

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Видавнича група «Наукові перспективи»

Луганський державний медичний університет

Громадська наукова організація «Система здорового довголіття в мегаполісі»

Громадська організація «Християнська академія педагогічних наук України»

Громадська організація «Всеукраїнська асоціація педагогів і психологів з
духовно-морального виховання»

*за сприяння КНП "Клінічна лікарня №15 Подільського району м.Києва",
Центру дієтології Наталії Калиновської*

«Перспективи та інновації науки»

(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)

Випуск № 1(35) 2024

Київ – 2024

Ляховський В.І., Пехньо В.В., Кравців М.І., Немченко І.І., Люлька О.М. <i>Роль симуляційного навчання у підготовці майбутніх лікарів.....</i>	957
Мельник А.В., Денисюк О.М., Назарчук О.А. <i>Вплив гіпергомоцистеїнемії на стан серцево-судинної системи самців та самок щурів.....</i>	973
Мішин В.І., Єщенко Г.Л. <i>Оральний кандидоз.....</i>	987
Ноєнко І.В., Мочалов Ю.О., Гурандо В.Р., Мар'ян-Йовбак В.Ю., Кравцов Р.В. <i>Ретроспективний аналіз структури надання окремих стоматологічних послуг в приватному закладі охорони здоров'я стоматологічного профілю в 2017-2021 рр.....</i>	996
Руденко М.Л. <i>Аналіз результатів дослідження та лікувально-діагностичний алгоритм серцево-судинних порушень при наскрізних кульових пораненнях живота...1012</i>	1012
Тихонова В.С., Єщенко Г.Л., Гейко І.А. <i>Використання антибіотиків для лікування пародонтиту.....</i>	1020
Шевченко В.О. <i>Особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату.....</i>	1028
Шкільник М.Б. <i>Регіональні особливості дитячої інвалідності внаслідок дитячого церебрального паралічу в Україні.....</i>	1040
Ярошевська Т.В. <i>Роль вітаміну d в формуванні і перебігу запальних захворювань кишечнику в дітей (огляд літератури).....</i>	1055
Ярошенко Д.С. <i>Оцінка тривалого впливу бісфенолу А на гормональний статус та фертильність.....</i>	1067



УДК 616-002.2-02:547.458.1:616.419]-085.273.53-092.9

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1\(35\)-1028-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1(35)-1028-1039)

Шевченко Владислав Олександрович аспірант кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, 4-й поверх, м. Харків, 61022, <https://orcid.org/0009-0005-2546-9467>

ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВО-МОЗКОВОГО КРОВОТВОРЕННЯ ЗА ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО КАРАГІНАНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ БЛОКАТОРА ТРОМБІНУ ДАБІГАТРАНУ ЕТЕКСИЛАТУ

Анотація. Гемопоез відіграє важливу роль у перебігу хронічного запалення. Під час запалення гемопоетичні стовбурові клітини піддаються впливу запальних сигналів і шляхом проліферації та диференціації замінюють зрілі імунні клітини відповідно до попиту.

Мета. З'ясувати особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату.

Матеріали та методи. Моделлю запалення було карагінанове вторинно хронічне асептичне запалення, яке викликалося шляхом внутрішньом'язового введення в ділянку правого стегна 10 мг λ -карагінану, розчиненого в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Дабігатрану етексилат вводили внутрішньошлунково через зонд у дозі 15 мг/кг/добу, розчиненим в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду щодня протягом усього експерименту. Кістковомозкове кровотворення вивчали на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му добу проведення експерименту.

Результати дослідження. За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіна дабігатрану етексилату в порівнянні з його природним перебігом, в початкові терміни запалення у вогнище емігрує більша кількість лейкоцитів, ніж у терміни з 14-ої до 28-ої доби, коли їх виходить менше. Встановлено також, що в ранні терміни відбувається більше вимивання клітин з кісткового мозку в кров, що ще більше стимулює гемопоез, а в більш пізні терміни хронізації запалення спостерігається менша активація гемопоеза.

Висновок. Застосування блокатора тромбіна дабігатрану етексилату приводить до зниження хронізації запалення за рахунок більшої активації гемопоезу та потрапляння лейкоцитів з кісткового мозку в периферичну кров і вогнище запалення в його початкові терміни.

Ключові слова: вторинно хронічне карагінанове запалення, кістковий мозок, гемопоез, тромбін, дабігатрану етексилат



Shevchenko Vladyslav Oleksandrovyh PhD student of the Department of General and Clinical Pathophysiology named after D. O. Alpern, Kharkiv National Medical University, 4 Nauky Avenue, 4th floor, Kharkiv, 61022, <https://orcid.org/0009-0005-2546-9467>

FEATURES OF THE BONE MARROW HEMATOPOIESIS IN SECONDARY CHRONIC CARRAGEENAN INFLAMMATION AFTER ADMINISTRATION OF THE THROMBIN BLOCKER DABIGATRAN ETEXILATE

Abstract. Hematopoiesis plays an important role in the course of chronic inflammation. During inflammation, hematopoietic stem cells are exposed to inflammatory signals and replace mature immune cells by proliferation and differentiation in accordance with the demand.

Objective. To find out the features of the bone marrow hematopoiesis in secondary chronic carrageenan inflammation after administration of the thrombin blocker dabigatran etexilate.

Materials and methods. The model of inflammation was carrageenan secondary chronic aseptic inflammation, which was induced by intramuscular injection of 10 mg of λ -carrageenan dissolved in 1 ml of isotonic sodium chloride solution into the right thigh. Dabigatran etexilate was administered intragastrically through a gavage tube at a dose of 15 mg/kg/day dissolved in 1 ml of isotonic sodium chloride solution daily throughout the experiment. Bone marrow hematopoiesis was studied on days 1, 7, 14, 21, and 28 of the experiment.

Results. In secondary chronic carrageenan inflammation on the background of administration of the thrombin blocker dabigatran etexilate, compared with its natural course, in the initial stages of inflammation, a greater number of leukocytes emigrate to the inflammatory focus than in the period from day 14 to day 28, when fewer of them are released. It has also been established that in the early stages there is a greater washout of cells from the bone marrow into the blood, which further stimulates hematopoiesis, and in the later stages of inflammation chronicity, there is less activation of hematopoiesis.

Conclusion. The use of the thrombin blocker dabigatran etexilate leads to a decrease in the chronicity of inflammation due to greater activation of hematopoiesis and the entry of leukocytes from the bone marrow into the peripheral blood and the inflammatory focus in the initial stages of inflammation.

Keywords: secondary chronic carrageenan inflammation, bone marrow, hematopoiesis, thrombin, dabigatran etexilate

Постановка проблеми. Запалення є еволюційно створеною захисною реакцією на інфекцію або пошкодження тканин, яка передбачає активацію та споживання імунних клітин для відновлення та підтримки цілісності організму. У цьому процесі гемопоетичні стовбурові клітини самі піддаються



впливу запальних сигналів і шляхом проліферації та диференціації замінюють зрілі імунні клітини відповідно до попиту [1].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Гемопоез відіграє важливу роль не лише у функції імунних клітин, але й у транспортуванні поживних речовин, гемостазі та загоєнні ран. Він визначається як ієрархічно організований і чітко регульований процес від ембріонального розвитку до дорослого віку, щоб виробляти та поповнювати всю систему крові з кісткового мозку.

Гемопоетичний гомеостаз ґрунтується на поділі та самовідновленні гемопоетичних стовбурових клітин [2] з величезною здатністю до самовідновлення, які диференціюються через ланцюжок-попередників до різних зрілих клітин крові [3]. Проте хронічні запальні захворювання, що викликають запальні сигнали, можуть призвести до екстреного кровотворення [4, 5]. У цьому процесі патогени можуть безпосередньо сприйматися рецепторами розпізнавання патернів, такими як Toll-подібні рецептори, експресовані на гемопоетичних стовбурових клітинах і клітинах-попередниках [6]. Потім сигналізація посилюється запальними цитокінами, такими, як інтерферони, фактор некрозу пухлин, що виділяються в периферичних, імунних активних центрах та/або локально в кістковому мозку [7, 8]. Як наслідок впливу цих подразників, ініціюються низхідні сигнальні каскади, які індукують мобілізацію гемопоетичних стовбурових клітин і клітин-попередників для поповнення витрачених недовговічних зрілих гемопоетичних імунних ефекторних клітин і посилення захисту організму. Примусове повторне циклування гемопоетичних стовбурових клітин може призвести до їх виснаження і, врешті-решт, до порушення кровотворення [9, 10].

Таким чином, розуміння ролі хронічного запалення в недостатності кісткового мозку залишається недостатньо повним.

Мета статті. З'ясувати особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату.

Матеріали та методи. Експериментальне дослідження було проведено на 72 дорослих щурах-самцях лінії WAG, масою 180 - 200 г. Дослідження було проведено з дотриманням принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

Контролем для природного перебігу запалення слугували інтактні щури, а контролем для запалення на тлі введення дабігатрану етексилату – щури, яким вводили препарат без подальшого викликання хронічного запалення.

Моделлю запалення було карагінанове вторинно хронічне асептичне запалення, яке викликалося шляхом внутрішньом'язового введення в ділянку правого стегна 10 мг λ -карагану (Sigma, США), розчиненого в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду [11].



Дабігатрану етексилат вводили внутрішньошлунково через зонд у дозі 15 мг/кг/добу, розчиненим в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду щодня протягом усього експерименту [12, 13].

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під наркозом тіопенталом натрію (Тіопенат, 1 г флакон, БРОВАФАРМА, Україна). 1 г препарату розводили в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. У шприц набирали 1 мл розчиненого тіопенталу натрію із флакону та розводили його 3 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Препарат вводили внутрішньоочеревинно в дозі 40 - 50 мг/кг контрольним групам щурів, а також експериментальним групам щурів на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му доби проведення експерименту [14, 15].

Кістковомозкове кровотворення вивчали на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му добу проведення експерименту.

Ведення банку даних здійснювали за допомогою «Microsoft Excel 2019», а для їх статистичного опрацювання використовували «RStudio». Статистичне опрацювання даних передбачало розрахунок середнього арифметичного (M) для опису центральної закономірності, стандартної похибки середнього (m) для характеризування варіативності ознаки, та визначення статистичної значущості різниці, використовуючи t-тест Стьюдента [16]. При значеннях $p < 0,05$ різницю розцінювали як статистично значущу.

Виклад основного матеріалу. За вторинно хронічного карагінанового запалення загальна кількість мієлокаріоцитів кісткового мозку змінювалась хвилеподібно (табл. 1).

Таблиця 1

Загальна кількість каріоцитів та мієлограма щурів ($\times 10^6$ /стегно) у динаміці природнього перебігу карагінанового вторинно хронічного запалення, (M \pm m, n = 6)

Термін	Мієлокаріоцити	Мегакаріоцити	Бластні клітини	Нейтрофіли		Еозинофіли	Лімфоцити	Моноцити	Еритроїдний паросток
				Сегментоядерні	Паличкоядерні				
Контроль	181.333 \pm 32.514	0.693 \pm 0.113	1.498 \pm 0.423	38.000 \pm 7.127	29.858 \pm 6.792	15.694 \pm 3.417	24.675 \pm 3.238	4.919 \pm 1.099	66.688 \pm 10.814
1 доба	489.000 \pm 84.762**	0.119 \pm 0.023***	4.482 \pm 1.087*	89.733 \pm 16.657*	95.491 \pm 19.723*	44.745 \pm 10.786*	110.293 \pm 21.346**	17.761 \pm 4.312*	126.496 \pm 16.194*
7 доба	214.500 \pm 26.779 [^]	0.056 \pm 0.007*** [^]	1.533 \pm 0.412 [^]	50.373 \pm 5.869 [^]	38.343 \pm 8.930 [^]	14.331 \pm 1.457 [^]	46.586 \pm 9.407 [^]	6.803 \pm 1.584 [^]	56.532 \pm 6.638 ^{^^}
14 доба	143.333 \pm 11.506 [^]	0.608 \pm 0.183 [^]	0.823 \pm 0.105	41.311 \pm 6.270	18.108 \pm 2.264	13.135 \pm 1.025	29.786 \pm 4.156	3.123 \pm 0.278 [^]	37.049 \pm 5.826*
21 доба	182.500 \pm 20.096	0.994 \pm 0.304	1.121 \pm 0.286	40.891 \pm 4.372	32.855 \pm 5.372 [^]	20.085 \pm 2.604 [^]	20.084 \pm 2.832	4.034 \pm 0.493	63.430 \pm 9.381 [^]
28 доба	148.833 \pm 19.338	0.630 \pm 0.143	0.999 \pm 0.232	37.903 \pm 5.280	28.140 \pm 4.776	11.037 \pm 2.168 [^]	18.047 \pm 2.974	4.450 \pm 0.610	48.258 \pm 6.644

Примітки: * - статистична значущість різниці 95,00% ($p < 0,05$) порівняно з контролем; ** - статистична значущість різниці 99,00% ($p < 0,01$) порівняно з контролем; *** - статистична значущість різниці 99,90% ($p < 0,001$) порівняно з контролем; [^] - статистична значущість різниці 95,00% ($p < 0,05$) порівняно з попереднім терміном; ^{^^} - статистична значущість різниці 99,00% ($p < 0,01$) порівняно з попереднім терміном.



На 1-шу добу спостерігалось достовірне підвищення загальної кількості мієлокаріоцитів у порівнянні з контролем у 2,7 рази, $p < 0,01$. Це підвищення пов'язане з активацією гемопоезу за рахунок посилення нейтрофільної реакції. На 14-ту – 28-му доби відмічалась тенденція зменшення загальної кількості мієлокаріоцитів відповідно в 1,27 рази і 1,22 рази, що, очевидно, пов'язане з посиленням виходом лейкоцитів у вогнище запалення, незважаючи на виражену моноцитарно-макрофагальну реакцію, а також виражену гіперплазію кісткового мозку.

Спостерігалось достовірне зменшення загальної кількості мієлокаріоцитів на 7-му добу в порівнянні з 1-ою добою в 2,28 рази, $p < 0,05$, а також на 14-ту добу в порівнянні з 7-ою добою в 1,5 рази, $p < 0,05$, що є підтвердженням того, що фазність цих змін пов'язана з хронізацією процесу.

За вторинно хронічного карагінанового запалення зменшувалась кількість мегакаріоцитів достовірно на 1-шу і 7-му доби порівняно з контролем відповідно в 5,82 рази, $p < 0,001$, і 12,38 рази, $p < 0,001$. На 7-му добу достовірно зменшувалась кількість мегакаріоцитів у порівнянні з 1-ою добою в 2,13 рази, $p < 0,05$, а на 14-ту добу достовірно збільшувалась у порівнянні з 7-ою добою в 10,86 рази, $p < 0,05$. На 21-шу добу спостерігалась тенденція збільшення в порівнянні з контролем в 1,43 рази, а на 28-му добу вміст мегакаріоцитів наближався до рівня контролю. Зміни кількості мегакаріоцитів відповідають фазним змінам інтенсивності хронічного запалення.

Кількість бластних клітин за вторинно хронічного карагінанового запалення достовірно була підвищена на 1-шу добу в 2,99 рази, $p < 0,05$, в порівнянні з контролем. На 7-му добу в порівнянні з 1-ою добою спостерігалось достовірне зменшення бластних клітин в 2,92 рази, $p < 0,05$. З 14-ої до 28-ої доби спостерігалась тенденція зменшення бластних клітин порівняно з контролем. Установлено, що динаміка кількості бластних клітин схожа з динамікою загальної кількості мієлокаріоцитів.

Спостерігалось достовірне збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів на 1-шу добу в порівнянні з контролем у 3,2 рази, $p < 0,05$. На 7-му добу їх кількість достовірно зменшувалась порівняно з 1-ою добою у 2,5 рази, $p < 0,05$, а на 21 добу достовірно збільшувалась в порівнянні з 14-ою добою в 1,8 рази, $p < 0,05$ і до завершення експерименту наближалась до контролю. Така динаміка кількості паличкоядерних нейтрофілів пов'язана з вираженою хронізацією процесу.

Збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів відмічалось на 1-шу добу, перевищуючи контроль у 2,36 рази, $p < 0,05$. На 7-му добу в порівнянні з 1-ою добою достовірно зменшувалась кількість сегментоядерних нейтрофілів в 1,88 рази, $p < 0,05$. Кількість сегментоядерних нейтрофілів до завершення експерименту суттєво не відрізнялась від контролю. Особливість динаміки сегментоядерних нейтрофілів на 1-шу добу пов'язана з посиленням гемопоезу за рахунок нейтрофільної реакції.



Вміст еозинофілів у кістковому мозку за природного перебігу запалення також змінювався хвилеподібно: спостерігалось достовірне підвищення їхньої кількості на 1-шу добу в 2,8 рази, $p < 0,05$ порівняно з контролем, на 7-му добу їхня кількість достовірно знижувалась порівняно з 1-ою добою в 3,1 рази, $p < 0,05$, на 21-шу добу достовірно підвищувалась у порівнянні з 14-ою добою в 1,5 рази, $p < 0,05$, а на 28 добу достовірно знижувалась у порівнянні з 21-ою добою в 1,8 рази, $p < 0,05$. Посилений вихід еозинофілів на 14-ту – 28-му доби у кров, а потім у вогнище запалення пов'язаний з хронізацією процесу, оскільки еозинофіли є поліфункціональними лейкоцитами, які спостерігаються в достатній кількості в периферичній крові і вогнищі хронічного запалення.

Кількість моноцитів у кістковому мозку за вторинно хронічного запалення також достовірно збільшувалась на 1-шу добу в порівнянні з контролем в 3,6 рази, $p < 0,05$, що, мабуть, пов'язано з посиленням гемопоезу. На 7-му добу спостерігалось достовірне зменшення кількості моноцитів в порівнянні з 1-ою добою в 2,6 рази, $p < 0,05$, а на 14-ту добу достовірно зменшувалось порівняно з 7-ою добою в 2,2 рази, $p < 0,05$. На 21-шу – 28-му доби наближалось до контролю, що пов'язано також з посиленням гемопоезу.

Кількість лімфоцитів у кістковому мозку за вторинно хронічного карагінанового запалення достовірно збільшувалась на 1-шу добу, перевищуючи контроль у 4,48 рази, $p < 0,01$. Суттєве підвищення кількості лімфоцитів у кістковому мозку на 1-шу добу запалення обумовлено не тільки активацією лімфопоезу, а й хомінгом периферичних лейкоцитів у кістковий мозок для активації гемопоезу. На 7-му добу спостерігалось достовірне зменшення кількості лімфоцитів в порівнянні з 10-ою добою в 2,4 рази, $p < 0,05$. На 14-ту добу спостерігалась тенденція підвищення їх кількості, перевищуючи контроль в 1,2 рази. На 21-шу – 28-му доби спостерігалась тенденція зменшення кількості лімфоцитів відповідно у 1,2 рази і 1,4 рази, що, мабуть, пов'язано з посиленням виходом лімфоцитів у периферичну кров, і потім у вогнище запалення у зв'язку з хронізацією процесу.

Вміст еритроїдних клітин у кістковому мозку за вторинно хронічного запалення достовірно підвищувався на 1-шу добу порівняно з контролем в 1,9 рази, $p < 0,05$, а також достовірно зменшувалась кількість еритроїдних клітин на 14-ту добу в порівнянні з контролем в 1,8 рази, $p < 0,05$. На 7-му добу в порівнянні з 1-ою добою достовірно зменшувалась кількість еритроїдних клітин у 2,24 рази, $p < 0,01$. На 21-шу добу достовірно збільшувалась кількість еритроїдних клітин в порівнянні з 14-ою добою в 1,71 рази, $p < 0,05$, а на 28-му добу спостерігалась тенденція зменшення їх кількості в 1,38 рази порівняно з контролем, що свідчить про посилений вихід їх з кісткового мозку внаслідок хронізації запалення.



За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату кількість мієлокаріоцитів суттєво не відрізнялась від контролю (табл. 2). Проте спостерігалась тенденція збільшення їхньої кількості на 1-шу добу, перевищуючи контроль в 1,3 раза. З 14-ої до 28-ої доби спостерігалась тенденція зменшення їх кількості, що пов'язано, мабуть, зі зниження інтенсивності хронічного запалення.

При порівнянні вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату з природним перебігом запалення загальна кількість мієлокаріоцитів знижувалась, що свідчить про те, що блокатор тромбіну дабігатрану етексилат сприяє зниженню інтенсивності хронічного запалення за рахунок зменшення гемопоезу.

Таблиця 2

Загальна кількість каріоцитів та мієлограма щурів ($\times 10^6$ /стегно) у динаміці карагінанового вторинно хронічного запалення на тлі введення дабігатрану етексилату, ($M \pm m, n = 6$)

Термін	Мієлока ріоцити	Мегака ріоцити	Бластні клітини	Нейтрофіли		Еозинофі ли	Лімфоци ти	Моноци ти	Еритрої дний паросток
				Сегменто ядерні	Паличко ядерні				
Контроль	212.667± 71.555	0.068± 0.023 ^{ooo}	1.732± 0.781	40.855± 12.106	44.669± 11.565	29.493± 14.109	29.199± 9.979	6.988± 3.133	59.731± 21.685
1 доба	277.333± 74.909	0.051± 0.017 ^o	1.387± 0.375 ^o	38.108± 6.521 ^o	36.818± 12.489 ^o	35.930± 16.935	86.215± 21.154*	9.014± 2.745	69.862± 20.074
7 доба	220.167± 30.691	0.083± 0.020	1.623± 0.347	49.902± 8.487	47.028± 4.374	18.441± 3.113	27.753± 6.138 [^]	5.329± 1.051	70.092± 12.519
14 доба	162.333± 21.424	0.450± 0.093 ^{**^^}	1.162± 0.310	41.426± 9.211	33.793± 4.471 ^o	15.092± 2.764	24.622± 3.324	3.163± 0.555	43.077± 4.603
21 доба	113.500± 29.672	0.365± 0.311	0.581± 0.140	28.367± 8.976	13.532± 3.275 ^{**^^o}	11.028± 2.923 ^o	15.378± 3.982	2.528± 0.864	42.088± 11.618
28 доба	188.500± 25.951	0.623± 0.142 ^{**}	1.031± 0.100 [^]	51.731± 6.990	35.509± 5.957 ^{^^}	15.984± 2.844	17.775± 3.952	4.523± 0.812	61.947± 6.774

Примітки: * - статистична значущість різниці 95,00% ($p < 0,05$) порівняно з контролем; ** - статистична значущість різниці 99,00% ($p < 0,01$) порівняно з контролем; ^ - статистична значущість різниці 95,00% ($p < 0,05$) порівняно з попереднім терміном; ^^ - статистична значущість різниці 99,00% ($p < 0,01$) порівняно з попереднім терміном; ° - статистична значущість різниці 95,00% ($p < 0,05$) порівняно з тим самим терміном звичайного перебігу запалення; ooo - статистична значущість різниці 99,90% ($p < 0,001$) порівняно з тим самим терміном звичайного перебігу запалення.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату спостерігається достовірне збільшення кількості мегакаріоцитів на 14-ту добу і 28-му добу, відповідно в 6,62 раза, $p < 0,01$, і 9,16 раза, $p < 0,01$. Також спостерігається достовірне збільшення на 14-ту добу в порівнянні з 7-ою добою в 5,42 раза, $p < 0,01$, що пов'язано з більшою інтенсивністю гемопоезу.

При порівнянні вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату з природним перебігом



запалення спостерігається достовірно зменшення кількості мегакаріоцитів в контролі, а також на 1-шу добу відповідно в 10,2 рази, $p < 0,001$ і 2,3 рази, $p < 0,05$, і також спостерігається тенденція зменшення їх кількості з 14-ої доби до 28-ої доби, що пов'язано з менш інтенсивним гемопоезом внаслідок хронічного запалення на тлі введення блокатора тромбіну.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату кількість бластних клітин статистично не відрізняється від контролю і спостерігається тенденція зменшення їх кількості протягом всього експерименту, особливо на 21-шу – 28-му доби відповідно в 2,98 рази і 1,68 рази. Проте на 28-му добу їх кількість достовірно збільшувалась в порівнянні з 21-ою добою в 1,77 рази, $p < 0,05$.

При порівнянні вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату з природним перебігом запалення спостерігалось достовірно зменшення кількості бластних клітин на 1-шу добу в 3,23 рази, $p < 0,05$, що свідчило про зменшення їх потреби в початкові терміни і зменшувалась потреба на 28-му добу, коли вони перевищували їх кількість в порівнянні з природним перебігом запалення, і знижувалась інтенсивність гемопоезу.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату достовірно зменшувалась кількість паличкоядерних нейтрофілів на 21-шу добу в порівнянні з контролем в 3,3 рази, $p < 0,05$. Також на 21-шу добу в порівнянні з 21-ою добою достовірно зменшувалась їх кількість у 2,2 рази, $p < 0,01$, а на 28-му добу достовірно збільшувалась кількість паличкоядерних нейтрофілів у порівнянні з 21-ою добою в 2,62 рази, $p < 0,01$. Зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів у більш пізні терміни свідчило про зниження інтенсивності хронічного запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату.

При порівнянні вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату з природним перебігом запалення загальна кількість паличкоядерних нейтрофілів достовірно зменшувалась на 1-шу добу в 2,59 рази, $p < 0,05$, достовірно збільшувалась на 14-ту добу в 1,87 рази, $p < 0,05$, і на 21-шу добу достовірно зменшувалась у 2,43 рази, $p < 0,05$. Зменшення потреби в паличкоядерних нейтрофілах свідчило про зниження інтенсивності хронічного запалення в більш пізні терміни.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату кількість сегментоядерних нейтрофілів статистично не відрізнялась від контролю, що співпадає з динамікою загальної кількості мієлокаріоцитів.

При порівнянні вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату з природним перебігом запалення спостерігається достовірно зменшення кількості сегментоядерних



нейтрофілів на 1-шу добу в 2,35 рази, $p < 0,05$, що свідчило про вихід їх в периферичну кров, а потім вогнище хронічного запалення в початкові терміни, що сприяє ранньому завершенню запальної реакції на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату кількість еозинофілів також статистично не відрізнялась від контролю.

При порівнянні вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату з природним перебігом запалення спостерігалось достовірно зменшення кількості еозинофілів на 21-шу добу в 1,82 рази, $p < 0,05$, що свідчить про зменшення інтенсивності гемопоезу у віддалені терміни експерименту, а разом із тим знижується інтенсивність хронічного запалення.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату достовірно збільшувалась кількість лімфоцитів на 1-шу добу в порівнянні з контролем в 2,95 рази, $p < 0,05$. На 7-му добу достовірно зменшувалась кількість лімфоцитів у порівнянні з 1-ою добою в 3,11 рази, $p < 0,05$. З 14-ої доби до 28-ї доби спостерігалась тенденція зменшення кількості лімфоцитів відповідно в 1,2 рази, 1,9 рази і 1,6 рази порівняно з контролем.

При порівнянні вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату з природним перебігом запалення спостерігалась тенденція зменшення кількості лімфоцитів протягом всього експерименту відповідно в 1,28 рази, 1,68 рази, 1,2 рази, 1,3 рази та 1,02 рази. Зменшення потреби в лімфоцитах на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату свідчить про зниження гемопоезу і інтенсивності запалення.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату кількість моноцитів статистично не відрізнялась від контролю і співпадала з динамікою загальної кількості мієлокаріоцитів.

При порівнянні вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату з природним перебігом запалення спостерігалась тенденція зменшення кількості моноцитів протягом усього експерименту, що свідчить про зниження інтенсивності хронічного запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату кількість еритроїдних клітин також статистично не відрізнялась від контролю. Спостерігалась тенденція збільшення їх кількості на 1-шу і 7-му доби відповідно в 1,16 і 1,17 рази, а також тенденція зменшення на 14-ту – 21-шу доби відповідно в 1,39 рази і



1,42 раза в порівнянні з контролем, що свідчить про зниження інтенсивності гемопоезу на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату.

При порівнянні вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату з природним перебігом запалення також спостерігалась тенденція зменшення кількості еритроїдних клітин протягом усього експерименту, що свідчить про зменшення інтенсивності хронічного запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату.

Висновки. Таким чином, за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіна дабігатрану етексилату в порівнянні з природним перебігом запалення в початкові терміни запалення у вогнище емігрує більша кількість лейкоцитів ніж у терміни з 14-ої до 28-ої доби, коли їх виходить менше. Встановлено також, що в ранні терміни відбувається більше вимивання клітин з кісткового мозку в кров, що ще більше стимулює гемопоез, а в більш пізні терміни хронізації запалення спостерігається менша активація гемопоеза. Посилена еміграція лейкоцитів у вогнище запалення в початкові строки запалення забезпечує більшу елімінацію флогогену, а разом з тим меншу хронізацію процесу.

Застосування блокатора тромбіна приводить до зниження інтенсивності хронізації запалення за рахунок більшої активації гемопоезу та потрапляння лейкоцитів із кісткового мозку в периферичну кров і вогнище запалення в його початкові терміни.

Література:

1. Caiado, F., Pietras, E. M., & Manz, M. G. (2021). Inflammation as a regulator of hematopoietic stem cell function in disease, aging, and clonal selection. *The Journal of Experimental Medicine*, 218(7), e20201541. <https://doi.org/10.1084/jem.20201541>
2. Wei, Q., & Frenette, P. S. (2018). Niches for Hematopoietic Stem Cells and Their Progeny. *Immunity*, 48(4), 632–648. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.024>
3. Tseng, Y., & Chapple, R. & Hu, T. & Rajapakshe, K. & Hoegenauer, K. & Coarfa, C., et al. (2019). Hematopoietic Hierarchy Under Steady-State and Stress Conditions. *Blood*, 134 (Supplement 1), 1181. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125110>
4. Skirecki, T., Drechsler, S., Jeznach, A., Hoser, G., Jafarmadar, M., Kawiak, J., & Osuchowski, M. F. (2021). An Early Myelosuppression in the Acute Mouse Sepsis Is Partly Outcome-Dependent. *Frontiers in Immunology*, 12, 708670. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708670>
5. Carpenter, R. S., Marbourg, J. M., Brennan, F. H., Mifflin, K. A., Hall, J. C. E., Jiang, R. R., et al. (2020). Spinal cord injury causes chronic bone marrow failure. *Nature Communications*, 11(1), 3702. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17564-z>
6. Manz, M. G., & Boettcher, S. (2014). Emergency granulopoiesis. *Nature Reviews Immunology*, 14(5), 302–314. <https://doi.org/10.1038/nri3660>
7. Megías, J., Yáñez, A., Moriano, S., O'Connor, J. E., Gozalbo, D., & Gil, M. L. (2012). Direct Toll-like receptor-mediated stimulation of hematopoietic stem and progenitor cells occurs in vivo and promotes differentiation toward macrophages. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, 30(7), 1486–1495. <https://doi.org/10.1002/stem.1110>



8. Takizawa, H., Fritsch, K., Kovtonyuk, L. V., Saito, Y., Yakkala, C., Jacobs, K., Ahuja, A. K., Lopes, M., Hausmann, A., Hardt, W. D., Gomariz, Á., Nombela-Arrieta, C., & Manz, M. G. (2017). Pathogen-Induced TLR4-TRIF Innate Immune Signaling in Hematopoietic Stem Cells Promotes Proliferation but Reduces Competitive Fitness. *Cell Stem Cell*, 21(2), 225–240.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.06.013>
9. Baldridge, M. T., King, K. Y., Boles, N. C., Weksberg, D. C., & Goodell, M. A. (2010). Quiescent haematopoietic stem cells are activated by IFN-gamma in response to chronic infection. *Nature*, 465(7299), 793–797. <https://doi.org/10.1038/nature09135>
10. Essers, M. A., Offner, S., Blanco-Bose, W. E., Waibler, Z., Kalinke, U., Duchosal, M. A., & Trumpp, A. (2009). IFNalpha activates dormant haematopoietic stem cells in vivo. *Nature*, 458(7240), 904–908. <https://doi.org/10.1038/nature07815>
11. Radhakrishnan, R., Moore, S. A., & Sluka, K. A. (2003). Unilateral carrageenan injection into muscle or joint induces chronic bilateral hyperalgesia in rats. *Pain*, 104(3), 567–577. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00114-3)
12. Dittmeier, M., Wassmuth, K., Schuhmann, M. K., Kraft, P., Kleinschnitz, C., & Fluri, F. (2016). Dabigatran Etxilate Reduces Thrombin-Induced Inflammation and Thrombus Formation in Experimental Ischemic Stroke. *Current Neurovascular Research*, 13(3), 199–206. <https://doi.org/10.2174/1567202613666160517122605>
13. Durmaz, S., Kurtoğlu, T., Rahman, Ö. F., Tataroğlu, C., Yılmaz, M., Barbarus, E., & Erkan, M. H. (2022). Direct oral anticoagulant agents attenuate temporary aortic occlusion-induced renal oxidative and inflammatory responses in rats. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 30(2), 184–191. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2022.22831>
14. Vogler, G.A. (2006). Anesthesia and Analgesia. In M.A. Suckow, & S.H. Weisbroth, & C.L. Franklin (Eds.), *The Laboratory Rat. 2nd ed.* (pp. 627–664). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012074903-4/50022-4>
15. Abdi-Azar, H., Abbasi-Maleki, S. (2014). Comparison of the anesthesia with thiopental sodium alone and their combination with Citrus aurantium L. (Rutaseae) essential oil in male rat. *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*, 3(Special Issue V), 37–44. Retrieved from https://bepls.com/spl_v_2014/8.pdf
16. Mishra, P., Singh, U., Pandey, C. M., Mishra, P., & Pandey, G. (2019). Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 22(4), 407–411. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19

References:

1. Caiado, F., Pietras, E. M., & Manz, M. G. (2021). Inflammation as a regulator of hematopoietic stem cell function in disease, aging, and clonal selection. *The Journal of Experimental Medicine*, 218(7), e20201541. <https://doi.org/10.1084/jem.20201541>
2. Wei, Q., & Frenette, P. S. (2018). Niches for Hematopoietic Stem Cells and Their Progeny. *Immunity*, 48(4), 632–648. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.024>
3. Tseng, Y., & Chapple, R. & Hu, T. & Rajapakshe, K. & Hoegenauer, K. & Coarfa, C., et al. (2019). Hematopoietic Hierarchy Under Steady-State and Stress Conditions. *Blood*, 134 (Supplement 1), 1181. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125110>
4. Skirecki, T., Drechsler, S., Jeznach, A., Hoser, G., Jafarmadar, M., Kawiak, J., & Osuchowski, M. F. (2021). An Early Myelosuppression in the Acute Mouse Sepsis Is Partly Outcome-Dependent. *Frontiers in Immunology*, 12, 708670. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708670>
5. Carpenter, R. S., Marbourg, J. M., Brennan, F. H., Mifflin, K. A., Hall, J. C. E., Jiang, R. R., et al. (2020). Spinal cord injury causes chronic bone marrow failure. *Nature Communications*, 11(1), 3702. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17564-z>



6. Manz, M. G., & Boettcher, S. (2014). Emergency granulopoiesis. *Nature Reviews Immunology*, 14(5), 302–314. <https://doi.org/10.1038/nri3660>
7. Megías, J., Yáñez, A., Moriano, S., O'Connor, J. E., Gozalbo, D., & Gil, M. L. (2012). Direct Toll-like receptor-mediated stimulation of hematopoietic stem and progenitor cells occurs in vivo and promotes differentiation toward macrophages. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, 30(7), 1486–1495. <https://doi.org/10.1002/stem.1110>
8. Takizawa, H., Fritsch, K., Kovtonyuk, L. V., Saito, Y., Yakkala, C., Jacobs, K., Ahuja, A. K., Lopes, M., Hausmann, A., Hardt, W. D., Gomariz, Á., Nombela-Arrieta, C., & Manz, M. G. (2017). Pathogen-Induced TLR4-TRIF Innate Immune Signaling in Hematopoietic Stem Cells Promotes Proliferation but Reduces Competitive Fitness. *Cell Stem Cell*, 21(2), 225–240.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.06.013>
9. Baldridge, M. T., King, K. Y., Boles, N. C., Weksberg, D. C., & Goodell, M. A. (2010). Quiescent haematopoietic stem cells are activated by IFN-gamma in response to chronic infection. *Nature*, 465(7299), 793–797. <https://doi.org/10.1038/nature09135>
10. Essers, M. A., Offner, S., Blanco-Bose, W. E., Waibler, Z., Kalinke, U., Duchosal, M. A., & Trumpp, A. (2009). IFNalpha activates dormant haematopoietic stem cells in vivo. *Nature*, 458(7240), 904–908. <https://doi.org/10.1038/nature07815>
11. Radhakrishnan, R., Moore, S. A., & Sluka, K. A. (2003). Unilateral carrageenan injection into muscle or joint induces chronic bilateral hyperalgesia in rats. *Pain*, 104(3), 567–577. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00114-3)
12. Dittmeier, M., Wassmuth, K., Schuhmann, M. K., Kraft, P., Kleinschnitz, C., & Fluri, F. (2016). Dabigatran Etxilate Reduces Thrombin-Induced Inflammation and Thrombus Formation in Experimental Ischemic Stroke. *Current Neurovascular Research*, 13(3), 199–206. <https://doi.org/10.2174/1567202613666160517122605>
13. Durmaz, S., Kurtoğlu, T., Rahman, Ö. F., Tataroğlu, C., Yılmaz, M., Barbarus, E., & Erkan, M. H. (2022). Direct oral anticoagulant agents attenuate temporary aortic occlusion-induced renal oxidative and inflammatory responses in rats. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 30(2), 184–191. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2022.22831>
14. Vogler, G.A. (2006). Anesthesia and Analgesia. In M.A. Suckow, & S.H. Weisbroth, & C.L. Franklin (Eds.), *The Laboratory Rat. 2nd ed.* (pp. 627–664). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012074903-4/50022-4>
15. Abdi-Azar, H., Abbasi-Maleki, S. (2014). Comparison of the anesthesia with thiopental sodium alone and their combination with Citrus aurantium L. (Rutaseae) essential oil in male rat. *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*, 3(Special Issue V), 37–44. Retrieved from https://bepls.com/spl_v_2014/8.pdf
16. Mishra, P., Singh, U., Pandey, C. M., Mishra, P., & Pandey, G. (2019). Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 22(4), 407–411. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19

