеристика факторів
нейропротективної активності БКБЗ при АЕМ**

Умови досліджу → Показник ↓	АЕМ	АЕМ +КЕП	АЕМ +КЕС	АЕМ+ КС-МСК
М'язовий тонус	-73,8 % ($p_1=0,009$)	+53,3 % ($p_2<0,03$)	+61,3 % ($p_2<0,01$)	+3,1 % ($p_2=0,37$)
Рухова активність	-78,8 % ($p_1=0,009$)	+286,1 % ($p_2<0,01$)	+102,0 % ($p_2<0,01$)	+368,6 % ($p_2<0,01$)
Дослідницька активність	-78,0 % ($p_1<0,01$)	+131,8 % ($p<0,01$)	+186,2 % ($p_2<0,01$)	+347,1 % ($p_2<0,01$)
Емоційна активність	-70,4 % ($p_1=0,02$)	+162,5 % ($p_2=0,08$)	+150,0 % ($p_2=0,09$)	+288,9 % ($p_2<0,01$)
Рівень лактату у тканинах ГМ	+96,4 % ($p_1<0,001$)	-25,5 % ($p_2<0,001$)	-18,5 % ($p_2<0,001$)	-31,8 % ($p_2<0,001$)
Рівень пірувату у тканинах ГМ	-54,1 % ($p_1<0,001$)	+11,8 % ($p_2<0,001$)	+5,9 ($p_2=0,8$)	+29,4 % ($p_2=0,2$)
Лактат-піруватне співвідношення	+276,9 % ($p_1<0,001$)	-28,6 % ($p_2=0,06$)	-20,4 % ($p_2=0,1$)	-32,7 % ($p_2=0,003$)
Вміст АТФ у тканинах ГМ	-32,3 ($p_1<0,001$)	+21,1 % ($p_2=0,03$)	+22,7 % ($p_2=0,03$)	+52,3 % ($p_2<0,001$)

Примітки.

1. p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності відносно показників інтактних щурів;
2. p_2 – рівень статистичної вірогідності розбіжності відносно показників щурів з АЕМ (контрольна група).

Лікування БКБЗ сприяло покращенню метаболічних процесів в головному мозку щурів з АЕМ. Застосування КС-МСК призвело до зниження рівня лактату до $3,0 \pm 0,16$ мкмоль/г ($p<0,001$) і покращення метаболізму пірувату. Крім того, лікування КС-МСК знизило співвідношення лактат/піруват до 11,0 [8,0; 11,3] мкмоль/г тканини ($p<0,001$), що свідчить про нормалізацію енергетичних процесів. Лікування КЕП також позитивно вплинуло на рівень пірувату ($p<0,001$), хоча зміни залишалися меншими, ніж у групі КС-МСК.

Введення КЕП сприяло підвищенню рівня малату до $0,30 \pm 0,03$ мкмоль/г ($p=0,024$), в той час як КЕС не вплинув на цей показник. Найбільший ефект щодо відновлення енергетичних процесів у мозку спостерігався при застосуванні КС-МСК, що підтверджує його нейропротективну активність.

Доведено, що БКБЗ мають значний терапевтичний ефект у лікуванні **аутоімунного тиреоїдиту (АІТ)**. Зокрема, застосування КС-МСК продемонструвало виразний ефект у зниженні рівня антитіл до тиреоглобуліну (АТ до ТГ), зменшивши їх на 13,9 % ($p<0,01$), що свідчить про ефективну корекцію аутоімунної активності. Застосування КЕП та КЕС також призвело до зниження рівня антитіл, проте їх ефект був менш вираженим порівняно з КС-МСК. Крім того, лікування КС-МСК сприяло зниженню рівня загального Т3 на 36,6 % ($p<0,001$) і Т4 на 22,0 % ($p<0,001$), що вказує на нормалізацію функції щитоподібної залози (ЩЗ). Застосування КЕП і КЕС також призвело до зниження цих показників, але ефекти були менш вираженими. Важливим результатом є покращення співвідношення загального до вільного Т4, яке зросло на 62,3 % ($p=0,001$) після лікування КС-МСК, що вказує на відновлення гормонального балансу. Лікування КС-МСК також супроводжувалося зниженням рівнів імуноглобулінів IgA на 19,2 % ($p=0,001$), IgM на 39,9 % ($p<0,001$) і IgG на 44,3 % ($p<0,001$), що свідчить про покращення імунної відповіді. Аналіз рівнів імуноглобулінів показав, що усі групи, які отримували БКБЗ, продемонстрували зниження рівнів IgA, IgM та IgG порівняно з контрольною групою, де рівні імуноглобулінів були значно вищими. Найбільше зниження спостерігалось в групах, де використовували КЕП та КС-МСК (табл. 5).

Таблиця 5

Баланс імуноглобулінів на тлі введення БКБЗ при АІТ

Умови досліджу → Показник ↓	АІТ	АІТ+КЕП	АІТ+КЕС	АІТ+ КС-МСК
Рівень IgA	+31,4 % ($p_1<0,001$)	-15,5 % ($p_2=0,001$)	-7,7 % ($p_2=0,3$)	-19,2 % ($p_2=0,001$)
Рівень IgM	+86,7 % ($p_1<0,001$)	-28,6 % ($p_2=0,004$)	-25,0 % ($p_2=0,01$)	-39,3 % ($p_2<0,001$)
Рівень IgG	+62,7 % ($p_1<0,001$)	-31,1 % ($p_2<0,001$)	-42,6 % ($p_2<0,001$)	-44,3 % ($p_2<0,001$)

Примітки.

1. p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності відносно показників інтактних щурів;
2. p_2 – рівень статистичної вірогідності розбіжності відносно показників щурів з АІТ (контрольна група).

Ці результати свідчать про те, що БКБЗ мають здатність знижувати рівні імуноглобулінів у щурів з АІТ, хоча їх ефективність варіює. Проте, деякі з БКБЗ, зокрема з КЕП і КС-МСК, мають більш значущі зміни в порівнянні з іншими. Такий ефект може бути пов'язаний із механізмами, через які ці засоби впливають на імунну систему в умовах аутоімунного захворювання (рис. 2).



Рис. 2 Тиреотропні ефекти БКБЗ при АІТ

Продemonстровано, що застосування БКБЗ ефективно коригує структурні та функціональні порушення серця *при аутоімунному міокардиті (АІМ)*. Введення КЕП зменшило товщину міжшлуночкової перегородки (ТМПД) на 18,7 % ($p=0,001$), що свідчить про ефективність у відновленні структурних змін серця. Це перевищує ефект кордарону, де ТМПД зменшилася на 9,9 % ($p=0,01$). КЕС також призвів до статистично значущого зменшення ТМПД на 12,1 % ($p=0,006$). Крім того, КЕП знизив кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка (КСО) на 62,0 % ($p<0,001$), що підтверджує виражений кардіопротекторний ефект препарату. У групі КЕП значно покращилися функціональні показники: об'єм хвилинного викиду (ХО) збільшився на 97,5 %, до 232 [227; 313] мл/хв ($p=0,004$), а фракція викиду (ФВ) підвищилася до 80,1 % ($p<0,001$). У групі КЕС спостерігалось менше покращення: ХО зріс на 50,5 % ($p=0,05$), ФВ досягла 60,4 % ($p=0,01$), але ефект був статистично значущим (табл. 6). Водночас, відновлення антиоксидантної активності у групах КЕП та КЕС було значним: активність супероксиддисмутази (СОД) зросла на 47,3 % (КЕП, $p<0,01$) та 33,6 % (КЕС, $p<0,05$), що вказує на значне покращення окислювально-відновлювальних процесів у серцевому м'язі. Крім того, антиоксидантний потенціал у групі КС-МСК збільшився на 65,2 % ($p<0,001$), що підтверджує високий рівень кардіопротекції, зумовлений цією терапією.

Встановлено, що БКБЗ мають виражену нефропротекторну активність *при аутоімунному нефриті Хеймана (АІН)* у щурів. Застосування цих засобів сприяє відновленню функціональної активності нирок, що підтверджується покращенням показників швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та зниженням рівнів креатиніну та сечовини в крові. За виразністю нефропротекторного ефекту БКБЗ можна розташувати у наступній послідовності: КС-МСК (ШКФ: 856 ± 59 мкл/хв) > КЕС (ШКФ: 551 ± 43 мкл/хв) > КЕП (ШКФ: 504 ± 19 мкл/хв). При цьому КС-МСК найефективніше знижує протеїнурію (65,8 %, $p<0,001$) та відновлює кліренс креатиніну (123,4 %, $p<0,001$), порівняно з іншими препаратами. Також відзначено, що на тлі аутоімунного нефриту (АІН) відбувається значне збільшення вмісту ейкозаноїдів у тканинах нирок: простагландин Е2 (ПГЕ2) зріс у 2,9 рази, тромбоцитарний тромбоксан В2 (ТхВ2) – у 5,5 рази, лейкотрієн В4 (ЛТВ4) – у 10,5 разів. Застосування БКБЗ сприяє зниженню цих показників. Більш виразну протизапальну активність продемонстрував КС-МСК. Введення КС-МСК призвело до значного зниження рівня всіх досліджуваних ейкозаноїдів: ЛТВ4 – на 61,9 %, ТхВ2 – на 44,4 %, ПГЕ2 – на 43,5 % (рис. 3).

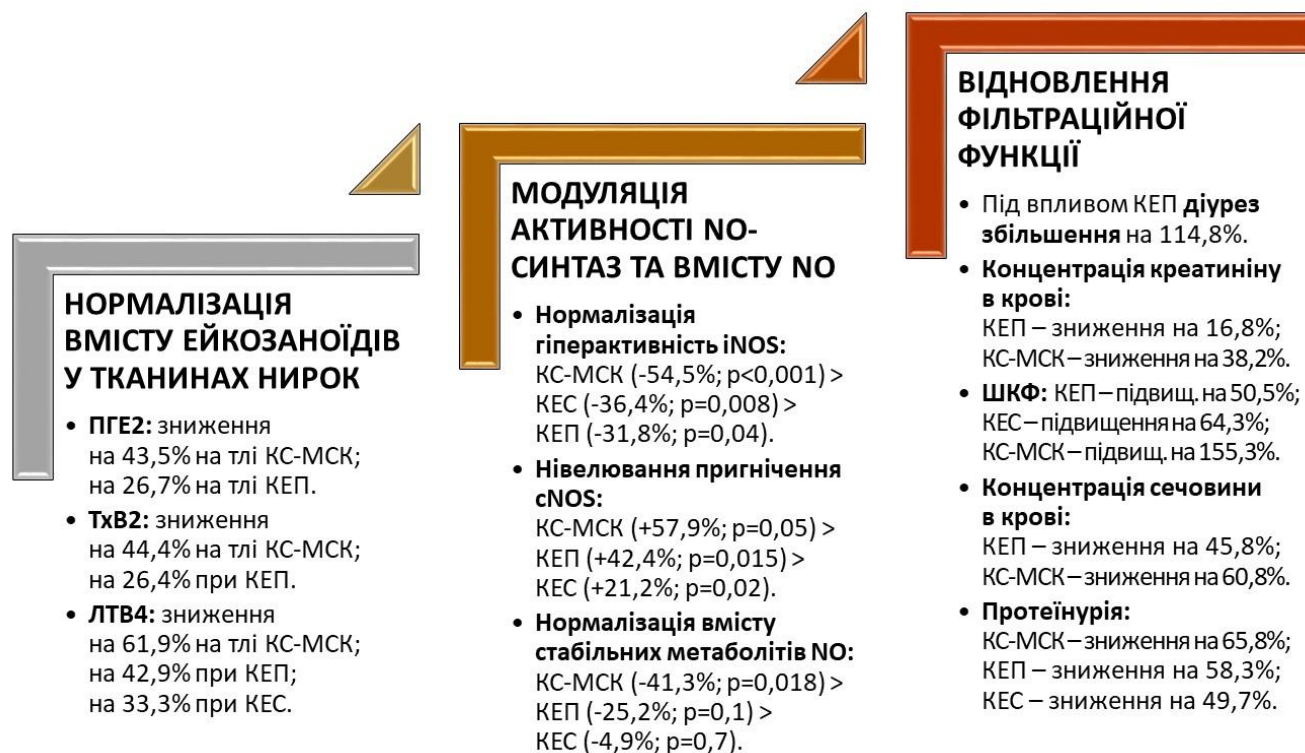


Рис. 3 Механізми нефропротективної активності БКБЗ при АІМ

Дослідження стану NO-ергічного гомеостазу при змодельованому нефриті Хеймана на тлі введення КЕП, КЕС та КС-МСК показало важливі зміни у функціонуванні ферментів, що беруть участь у синтезі NO в тканинах нирок. Виявлене підвищення активності індукцйбельної iNOS на 83,3 % на тлі розвитку АІН вказує на активізацію запальних процесів в організмі. Важливо відзначити, що це зростання активності iNOS супроводжувалося значним підвищенням рівня NO в сироватці крові, що вказує на інтенсивну продукцію NO поза клітинами нирок. Зростання рівня NO в сироватці на 68,2 % є свідченням порушення балансу в системі регуляції NO, що супроводжується змінами у мікроциркуляції нирок та погіршенням їх функції.

Підвищений рівень NO, отриманого через iNOS, може призводити до інгібування діяльності конститутивних ізоформ NOS (cNOS), що є важливим аспектом порушення гомеостазу в ниркових клітинах. Відомо, що iNOS здатна інгібувати активність eNOS та nNOS, що, в свою чергу, впливає на мікросудинну функцію та загальний стан нирок, особливо при запальних захворюваннях, таких як гломерулонефрит.

Застосування як референс-препарату канефрону, так і БКБЗ, не призвело до статистично значущих змін в активності сумарної NOS, однак зміни у співвідношенні ізоформ ферменту є значущими. Зокрема, введення канефрону спричинило помірне зниження активності iNOS на 18,2 %, що свідчить про певну протизапальну активність цього препарату, але не досягало рівня значущих змін порівняно з результатами при введенні БКБЗ.

Узагальнена кількісна морфофункціональна оцінка кардіопротективної активності БКБЗ при АІМ за даними ультразвукової ехокардіографії

Умови дослідю → Показник ↓	АІМ	АІМ +КЕП	АІМ +КЕС	АІМ+ КС-МСК
Кінцево-діастолічний діаметр (КДД) лівого шлуночка (ЛШ), мм	+6,4 % ($p_1=0,2$)	+4,2 % ($p_2=0,4$)	-1,2 % ($p_2=0,8$)	-6,5 % ($p_2=0,2$)
Кінцево-систолічний діаметр ЛШ (КСД), мм	+47,0 % ($p_1<0,001$)	-27,6 % ($p_2<0,001$)	-2,7 % ($p_2<0,001$)	-30,3 % ($p_2<0,001$)
Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМПД), мм	+30,0 % ($p_2<0,001$)	-18,7 % ($p_2=0,001$)	-12,1 % ($p_2=0,006$)	-20,9 % ($p_2=0,01$)
Товщина міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМПС), мм	+7,4 % ($p_1=0,3$)	-3,6 % ($p_2=0,5$)	-2,4 % ($p_2=0,7$)	-7,8 % ($p_2=0,2$)
Товщина задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСД), мм	-6,8 % ($p_1=0,1$)	+4,1 % ($p_2=0,5$)	+1,4 % ($p_2=0,8$)	+19,4 % ($p_2=0,002$)
Товщина задньої стінки ЛШ в систолу (ТЗСС), мм	+13,3 % ($p_1=0,001$)	-5,9 % ($p_2=0,001$)	-5,9 % ($p_2=0,06$)	-11,8 % ($p_2=0,001$)
Кінцево-діастолічний об'єм (КДО), мл	+23,5 % ($p_1>0,05$)	+8,3 % ($p_2>0,05$)	-7,0 % ($p_2>0,05$)	-17,7 % ($p_2=0,1$)
Кінцево-систолічний об'єм (КСО), мл	+210,3 % ($p_1<0,001$)	-62,0 % ($p_2<0,001$)	-31,7 % ($p_2=0,016$)	-65,9 % ($p_2<0,001$)
Ударний об'єм (УО), мл	-40,8 % ($p_1=0,013$)	+108,6 % ($p_2=0,001$)	+45,8 % ($p_2=0,07$)	+57,3 % ($p_2=0,009$)
Хвилинний об'єм (ХО), мл/хв	-32,4 % ($p_1=0,024$)	+97,5 % ($p_2=0,004$)	+50,5 % ($p_2=0,05$)	+44,6 % ($p_2=0,009$)
% систолічного потовщення міжшлуночкової перегородки (СПМШП)	-42,2 % ($p_1=0,001$)	+59,9 % ($p_2=0,002$)	+23,3 % ($p_2=0,013$)	+47,4 % ($p_2=0,03$)
% систолічного потовщення задньої стінки ЛШ (СПЗСШ)	+65,6 % ($p_1=0,006$)	-23,5 % ($p_2=0,042$)	-19,5 % ($p_2=0,02$)	-61,0 % ($p_2=0,002$)
Фракція вкорочення (ФВк)	-56,8 % ($p_1<0,001$)	+144,2 % ($p_2<0,001$)	+46,8 % ($p_2=0,02$)	+39,9 % ($p_2<0,001$)
Фракція викиду (ФВ)	-50,8 % ($p_1<0,001$)	+115,1 % ($p_2<0,001$)	+62,1 % ($p_2=0,01$)	+103,4 % ($p_2<0,001$)

Примітки.

1. p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності відносно показників інтактних щурів;
2. p_2 – рівень статистичної вірогідності розбіжності відносно показників щурів з АІМ (контрольна група).

Суттєво виражене пригнічення активності iNOS спостерігалось при введенні КС-МСК, де зниження активності iNOS становило 54,5 %. Це вказує на виразну протизапальну дію КС-МСК, яка, ймовірно, реалізується через зменшення експресії імунних медіаторів, таких як прозапальні цитокіни, що також підтверджується раніше отриманими даними щодо ефективності КС-МСК у зниженні запалення. Це є значущим для поліпшення функціонального стану нирок, оскільки зменшення активності iNOS може зменшити надмірне вироблення NO, що шкодить нормальній мікроциркуляції в органі.

Введення БКБЗ також сприяло відновленню активності cNOS, що має важливе значення для підтримки нормальної судинної функції та мікроциркуляції в нирках. Найбільше підвищення активності cNOS спостерігалось при введенні КС-МСК (57,9 %), що ще раз підкреслює його значну нефропротекторну активність. Відновлення активності cNOS є важливим механізмом, оскільки ці ізоформи сприяють нормалізації судинного тонуусу та покращенню кровообігу в тканинах нирок.

Найбільше зниження рівня метаболітів NO у крові було зафіксовано у тварин, які отримували КС-МСК ($p=0,018$), що відображає здатність цього препарату значно зменшувати надмірну продукцію NO та запобігати його шкідливому впливу на функцію нирок. Це зниження, ймовірно, пов'язано з інгібуванням надмірної активності iNOS і відновленням нормальної функції cNOS, що є критичним для підтримання гомеостазу в тканинах нирок.

Отже, результати дослідження свідчать, що КС-МСК має найбільший ефект щодо регуляції NO-ергічного гомеостазу при АІН, зокрема через пригнічення надмірної активності iNOS і відновлення функції cNOS. Це, ймовірно, пояснюється його здатністю впливати на імунну відповідь і знижувати запалення, що сприяє покращенню мікроциркуляції та загального стану нирок (див. рис. 3).

Введення БКБЗ на тлі *аутоімунного гепатиту (АІГ)* у щурів сприяло значному покращенню пігментного обміну – у щурів, яким вводили КС-МСК, спостерігалось зниження рівня загального білірубіну на 52,6 % ($p<0,001$), для КЕП – на 49,6 % ($p<0,001$), а для КЕС – на 40,2 % ($p<0,001$). Це вказує на високу ефективність БКБЗ у нормалізації порушень пігментного обміну. Застосування досліджуваних БКБЗ призвело до виразного ослаблення ознак цитолітичного синдрому у щурів з АІГ. Найвиразніше рівень АЛАТ знизився на тлі застосування КЕП та КС-МСК – активність вказаного ензиму знизилась відповідно на 35,0 % ($p<0,05$) в обох випадках, активність АсАТ найвиразніше статистично вірогідно ($p<0,001$) знизилась на тлі застосування КС-МСК. Найвиразніше зниження активності γ -ГТП відзначено на тлі введення КЕП та КС-МСК – активність знизилась відповідно на 27,1 % ($p=0,024$) та на 27,4 % ($p=0,012$) відносно показників щурів контрольної групи. Найвиразніше зниження активності лужної фосфатази (ЛФ) у щурів з АІГ відмічено на тлі введення КС-МСК – на 27,9 % ($p=0,009$) відносно показників нелікованих щурів з АІГ. Також встановлено, що на тлі застосування КС-МСК рівень загального білка (ЗБ) статистично вірогідно ($p<0,001$) зріс на 20,2 % відносно показників тварин групи контролю та становив $72,1\pm 1,6$ г/л,

що на 14,3 % статистично вірогідно перевищувало ($p=0,01$) аналогічний показник тварин, яким вводили референс-препарат силібор. За здатністю відновлювати рівень альбумін-глобулінового співвідношення (А/Г) у щурів з АІГ досліджувані БКБЗ можна розташувати у наступній послідовності: КЕС (72,9 %; $p=0,003$) > КС-МСК (51,7 %; $p=0,005$) > КЕП (36,2 %; $p=0,009$).

За здатністю відновлювати баланс у системі перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – антиоксидантної системи (АОС) при АІГ досліджувані БКБЗ можна розташувати у наступній послідовності (% зростання антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) відносно показників тварин контрольної групи): КС-МСК (201,4 %; $p=0,005$) > КЕП (85,3 %; $p=0,002$) > КЕС (57,5 %; $p=0,1$). За здатністю відновлювати енергетичний баланс у гепатоцитах щурів з АІГ досліджувані БКБЗ доцільно розташувати у наступній послідовності (за % зміни рівня аденілатного енергетичного заряду (АЕЗ) відносно показників тварин групи контролю): КС-МСК (+65,8 %; $p<0,001$) > КЕП (+41,7 %; $p<0,01$) > КЕС (+37,3 %; $p<0,01$).

Аналіз змін у клітинному циклі гепатоцитів показав, що застосування БКБЗ сприяло усуненню порушень, індукованих АІГ. Згідно з результатами ДНК-цитометрії, було зафіксовано значне зменшення частки гепатоцитів з фрагментованою ДНК (SubG0G1), при цьому найбільш виражене зменшення спостерігалось у групі КС-МСК (71,2 %; $p<0,001$), потім у групах КЕП (50,0 %; $p<0,001$) та КЕС (45,4 %; $p<0,001$).

Таким чином, результати дослідження демонструють значний терапевтичний ефект застосування БКБЗ при аутоімунному ураженні печінки (рис. 4).



Рис. 4 Провідні механізми гепатопротективної активності БКБЗ при АІГ

Досліджені БКБЗ сприяли покращенню біохімічних показників функції печінки, таких як зниження рівня білірубину, амінотрансфераз та підвищення рівня білка, що свідчить про нормалізацію функцій печінки і зменшення запальних процесів. Особливо виражений ефект був досягнутий при застосуванні КС-МСК, який не лише стимулював регенерацію клітин печінки, але й покращив баланс ПОЛ-АОС та енергетичний обмін у гепатоцитах. Ці результати вказують на високий потенціал КС-МСК як терапевтичного засобу для лікування АІГ, особливо з огляду на його ефективність у покращенні клітинного циклу та стимулюванні регенеративних процесів у печінці.

Узагальнюючи результати оцінки ефективності БКБЗ на шести моделях АІЗ, можна виокремити такі ключові механізми їх терапевтичної дії – на моделі артриту Пірсона, що характеризується запаленням суглобів і порушенням імунної регуляції, КС-МСК продемонстрував найбільшу ефективність, зокрема у зниженні рівня запальних маркерів і покращенні стану суглобів. Він активував процеси регенерації тканин, поліпшував баланс системи ПОЛ-АОС і знижував рівень оксидативного стресу. КЕП також показав позитивний ефект у зменшенні запальних процесів, однак його ефективність була менш виражена порівняно з КС-МСК. КЕС, в свою чергу, виявився менш ефективним у зниженні вираженості запалення.

У моделі експериментального АЕМ, де основною метою є зменшення імунного запалення в нервовій системі, КС-МСК виявився найбільш ефективним, зменшуючи симптоми запалення та покращуючи функцію ЦНС. Він також сприяв відновленню тканин мозку та знижував рівень оксидативного стресу. КЕП продемонстрував добрі результати, зокрема у зниженні рівня цитокінів, однак його вплив на імунні процеси був не таким вираженим, як у КС-МСК. КЕС виявився менш ефективним щодо нейропротекції та нормалізації імунної відповіді.

При експериментальному АІТ, який характеризується порушеннями функцій ЩЗ, всі три БКБЗ продемонстрували терапевтичну активність. КС-МСК показав найкращі результати у нормалізації рівня тиреоїдних гормонів та зменшенні аутоімунних реакцій. Він також сприяв відновленню структури залози та знижував рівень АТ до ТГ. КЕП був ефективним у нормалізації гормональних рівнів, але його вплив на аутоімунні процеси був не таким сильним. КЕС виявився менш ефективним у порівнянні з іншими БКБЗ, зокрема в регенерації тканин ЩЗ.

У моделі експериментального АІМ КС-МСК був найбільш ефективним у зменшенні запалення та відновленні функції серця. Він сприяв зниженню рівня серцевих маркерів запалення та покращенню кровопостачання серцевих тканин. КЕП також показав добрі результати, зокрема у зниженні запалення, однак його здатність до відновлення міокардіоцитів була менш виражена. КЕС виявився менш ефективним, хоча і демонстрував позитивний вплив на зниження запалення в серці.

При експериментальному нефриті Хеймана, що характеризується ураженням нирок, КС-МСК продемонстрував найкращі результати, зменшуючи запалення та нормалізуючи біохімічні показники функцій нирок, такі як рівень креатиніну та сечовини, а також покращував мікроциркуляцію. КЕП також показав добрі результати у відновленні функцій нирок, але його ефективність була дещо нижчою,

ніж у КС-МСК. КЕС був менш ефективним у порівнянні з іншими БКБЗ, показавши лише помірні результати у зменшенні запалення та відновленні функцій нирок.

При експериментальному АІГ, який є захворюванням, що характеризується ушкодженням печінки, всі три БКБЗ показали певну ефективність, але КС-МСК був найбільш потужним серед них. Він значно покращив рівень печінкових ферментів, знизив рівень білірубіну та амінотрансфераз, стимулюючи регенерацію клітин печінки і нормалізацію функціональних показників. КЕП також показав позитивний ефект у нормалізації біохімічних показників печінки, зокрема в зниженні рівня білірубіну, але ефект був менш виражений. КЕС також мав певну ефективність, але він поступався КЕП і КС-МСК у відновленні функцій печінки.

Порівнюючи ефективність БКБЗ, можна зробити висновок, що КС-МСК виявився найбільш ефективним на більшості моделей, включаючи АІГ, АІМ, АІН та РА. Він продемонстрував найбільший потенціал у стимулюванні регенерації клітин, покращенні функцій органів, зниженні запалення та нормалізації біохімічних показників. КЕП також показав значні результати в терапії, зокрема у нормалізації функцій органів і зменшенні запальних процесів, але його ефективність була менш виражена порівняно з КС-МСК. КЕС, хоч і продемонстрував певну терапевтичну активність, виявився менш ефективним у порівнянні з іншими двома БКБЗ, особливо у таких аспектах, як регенерація клітин та відновлення функцій органів.

Таким чином, встановлено, що КЕП, КЕС та КС-МСК демонструють полівекторні терапевтичні ефекти при АІЗ, таких як аутоімунний артрит, енцефаломієліт, тиреоїдит, міокардит, нефрит і гепатит. Однак, попри різницю в ефективності між окремими БКБЗ на різних моделях, їх лікувальний вплив можна пояснити низкою спільних патогенетичних механізмів, які включають нормалізацію імунної регуляції, зменшення окислювального стресу, покращення антиоксидантного захисту та стимулювання регенерації клітин, а також відновлення енергетичних процесів у клітинах.

Одним з основних патогенетичних механізмів дії досліджуваних БКБЗ є зниження рівня окислювального стресу та поліпшення антиоксидантного балансу в організмі. Окислювальний стрес відіграє важливу роль у розвитку запальних процесів, характерних для АІЗ, і часто призводить до пошкодження тканин, порушення клітинної функції та активації імунної відповіді. Дослідження показали, що всі три БКБЗ значно знижують рівень продукції активних форм кисню та сприяють активації АОС. Особливо виражений ефект спостерігався при використанні КС-МСК, який не лише знижував рівень окислювальних ушкоджень, але й покращував функцію ферментів антиоксидантного захисту, таких як СОД та каталаза, що сприяло зниженню інтенсивності запальних процесів і зменшенню пошкодження тканин.

Іншим важливим аспектом є нормалізація імунної регуляції. Всі БКБЗ сприяють корекції імунної відповіді при АІЗ, що проявляється у зниженні рівня цитокінів, таких як $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , що є характерними маркерами запалення, а також зменшенні продукції аутоантитіл, що сприяють ушкодженню тканин. Вивчення цитокінового профілю показало, що КС-МСК, зокрема, ефективно нормалізує баланс про- і протизапальних цитокінів, відновлюючи гомеостаз імунної системи. Це важливо, оскільки АІЗ супроводжуються дисфункцією імунної системи,

що призводить до підвищення аутоімунних реакцій і запальних процесів у тканинах органів.

Крім того, БКБЗ позитивно впливають на відновлення енергетичних процесів у клітинах, що є критичним для нормалізації функцій органів, уражених аутоімунними процесами. При АІЗ спостерігаються значні порушення енергетичного обміну в клітинах, що веде до активації катаболічних процесів і накопичення метаболічних відходів, що погіршує функціональний стан тканин. Застосування БКБЗ, зокрема КС-МСК і КЕП, призводить до відновлення рівня аденілових нуклеотидів, зокрема АТФ, що відображає поліпшення енергетичного балансу в клітинах і сприяє відновленню їх нормальної функції. Найбільший ефект у відновленні енергетичного обміну був відзначений при застосуванні КС-МСК, який сприяв значному підвищенню рівня АТФ і відновленню енергетичного потенціалу клітин, що є необхідним для активації регенераційних процесів.

Не менш важливою складовою ефективності БКБЗ є їх здатність до стимулювання регенерації клітин (рис. 5) і тканин, що особливо важливо при АІЗ, коли спостерігається пошкодження органів і тканин, таких як суглоби, печінка, нирки, ЩЗ та серце. БКБЗ стимулюють відновлення клітинних структур, активуючи процеси клітинного циклу та знижуючи рівень клітинної загибелі. КС-МСК, зокрема, продемонстрував здатність значно підвищувати частку клітин у фазі S клітинного циклу, що свідчить про активацію регенеративних процесів.



Рис. 5 Патогенетичні механізми терапевтичної дії БКБЗ при АІЗ

Таким чином, спільними патогенетичними механізмами терапевтичного ефекту БКБЗ при АІЗ (див. рис. 5) є нормалізація імунної відповіді, зменшення окислювального стресу, поліпшення антиоксидантного захисту, відновлення енергетичного балансу в клітинах і стимулювання процесів регенерації тканин. Застосування БКБЗ є перспективним підходом до лікування АІЗ, оскільки ці засоби покращують функціональний стан органів і зменшують запальні процеси. Тому БКБЗ можуть бути перспективними терапевтичними засобами для корекції патогенетичних механізмів АІЗ та в перспективі – покращення якості життя пацієнтів, які страждають від цих захворювань.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена інноваційному підходу до вирішення проблеми ефективності та безпечності терапії аутоімунних захворювань шляхом розробки нових терапевтичних стратегій на основі вперше встановлених механізмів дії біологічних засобів, які не містять клітин, при експериментальному ревматоїдному артриті, розсіяному склерозі, тиреоїдиті, міокардиті, мембранозній нефропатії та гепатиті.

У роботі комплексно розкрито ефекти від застосування безклітинних біологічних засобів (КЕП, КЕС та КС-МСК) при різних аутоімунних захворюваннях та визначено механізми їх дії в контексті органоспецифічних аутоімунних патологій.

1. Встановлено, що БКБЗ мають високу протизапальну активність на моделі АА у щурів. Застосування КЕП призвело до зменшення об'єму ушкодженої кінцівки на 25,1 % ($p < 0,001$), КЕС – на 20,0 % ($p < 0,001$), а КС-МСК – на 22,0 % ($p < 0,001$) на 28 день експерименту порівняно з 14 днем. Зниження рівнів лейкоцитів було таким: 53,4 % для КС-МСК, 39,9 % для КЕП і 32,4 % для КЕС. Зменшення ШОЕ становило: 69,0 % для КС-МСК, 52,7 % для КЕС і 19,6 % для КЕП ($p < 0,001$). Рівень С-реактивного білка знизився на: 54,5 % (КС-МСК, $p < 0,01$), 27,3 % (КЕП, $p < 0,01$) і 18,2 % (КЕС, $p < 0,01$). Зміни вмісту ейкозаноїдів: ПГЕ2 знизився на 24,8 % (КС-МСК, $p < 0,05$), ТхВ2 – на 30,3 % (КС-МСК, $p < 0,01$) і ЛТВ4 – на 25,6 % (КС-МСК, $p < 0,01$). Рівень прозапальних цитокінів також знизився: ІЛ-1 β на 42,2 % (КЕС, $p < 0,001$), ІЛ-17 на 31,0 % (КС-МСК, $p < 0,001$) і ФНП- α на 10,8 % (КЕП, $p = 0,1$). Зниження рівнів протизапальних цитокінів: ІЛ-4 зменшився на 31,3 % (КЕП, $p = 0,004$) і ІЛ-10 на 20,5 % (КЕС, $p = 0,02$). Оцінка знеболюючої активності показала, що на спінальному рівні ноцицепції КЕП та КС-МСК проявляли співставну аналгетичну активність, яка становила 43,1 % та 42,7 % відповідно. На супраспінальному рівні ноцицепції найвиразнішу аналгетичну активність виявлено у КС-МСК, яка становила 54,8 %. Таким чином, БКБЗ продемонстрували значний терапевтичний потенціал у корекції запальних процесів при РА.
2. Застосування БКБЗ сприяло покращенню моторних та когнітивних функцій у щурів з АЕМ. Зокрема, застосування КС-МСК призвело до збереження м'язового тону та відновлення рухової активності на 368,6 %. Найбільше відновлення дослідницької активності спостерігалось в групі, що отримувала КС-МСК (+347,1 %, $p < 0,01$). Лікування КЕП також покращило рухову (286,1%) та емоційну активність, хоча ефекти були менш вираженими, порівняно з КС-МСК. Введення КЕС відновило рухову активність на 102,0 %, а емоційну активність на 150,0%, хоча ці зміни не досягали статистичної значущості. Зважаючи на отримані результати, можна зробити висновок, що всі досліджувані БКБЗ сприяють поліпшенню неврологічного статусу при АЕМ, при цьому КС-МСК демонструє найвиразніший результат.
3. Лікування БКБЗ сприяло покращенню метаболічних процесів у головному мозку щурів з АЕМ. Застосування КС-МСК призвело до зниження рівня

лактату до $3,0 \pm 0,16$ мкмоль/г ($p < 0,001$) і покращення метаболізму пірувату. Крім того, лікування КС-МСК знизило співвідношення лактат/піруват до $11,0 [8,0; 11,3]$ мкмоль/г тканини ($p < 0,001$), що свідчить про нормалізацію енергетичних процесів. Лікування КЕП також позитивно вплинуло на рівень пірувату ($p < 0,001$), хоча зміни залишалися меншими, ніж у групі КС-МСК. КЕП сприяло підвищенню рівня малату до $0,30 \pm 0,03$ мкмоль/г ($p = 0,024$), в той час як КЕС не вплинув на цей показник. Найбільший ефект щодо відновлення енергетичних процесів у мозку спостерігався при застосуванні КС-МСК, що підтверджує його високу нейропротективну активність.

4. Дослідження показали, що БКБЗ мають значний терапевтичний ефект у лікуванні АІТ. Зокрема, застосування КС-МСК продемонструвало виразний ефект у зниженні рівня АТ до ТГ, зменшивши їх на 13,9 % ($p < 0,01$), що свідчить про ефективну корекцію аутоімунної активності. Застосування КЕП та КЕС також призвело до зниження рівня антитіл, проте їх ефект був менш вираженим порівняно з КС-МСК. Крім того, лікування КС-МСК сприяло зниженню рівня загального ТЗ на 36,6 % ($p < 0,001$) і Т4 на 22,0 % ($p < 0,001$), що вказує на нормалізацію функції ЩЗ. Застосування КЕП і КЕС також призвело до зниження цих показників, але ефекти були менш вираженими. Важливим результатом є покращення співвідношення загального до вільного Т4, яке зросло на 62,3 % ($p = 0,001$) після лікування КС-МСК, що вказує на відновлення гормонального балансу. Лікування КС-МСК також супроводжувалося зниженням рівнів IgA на 19,2 % ($p = 0,001$), IgM на 39,9 % ($p < 0,001$) і IgG на 44,3 % ($p < 0,001$), що свідчить про покращення імунної відповіді. Отже, результати дослідження підтверджують високий терапевтичний потенціал КС-МСК у лікуванні АІТ, нормалізуючи гормональний баланс та покращуючи імунну відповідь.
5. З'ясовано, що застосування БКБЗ ефективно коригує структурні та функціональні порушення серця при АІМ. Введення КЕП зменшило товщину міжшлуночкової перегородки (ТМПД) на 18,7 % ($p = 0,001$), що свідчить про ефективність у відновленні структурних змін серця. Це перевищує ефект кордарону, де ТМПД зменшилася на 9,9 % ($p = 0,01$). КЕС також призвів до статистично значущого зменшення ТМПД на 12,1% ($p = 0,006$). Крім того, КЕП знижив кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка (КСО) на 62,0% ($p < 0,001$), що підтверджує виражений кардіопротекторний ефект препарату. У групі КЕП значно покращилися функціональні показники: об'єм хвилинного викиду (ХО) збільшився на 97,5 %, до $232 [227; 313]$ мл/хв ($p = 0,004$), а фракція викиду підвищилась до 80,1 % ($p < 0,001$). У групі КЕС спостерігалось менше покращення: ХО зріс на 50,5 % ($p = 0,05$), фракція викиду досягла 60,4 % ($p = 0,01$), але ефект був статистично значущим. Водночас, відновлення антиоксидантної активності спостерігалось на фоні лікування БКБЗ: КС-МСК відновив інтегральний показник антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу до $22,8 \pm 0,9$, що було значно вище за показники КЕП ($18,9 \pm 3,4$), КЕС ($17,1 \pm 2,0$) та кордарону ($16,2 \pm 2,5$). Таким чином, результати підтверджують високу

ефективність БКБЗ, особливо КС-МСК, у лікуванні АІМ, відновлюючи як структурні, так і функціональні показники серця.

6. Визначено, що БКБЗ мають виражену нефропротекторну активність при аутоімунному нефриті у щурів. Застосування цих засобів сприяє відновленню функціональної активності нирок, що підтверджується покращенням показників ШКФ та зниженням рівнів креатиніну та сечовини в крові. За виразністю нефропротекторного ефекту БКБЗ можна розташувати у такій послідовності: КС-МСК (ШКФ: 856 ± 59 мкл/хв) > КЕС (ШКФ: 551 ± 43 мкл/хв) > КЕП (ШКФ: 504 ± 19 мкл/хв). При цьому КС-МСК найефективніше знижує протеїнурію (65,8 %, $p < 0,001$) та відновлює кліренс креатиніну (123,4%, $p < 0,001$), порівняно з іншими препаратами. Також відзначено, що на тлі АІН відбувається значне збільшення вмісту ейкозаноїдів у тканинах нирок: ПГЕ2 зріс у 2,9 рази, ТхВ2 – у 5,5 рази, ЛТВ4 – у 10,5 разів. Застосування БКБЗ сприяє зниженню цих показників, причому найбільше зниження ЛТВ4 (42,9 %, $p = 0,005$) спостерігається при введенні КЕП, а ПГЕ2 і ТхВ2 значно зменшуються при застосуванні КС-МСК (43,5 % і 44,4 % відповідно, $p < 0,001$). Оцінка впливу на гіперактивність iNOS і активність sNOS показала, що КС-МСК найефективніше нормалізує ці показники, знижуючи гіперактивність sNOS на 54,5 % ($p < 0,001$) і активність sNOS на 57,9 % ($p = 0,05$), що підтверджує його значний терапевтичний потенціал у лікуванні нефриту Хеймана.
7. Введення БКБЗ на тлі аутоімунного гепатиту (АІГ) у щурів значно покращувало пігментний обмін: рівень загального білірубіну знижувався на 52,6 % при застосуванні КС-МСК, на 49,6 % – КЕП, та на 40,2 % – КЕС (усі $p < 0,001$). Це вказує на ефективність БКБЗ у корекції порушень пігментного обміну. Препарати також знижували прояви цитолітичного синдрому: АлАт – на 35,0 % при КЕП і КС-МСК ($p < 0,05$), АсАт – при КС-МСК ($p < 0,001$), γ -ГТП – при КЕП (27,1 %, $p = 0,024$) та КС-МСК (27,4 %, $p = 0,012$). Найбільше зниження ЛФ спостерігалось при КС-МСК – на 27,9% ($p = 0,009$). Застосування КС-МСК сприяло підвищенню рівня загального білка на 20,2 % ($p < 0,001$) до $72,1 \pm 1,6$ г/л, що перевищувало ефект силібора на 14,3 % ($p = 0,01$). За відновленням А/Г-співвідношення БКБЗ розташовуються так: КЕС (72,9 %; $p = 0,003$) > КС-МСК (51,7 %; $p = 0,005$) > КЕП (36,2 %; $p = 0,009$).
8. Доведено, що за здатністю відновлювати баланс в системі ПОЛ-АОС при АІГ досліджувані БКБЗ розташовуються у такій послідовності (% зростання АПІ відносно показників тварин контрольної групи): КС-МСК (201,4 %; $p = 0,005$) > КЕП (85,3 %; $p = 0,002$) > КЕС (57,5 %; $p = 0,1$). За здатністю відновлювати енергетичний баланс у гепатоцитах щурів з АІГ – за % зміни рівня АЕЗ відносно показників тварин групи контролю: КС-МСК (+65,8 %; $p < 0,001$) > КЕП (+41,7 %; $p < 0,01$) > КЕС (+37,3 %; $p < 0,01$). Встановлено, що застосування БКБЗ сприяло усуненню порушень клітинного циклу гепатоцитів, індукованих АІГ. Згідно з результатами ДНК-цитометрії, було зафіксовано значне зменшення частки гепатоцитів з фрагментованою ДНК (SubG0G1), при цьому найбільш виражене зменшення спостерігалось у групі КС-МСК (71,2 %; $p < 0,001$), потім у групах КЕП (50,0 %; $p < 0,001$) та КЕС (45,4 %; $p < 0,001$).

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

За результатами проведеного експериментального дослідження, що виконано у рамках науково-дослідної роботи з дослідженням ефективності БКБЗ, запропоновано наступні практичні рекомендації:

1. Отримані експериментальні дані щодо ефективності БКБЗ при АІЗ поглиблюють розуміння потенційних механізмів їх дії та обґрунтовують доцільність подальших досліджень з метою перспективного клінічного застосування.
2. При плануванні подальших доклінічних і клінічних досліджень у контексті комплексної терапії АІЗ рекомендовано враховувати дані щодо нейропротекторних властивостей КЕП, КЕС і КС-МСК, які свідчать про їх терапевтичний потенціал.
3. Результати дослідження можуть бути використані як теоретична база для подальшої наукової роботи, спрямованої на уточнення механізмів дії БКБЗ, удосконалення їх складу та визначення перспектив медичного застосування.
4. Отримані дані доцільно інтегрувати в освітні програми медичних та фармацевтичних ЗВО для підвищення обізнаності фахівців щодо сучасних підходів в імунomodуючій і органопротективній терапії.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз Scopus та/або Web of Science Core Collection

1. **Гладких ФВ.** Мезенхімальні стовбурові клітини: екзосоми та кондиціоновані середовища як інноваційні стратегії у лікуванні хворих на аутоімунні захворювання. *Клінічна та профілактична медицина*. 2023;6(28):121–130. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2023.15>. Режим доступу: <https://cp-medical.com/index.php/journal/article/view/334> (**Scopus**).
2. **Гладких ФВ.** Сучасне уявлення про імунологічне підґрунтя ревматоїдного артриту: від посттрансляційної модифікації білків до застосування протиревматичних препаратів, що модифікують хворобу. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2023;11(4):326–36. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):326-336](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):326-336). Режим доступу: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/387> (**Scopus**).
3. **Гладких ФВ.** Безклітинні біологічні засоби: фокус на кондиціоновані середовища мезенхімальних стовбурових клітин. *Одеський медичний журнал*. 2023;185(4):75–82. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-15>. Режим доступу: <https://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/article/view/65> (**Scopus**).
4. **Гладких ФВ.** Роль аутоімунних процесів при демієлінізуючих захворюваннях нервової системи: фокус на розсіяний склероз. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2023;19(7):223–32. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.7.2023.1026>. Режим доступу: <https://inj.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1026> (**Scopus**).

5. **Гладких ФВ.** Імунопатологічні аспекти етіопатогенезу міокардиту. *Український кардіологічний журнал.* **2024**;31(1):103–12. DOI: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.103112>. Режим доступу: <https://www.ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/354> (**Scopus**).
6. **Гладких ФВ, Лядова ТІ.** Аналгетичний потенціал кріоекстрактів біологічних тканин та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні експериментального аутоімунного артриту. *Одеський медичний журнал.* **2024**;186(1):35–41. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-6>. Режим доступу: <https://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/article/view/83> (Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея, концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
7. **Гладких ФВ, Лядова ТІ, Соловійов СО.** Особливості клітинного циклу гепатоцитів при експериментальному аутоімунному гепатиті на тлі застосування кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин. *Клінічна та профілактична медицина.* **2024**;7(37):24–37. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2024.03>. Режим доступу: <https://cp-medical.com/index.php/journal/article/view/470> (Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея, концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
8. **Гладких ФВ.** Оцінка впливу кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та кріоекстрактів біологічних тканин на прояви цитолітичного синдрому при експериментальному аутоімунному гепатиті. *Одеський медичний журнал.* **2024**;6(191):45–50. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>. Режим доступу: <https://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/article/view/172> (**Scopus**).
9. **Гладких ФВ, Лядова ТІ.** Характеристика впливу безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на рівень протизапальних та регуляторних цитокінів при експериментальному аутоімунному артриту. *Східноукраїнський медичний журнал.* **2024**;12(4):937–45. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):937-945](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):937-945). Режим доступу: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/711/375> (Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея, концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
10. **Гладких ФВ, Лядова ТІ, Коморовський РР, Чиж МО.** Ультразвукова характеристика функціональних змін міокарда при застосуванні кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на моделі аутоімунного міокардиту. *Український кардіологічний журнал.* **2024**;31(6):35–46. DOI: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.3546>. Режим доступу: <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/386> (Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея, концепція та дизайн роботи,

виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).

11. **Гладких ФВ, Лядова ТІ.** Характеристика гепатотропної активності безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на моделі аутоімунного гепатиту. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* **2024;32(3):275–89.** DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-01>. Режим доступу: <https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk/article/view/67> (Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея, концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
12. **Гладких ФВ, Лядова ТІ.** Оцінка впливу кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на синтез тиреоїдних гормонів при експериментальному аутоімунному тиреоїдиті. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* **2024;32(4):521–34.** DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-07>. Режим доступу: <https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk/article/view/94>. (Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея, концепція та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
13. **Гладких ФВ, Лядова ТІ.** Стан NO-ергічного гомеостазу при експериментальному аутоімунному гломерулонефриті на тлі застосування безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів. *Нирки.* **2024;13(3):203–12.** DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.3.2024.465>. Режим доступу: <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/465> (Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея, концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
14. **Гладких ФВ, Лядова ТІ.** Ефективність безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів при аутоімунному артриті за даними гематологічних змін. *Україна. Здоров'я нації.* **2024;2(76):55–60.** DOI: <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2024.2/09>. Режим доступу: <https://journals.uzhnu.uz.ua/index.php/health/article/view/979> (Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея, концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
15. **Гладких ФВ, Лядова ТІ.** Експериментальне вивчення нефропротекторних властивостей кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин при аутоімунній мембранозній нефропатії. *Україна. Здоров'я нації.* **2024;3(77):106–14.** DOI: <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2024.3/17>. Режим доступу: <https://journals.uzhnu.uz.ua/index.php/health/article/view/1049> (Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея, концепція та дизайн дослідження,

виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).

16. **Гладких ФВ.** Оцінка орієнтовно-дослідницької активності щурів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом на тлі введення безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2024;11(2(24)):124–37. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2024-24-02>. Режим доступу: <https://ukrmedsci.com/index.php/pnmp/article/view/24> (**Scopus**).
17. **Гладких ФВ, Лядова ТІ, Матвєєнко МС.** Енергетичний обмін та метаболічні зміни в головному мозку щурів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом на тлі введення кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2024;11(4):361–378. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2024-26-02>. Режим доступу: <https://ukrmedsci.com/index.php/pnmp/article/view/102> (Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: ідея, концепція та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
18. **Hladkykh FV, Liadova TI, Komorovsky RR.** Cell-free cryopreserved biological agents for cardiac protection in autoimmune myocarditis: a morphofunctional study. *Scripta Medica*. 2025; 6(2):233–43. DOI: <https://doi.org/10.5937/scriptamed56-56858>. Режим доступу: <https://aseestant.ceon.rs/index.php/scriptamed/article/view/56858> (Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея, концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).
19. **Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS, Karafulidi OV, Komorovsky RR.** Advances in cardioprotective strategies: bridging traditional pharmacotherapy and regenerative medicine. *Scripta Medica*. 2025;56(3):521–35. DOI: <https://10.5937/scriptamed56-58719>. Режим доступу: <https://aseestant.ceon.rs/index.php/scriptamed/article/view/58719/28168> (Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: підбір літературних джерел, редагування основного тексту, формулювання висновків. **Scopus**).

Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях України

20. **Гладких ФВ.** Сучасний концепт участі тиреоїдних антигенів та цитокінів у імунопатогенезі аутоімунного тиреоїдиту. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2023;4(84):22–31. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2023-4-22>. Режим доступу: <http://jcees.endocenter.kiev.ua/article/view/294328> (**Scopus**).
21. **Гладких ФВ.** Перспективи застосування імуномодуляторів у лікуванні хворих на аутоімунних захворювань: фокус на екстракти біологічних тканин (кріоекстракт плаценти та кріоекстракт селезінки). *Імунологія та алергологія*:

наука *i* практика. 2023;4:29–46.
DOI: <https://doi.org/10.37321/immunology.2023.4-04>. Режим
доступу: <https://immunology.org.ua/index.php/journal/article/view/109/83>

22. **Гладких ФВ**, Лядова ТІ. Порівняльна характеристика антифлогістичної активності кріоекстрактів біологічних тканин та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на моделі аутоімунного артриту. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2024;1(69):53–9. DOI: <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2024.69.9>. Режим доступу: <https://med-visnyk.uzhnu.uz.ua/index.php/med/article/view/290> (Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея, концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).
23. **Гладких ФВ**, Лядова ТІ. Вплив безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на вміст окремих ейкозаноїдів у щурів зі змодельованим ад'ювантом Фрейнда артритом. *Health & Education*. 2024;1:32–40. DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2024.1.4>. Режим доступу: <https://journals.medacad.rivne.ua/index.php/health-education/article/view/109> (Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея, концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).
24. **Гладких ФВ**. Біохімічна оцінка активності запального процесу під впливом безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на моделі аутоімунного артриту у щурів. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2024;1(15):8–12. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-1-1>. Режим доступу: <https://journals.maup.com.ua/index.php/psych-health/article/view/3169/3611>
25. **Гладких ФВ**. Характеристика впливу безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на антиоксидантно-прооксидантний гомеостаз у тканинах серця на моделі аутоімунного міокардиту. *Health & Education*. 2024;2:23–30. DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.4>. Режим доступу: <https://journals.medacad.rivne.ua/index.php/health-education/article/view/144>
26. **Гладких ФВ**, Лядова ТІ. Дослідження впливу безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на рівень прозапальних цитокінів при експериментальному аутоімунному артриті. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2024;2:28–37. DOI: <https://doi.org/10.37321/immunology.2024.2-04>. Режим доступу: <https://immunology.org.ua/index.php/journal/article/view/125> (Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея, концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).
27. **Гладких ФВ**. Динаміка неврологічного дефіциту у щурів зі змодельованим еквівалентом розсіяного склерозу під впливом кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових

клітин. *Актуальні проблеми профілактичної медицини*. 2024;27:19–28. DOI: <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-3>. Режим доступу: <https://journals.meduni.lviv.ua/index.php/appm/article/view/121>

28. **Гладких ФВ.** Функціональний стан нирок при експериментальному нефриті Хеймана на тлі введення кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2024;2(16):13–23. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-2-2>. Режим доступу: <https://journals.maup.com.ua/index.php/psych-health/article/view/4369>
29. **Гладких ФВ.** Імунопатогенез мембранозної нефропатії та перспективи біологічної терапії: підводні камені та перли (огляд). *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2024;3(77):11–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820820>. Режим доступу: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/1094>
30. **Гладких ФВ.** Імунні порушення при аутоімунному гепатиті: роль аутоантитіл, T-reg клітин та новітні терапевтичні підходи. *Буковинський медичний вісник*. 2024;28(3):76–82. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.13>. Режим доступу: <http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/313609>
31. **Гладких ФВ.** Оцінка рівня простагландину E2, тромбоксану B2 та лейкотрієну B4 у нирках при змодельованому нефриті Хеймана під впливом безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2024;2(70):29–34. DOI: <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2024.70>. Режим доступу: <https://med-visnyk.uzhnu.uz.ua/index.php/med/issue/view/13>
32. **Гладких ФВ.** Стан енергетичного обміну гепатоцитів при експериментальному аутоімунному гепатиті на тлі застосування кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин. *Health & Education*. 2024;3:12–21. DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.2>. Режим доступу: <https://journals.medacad.rivne.ua/index.php/health-education/article/view/180>
33. **Гладких ФВ.** Білковосинтезуюча функція печінки при аутоімунному гепатиті: оцінка впливу безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів в експерименті. *Здоров'я суспільства*. 2024;13(1):20–8. DOI: <https://doi.org/10.32782/2306-2436.13.1.2024.318>. Режим доступу: <https://nuozu.kyiv.ua/index.php/health-society/article/view/14>
34. **Гладких ФВ.** Оцінка рівня імуноглобулінів А, М і G на тлі введення безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів при експериментальному аутоімунному тиреоїдиті. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2024;4(88):36–43. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2024-4-36>. Режим доступу: <http://jcees.endocenter.kiev.ua/article/view/319595> (**Scopus**).
35. **Гладких ФВ, Лядова ТІ, Чиж МО, Матвєєнко МС, Коморовський РР.** Порівняльна характеристика морфофункціонального стану серця при застосуванні кріоекстракту плаценти та кріоекстракту селезінки на моделі

аутоімунного міокардиту за даними ультразвукового дослідження. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2024;4(18):27–36. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-4>. Режим доступу: <https://journals.maup.com.ua/index.php/psych-health/article/view/4621> (Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: ідея, концепція та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).

36. **Гладких ФВ**, Лядова ТІ, Чиж МО, Матвєєнко МС, Коморовський РР. Ехокардіографічна оцінка впливу кріоекстрактів плаценти та селезінки на функціональний стан міокарда при експериментальному аутоімунному міокардиті. *Здоров'я суспільства*. 2024;14(2):16–24. DOI: <https://doi.org/10.32782/2306-2436.14.2.2024.314>. Режим доступу: <https://nuozu.kyiv.ua/index.php/health-society/article/view/19> (Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: ідея, концепція та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації

37. **Гладких ФВ**. Характеристика пігментного обміну на тлі введення безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на моделі аутоімунного гепатиту. *Науковий вісник Чернівецького університету. Біологія (Біологічні системи)*. 2024;16(2):258–61. DOI: <https://doi.org/10.31861/biosystems2024.02.258>. Режим доступу: <https://journals.chnu.edu.ua/biosystems/article/view/645> (Видання категорії Б. Наукові читання «Актуальні питання сучасної біохімії крізь призму часу»; 31 жовтня 2024; Чернівці: Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича МОН України).
38. **Гладких ФВ**. Оцінка ефективності застосування кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні експериментального аутоімунного артриту. *Матеріали 93-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»*; 28–30 березня 2024; Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; 2024, с. 242. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10964105>
39. **Гладких ФВ**. Динаміка неврологічного дефіциту на тлі застосування кріоекстрактів селезінки та плаценти при експериментальному алергічному енцефаломієліті. *Матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»*; 8–10 квітня 2024; Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України; 2024, с. 45. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10972506>
40. **Гладких ФВ**. Вміст простагландину E2 на тлі застосування безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів при ад'ювантному артриті у щурів. *Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині»*;

21–22 березня 2024; Харків: Національний фармацевтичний університет МОЗ України; 2024, с. 133–4. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10964176>

41. **Гладких ФВ.** Вплив кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на м'язовий тонус у щурів з ад'ювант-індукованим експериментальним розсіяним склерозом. *Матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології»*; 22 березня 2024; Харків: Національний фармацевтичний університет МОЗ України; 2024, с. 198–9. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10964238>
42. **Гладких ФВ.** Порівняльна характеристика супраспінального компоненту антиноцицептивної активності безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на моделі аутоімунного артриту. *Матеріали XXI Міжнародної наукової конференції студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*; 18–19 квітня 2024; Харків: Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна МОН України; 2024, с. 77–9. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10987152>
43. **Гладких ФВ.** Оцінка впливу безклітинних біологічних засобів на інтенсивність запального процесу за вмістом лейкотрієну В4. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку»*; 9–12 квітня 2024; Одеса: Одеський національний університет імені І.І. Мечникова МОН України; 2024, с. 329–31. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10987593>
44. **Гладких ФВ.** Стан антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу у тканинах серця на тлі введення кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин при експериментальному аутоімунному міокардиті. *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024»*; 17 травня 2024; Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 2024, с. 28–9. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.12093412>
45. **Гладких ФВ.** Вплив безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на окремі біохімічні показники крові при експериментальному аутоімунному артриту. *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки «Перспективи та інновації у науці молодих вчених в умовах військового часу»*; 23 травня 2024; Харків: Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» та ін.; 2024, с. 14–5. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.12093618>
46. **Гладких ФВ.** Порівняльна характеристика нефротропної дії безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів за показниками функціональної активності нирок на моделі активного аутоімунного нефриту. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Експериментальна та клінічна фармакологія»*; 23–24 жовтня 2024; Харків: Національний фармацевтичний університет України МОЗ України; 2024, с. 54–6. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14051834>

47. **Гладких ФВ.** Характеристика впливу безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на вміст окремих ейкозаноїдів у нирках щурів при аутоімунному нефриті Хеймана. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України»*; 24–25 жовтня 2024; Київ: Державна установа «Інститут громадського здоров'я імені О.М. Марзєєва НАМН України» та ін.; 2024, с. 96–97. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13998585>
48. **Гладких ФВ.** Вплив безклітинних біотехнологічних препаратів на клітинний цикл гепатоцитів на моделі аутоімунного гепатиту. *Матеріали X науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*; 17–18 жовтня 2024; Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; 2024, с. 132–3. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14049866>
49. **Гладких ФВ.** Порівняльна оцінка впливу кріоекстракту плаценти та кріоекстракту селезінки на білковосинтезуючу функцію печінки на моделі аутоімунного гепатиту. *Матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»*; 14 листопада 2024; Харків: Національний фармацевтичний університет України МОЗ України; 2024, с. 128–9. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14547640>
50. **Гладких ФВ.** Характеристика синтезу білка при експериментальному аутоімунному гепатиті на тлі введення кондиціонованого середовища мезехімальних стовбурових клітин. *Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції «Молодіжна наука заради миру та розвитку»*; 12–14 грудня 2024 р.; Чернівці: Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича МОН України; 2024, с. 47–50. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14941003>
51. **Гладких ФВ.** Оцінка гепатопротекторних властивостей безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів за інтенсивністю цитолітичного синдрому. *Збірник матеріалів I науково-практичної конференції «Фармінновації: від освітнього процесу до наукових досягнень»*; 3–4 грудня 2024 р.; Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 2024, с. 154–6. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14563056>
52. **Hladkykh FV.** Thyroprotective properties of conditioned medium from mesenchymal stem cells in experimental autoimmune thyroiditis. *The 5th International scientific-theoretical conference "Modern vision of implementing innovations in scientific studies"*; February 14, 2025; Marseille (**France**): European Scientific Platform; 2025, p. 247–50. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14870581>
53. **Hladkykh FV.** Therapeutic potential of conditioned media from mesenchymal stem cells in regulating NO production in kidney disease. *Materials of the 4th International scientific-practical conference "Science in motion: classic and modern tools and methods in scientific investigations"*; February 21, 2025; Vinnytsia-

Vienna (**Austria**): International Centre Corporate Management & European Scientific Platform; 2025, p. 1190–2.
DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14913939>

54. **Hladkykh FV**. Study of the therapeutic effects of placenta and spleen cryoextracts in an autoimmune thyroiditis model: changes in hormonal balance. *Materials of the VIII International scientific and practical conference "Theoretical and empirical scientific research: concept and trends"*; March 7 2025; Oxford (**United Kingdom**): Oxford Sciences LTD & European Scientific Platform; 2025, p. 361–3.
DOI: <https://doi.org/10.36074/logos-07.03.2025.078>
55. **Гладких ФВ**. Відновлення скоротливості міокарда за допомогою кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин в умовах експериментального аутоімунного міокардиту. *Матеріали VII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»*; 15 травня 2025 р.; Харків: Національний фармацевтичний університет МОЗ України; 2025, с. 108–110.
DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15504630>
56. **Гладких ФВ**. Експериментальне дослідження терапевтичного потенціалу кріоекстрактів при аутоімунному ураженні міокарда. *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Харків. Інновації у медицині: сучасні виклики та розвиток науки молодими вченими в умовах військового часу»*; 15–16 травня 2025 р.; Харків: ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» та ін.; 2025, с. 14. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15658766>

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації

57. **Гладких ФВ**. Ревматоїдний артрит: імунологічні механізми, системні ускладнення та новітні терапевтичні стратегії. *Монографія*. Вінниця: Твори, 2025. 360 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.6>
58. **Гладких ФВ**, Лядова ТІ, Красносельський МВ, Матвеєнко МС, Рубльова ТВ, Рудас ІА. Мультиמודальність нейропротекції при черепно-мозкових травмах та неврологічних захворюваннях. *Монографія*. Вінниця: Твори, 2025. 264 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.2>
59. **Гладких ФВ**, Лядова ТІ, Чиж МО, Коморовський РР, Бабаєва ГГ, Матвеєнко МС. Кардіоселективність кріобіотехнологічних засобів у терапії серцево-судинних захворювань. *Монографія*. Вінниця: Твори, 2025. 376 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.4>
60. Кошурба ІВ, **Гладких ФВ**, Лядова ТІ, Чиж МО. Гепатопротекція: інноваційні стратегії та клінічні перспективи біотехнологічних підходів. *Монографія*. Вінниця: Твори; 2025. 176 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.1>

61. Чиж МО, Гальченко СЄ, **Гладких ФВ**, Бизов ВВ, Рогоза ЛА, Белочкіна ІВ, Слета ІВ. Безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби: технологія отримання та визначення складу. *Монографія*. Вінниця: Твори; **2024**. 264 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2024.1>
62. Чиж МО, Гальченко СЄ, **Гладких ФВ**, Лядова ТІ, Бизов ВВ, Рогоза ЛА, Беспалова ІГ, Белочкіна ІВ, Слета ІВ, Матвєєнко МС, Кошурба ІВ, Глоба ВЮ. Метаболічні, регенеративні та імунологічні властивості водно-солевих екстрактів кріоконсервованих тканин. *Монографія*. Вінниця: Твори, **2025**. 304 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.5>
63. **Гладких ФВ**, Кошурба ІВ, Лядова ТІ, Чиж МО, Матвєєнко МС. Ульцерогенність: стратегії превенції та новітні підходи до лікування виразкової хвороби шлунка. *Монографія*. Вінниця: Твори, **2025**. 208 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.3>
64. **Гладких ФВ**. Ад'ювант Фрейнда – класика вакцинальних ад'ювантів та основа експериментальної імунології. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. **2024**;32(3):414–439 DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-10> Режим доступу: <https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk/article/view/76> (**Scopus**).
65. **Гладких ФВ**, Белочкіна ІВ, Кошурба ІВ, Чиж МО. Сучасна гепатопротекція: нарративний огляд існуючих підходів та перспективи використання біотехнологічних препаратів. *Сучасні медичні технології*. **2023**;3(58):58–65. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(58\).2023.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(58).2023.9) Режим доступу: <https://medtech.mphu.edu.ua/article/view/295884> (*Особистий внесок здобувача становить 45,0 % праці: збір даних, аналіз та інтерпретація даних, редагування статті. Scopus*).
66. **Гладких Ф.В.** Лізис клітин циклами «заморожуванням-відтаювання» – перспективний підхід до створення безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів – кріоекстрактів фрагментів органів ссавців. Матеріали Х науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»; 17–18 жовтня 2024; Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; **2024**, с. 162–4. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14049968>
67. **Гладких ФВ**. Аутозапальний синдром, індукований ад'ювантами: імунопатогенез та новітні терапевтичні стратегії. *Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції «Молодіжна наука заради миру та розвитку»*; 12–14 грудня 2024 р.; Чернівці: Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича МОН України; **2024**, с. 53–6. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14941177>

АНОТАЦІЯ

Гладких Ф.В. Патогенетичне обґрунтування застосування безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів при експериментальній терапії аутоімунних захворювань. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань І – Охорона здоров'я та соціальне забезпечення за спеціальністю І2 – Медицина (наукова спеціальність 14.03.08 – Імунологія та алергологія). Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2025. – 509 с.

Дисертаційна робота присвячена інноваційному підходу до вирішення проблеми ефективності та безпечності терапії аутоімунних захворювань шляхом розробки нових терапевтичних стратегій на основі вперше встановлених механізмів дії біологічних засобів, які не містять клітин, при експериментальному ревматоїдному артриті, розсіяному склерозі, тиреоїдиті, міокардиті, мембранозній нефропатії та гепатиті.

У роботі комплексно розкрито ефекти від застосування кріоекстракту плаценти, кріоекстракту селезінки та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин при аутоімунних захворюваннях та науково обґрунтовано механізми їх терапевтичної дії в умовах органоспецифічних аутоімунних уражень.

Ключові слова: алергічний енцефаломієліт, аутоімунний гепатит, аутоімунний міокардит, аутоімунний нефрит, аутоімунний тиреоїдит, аутоімунні захворювання, безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби, кондиціоноване середовище, кріоекстракт плаценти, кріоекстракт селезінки, мезенхімальні стовбурові клітини, ревматоїдний артрит

ANNOTATION

Hladkyh F.V. Pathogenetic substantiation of the use of cryopreserved cell-free biological agents in the experimental therapy of autoimmune diseases. Qualification scientific work published as manuscript.

Thesis for the degree Doctor of Medical Sciences in I – Health and social security in the specialty I2 – Medicine (scientific specialty 14.03.08 – Immunology and allergology). V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2025. – 509 p.

The dissertation presents an innovative approach to addressing the effectiveness and safety of therapy for autoimmune diseases in experimental models of rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, thyroiditis, myocarditis, membranous nephropathy, and hepatitis. The study was conducted on 252 non-linear laboratory rats.

The goal of the work is the experimental substantiation of improving the effectiveness and safety of drug therapy for autoimmune diseases by studying the complex mechanisms of action of cell-free cryopreserved biological agents.

Object of the study – the development of new approaches to optimizing the therapy of autoimmune diseases.

Subject of the study – the biological properties of cryopreserved cell-free biological agents (cryoextract of placenta, cryoextract of spleen, conditioned medium, mesenchymal stem cells).

Cell-free cryopreserved biological agents demonstrated pronounced anti-inflammatory and analgesic effects in the adjuvant arthritis model, including reduction of limb swelling, leukocyte counts, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, prostaglandins, and cytokines. In autoimmune encephalomyelitis, treatment led to recovery of motor and cognitive functions and normalization of energy metabolism. In autoimmune thyroiditis, agents reduced antibodies to thyroglobulin and restored hormonal balance. In autoimmune myocarditis and nephritis, structural and functional parameters of the heart and kidneys improved. In autoimmune hepatitis, liver enzymes, pigment metabolism, and hepatocyte cell cycle were normalized.

Key words: allergic encephalomyelitis, autoimmune hepatitis, autoimmune myocarditis, autoimmune nephritis, autoimmune thyroiditis, autoimmune diseases, acellular cryopreserved biological agents, cryoextract of placenta, cryoextract of spleen, conditioned medium, mesenchymal stem cells, rheumatoid arthritis

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

А/Г	– альбумін-глобулінове співвідношення	МСК	– мультипотентні стовбурові клітини
АА	– ад'ювантний артрит	ПАФ	– повний ад'ювант Фрейнда
АДФ	– аденозиндифосфорна кислота	ПБЧ	– поріг больової чутливості
АЕЗ	– аденілатний енергетичний заряд	ПГ	– простагландини
АЕМ	– аутоімунний енцефаломієліт	ПЗА	– протизапальна активність
АІГ	– аутоімунний гепатит	ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
АІЗ	– аутоімунні захворювання	р/д	– раз на день
АІМ	– аутоімунний міокардит	СОД	– супероксиддисмутаза
АІН	– аутоімунний нефрит	ТЗ	– трийодтиронін
АІТ	– аутоімунний тиреоїдит	Т4	– тироксин
АлАТ	– аланінамінотрансфераза	ТБК-РП	– продукти, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою
АМФ	– аденозинмонофосфорна кислота	ТГ	– тиреоглобулін
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс	ТМПД	– товщина міжшлуночкової перегородки
АсАТ	– аспаргатамінотрансфераза	ТПО	– тиреопероксидаза
АТФ	– аденозинтрифосфорна кислота	ТТГ	– тиреотропний гормон
БКБЗ	– безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби	ФВ	– фракція викиду
в/м	– внутрішньом'язово	ФНП-α	– фактор некрозу пухлин-α
в/о	– внутрішньоочеревинно	ХО	– хвилинний об'єм
в/шл	– внутрішньошлунково	ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ГМ	– головний мозок	ЩЗ	– щитоподібна залоза
ЗБ	– загальний білок	95%ДІ:	– 95 % довірчий інтервал
КЕП	– кріоконсервований екстракт плаценти	LQ	– lower quartile
КЕС	– кріоекстракт селезінки	UQ	– upper quartile
КС-	– кондиціоноване середовище МСК	m (SE)	– стандартна похибка середнього арифметичного
МСК	– кінцево-сistolічний об'єм	Me	– медіана
КСО	– латентний період больової реакції	NO	– монооксид нітрогену
ЛПБР	– лужна фосфатаза	NOS	– NO-синтаза
ЛФ	– лівий шлуночок (серця)	cNOS	– конститутивна NO-синтаза
ЛШ		iNOS	– індукбельна NO-синтаза
		TxB2	– тромбоксан B2
		γ-ГТП	– γ-глутамілтранспептидаза

РЕФЕРАТ ДИСЕРТАЦІЇ
на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

в галузі знань
I – Охорона здоров'я
та соціальне забезпечення

за спеціальністю I2 – Медицина
14.03.08 – Імунологія та алергологія

DISSERTATION ABSTRACT

for academic degree
Doctor of Medical Sciences

in the field of knowledge
I – Health
and social security

in the specialty I2 – Medicine
14.03.08 – Immunology and allergology

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ЗАСТОСУВАННЯ БЕЗКЛІТИННИХ
КРІОКОНСЕРВОВАНИХ
БІОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРАПІЇ
АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

**PATHOGENETIC
SUBSTANTIATION OF THE USE
OF CRYOPRESERVED CELL-
FREE BIOLOGICAL AGENTS IN
THE EXPERIMENTAL THERAPY
OF AUTOIMMUNE DISEASES**

Таблиць – 5, рисунків – 5, бібліографія – 67 посилань.

Гладких Ф.В. Патогенетичне обґрунтування застосування безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів при експериментальній терапії аутоімунних захворювань: реферат дис. ... доктор медичних наук: спец. 14.03.08 – Імунологія та алергологія. Харків: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, **2025**. – 47 с.

Hladkyh F.V. Pathogenetic substantiation of the use of cryopreserved cell-free biological agents in the experimental therapy of autoimmune diseases: Dissertation Abstract ... Doctor of Medical Sciences: 14.03.08 – Immunology and allergology. Kharkiv: V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, **2025**. – 47 p.

Макет виготовлено на медичному факультеті
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022
Формат 60×84 1/16. Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman.
Друк офсетний. Ум. друк. арк. 1,95. Наклад 150 прим.

Видавець і виготовлювач
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів
видавничої продукції ДК № 3367 від 13.01.2009 р.

<https://karazin.ua/>