

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА І МОРФОЛОГІЯ

DOI: 10.26693/jmbs07.01.062

УДК 576.371:616.72-002.77-085.092.9

Введенський Д. Б.^{1,2}, Волкова Н. О.¹, Юхта М. С.¹,
Сокіл Л. В.¹, Гольцев А. М.¹**ВПЛИВ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ
В КРОВІ ЩУРІВ З АД'ЮВАНТНИМ АРТРИТОМ**¹ Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна² Харківський Національний Університет ім. В. Н. Каразіна, Україна

Мета – дослідження динаміки показників запалення в крові щурів з ад'ювантним артритом за умов генералізованого та локального введення кріоконсервованих мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин з жирової та хрящової тканин.

Матеріал та методи. Модель ад'ювантного артриту у щурів-самців індукували субплантарним введенням повного ад'юванта Фрейнда. На 7 добу моделювання тваринам вводили: фізіологічний розчин – контрольна група; кріоконсервовані мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини з жирової або хрящової тканини локально або генералізовано. У якості порівняння була сформована група інтактних тварин. На 14, 21 та 28 добу дослідження в крові експериментальних тварин визначали швидкість осідання еритроцитів, а в сироватці вміст загального білку, С-реактивного білку та ревматоїдного фактору.

Результати. В групі тварин контрольної групи запальний процес мав виражений характер, про що свідчило значне збільшення досліджених показників впродовж усього строку спостереження. Застосування кріоконсервованих мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин з жирової та хрящової тканин на 28 добу спостереження призводило до відновлення вмісту загального білка та швидкості осідання еритроцитів, а також до позитивної динаміки рівня С-реактивного білку та ревматоїдного фактору. У тварин з генералізованим введенням клітин порівняно з локальним було зафіксовано більш виражений терапевтичний ефект. Порівняльна оцінка використання кріоконсервованих мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин з жирової та хрящової тканин показала відсутність значущих змін досліджуваних показників при обох способах введення клітин. Ці дані можуть бути використані для обґрунтування та розробки методик лікування ревматоїдного артриту у клінічній практиці.

Висновки. Клітинна терапія кріоконсервованими мультипотентними мезенхімальними стромальними клітинами з досліджених джерел за умов як локального, так і генералізованого введення тваринам з ад'ювантним артритом чинить модулюючу дію на перебіг запалення.

Ключові слова: ад'ювантний артрит, кріоконсервовані мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини, клітинна терапія, маркери запалення, кров.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Робота виконана в рамках НДР 2.2.6.132 «Використання сучасних клітинних нанобіотехнологій в терапії ревматоїдного артриту», № держ. реєстрації 0120U102974.

Вступ. Проблема терапії ревматологічних захворювань актуальна у всьому світі. За даними ВОЗ запальні захворювання суглобів і сполучної тканини займають друге місце після серцево-судинної патології серед причин, що призводять до інвалідизації та смертності хворих [1]. Слід зазначити, що розвиток ревматоїдного артриту у великій мірі зумовлено наявністю дисфункції імунної системи, яка сприяє переходу гострого запального процесу в хронічну стадію. У той же час тривалий запальний процес призводить до зниження імунологічної реактивності організму. Визначення гематологічних маркерів запалення є одним з головних напрямів при вивченні запальних процесів різного ґенезу, як до так і після терапії. Ефективність лікування артриту як правило не висока, у зв'язку з чим інтенсивно проводяться дослідження альтернативних методів [2], одним з яких є клітинна терапія.

На сьогодні мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини (ММСК) залишаються предметом особливої уваги, оскільки їм властиві здатність до диференціювання, трофічний та імуномодулю-

ючий потенціали, вони здатні підтримувати гемопоез та продукувати цитокіни, хемокіни і фактори росту [3]. В цілому, такі властивості роблять ММСК одним з головних кандидатів для біотехнологічних та тканинно-інженерних розробок. А оскільки ці клітини можуть задіяти складні механізми, які організм природно використовує для модуляції та відновлення дисбалансу імунітету, терапія ММСК має потенціал для лікування та корегування аутоімунних розладів, у тому числі ревматоїдного артриту, засобами, які звичайним препаратам поки що недоступні. В цьому напрямку наразі проводиться багато досліджень, проте в роботах використовують ММСК, отримані з різних джерел, застосовують дуже різноманітні схеми лікування та дозування. Зокрема, терміни клітинної терапії та спосіб введення ММСК залишаються неврегульованими [2-4].

Метою роботи було дослідження динаміки маркерів запалення в крові щурів з ад'ювантним артритом за умов генералізованого та локального введення кріоконсервованих мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин з жирової та хрящової тканин.

Матеріал та методи дослідження. Тварин утримували на базі віварію ІПКіК НАН України в пластикових клітинах (по п'ять тварин на клітку) при контрольованій температурі (18–22° С), вологості (30% –70%) та освітленні (світло вмикається з 8 ранку до 8 вечора) зі стандартною дієтою та вільним доступом до їжі та води. Експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Первинну суспензію клітин з жирової (ЖТ) та хрящової (ХТ) тканин щурів-самців віком 12-14 тижнів (n = 5) отримували з відповідних біоптатів шляхом ферментативної обробки [5]. У роботі були використані стандартні умови культивування при 37°С в атмосфері 5% CO₂ з використанням інкубатора (Sanyo, Японія). Середовище культивування складалося з IMDM (PAA, Австрія), 10% ембріональної сироватки (ЕС) великої рогатої худоби (HyClone, США), канаміцину (150 мкг/мл) (Фармак, Україна) та амфотеріцину Б (5 мкг/мл) (PAA). В роботі використовували клітинні культури 2 пасажу. Кріоконсервування здійснювали в кріопробірках об'ємом 1 мл (Nunc, США) під захистом 10% ДМСО (ПанЕко, Росія) з додаванням 20% ЕС. Швидкість охолодження складала 1 °С/хв до -80°С з подальшим зануренням у рідкий азот. Кріо-

консервовані ММСК (КрММСК) зберігали в умовах низькотемпературного банку. Безпосередньо перед введенням їх відігрівали на водяній бані (40°С) та видаляли кріопротектор.

Модель ад'ювантного артриту (АА) у щурів-самців індукували субплантарним введенням повного ад'юванта Фрейнда (SantaCruz, USA) в дозі 0,25 мл. На 7 добу моделювання АА тваринам вводили: контрольна група (n = 5) – фізіологічний розчин; група 1 (n = 5) – КрММСК ЖТ в дозі 0,25·10⁶ клітин локально; група 2 (n = 5) – КрММСК ХТ в дозі 0,25·10⁶ клітин локально; група 3 (n = 5) – КрММСК ЖТ в дозі 0,5·10⁶ клітин генералізовано; група 4 (n = 5) – КрММСК ХТ в дозі 0,5·10⁶ клітин генералізовано. Також була сформована група інтактних тварин (n = 5).

На 14, 21 та 28 добу в крові визначали швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), в сироватці – вміст загального білку, С-реактивного білку (СРБ) та ревматоїдного фактору (РФ). Вимірювання проводили на біохімічному аналізаторі СЕМ 7 (ERBA, Чеська Республіка) за допомогою відповідних тест-систем «Randox» (Великобританія).

Достовірність відмінностей оцінювали в програмі «Statistika 8» (StatSoft Inc., США) за допомогою критеріїв Крускала-Уолліса і Фрідмана відповідно для незалежних та залежних вибірок, а також критерію Ньюмана-Кейлса для апостеріорних порівнянь (P < 0,05).

Результати дослідження та їх обговорення.

У місці ін'єкції повного ад'юванта Фрейнда спостерігалися ознаки запалення суглобів (почервоніння, набряклість, гіперемія), які в групі контролю були чітко виражені на протязі всього експерименту, а у тварин з клітинною терапією зазначені ознаки мали загасаючий характер.

Відомо, що вміст загального білку в крові може наростати при розвитку запалення в результаті запуску каскаду імунних процесів [6]. Отримані в роботі результати свідчили, що у тварин контрольної групи показник вмісту загального білку перевищував значення інтактних тварин протягом усього строку експерименту (**табл. 1**). У тварин, які отримували клітинну терапію як за умов локального (група 1 та 2), так і генералізованого введення (група 3 та 4), динаміка вмісту загального білку мала тенденцію до зниження з 14 доби спостереження та на 21 і 28 добу статистично не відрізнялася від відповідного показника в групі інтактних тварин.

Показники периферичної крові важливі не лише для діагностичних і прогностичних критеріїв перебігу ревматоїдного артриту, а й як відображення ефективності лікування. Одним з показників, які реагують на наявність запального процесу в організмі, є ШОЕ, яка залежить як від властивостей еритроцитів, так і від ступеня їх агрегації. У крові

Таблиця 1 – Вплив терапії КрММСК ЖТ та ХТ на динаміку вмісту загального білку (г/л) в сироватці крові щурів з АА ($x \pm SD$; $n = 5$)

Групи	Термін спостереження, доба		
	14	21	28
Інтакт	98,5±2,6 ^{a;k}	97,2±2,3 ^{a;k}	98,8±2,1 ^{a;k}
Контроль	123,6±2,5 ^{b;k}	120,2±3,2 ^{b;k}	111,6±2,5 ^{b;l}
Група 1	102,3±2,7 ^{c;k}	95,4±2,1 ^{a;l}	96,5±1,5 ^{a;l}
Група 2	108,9±2,1 ^{c;k}	97,8±2,5 ^{a;l}	99,2±2,1 ^{a;l}
Група 3	101,5±2,3 ^{c;k}	98,8±2,4 ^{a;l}	96,7±2,8 ^{a;l}
Група 4	100,1±2,1 ^{c;k}	99,5±2,3 ^{a;l}	95,4±2,3 ^{a;l}

Примітки: ^{a, b, c} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному стовпці таблиці ($P < 0,05$); ^{k, l} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному рядку таблиці ($P < 0,05$).

щурів контрольної групи відзначалося підвищення показнику ШОЕ в порівнянні з інтактними тваринами протягом всього строку спостереження, а саме: на 14 добу в 4,9 рази, на 21 добу в 4,4 рази та на 28 добу в 2,4 рази (**табл. 2**). Слід зазначити, що в усіх експериментальних групах досліджений показник мав тенденцію до нормалізації починаючи з 14 доби. На 28 добу ШОЕ в групах 1 та 2 статистично не відрізнялась від інтактних тварин. В групах 3 та 4 досліджений показник був відповідно в 1,8 і 1,7 рази нижче порівняно з контролем, однак нормалізації цього показника на відміну від перших двох експериментальних груп не відбулося.

Таблиця 2 – Вплив терапії КрММСК ЖТ та ХТ на динаміку ШОЕ (мм/год) в крові щурів з АА ($x \pm SD$; $n = 5$)

Групи	Термін спостереження, доба		
	14	21	28
Інтакт	3,37±0,85 ^{a;k}	2,87±0,45 ^{a;k}	3,87±0,61 ^{a;k}
Контроль	16,58±1,03 ^{b;k}	12,55±0,94 ^{b;l}	9,27±0,91 ^{b;m}
Група 1	7,55±0,43 ^{c;k}	6,21±0,49 ^{c;l}	4,08±0,63 ^{a;m}
Група 2	7,12±0,47 ^{c;k}	5,76±0,54 ^{c;l}	3,97±0,48 ^{a;m}
Група 3	8,45±0,72 ^{c;k}	6,54±0,41 ^{c;l}	5,27±0,46 ^{c;m}
Група 4	8,21±0,75 ^{c;k}	6,38±0,44 ^{c;l}	5,56±0,55 ^{c;m}

Примітки: ^{a, b, c} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному стовпці таблиці ($P < 0,05$); ^{k, l, m} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному рядку таблиці ($P < 0,05$).

Ще одним показником активності запального процесу в організмі є рівень «білків гострої фази запалення», і зокрема С-реактивного білка – класичного гострофазового білка плазми крові, який розглядається як найбільш чутливий лабораторний маркер інфекції, запалення і тканинного ушкодження. Отримані результати наведені в **таблиці 3**.

У тварин контрольної групи відзначалося підвищення показнику СРБ протягом всього строку експерименту, а саме: на 14 добу в 8,6 рази, на

21 добу в 6,6 рази та на 28 добу в 5,2 рази стосовно відповідних показників у інтактних тварин. У тварин з клітинною терапією досліджений показник мав тенденцію до нормалізації починаючи з 14 доби. Так, в сироватці крові тварин груп 1 та 2 вміст СРБ був нижчим відповідно в 1,8 та 1,7 рази стосовно контролю на 28 добу. Показник СРБ в групах 3 та 4 на 28 добу був нижчим в 2,2 рази стосовно контролю. В групі тварин з генералізованим введенням КрММСК відновлення вмісту СРБ відбувалось швидше. Однак слід зазначити, що в усіх експериментальних групах досліджений показник не досягав рівня інтактних тварин.

Таблиця 3 – Вплив терапії КрММСК ЖТ та ХТ на динаміку вмісту СРБ (мг/л) в сироватці крові щурів з АА ($x \pm SD$; $n = 5$)

Групи	Термін спостереження, доба		
	14	21	28
Інтакт	3,5±0,7 ^{a;k}	3,4±0,2 ^{a;k}	3,6±0,4 ^{a;k}
Контроль	30,2±3,5 ^{b;k}	22,5±2,3 ^{b;l}	18,7±1,4 ^{b;m}
Група 1	23,4±1,6 ^{c;k}	16,5±1,5 ^{c;l}	10,4±0,9 ^{c;m}
Група 2	25,8±1,7 ^{c;k}	15,7±1,2 ^{c;l}	11,2±1,0 ^{c;m}
Група 3	21,7±2,2 ^{d;k}	12,3±0,7 ^{d;l}	8,4±0,6 ^{d;m}
Група 4	23,1±1,9 ^{c,d;k}	11,7±0,9 ^{d;l}	8,6±0,6 ^{d;m}

Примітки: ^{a, b, c, d} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному стовпці таблиці ($P < 0,05$); ^{k, l, m} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному рядку таблиці ($P < 0,05$).

Одним з основних серологічних маркерів ревматоїдного артриту є РФ. Тому наступним етапом роботи було визначення динаміки зміни цього фактору в сироватці крові тварин дослідних груп (**табл. 4**).

Підвищення показнику РФ у щурів контрольної групи спостерігали протягом всього строку експерименту, а саме: на 14 добу в 1,9 рази, на 21 добу в 2,9 рази та на 28 добу 3,6 рази стосовно відповідних показників у інтактних тварин. У тварин з клітинною терапією досліджений показник мав тенденцію до зниження починаючи з 14 доби. Так вміст РФ в сироватці крові тварин груп з локальним введенням (група 1 та 2) на 28 добу був відповідно в 2,6 та 2,5 рази нижче стосовно контролю. В групі тварин з генералізованим введенням (групи 3 та 4) відновлення вмісту РФ в крові експериментальних тварин відбувалось більш інтенсивно, що на 21 та 28 добу призводило до його зниження відповідно в 2,1 та 2,7 рази стосовно групи контрольних тварин. Однак слід зазначити, що в усіх експериментальних групах досліджений показник не досягав рівня інтактних тварин.

Отримані результати свідчили, що у тварин контрольної групи був наявний виражений запальний процес, про що свідчило різке збільшення у

Таблиця 4 – Динаміка вмісту РФ (МО/мл) в сироватці крові щурів з АА за умов терапії КрММСК ЖТ та ХТ ($x \pm SD$; $n = 5$)

Групи	Термін спостереження, доба		
	14	21	28
Інтакт	5,7±0,3 ^{a;k}	5,2±0,5 ^{a;k}	5,4±0,6 ^{a;k}
Контроль	10,8±0,5 ^{b;k}	15,2±0,4 ^{b;l}	19,5±0,5 ^{b;m}
Група 1	8,6±0,3 ^{c;k}	8,9±0,6 ^{c;k}	7,6±0,4 ^{c;l}
Група 2	8,8±0,6 ^{c;k}	8,7±0,5 ^{c;k}	7,9±0,3 ^{c;l}
Група 3	8,1±0,2 ^{c;k}	7,3±0,6 ^{d;l}	7,2±0,5 ^{c;l}
Група 4	8,5±0,4 ^{c;k}	7,4±0,5 ^{d;l}	7,3±0,6 ^{c;l}

Примітки: ^{a, b, c, d} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному стовпці таблиці ($P < 0,05$); ^{k, l, m} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному рядку таблиці ($P < 0,05$)

крові рівня СРБ, ШОЕ та РФ. На тлі клітинної терапії відзначалися більш низькі показники досліджених маркерів відносно контролю. Ці результати дозволяють говорити про протизапальну дію КрММСК з досліджених джерел.

В наших попередніх дослідженнях було показано, що КрММСК здатні впливати на репаративно-регенеративні процеси в організмі тварин з запальним процесом як в гострій, так і в хронічній фазі [7, 8]. Локальне та генералізоване введення КрММСК з жирової та хрящової тканин призводило до корекції перебігу експериментального АА у щурів. Застосування локального методу введення клітин порівняно з генералізованим мало більш потужний вплив на відновлення гістоструктури, вмісту глікозаміногліканів та СОХ-2 в хрящовій тканині у щурів із АА.

За сукупністю проаналізованих маркерів можна стверджувати про наявність тенденції до нормалізації в перебігу запального процесу у експериментальних тварин з АА та введенням клітинних препаратів – КрММСК з жирової та хрящової тканин. Слід зазначити, що вірогідної різниці між зазначеними джерелами клітин в показниках запалення крові не було виявлено. Однак, більш виражений корегуючий вплив генералізованого введення КрММСК на протікання запального процесу у тварин з АА ймовірно пов'язаний з імуномодулюючими властивостями досліджених пре-

паратів. За даними авторів [9, 10] для активації імуносупресивної функції ММСК в організмі відбувається запуск механізмів дії IFN- γ окремо або разом з TNF α , IL-1 α та IL-1 β . Важливими і найбільш вивченими об'єктами імуномодулюючої дії ММСК в організмі ссавців є Т-лімфоцити. Великою кількістю робіт показано, що ММСК здатні пригнічувати проліферацію Т-лімфоцитів, активованих поліклональними мітогенами, алогенними клітинами або специфічними антигенами [11, 12]. Отже, отримані результати коригуючого впливу КрММСК на маркери запалення дозволяють зробити висновок про можливість використання в лікуванні ревматоїдного артриту досліджуваних культур клітин як при локальному, так і при генералізованому введенні. Це є підставою для розгляду внутрішньовенного введення як альтернативи або доповнення до локальної ін'єкції клітинного матеріалу в суглоб.

Висновки

1. Локальне та генералізоване введення КрММСК з жирової та хрящової тканин чинить модулюючу дію на перебіг експериментального ад'ювантного артриту у щурів.
2. Вміст загального білку, С-реактивного білку, ревматоїдного фактору, а також швидкість осадження еритроцитів у крові тварин після клітинної терапії КрММСК мають позитивну відновлювальну динаміку як у випадку застосування клітин з жирової, так і з хрящової тканин.
3. Використання генералізованого способу введення клітин порівняно з локальним призводить до більш вираженого ефекту відновлення маркерів запалення у щурів з ад'ювантним артритом.
4. Ці дані можуть бути використані для обґрунтування та розробки методів лікування ревматоїдного артриту у клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень. Важливим питанням, яке потребує подальших досліджень, є визначення показників клітинної ланки імунітету у тварин із ад'ювантним артритом та терапією КрММСК з жирової та хрящової тканин.

References

1. Bullock J, Rizvi S, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. *Med Princ Pract.* 2018;27(6):501-507. PMID: **30173215**. doi: 10.1159/000493390.
2. To K, Khan W. Mesenchymal Stem cell transplantation in rheumatoid arthritis. In: Pham P, Ed. *Stem cells in clinical applications.* Springer: Cham; 2019. doi: 10.1007/978-3-030-23421-8_4
3. Freitag J, Bates D, Boyd R, Shah K, Barnard A, Huguenin L, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy - a review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):1-13. PMID: 27229856. PMCID: PMC4880954. doi: 10.1186/s12891-016-1085-9
4. Fu Y, Karbaat L, Wu L, Leijten J, Both SK, Karperien M. Trophic effects of mesenchymal stem cells in tissue regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2017;23(6):515-528. PMID: **28490258**. doi: 10.1089/ten.TEB.2016.0365

5. Volkova NA, Yukhta MS, Goltsev AN. Morphological and functional characteristics of cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from bone marrow, adipose tissue and tendons. *Cell and Organ Transplantation*. 2016;4(2):200-205. doi: 10.22494/cot.v4i2.64
6. Perez L. Acute phase protein response to viral infection and vaccination. *Arch Biochem Biophys*. 2019;671:196-202. PMID: 31323216. PMCID: PMC7094616. doi: 10.1016/j.abb.2019.07.013
7. Volkova NA, Yukhta MS, Yurchuk TA, Ivanova ED, Stepanuk LV, Pavlovich EV, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells of bone marrow in therapy of chronic inflammation of the murine ovaries. *Biotechnol Acta*. 2014;7(5):35-42. doi: 10.15407/biotech7.05.035
8. Vvedenskyi DB, Volkova N.O, Yukhta MS, Ashukina NO, Goltsev AM. Course correction of adjuvant arthritis with cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells. *Regul Mech Biosyst*. 2021;12(3):545-553. doi: 10.15421/02217
9. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2006;24(2):386-398. PMID: 16123384. doi: 10.1634/stemcells.2005-0008
10. Tabera S, Perez-Simon JA, Diez-Campelo M. The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes *Haematologica*. 2008;93(9):1301-1309. PMID: 18641017. doi: 10.3324/haematol.12857
11. Zhou Y, Yamamoto Y, Xiao Z, Ochiya T. The immunomodulatory functions of mesenchymal stromal/stem cells mediated via paracrine activity. *J Clin Med*. 2019;8(7):1025. PMID: 31336889. PMCID: PMC6678920. doi: 10.3390/jcm8071025
12. Fan XL, Zhang Y, Li X, Fu QL. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(14):2771-2794. PMID: 31965214. PMCID: PMC7223321. doi: 10.1007/s00018-020-03454-6

UDC 576.371:616.72-002.77-085.092.9

Influence of Cell Therapy on the Dynamics of Inflammatory Markers in Blood of Rats with Adjuvant Arthritis

Vvedenskyi D. B., Volkova N. O., Yukhta M. S., Sokil L. V., Goltsev A. M.

Abstract. *The purpose of the study was to investigate the dynamics of inflammation in blood of the rats with adjuvant arthritis under the conditions of generalized and local administration of cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from adipose and cartilage tissues.*

Materials and methods. A model of adjuvant arthritis in male rats was induced by subplantar administration of Freund's complete adjuvant. On the 7th day of modeling, experimental animals were administered: control group – saline; experimental group 1 and 2 – cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from adipose or cartilaginous tissue locally; experimental group 3 and 4 – cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from adipose or cartilaginous tissue generalized. Groups of intact animals served as control. On days 14, 21 and 28 erythrocyte sedimentation rate was determined in blood, and content of total protein, C-reactive protein and rheumatoid factor were measured in serum.

Results and discussion. In the control group of animals, the inflammatory process was pronounced, as evidenced by a significant increase in the studied parameters throughout the observation period. The use of cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from adipose and cartilaginous tissues led to the restoration of the total protein content and erythrocyte sedimentation rate on the 28th day of observation, as well as positive dynamics in the level of C-reactive protein and rheumatoid factor. Generalized administration of cells had a more pronounced therapeutic effect compared to the animals with local one. A comparative assessment of the use of cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from adipose and cartilaginous tissues showed the absence of significant changes in the studied parameters both with studied ways of cell administration. These data can be used to justify and develop methods of treating arthritis in clinical practice. But important issue that needs further research is the determination of cell immunity in the animals with adjuvant arthritis and treatment of cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from adipose and cartilage tissues.

Conclusion. Cell therapy with the use of cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from the investigated sources provided by both local and generalized administration to animals with adjuvant arthritis has a modulating effect on the course of inflammation.

Keywords: adjuvant arthritis, cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells, cell therapy, markers of inflammation, blood.

ORCID and contribution ship:Dmytro Vvedenskyi : 0000-0002-0169-9592^{A,B,C,D,F}Nataliia Volkova : 0000-0003-1832-6116^{A,B,D,E,F}Mariia Yukhta : 0000-0001-9124-8455^{B,C,D,F}Larisa Sokil : 0000-0002-8702-7374^{B,F}Anatoliy Goltsev : 0000-0002-5289-5876^{A,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Nataliia O. Volkova**

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy
of Sciences of Ukraine,
Cryopathophysiology and Immunology Department
23, Pereyaslavskaya Str., Kharkiv 61016, Ukraine
tel: 0661298597, e-mail: volkovana781@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 19.12.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування