

ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ ВЛИЯЕТ НА КЛЕТОЧНОСТЬ КОСТНОГО МОЗГА, ПУЛ LSK-КЛЕТОК И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У МЫШЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДЕРМАТИТОМ

Д. В. Бондоренко^{1,3}, А. С. Иванов^{1,2,3}✉, Т. П. Тананакина³, С. А. Кашченко³, И. А. Погорелова³, И. А. Александров¹

¹ Клиника «МЕДСИ», Клиническая больница № 1, Москва, Россия

² Научно-диагностический центр «Поликлиника на Смоленской», Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО ЛГМУ имени Свт. Луки, Россия

В клинической практике широкое применение имеют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), одним из которых является диклофенак натрия. Целью исследования было оценить влияние диклофенака натрия на клеточность костного мозга, популяцию гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток (Lin-Sca-1+ c-Kit+, LSK), а также уровни фактора некроза опухоли (TNF α) и интерлейкина-1 β (IL1 β) у лабораторных мышей с экспериментальным дерматитом в ходе рандомизированного контролируемого исследования на протяжении 96 ч. Самцов мышей линии BALB/c ($n = 6$, 46 недель, 18–25 г) рандомизировали на пять групп: интактная, дерматит без лечения, дерматит + диклофенак 1,5 мг/кг, дерматит + диклофенак 3 мг/кг, диклофенак 3 мг/кг без дерматита. Препарат вводили внутримышечно 2 раза в сутки в течение 96 ч. Дерматит моделировали с использованием додецилсульфата натрия и аллергена *Dermatophagoides farinae*. Через 96 ч проводили забор костного мозга. Общее количество клеток определяли автоматическим счетчиком, популяцию LSK-клеток — методом проточной цитометрии, концентрации цитокинов — методом ELISA. Статистический анализ выполняли с использованием ANOVA ($p < 0,05$). Установлено снижение клеточности костного мозга при дерматите ($0,95 \pm 0,12$ против $1,20 \pm 0,15 \times 10^6/\text{мл}$; $p < 0,05$). Применение диклофенака 1,5 мг/кг сопровождалось умеренным снижением клеточности ($0,80 \pm 0,10 \times 10^6/\text{мл}$) и увеличением доли LSK-клеток ($3,8 \pm 0,5\%$ против $2,1 \pm 0,3\%$; $p < 0,05$). Доза 3 мг/кг вызвала выраженное снижение клеточности ($0,60 \pm 0,08 \times 10^6/\text{мл}$) и LSK-клеток ($1,4 \pm 0,3\%$; $p < 0,01$), а также повышение IL1 β ($15,5 \pm 1,2$ пг/мл) и TNF α ($82,1 \pm 4,5$ пг/мл). Полученные данные свидетельствуют о дозозависимом влиянии диклофенака натрия на гемопоэз и воспалительный ответ.

Ключевые слова: костный мозг, диклофенак натрия, клеточность, недифференцированные клетки, фактор некроза опухолей α , интерлейкин-1, воспаление
Благодарности: авторы выражают искреннюю благодарность С. Граматюк и М. Ноэбауэр (UAB Global) за методологическое сопровождение и значимый вклад в разработку, планирование и концептуализацию экспериментального исследования.

Вклад авторов: Д. В. Бондоренко, А. С. Иванов — дизайн исследования, проведение экспериментальной части работы; Т. П. Тананакина — дизайн исследования, проведение экспериментальной части работы, научное сопровождение; С. А. Кашченко — научное редактирование текста, научное сопровождение, подготовка эксперимента; И. А. Погорелова — редактирование текста, подготовка эксперимента, консультации по содержанию животным, расчеты доз препаратов; И. А. Александров — уход за животными, проведение экспериментальной части работы.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЛГМУ имени Свт. Луки (протокол № 1 от 27 января 2026 г.), проведено в соответствии с Рекомендациями Коллегии ЕЭК «Руководство по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований от 14.11.2023 № 33», с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, а также в соответствии с директивой Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

✉ Для корреспонденции: Алексей Сергеевич Иванов

ул. А. Дикого, д. 16А, кв. 73, 111396, г. Москва; sashatravmatolog1985@mail.ru

Статья получена: 15.05.2026 Статья принята к печати: 18.06.2026 Опубликовано онлайн: 30.06.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.038

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. Лицензиат: РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

THE EFFECT OF DICLOFENAC SODIUM ON BONE MARROW CELLULARITY, THE LSK CELL POOL, AND CYTOKINE PROFILES IN MICE WITH EXPERIMENTAL DERMATITIS

Bondorenko DV^{1,3}, Ivanov AS^{1,2,3}✉, Tananakina TP³, Kashchenko SA³, Pogorelova IA³, Alexandrov IA¹

¹ MEDSI Clinic, Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

² Polyclinic on Smolenskaya Scientific and Diagnostic Center, Moscow, Russia

³ Saint Luka LSMU, Russia

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), one of which is diclofenac sodium, are widely used in clinical practice. This study aimed to assess the effect of diclofenac sodium on bone marrow cellularity, the population of hematopoietic stem and progenitor cells (Lin-Sca-1+ c-Kit+, LSK), as well as the levels of tumor necrosis factor — (TNF α) and interleukin-1 β (IL1 β) in laboratory mice with experimental dermatitis. The study was a randomized controlled trial; the experimental phase lasted 96 hours. Male BALB/c mice ($n = 6$, age 46 weeks, 18–25 g) were randomized into five groups: intact, untreated dermatitis, dermatitis + diclofenac 1.5 mg/kg, dermatitis + diclofenac 3 mg/kg, diclofenac 3 mg/kg without dermatitis. The drug was administered intramuscularly 2 times a day for 96 hours. Dermatitis was modeled using sodium dodecyl sulfate and *Dermatophagoides farinae*. Bone marrow was collected after 96 hours. The total number of cells was determined by an automatic counter, the LSK cell population by flow cytometry, and cytokine concentrations by ELISA. Statistical analysis was performed using ANOVA ($p < 0.05$). We observed a decrease in bone marrow cellularity in dermatitis groups (0.95 ± 0.12 versus $1.20 \pm 0.15 \times 10^6/\text{ml}$; $p < 0.05$). Diclofenac 1.5 mg/kg decreased cellularity moderately ($0.80 \pm 0.10 \times 10^6/\text{ml}$) and an increased LSK cells ($3.8 \pm 0.5\%$ vs. $2.1 \pm 0.3\%$; $p < 0.05$). Diclofenac 3 mg/kg markedly brought down cellularity ($0.60 \pm 0.08 \times 10^6/\text{ml}$) and LSK cells ($1.4 \pm 0.3\%$; $p < 0.01$), and brought up IL1 β (15.5 ± 1.2 pg/ml) and TNF α (82.1 ± 4.5 pg/ml). Our findings indicate a dose-dependent effect of diclofenac sodium on hematopoiesis and inflammatory response.

Keywords: bone marrow, diclofenac sodium, cellularity, undifferentiated cells, tumor necrosis factor α , interleukin-1, inflammation

Acknowledgements: the authors express their sincere gratitude to S. Gramatyuk and M. Noebauer (UAB Global) for methodological support and significant contribution to the design, planning, and conceptualization of this experimental research.

Author contribution: Bondorenko DV, Ivanov AS — study design, experimental part of the work; Tananakina TP — study design, experimental part of the work, scientific support; Kashchenko SA — scientific text editing, scientific support, experiment preparation; Pogorelova IA — text editing, experiment preparation, animal care consultations, drug dose calculations; Alexandrov IA — animal care, experimental part of the work.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of St. Luka LSMU (Minutes No. 1 of January 27, 2026), conducted in accordance with the Recommendations of the Board of the Eurasian Economic Commission of November 14, 2023 No. 33 "Guidelines for working with laboratory (experimental) animals during preclinical (non-clinical) studies," in compliance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrates used for Experimental and Other Scientific Purposes, as well as in accordance with the Directive of the European Parliament and the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes.

✉ Correspondence should be addressed: Alexey S. Ivanov

A. Dikogo, 16A, kv. 73, 111396, Moscow; sashatravmatolog1985@mail.ru

Received: 15.05.2026 Accepted: 18.06.2026 Published online: 30.06.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.038

Copyright: © 2026 by the authors. Licensee: Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Постоянный поиск нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с минимальным токсичным действием на клетки, находящиеся в процессе постоянного деления, имеет важное значение, особенно это касается костного мозга [1]. При длительном применении НПВП возможны стимуляция иммунной системы и изменение концентрации цитокинов в крови, многие из которых являются факторами или катализаторами дифференцировки клеток костного мозга [2].

Показанием к назначению НПВП является не только воспаление. Достаточно широкое распространение они получили в качестве анальгетиков за свою способность эффективно купировать болевой синдром в послеоперационном периоде, что впоследствии сказывается на частоте и количестве применения опиоидных обезболивающих [1, 3]. Длительное и бесконтрольное применение НПВП отрицательно влияет не только на состояние желудочно-кишечного тракта, печени, почек, но и костного мозга, клетки которого находятся в состоянии постоянного деления. Наиболее ярким представителем группы НПВП является диклофенак натрия, который обладает выраженным противовоспалительным эффектом и наиболее часто применяется врачами в клинической практике для лечения патологий воспалительного характера (например, ревматоидного артрита, артроза суставов, анкилозирующего спондилоартрита, гинекологической, неврологической патологии, а также в качестве анальгетика после травм) [2, 4, 5].

Гистологически состояние костного мозга после длительного применения диклофенака натрия оценивают как неблагоприятное, происходит уменьшение количества гемопоэтических клеток, в результате чего развивается панцитопения, анемия, повышается риск инфекций [6, 7]. Биотрансформация диклофенака натрия происходит преимущественно в гепатоцитах, выведение осуществляется на 60–65% с мочой и 30–35% с желчью через желудочно-кишечный тракт [8, 9]. В костном мозге под действием диклофенака натрия наблюдается нейтропения, агранулоцитоз, снижение количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, происходит изменение количественных показателей цитокинов [10]. Последние представляют собой небольшого размера белки, основная задача которых состоит в передаче сигнала между клетками посредством специфических рецепторов. Механизм передачи сигнала у цитокинов происходит таким же путем, как и у некоторых белковых гормонов. Отличие состоит в том, что вырабатываются цитокины многими клетками организма, а не какими-то конкретными, в отличие от гормонов, и действуют на расстоянии или локально — паракринно или аутокринно [11, 12]. Принято разделять цитокины на провоспалительные (интерлейкин-1 (IL1 β) и фактор некроза опухолей (TNF α)) и противовоспалительные. Синтез IL1 β осуществляют миелоидные клетки как ответ на действие паттернов, ассоциированных с патогенами или повреждением. Влияние IL1 β на организм связано с индукцией синтеза других цитокинов, отвечающих за воспаление, в частности TNF α и IL6 (отвечает за дифференцировку клеток костного мозга), под его влиянием происходит стимуляция клеток предшественников мегакариоцитарного роста, пре-B-лимфоцитов [13].

TNF α получил свое название за способность приводить некоторые опухолевые клетки к геморрагическому некрозу, что давало надежду на излечение от онкологии. Дальнейшими исследованиями было установлено, что TNF α способствует прогрессированию новообразований и их

метастазированию [14]. Выработка TNF α осуществляется иммунными клетками, в основном моноцитами и макрофагами, под его влиянием происходят пролиферация и дифференцировка нейтрофилов и макрофагов, их ускоренный выход в кровотоки. При воспалении или стрессе цитокин приводит к угнетению образования эритроцитов и лимфоцитов, повышается выработка миелоидных клеток [15]. При непосредственном участии TNF α происходит повышение концентрации IL1 и других цитокинов, при проникновении инфекции в организм он приводит лейкоциты в активное состояние [16]. В зависимости от внутреннего состояния организма TNF α обладает провоспалительными и противовоспалительными свойствами и играет ведущую роль в цитокиновом шторме при COVID-19 [17–21]. Важное значение цитокины играют в патогенезе воспалительных заболеваний (ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита и др.), при которых широко применяют НПВП на протяжении длительного времени [22, 23].

Несмотря на то что атопический дерматит манифестирует преимущественно локальными поражениями кожи, современные концепции рассматривают его как системную патологию, протекающую с вовлечением центральных органов иммунитета. Избыточная продукция периферических медиаторов воспаления способна дистанционно модулировать функциональное состояние костного мозга. В частности, хронический воспалительный сигнал приводит к гиперстимуляции пула наиболее ранних гемопоэтических стволовых клеток и предшественников — LSK-клеток (Lin–Scam–c-Kit–), сдвигая их дифференцировку в сторону миелопоэза и усугубляя системный цитокиновый дисбаланс (включая гиперпродукцию IL1 β и TNF α).

Представляет особый интерес изучение эффектов диклофенака натрия в данной модели. Являясь неселективным ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), диклофенак блокирует синтез простагландинов, которые признаны важными регуляторами как барьерных свойств кожи, так и костномозгового микроокружения. Применение диклофенака натрия в настоящем исследовании рассматривается нами как патогенетический инструмент, позволяющий определить вклад ЦОГ-зависимых механизмов в реализацию системного ответа костного мозга (его клеточности и пула LSK-клеток) при кожной патологии.

Целью исследования было оценить влияние диклофенака натрия в дозе 1,5 и 3 мг/кг на клеточность костного мозга, процентное соотношение недифференцированных бластов и концентрацию провоспалительных цитокинов (IL1 β и TNF α) у мышей с экспериментальным дерматитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы была выполнена на базе ФГБОУ ВО ЛГМУ имени Св. Луки Минздрава России в соответствии с требованиями Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии «Руководство по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований от 14.11.2023 № 33», а также с соблюдением принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в научных целях [24, 25].

Экспериментальная модель

Для проведения исследования были отобраны 64 самца мышей линии BALB/c возрастом 6 недель, массой 18–25 г.

Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре 22 ± 2 °C, относительной влажности 50–60% и 12-часовом световом цикле, с неограниченным доступом к пище и воде.

Распределение животных по группам осуществляли методом простой рандомизации с использованием генератора случайных чисел. Оценку морфологических и биохимических показателей проводил исследователь, не осведомленный о принадлежности животных к экспериментальным группам (слепой анализ, blinded assessment). Случайным образом животные были разделены на пять экспериментальных групп: первая — контроль ($n = 12$), (животные не подвергались моделированию дерматита и не получали действующее вещество); во второй ($n = 10$) был смоделирован экспериментальный дерматит, животные не получали действующее вещество; в третьей ($n = 16$) на фоне дерматита получали диклофенак натрия в дозе 1,5 мг/кг; в четвертой ($n = 16$) на фоне дерматита получали диклофенак натрия в дозе 3 мг/кг; в пятой группе ($n = 10$) вводили диклофенак натрия в дозе 3 мг/кг с целью оценки прямого токсического действия действующего вещества на костный мозг.

Подбор доз проводили из расчета менее выраженного миелосупрессивного действия, оказываемого диклофенаком натрия (Solopharm, Россия) в дозе 1,5 мг/кг и компенсаторной реакцией бластных клеток в сравнении с высокой дозой 3 мг/кг [1, 2, 4, 5]. Действующее вещество вводили внутримышечно в область четырехглавой мышцы бедра 2 раза в сутки с интервалом 12 ч (8.00 и 20.00) в течение 96 ч. Выбор дозировок был обусловлен также необходимостью сравнения умеренного и выраженного фармакологического эффекта, и оценки дозозависимости. Контрольная группа получала физиологический раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме.

В качестве воспалительного процесса был выбран экспериментальный контактный дерматит, как быстро воспроизводимая валидированная модель локального иммуновоспалительного ответа, сопровождающегося изменением цитокинового профиля. Дерматит моделировали на дорсальной поверхности кожи после эпиляции волосяного покрова. Индукцию первичного повреждения кожного барьера проводили путем нанесения 10% раствора додецилсульфата натрия («ЭкоТек», Россия), который обеспечивал разрушение липидного слоя рогового эпидермиса и повышение проницаемости кожи. Первичную воспалительную реакцию оценивали в первые 24–48 ч после нанесения. Для поддержания и хронизации воспалительного процесса использовали аллерген *Dermatophagoides farinae* Biostir-AD (Biostir Inc., Япония) в виде косметической мази на основе клеща домашней пыли, который наносили в дозе 100 мг, на участки поврежденной кожи 2–3 раза в неделю на протяжении 7–14 дней. Оценочными критериями формирования дерматита служили признаки воспалительного процесса — гиперемия, отек, локальное повышение температуры, шелушение и зуд, которые регистрировали на 7–10 сутки эксперимента.

По завершении экспериментального периода животных подвергали эвтаназии под общей анестезией с использованием ингаляционного изофлурана в смеси с кислородом. Выбор данного анестетика был обусловлен его минимальным влиянием на показатели цитокинового профиля по сравнению с инъекционными средствами. После достижения адекватной глубины анестезии проводили декаптацию с последующим асептическим

извлечением бедренных костей. Костный мозг выделяли путем механического разрушения кости с последующим получением суспензии клеток. В полученном материале определяли общее количество клеток в 1 мл, количество недифференцированных клеток, концентрацию провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 β (IL1 β) и фактора некроза опухолей α (TNF α).

Продолжительность введения препарата была ограничена 96 ч в связи с наблюдаемым увеличением летальности животных при более длительном воздействии, что учитывалось как ограничение модели и соответствовало этическим требованиям минимизации страдания экспериментальных животных.

Для количественной оценки популяции недифференцированных клеток костного мозга использовали метод проточной цитометрии. Клетки окрашивали с использованием панели моноклональных антител к маркерам Lin– Sca-1+ c-Kit+ (LSK), позволяющим идентифицировать гемопоэтические стволовые и прогениторные клетки. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD Biosciences, США). Результаты выражали в процентах от общего числа ядродержащих клеток [26–27].

Иммуномагнитная сепарация клеток

Для дополнительного обогащения популяции клеток-предшественников применяли метод иммуномагнитной сепарации с использованием коммерческих наборов (Miltenyi Biotec, Германия). Полученную фракцию использовали для повышения точности последующего анализа клеточных характеристик. Следует отметить, что иммуномагнитную сепарацию применяли как вспомогательный метод и не использовали в качестве основного способа количественной оценки популяции недифференцированных клеток [28–30].

Определение концентрации цитокинов

Концентрации интерлейкина-1 β (IL1 β) и фактора некроза опухолей- α (TNF α) в гомогенате костного мозга определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов (R&D Systems, США). В работе использовали коммерческие видоспецифичные тест-системы серии Quantikine ELISA Kits (R&D Systems, США): набор Mouse IL1 beta/IL1F2 (Cat. No. MLB00C) и набор Mouse TNFalpha (Cat. No. MTA00B) в соответствии с инструкциями производителя. Чувствительность метода составляла менее 5 пг/мл. Измерения проводили в дубликатах с построением калибровочных кривых. Результаты выражали в пг/мл.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием GraphPad Prism 9. Проверку нормальности распределения выполняли с помощью теста Шапиро–Уилка. Для сравнения более двух групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с пост-хок-тестом Тьюки. При ненормальном распределении использовали критерий Краскела–Уоллиса с тестом Данна. Данные представлены как $M \pm SD$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Дополнительно рассчитывали 95%-е доверительные интервалы и effect size (η^2). Статистическую обработку

Таблица 1. Показатели клеточности костного мозга и популяции недифференцированных клеток (LSK) у экспериментальных животных различных групп (M ± SD)

Группа	n	Общее количество клеток в 1 мл гомогената костного мозга	Недифференцированные клетки / LSK (%)
I группа (интактная)	12	1,1 ± 0,1 × 10 ⁶	2,0 ± 0,2
II группа (дерматит)	10	0,95 ± 0,12 × 10 ^{6*}	2,3 ± 0,4
III группа (дерматит + 1,5 мг/кг диклофенака натрия)	16	0,4 ± 0,1 × 10 ^{6*#}	5,1 ± 0,2*#
IV группа (дерматит + 3,0 мг/кг диклофенака натрия)	16	1,0 ± 0,3 × 10 ^{5*#†}	0,8 ± 0,2*#†
V группа (3,0 мг/кг диклофенака натрия)	10	0,7 ± 0,09 × 10 ^{6*#}	1,6 ± 0,4*#

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой дерматита без лечения; † — $p < 0,05$ по сравнению с группой диклофенака натрия 1,5 мг/кг. Для группы животных, получавших диклофенак натрия в дозе 3 мг/кг, показатель клеточности был существенно ниже, в связи с чем результаты представлены в размерности ×10⁵ кл./мл.

результатов, полученных в ходе эксперимента, построение графиков и диаграмм выполняли с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе проведенного исследования было выявлено дозозависимое влияние диклофенака натрия на клеточность костного мозга, популяцию недифференцированных клеток (Lin[−] Sca-1 + c-Kit⁺, LSK) и концентрации провоспалительных цитокинов.

В группе животных с дерматитом без лечения выявлено статистически значимое снижение общего количества клеток костного мозга по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$), что отражает угнетение гемопоэза на фоне системного воспалительного процесса.

Введение диклофенака натрия сопровождалось дальнейшим снижением клеточности. При применении дозы 1,5 мг/кг уменьшение показателя носило умеренный характер ($p < 0,05$ по сравнению с интактной группой), тогда как в группе на фоне введения 3 мг/кг диклофенака натрия отмечалось более выраженное снижение как относительно интактной группы, так и группы дерматита без лечения ($p < 0,01$), что свидетельствует о дозозависимом миелосупрессивном эффекте препарата. Результаты оценки клеточного состава костного мозга представлены в табл. 1.

Количество недифференцированных клеток в группе с воспалением повышалось в 1,15 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой. В группе на фоне воспаления с введением 1,5 мг/кг диклофенака натрия рост наблюдался в 2,55 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой, в 2,21 раза ($p < 0,05$) в сравнении с группой с изолированным воспалением. В группе с

дерматитом и введением 3 мг/кг диклофенака наблюдали снижение недифференцированных клеток на 60% ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой и на 65,3% ($p < 0,05$) в сравнении с группой дерматита. В группе, где вводили только 3 мг/кг диклофенака натрия, показатель клеточности снизился на 20% ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой, на 30,5% ($p < 0,05$) в сравнении с группой дерматита, на 68,7% ($p < 0,05$) в сравнении с группой дерматита на фоне введения 1,5 мг/кг, вырос в 2 раза ($p < 0,05$) в сравнении с группой дерматита на фоне введения 3 мг/кг действующего вещества.

При исследовании концентрации цитокинов в группе дерматита наблюдали повышение содержания IL1β и TNFα. В группе с дерматитом на фоне введения 1,5 мг/кг диклофенака натрия концентрация исследуемых цитокинов также имела четкую тенденцию в сторону повышения в сравнении с показателями контрольной группы. В группе с дерматитом на фоне введения 3 мг/кг действующего вещества рост был более значительным для концентрации IL1β, что составило максимальное значение, TNFα оставался на относительно высоком уровне. В группе, где вводили только диклофенак в дозе 3 мг/кг, концентрация IL1β и TNFα по своим значениям приближалась к показателям контрольной группы. Изменения концентраций цитокинов представлены в табл. 2.

Анализ концентрации IL1β показал повышение его уровня в группе с дерматитом в 1,08 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой. В группе дерматита на фоне введения 1,5 мг/кг раствора диклофенака натрия наблюдали рост в 1,03 раза ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе и снижение концентрации на 3,7% ($p < 0,05$) в сравнении с группой изолированного дерматита. В группе дерматита на фоне введения 3 мг/кг действующего вещества концентрация цитокина выросла

Таблица 2. Концентрации цитокинов в костном мозге экспериментальных животных (пг/мл, M ± SD)

Группа	n	IL1β (пг/мл)	TNFα (пг/мл)
I группа (интактная)	12	12,8 ± 0,3	64,6 ± 1,5
II группа (дерматит)	10	13,8 ± 1,0*	68,5 ± 4,2*
III группа (дерматит + 1,5 мг/кг диклофенака натрия)	16	13,3 ± 0,1*#	79,6 ± 0,5*#
IV группа (дерматит + 3,0 мг/кг диклофенака натрия)	16	14,9 ± 0,1*#†	72,8 ± 0,4*#†
V группа (3,0 мг/кг диклофенака натрия)	10	12,8 ± 1,1*#	70,2 ± 3,8*#

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой дерматита без лечения; † — $p < 0,05$ по сравнению с группой диклофенака натрия 1,5 мг/кг.

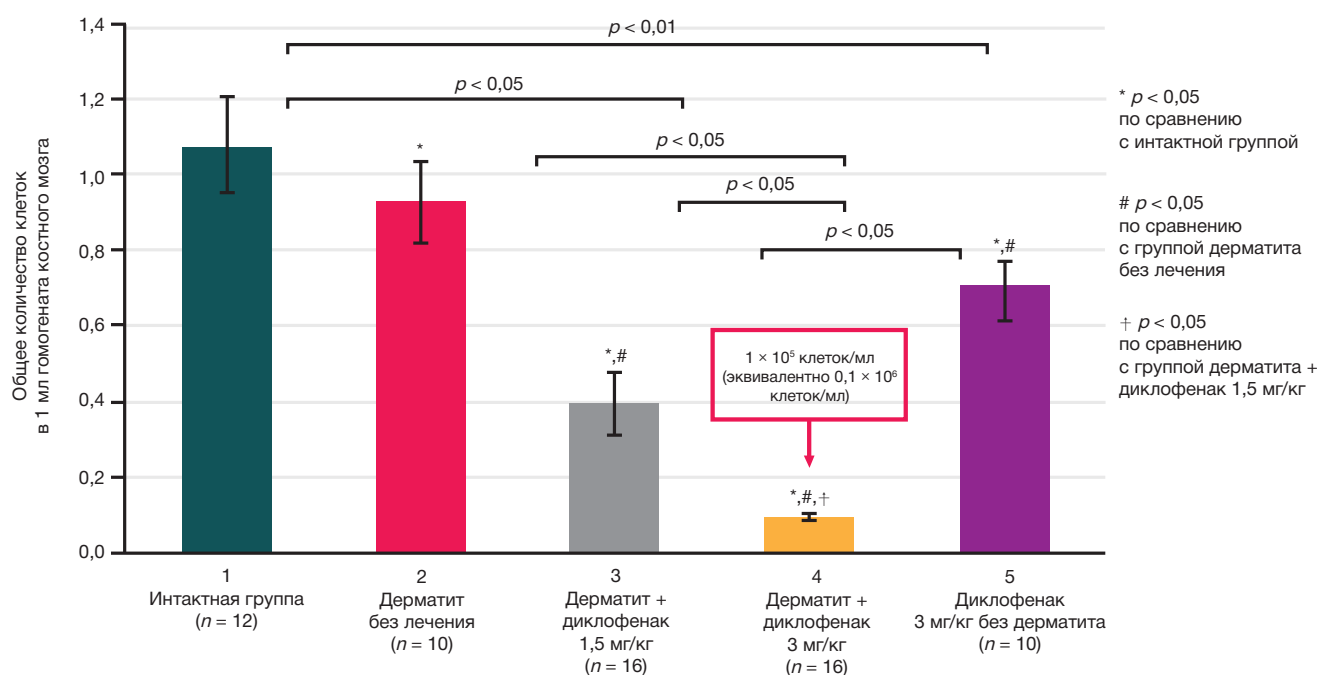


Рис. 1. Динамика изменений общего количества клеток костного мозга ($\times 10^6/\text{мл}$) у экспериментальных животных различных групп на 3 сутки исследования. Для группы животных, получавших диклофенак натрия в дозе 3 мг/кг, абсолютное значение клеточности соответствовало 1×10^6 кл./мл, что эквивалентно $0,1 \times 10^6$ кл./мл на графике. Данные представлены как $M \pm SD$. Статистический анализ выполнен с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с пост-хок-тестом Тьюки. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

максимально, достигая своего пикового значения, в 1,16 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой и в 1,07 раза ($p < 0,05$) в сравнении с группой дерматита. В группе, получавшей 3 мг/кг действующего вещества, концентрация IL1 β не изменилась по отношению к контрольной группе, снизилась на 7,3% ($p < 0,05$) в сравнении с группой изолированного дерматита, на 3,8% ($p < 0,05$) в сравнении с группой дерматита на фоне введения 1,5 мг/кг диклофенака и на 14,1% ($p < 0,05$) по отношению к группе дерматита на фоне введения 3 мг/кг действующего вещества.

Концентрация TNF α в группе изолированного дерматита выросла в 1,06 раза ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе. В группе дерматита на фоне введения 1,5 мг действующего вещества наблюдали рост в 1,23 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой на 1,16 раза ($p < 0,05$) в сравнении с группой дерматита. В группе дерматита на фоне введения 3 мг/кг действующего вещества концентрация TNF α выросла в 1,13 раза ($p < 0,05$) по отношению к интактной группе и в 1,06 раза ($p < 0,05$) в сравнении с показателями группы с изолированным дерматитом. В группе, получавшей только 3 мг/кг, наблюдали рост концентрации на 1,09 раза ($p < 0,05$) по отношению к интактной группе и в 1,02 раза ($p < 0,05$) по отношению к группе изолированного дерматита, снижение показателя на 11,9% ($p < 0,05$) по отношению к группе с дерматитом и введением 1,5 мг/кг действующего вещества и на 3,6% ($p < 0,05$) в сравнении с группой с дерматитом на фоне введения 3 мг/кг диклофенака натрия.

Динамику изменения исследуемых показателей костного мозга во всех исследуемых группах возможно представить при помощи графического изображения (рис. 1–2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диклофенак натрия оказывает выраженное дозозависимое влияние на гемопоэз и цитокиновый профиль костного

мозга в условиях воспалительного процесса [1, 11]. В ходе проведенного исследования у животных с дерматитом было выявлено снижение общей клеточности костного мозга, что согласуется с данными о супрессивном влиянии системного воспаления на гемопоэз [2]. Анализ популяции LSK-клеток показал, что в группе с изолированным дерматитом их доля существенно не отличалась от интактных значений, но все-таки была выше. Это дает возможность предположить активацию гемопоэза на фоне воспалительного процесса, а также сохранения базового пула стволовых клеток на ранних этапах воспалительного ответа.

В группе с дерматитом на фоне введения диклофенака в дозе 1,5 мг/кг снижается общее количество клеток, что дает представление о некоторой токсичности действующего вещества на отдельные группы клеток [4, 5]. Вместе с тем отмечалось достоверное увеличение доли Lin–Sca-1+ c-Kit+ клеток ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о компенсаторной активации гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток на фоне попадания диклофенака натрия в организм.

В то же время введение действующего вещества в дозе 3,0 мг/кг на протяжении 96 ч сопровождалось значительным снижением показателя клеток в 1 мл суспензии костного мозга и процентной доли LSK-клеток по сравнению с группой, которая получала 1,5 мг/кг, так и с контрольными группами ($p < 0,01$), что указывает на угнетение пролиферативного потенциала костного мозга. Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе животных, получавших диклофенак без моделирования дерматита, что свидетельствует о прямом токсическом воздействии препарата [7, 8].

В группе, получавшей только 3 мг/кг диклофенака, отмечалось снижение клеточности костного мозга, но в сравнении с группой с дерматитом на фоне введения такой же дозы действующего вещества показатель был на более высоком уровне, что дает возможность говорить о токсическом действии действующего вещества, которое

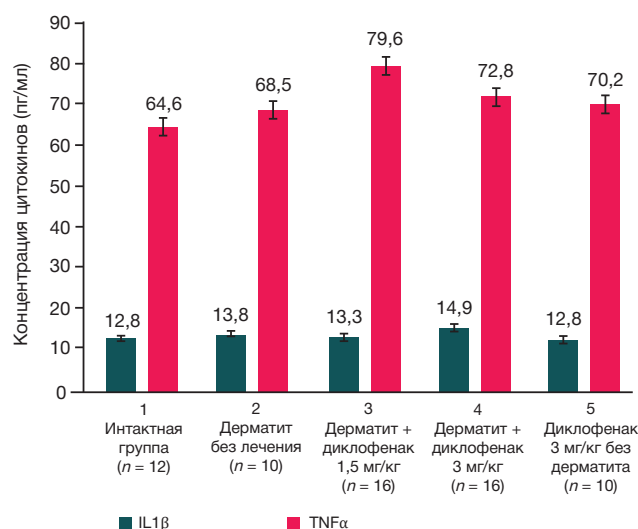
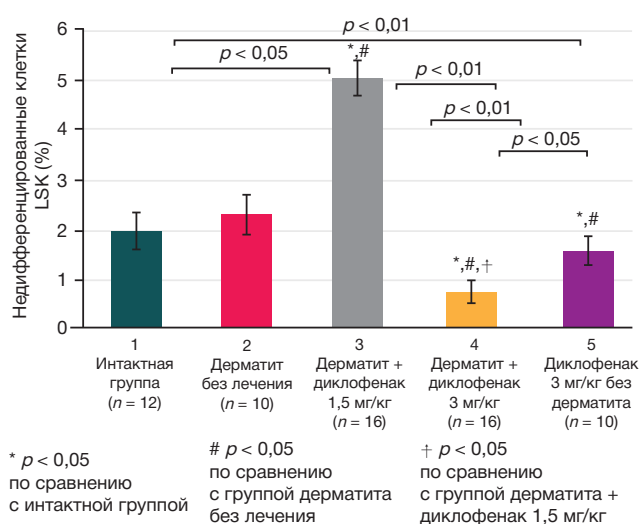


Рис. 2. Динамика изменений популяции Lin-Sca-1+c-Kit⁺ (LSK) клеток (%) костного мозга у экспериментальных животных различных групп на 3 сутки исследования. Данные представлены как $M \pm SD$. Для оценки различий использовали ANOVA с пост-хок-тестом Тьюки ($p < 0,05$)

на фоне воспаления при применении препарата в высоких дозах только усиливается. Подобные изменения наблюдаются и в отношении процентной доли LSK-клеток, что также свидетельствует о наличии прямого миелотоксического действия диклофенака натрия, не связанного исключительно с воспалительным процессом.

Применение диклофенака натрия отражается и на показателях цитокинового профиля IL1 β и TNF α . В группе на фоне изолированного воспаления возрастает уровень TNF α , который на фоне дерматита проявляет провоспалительные свойства и приводит к повышению IL1 β . В группе на фоне дерматита с введением 1,5 мг/кг диклофенака натрия концентрация IL1 β снижается, что обусловлено противовоспалительными свойствами диклофенака натрия. Возрастает концентрация TNF α , который при таких условиях способен проявлять противовоспалительные свойства, подобные изменения могут свидетельствовать о компенсаторной активации иммунорегуляторных механизмов на фоне умеренного воздействия препарата [29].

В группе с дерматитом на фоне введения 3 мг/кг диклофенака концентрация IL1 β достигает своего максимального значения и превышает аналогичные показатели во всех остальных группах, приводя только к прогрессированию воспалительного процесса в организме. Концентрация TNF α снизилась по отношению к показателям группы животных с дерматитом на фоне введения 1,5 мг/кг действующего вещества, оставаясь стабильно высокой по отношению к группам контроля и дерматита. Подобные изменения могут указывать на провоспалительные свойства TNF α , усиление провоспалительного ответа и развитие дозозависимого токсического эффекта диклофенака натрия [5].

В группе с дерматитом на фоне введения 3 мг/кг концентрация IL1 β не изменилась в сравнении с контрольной группой, что может свидетельствовать о прямом влиянии диклофенака натрия на цитокиновый профиль костного мозга. Концентрация TNF α остается на высоком уровне, в сравнении с контрольной группой и группой на фоне изолированного дерматита, но она ниже, чем у животных, которые получали диклофенак натрия на фоне воспалительного процесса.

Ограничение исследования

Следует отметить, что интерпретация изменений уровня TNF α требует осторожности, поскольку данный цитокин обладает плейотропными эффектами и способен участвовать как в активации, так и в регуляции воспалительного процесса. В настоящем исследовании повышение его концентрации в сочетании с увеличением уровня IL1 β и выраженным снижением клеточности костного мозга, вероятно, отражает усиление воспалительного и цитотоксического воздействия препарата [14, 15, 18].

ВЫВОДЫ

В результате проведенного экспериментального исследования диклофенак натрия оказывал дозозависимое влияние на клеточный состав костного мозга, популяцию гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток (LSK) и цитокиновый профиль в условиях экспериментального дерматита и при изолированном его применении. Применение диклофенака натрия в дозе 1,5 мг/кг приводило к токсическим изменениям, которые проявлялись снижением общей клеточности костного мозга при одновременном увеличении доли LSK-клеток, что может отражать компенсаторную активацию гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток. Введение диклофенака натрия в дозе 3 мг/кг имело наиболее выраженные последствия, которые проявлялись в наиболее выраженном угнетении гемопоэза: количество клеток и LSK-клеток костного мозга снижалось на фоне одновременного роста концентрации провоспалительных цитокинов, что указывает на развитие миелотоксического и провоспалительного эффекта высокой дозы препарата. Полученные данные подтверждают, что высокая доза диклофенака натрия оказывает выраженное негативное влияние на костный мозг и усиливает воспалительный ответ, тогда как низкая доза сопровождается менее выраженными изменениями и признаками компенсаторной активации стволовых клеток. Перспективы дальнейших исследований связаны с изучением длительного воздействия диклофенака натрия, расширением спектра исследуемых цитокинов и включением молекулярных маркеров регуляции гемопоэза, включая микроРНК, с целью более точной оценки механизмов его влияния и потенциального клинического значения.

Литература

1. Bagmut IYu, Ivanov OS, Sheremet MI, Smirnov SM, Kolisnyk IL, Ivanova JV, et al. Isolation of megakaryocytes using magnetic cell separation and adverse effects induced by diclofenac toxicity in an experiment. *J Med Life*. 2022; 15 (1): 65–70. DOI: 10.25122/jml-2020-0129.
2. Ivanov O, Haidash O, Voloshin V, Kondratov S, Smirnov A. Influence of the acting substance sodium diclofenac on bone marrow cells. *Georgian Medical News*. 2020; 306: 137–42. PMID: 33130661.
3. Ivanov AS, Tananakina TP, Kashchenko SA, Pogorelova IA. Expression of microRNA miR146a in the blood plasma of rats with obesity and knee arthrosis after administration of dexamethasone. *Bulletin of RSMU*. 2025; 6: 209–15. DOI: 10.24075/brsmu.2025.056.
4. Ivanov OS, Vasylenko OV. Effect of diclofenac sodium on granulocytic cells of the bone marrow of laboratory mice. *Sciences of Europe*. 2020; 52–2: 14–20. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vpliv-diklofenaku-natriyu-na-klitini-granulotsitarno-ryadu-kistkovogo-mozku-laboratornih-mishey> (дата обращения: 21.03.2026).
5. Bagmut IYu, Ivanov OS, Erofeeva VV, Abramova TV, Kion OI, Ermolash TA, et al. Effect of the active substance diclofenac sodium on bone marrow cells. *Sciences of Europe*. 2020; 53–2 (53): 13–19. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/effect-of-the-active-substance-diclofenac-sodium-on-bone-marrow-cells> (дата обращения: 21.03.2026).
6. Bemidinezhad A, Zojaji SA, Jamshidi ST, Mohammadi M, Alavi MS, Ghorbani A. Evaluation of acute, subacute, and subchronic toxicity of a hepatoprotective herbal formulation. *Toxicol Rep*. 2023; 11: 452–459. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.11.002>.
7. Hadi WH, Abood AH, Imarah AAS. Histopathological changes affected by oral administration of diclofenac sodium in the bone marrow of male albino rats (*Rattus rattus*). *Punjab Univ J Zool*. 2025; 41 (1): 63–69. Available from: <https://dx.doi.org/10.17582/journal.pujz/2025/41.1.63.69>.
8. Aboubakr M, Abdelkader A, Habotta OA, Adel N, Emam MA, Abdelhise EY, et al. Cefepime and diclofenac sodium combined treatment-potentiated multiple organ injury: Role of oxidative damage and disrupted lipid metabolism. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021; 35: e22929. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbt.22929>.
9. Ahire D, Heyward S, Prasad B. Intestinal metabolism of diclofenac by polymorphic UGT2B17 correlates with its highly variable pharmacokinetics and safety across populations. *Clin Pharmacol Therapeut*. 2023; 114: 161–72. Available from: <https://doi.org/10.1002/cpt.2907>.
10. Minardi ML, Fato I, Di Gennaro F, Mosti S, Mastrobattista A, Cerva C, et al. Common and rare hematological manifestations and adverse drug events during treatment of active TB: A state of art. *Microorganisms*. 2021; 9: 1477. Available from: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071477>.
11. Недоспасов С. А. Цитокины — регуляторы иммунитета. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2024; 79 (2S): 16–21. DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-2S-3.
12. Потекаев Н. Н., Терещенко Г. П., Жукова О. В., Гаджигороева А. Г., Ханферьян Р. А. Сравнительная оценка цитокинового профиля у пациентов детского возраста с гнездовой алопецией с учетом наличия сопутствующих atopических заболеваний: наблюдательное когортное поперечное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2025; 32 (4): 82–95. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-82-95>.
13. Насонов Е. Л., Самсонов М. Ю. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакире (рецепторном антагонисте ИЛ-1). Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (3): 280–98. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-280-298.
14. Терещенко И. В., Каюшев П. Е. Фактор некроза опухоли α и его роль в патологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022; 6 (9): 523–27. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.
15. Тополянская С. В. Фактор некроза опухоли альфа и возрастассоциированная патология. Архив внутренней медицины. 2020; 10 (6): 414–21. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.
16. Алексеева Е. И., Тепаев Р. Ф., Шилькрот И. Ю., Дворяковская Т. М., Сурков А. Г., Криулин И. А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» — особая форма синдрома активации макрофагов. Вестник РАМН. 2021; 76 (1): 51–66. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>.
17. Chen X-Y, Yan B-X, Man X-Y. TNF α Inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic epidermal Necrolysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020; 14: 1753466620926800. DOI: 10.1177/1753466620926800.
18. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 762–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
19. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine Storm and COVID-19: a Chronicle of proinflammatory Cytokines. *Open Biol*. 2020; 10 (9): 200160. DOI: 10.1098/rsob.200160.
20. Ахмеджанова Н. И. Значимость цитокинового профиля при ренальных осложнениях у детей в период пандемии COVID-19: наблюдательное когортное ретроспективное клиническое исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2025; 32 (1): 29–38. Available from: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-29-38>.
21. Li P, Zheng Y, Chen X. Drugs for Autoimmune Inflammatory Diseases: From Small Molecule Compounds to Anti-TNF Biologics. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 460. DOI: 10.3389/fphar.2017.00460.
22. Zhao Y, Zhang H, Li N, Li J, Zhang L. Chronic Pain after Bone Fracture: Current Insights into Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Brain Sciences*. 2022; 12 (8): 1056. Available from: <https://doi.org/10.3390/brainsci12081056>.
23. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Введ. 18.03.1986. Страсбург, 1986; 13 с.
24. Директива Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (соответствует требованиям европейской экономической зоны) № 2010/63/еу. Введ. 01.01.2013. Страсбург, 2010; 48 с.
25. Ivanova JuV, Gramatiuk SM, Kryvoruchko IA, Prasol VO, Pulyaeva IS, Miasoiedov KV, et al. The Effect of pulsed photobiomodulation on proliferation and migration of human mesenchymal stem cells in vitro. *Clinical and preventive medicine*. 2024; (5): 87–92. Available from: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.5.2024.11>.
26. Gramatiuk SM, Ivanova YuV, Hudyma AA, Sargsyan K, Kryvoruchko IA, Pulyaeva IS. Differentiation of neurosphere after transplantation into the damaged spinal cord. *J Med and Life*. 2023; 16 (5): 689–98. DOI: 10.25122/jml-2022-0346.
27. Muhammad Zeeshan Rana. 'NSAIDs Effect on Bone Healing'. *Innovation in Osteogenesis Research*, IntechOpen, 18 June 2024. Crossref. DOI: 10.5772/intechopen.1005088.
28. Juliana Oluwafunmilayo Ajayi, Emmanuel Bukoye Oyewo, Adeniran Sanmi Adekunle, Peace Temidayo Ige, Peter Ayomide Akomolafe. Subchronic doses of artemether-lumefantrine, ciprofloxacin and diclofenac precipitated inflammatory and immunological dysfunctions in female Wistar rats. *Cytokine*. 2024; 176: 156515. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156515>.
29. Gramatiuk S, Kryvoruchko I, Ivanova Y, Hubbard E, Noebauer-Babenko M, Sargsyan K. Artificial Intelligence-Based Quality Control of Cell Lines. *Biopreserv Biobank*. 2025. DOI: 10.1177/19475535251367317.

References

1. Bagmut IYu, Ivanov OS, Sheremet MI, Smirnov SM, Kolisnyk IL, Ivanova JV, et al. Isolation of megakaryocytes using magnetic cell separation and adverse effects induced by diclofenac toxicity in an experiment. *J Med Life*. 2022; 15 (1): 65–70. DOI: 10.25122/jml-2020-0129.
2. Ivanov O, Haidash O, Voloshin V, Kondratov S, Smirnov A. Influence of the acting substance sodium diclofenac on bone marrow cells. *Georgian Medical News*. 2020; 306: 137–42. PMID: 33130661.
3. Ivanov AS, Tananakina TP, Kashchenko SA, Pogorelova IA. Expression of microRNA miR146a in the blood plasma of rats with obesity and knee arthrosis after administration of dexamethasone. *Bulletin of RSMU*. 2025; 6: 209–15. DOI: 10.24075/brsmu.2025.056.
4. Ivanov OS, Vasylenko OV. Effect of diclofenac sodium on granulocytic cells of the bone marrow of laboratory mice. *Sciences of Europe*. 2020; 52–2: 14–20. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vpliv-diklofenaku-natriyu-na-klitini-granulotsitarnoryadu-kistkovogo-mozku-laboratornih-mishey> (дата обращения: 21.03.2026).
5. Bagmut IYu, Ivanov OS, Erofeeva VV, Abramova TV, Kion OI, Ermolash TA, et al. Effect of the active substance diclofenac sodium on bone marrow cells. *Sciences of Europe*. 2020; 53–2 (53): 13–19. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/effect-of-the-active-substance-diclofenac-sodium-on-bone-marrow-cells> (дата обращения: 21.03.2026).
6. Bemidinezhad A, Zojaji SA, Jamshidi ST, Mohammadi M, Alavi MS, Ghorbani A. Evaluation of acute, subacute, and subchronic toxicity of a hepatoprotective herbal formulation. *Toxicol Rep*. 2023; 11: 452–459. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.11.002>.
7. Hadi WH, Abood AH, Imarah AAS. Histopathological changes affected by oral administration of diclofenac sodium in the bone marrow of male albino rats (*Rattus rattus*). *Punjab Univ J Zool*. 2025; 41 (1): 63–69. Available from: <https://dx.doi.org/10.17582/journal.pujz/2025/41.1.63.69>.
8. Aboubakr M, Abdelkader A, Habotta OA, Adel N, Emam MA, Abdelhiee EY, et al. Cefepime and diclofenac sodium combined treatment–potentiated multiple organ injury: Role of oxidative damage and disrupted lipid metabolism. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021; 35: e22929. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbt.22929>.
9. Ahire D, Heyward S, Prasad B. Intestinal metabolism of diclofenac by polymorphic UGT2B17 correlates with its highly variable pharmacokinetics and safety across populations. *Clin Pharmacol Therapeut*. 2023; 114: 161–72. Available from: <https://doi.org/10.1002/cpt.2907>.
10. Minardi ML, Fato I, Di Gennaro F, Mosti S, Mastrobattista A, Cerva C, et al. Common and rare hematological manifestations and adverse drug events during treatment of active TB: A state of art. *Microorganisms*. 2021; 9: 1477. Available from: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071477>.
11. Nedospasov SA. Cytokines — regulators of immunity. *Bulletin of Moscow University. Series 16. Biology*. 2024; 79 (2S): 16–21. DOI: 10.5559/MSU0137-0952-16-79-2S-3. Russian.
12. Potekaeve NN, Tereshchenko GP, Zhukova OV, Gadzhigoreeva AG, Khanferyan RA. Comparative evaluation of cytokine profiles in pediatric alopecia areata patients considering concomitant atopic diseases: An observational cohort cross-sectional study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025; 32 (4): 82–95. Available from: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-4-82-95>. Russian.
13. Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on anakinra (IL1 receptor antagonist). *Scientific and Practical Rheumatology*. 2022; 60 (3): 280–98. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-280-298. Russian.
14. Tereshchenko IV, Kayushev PE. Tumor necrosis factor α and its role in pathology. *RMJ. Medical Review*. 2022; 6 (9): 523–27. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527. Russian.
15. Topolyanskaya SV. Tumor necrosis factor alpha and age-associated pathology. *Archive of Internal Medicine*. 2020; 10 (6): 414–21 DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421. Russian.
16. Alexeeva EI, Tepaev RF, Shilkrot IY, Dvoryakovskaya TM, Surkov AG, Kriulin IA. COVID-19-Induced “Cytokine Storm” — a Unique Form of Macrophage Activation Syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021; 76 (1): 51–66. Available from: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>. Russian.
17. Chen X-Y, Yan B-X, Man X-Y. TNF α Inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic epidermal Necrolysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020; 14: 1753466620926800. DOI: 10.1177/1753466620926800.
18. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 762–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
19. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine Storm and COVID-19: a Chronicle of proinflammatory Cytokines. *Open Biol*. 2020; 10 (9): 200160. DOI: 10.1098/rsob.200160.
20. Axmedjanova N.I. Significance of cytokine profile in renal complications in children during the COVID-19 pandemic: An observational cohort retrospective clinical study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025; 32 (1): 29–38. Available from: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-29-38>. Russian.
21. Li P, Zheng Y, Chen X. Drugs for Autoimmune Inflammatory Diseases: From Small Molecule Compounds to Anti-TNF Biologics. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 460. DOI: 10.3389/fphar.2017.00460.
22. Zhao Y, Zhang H, Li N, Li J, Zhang L. Chronic Pain after Bone Fracture: Current Insights into Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Brain Sciences*. 2022; 12 (8): 1056. Available from: <https://doi.org/10.3390/brainsci12081056>.
23. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes. 18.03.1986. Strasbourg, 1986; 13 pp.
24. Directive No. 2010/63/eu of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes (complies with the requirements of the European Economic Area). 01.01.2013. Strasbourg, 2010. 48 pp. Russian.
25. Ivanova JuV, Gramatiuk SM, Kryvoruchko IA, Prasol VO, Pulyaeva IS, Miasoiedov KV, et al. The Effect of pulsed photobiomodulation on proliferation and migration of human mesenchymal stem cells in vitro. *Clinical and preventive medicine*. 2024; (5): 87–92. Available from: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.5.2024.11>.
26. Gramatiuk SM, Ivanova YuV, Hudyma AA, Sargsyan K, Kryvoruchko IA, Pulyaeva IS. Differentiation of neurosphere after transplantation into the damaged spinal cord. *J Med and Life*. 2023; 16 (5): 689–98. DOI: 10.25122/jml-2022-0346.
27. Muhammad Zeeshan Rana. ‘NSAIDs Effect on Bone Healing’. *Innovation in Osteogenesis Research*, IntechOpen, 18 June 2024. Crossref. DOI: 10.5772/intechopen.1005088.
28. Juliana Oluwafunmilayo Ajayi, Emmanuel Bukoye Oyewo, Adeniran Sanmi Adekunle, Peace Temidayo Ige, Peter Ayomide Akomolafe. Subchronic doses of artemether-lumefantrine, ciprofloxacin and diclofenac precipitated inflammatory and immunological dysfunctions in female Wistar rats. *Cytokine*. 2024; 176: 156515. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2024.156515>.
29. Gramatiuk S, Kryvoruchko I, Ivanova Y, Hubbard E, Noebauer-Babenko M, Sargsyan K. Artificial Intelligence-Based Quality Control of Cell Lines. *Biopreserv Biobank*. 2025. DOI: 10.1177/19475535251367317.