

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису*

**ШЕВЧЕНКО ВЛАДИСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 616-002.2-02:547.458]-085.273-092.9:612.115(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**РОЛЬ ФАКТОРІВ СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ ТА ФІБРИНОЛІЗУ  
В РЕАКЦІЇ СИСТЕМИ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ**

Спеціальність: 222 «Медицина»

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ В. О. Шевченко

Науковий керівник: Павлова Олена Олексіївна,  
доктор медичних наук, професор

Харків – 2025

## АНОТАЦІЯ

*Шевченко В. О.* Роль факторів системи згортання крові та фібринолізу в реакції системи крові при хронічному запаленні. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2025.

Захист дисертаційної роботи відбудеться в разовій спеціалізованій вченій раді Харківського національного медичного університету МОЗ України, Харків, 2025.

У дисертації представлено теоретичне узагальнення і вирішення актуального наукового завдання – з'ясування ролі факторів системи згортання крові та фібринолізу в реакції системи крові при хронічному запаленні. На моделі вторинно хронічного асептичного запалення, викликаного введенням  $\lambda$ -карагінану, було показано, що застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату сприяє зменшенню хронізації запалення.

Експериментальне дослідження було проведено на 72 лабораторних щурах-самцях лінії WAG, віком 4 місяці, вагою 180–200 г, вирощених в експериментальній біологічній клініці Харківського національного медичного університету. Лабораторні тварини утримувалися в стандартних умовах експериментальної біологічної клініки ХНМУ: в окремих металевих клітках, по 6 щурів у клітці, на звичайному харчовому раціоні з 24-годинним вільним доступом до їжі та води, у приміщенні з наступними параметрами: температура –  $+22 \pm 2$  °C, вологість – 45–50 %, 12/12-годинний світловий/темновий цикл. Для уникнення впливу сезонних і добових коливань на досліджувані параметри експеримент проводили в осінньо-зимовий період зранку (08:00–12:00).

Дослідження було проведено відповідно до рекомендацій «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition», з дотриманням вказівок Директиви

2010/63/ЄС Європейського парламенту і Ради Європейського Союзу від 22 вересня 2010 року «про захист тварин, що використовуються в наукових цілях», відповідно до статті 26 «Правила поводження з тваринами, що використовуються в наукових експериментах, тестуванні, навчальному процесі, виробництві біологічних препаратів» Закону України від 21 лютого 2006 року № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», міжнародних біоетичних норм «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 18 березня 1986 р., ETS № 123), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 23–25 вересня 2013 р.) та настанов «The ARRIVE guidelines 2.0».

Евтаназію піддослідних тварин проводили відповідно до рекомендацій Американської ветеринарної медичної асоціації у «AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition» шляхом декапітації під наркозом тіопенталом натрію (БРОВАФАРМА, Бровари, Україна), який вводили внутрішньоочеревинно в дозі 40–50 мг/кг.

Комісія з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету схвалила протокол дисертаційного дослідження до початку проведення експерименту на своєму 10-му засіданні 14 вересня 2021 року (протокол № 10 від 14 вересня 2021 р.), а також підтвердила відповідність проведеного дослідження діючому законодавству України, міжнародним етичним вимогам, нормам у науці та стандартам проведення біомедичних досліджень на своєму 22-му засіданні 03 жовтня 2024 року (протокол № 22 від 03 жовтня 2024 р.).

Лабораторні тварини були випадковим чином розподілені на 2 контрольні групи (по 6 щурів у кожній) та 2 експериментальні групи (по 30 щурів у кожній). Перша контрольна група складалася з інтактних щурів (без викликання запалення чи введення інгібітора тромбіну) і слугувала контролем для природного перебігу запалення – інтактна контрольна група. Друга контрольна група складалася зі щурів, яким вводили дабігатрану етексилат без індукції запалення, і слугувала контролем для запалення на тлі введення інгібітора тромбіну – контрольна група

дабігатрану. У першій експериментальній групі було змодельовано природний перебіг вторинного хронічного карагінанового запалення (без введення інгібітора тромбіну). У другій експериментальній групі додатково до індукції карагінанового запалення вводився інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат. Кожну експериментальну групу було додатково розподілено на підгрупи по 6 щурів для кожної контрольної точки часу (1-ша, 7-ма, 14-та, 21-ша та 28-ма доби).

У якості моделі запалення було вторинно хронічне асептичне запалення, яке викликали шляхом внутрішньом'язової ін'єкції в ділянку правого стегна щура розчину 10 мг  $\lambda$ -карагінану (Sigma-Aldrich, Inc., Сент-Луїс, США) в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Для кожної тварини використовували стерильний шприц об'ємом 1 мл з голкою 27G, і оскільки речовина для ін'єкції була гелеподібною, її вводили повільно протягом 10 секунд.

Інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., Інгельгайм-ам-Райн, Німеччина) вводили щурам внутрішньошлунково через зонд у дозі 15 мг/кг/добу розчиненим в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду щодня впродовж експерименту, який тривав 28 діб.

Під час виконання дисертаційного дослідження використовували патофізіологічні, гематологічні, патоморфологічні, імуноферментні та статистичні методи дослідження.

У якості матеріалів для дослідження були використані: м'які тканини вогнища запалення (м'язова тканина стегна), кістковий мозок стегнової кістки та периферична кров.

У докладній динаміці вторинно хронічного карагінанового запалення були досліджені реакції системи крові на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу та 28-му доби за природного перебігу запалення та за запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату:

- 1) клітинно-тканинна динаміка вогнища запалення;
- 2) клітинний склад вогнища запалення;
- 3) кістковомозкове кровотворення;
- 4) лейкоцитарна реакція периферичної крові;

- 5) нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові;
- 6) концентрації фактора некрозу пухлини альфа та інтерлейкіну 10 у сироватці периферичної крові.

Аналізуючи морфологічне дослідження зразків м'язової тканини встановлено, що, як за природного перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення, так і за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату запальний процес розвивався з переважанням проліферативних процесів, що є характерним для хронічного перебігу запалення.

Морфологічні зміни в обох досліджуваних групах були однотипними, але з певною різницею в інтенсивності процесу і термінах розвитку. Так, гнійно-некротичний процес за природного перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення виявлявся на 7-му добу і його інтенсивність була визначена як помірна, тоді як за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату значно виражений гнійно-некротичний (переважно гнійний) процес виявлявся на 14-ту добу. Але вже на 21-шу добу «затухання» і загоєння запального процесу у вигляді проліферації і організації, ці процеси відбувалися з більшою інтенсивністю в групі щурів із вторинно хронічним карагінановим запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату, що проявлялося збільшенням кількості макрофагів, клітин фібробластичного ряду та більшою вираженістю інтерстиційного компоненту порівняно з природним перебігом запалення.

Дослідження динаміки змін клітинного складу вогнища запалення у щурів за природного перебігу та за запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату виявило характерні особливості запального процесу.

Було встановлено, що пік накопичення базофільних та еозинофільних лейкоцитів припадав на 1-шу добу з подальшим їх зниженням у наступні терміни спостереження та з певним переважанням кількості клітин у периферичних ділянках майже в усі терміни спостереження.

Кількість нейтрофільних лейкоцитів у запальних вогнищах в обох групах на 1-шу добу спостереження також була високою, проте піки їх кількості виявлялися в центральних ділянках на 7-му добу в групі щурів з природним перебігом запалення та на 14-ту – у групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату. Морфологічним субстратом цього були осередки нагноєння, тобто гнійного чи гнійно-некротичного процесу. При цьому кількість нейтрофілів у групі щурів з природним перебігом запалення, яка була відносно високою, визначалася меншою за таку в групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату, що, скоріше за все, можна пояснити розрідженням запального інфільтрату через виражену некротизацію. І, навпаки, більш високу кількість нейтрофілів у групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату – переважно гнійним і менш вираженим некротичним процесом.

Така картина клітинного складу з переважанням вищезазначених клітинних елементів свідчила про фазу ексудації запального процесу, яка в групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату тривала і на 14-ту добу спостереження в центральних ділянках вогнищ запалення з попереднім затуханням гостроти запалення на 7-му добу і, відповідно, загостренням на 14-ту добу.

У цілому, з 7-ої доби в обох досліджуваних групах виявлялися процеси проліферації та організації, що підтверджувалося змінами у клітинному складі, який характеризувався високою кількістю клітин з поступовим переважанням лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазмоцитів, тканинних базофілів та клітин фібробластичного ряду із значним превалюванням їх кількості в периферичних ділянках запальних вогнищ. Так, на 7-му добу фібробласти спостерігалися лише в периферичних ділянках в обох експериментальних групах. На 14-ту добу вони фіксувалися в центральних ділянках вогнищ запалення тільки в групі щурів з природним перебігом запалення, і лише на 21-шу добу фібробласти виявлялися в групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату.

Зазначено, що на 14-ту добу у щурів з природним перебігом запалення кількість макрофагів збільшилася втричі в центральних ділянках вогнищ

запалення, на відміну від групи щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату, де такий приріст відбувся лише на 21-шу добу.

Якщо на 7-му та 14-ту доби між групами спостерігалися певні відмінності в кількості деяких вищеназваних клітин через тривалість ексудативних процесів у групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату, то з 21-ої доби кількість цих клітин стала приблизно однаковою, що свідчило про превалювання процесів проліферації та організації з активною участю фіброblastів та макрофагів у репаративних процесах, переважно в периферичних ділянках і в більшій мірі в групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату.

При дослідженні кістквомозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату порівняно з його природним перебігом показано, що у початкові терміни запалення у вогнище емігрувала більша кількість лейкоцитів, ніж у терміни з 14-ої до 28-ої доби. Встановлено також, що в ранні терміни відбувалося більше вимивання клітин з кісткового мозку в кров, що ще більше стимулювало гемопоез, а в більш пізні терміни хронізації запалення спостерігалася менша активація гемопоеза.

Застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату приводило 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.

При дослідженні периферичної крові встановлено, що введення дабігатрану етексилату сприяло залученню лейкоцитів на 14-ту добу, що приводило до більшої елімінації флогогену в цей період, а зменшення кількості лейкоцитів на 21-шу та 28-му доби в період хронізації запалення свідчило про зменшення потреби в лейкоцитах у ці терміни. Тенденція збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів на 28-му добу запалення на тлі введення дабігатрану етексилату, порівняно з природним перебігом запалення, свідчила про менш виражену еміграцію лейкоцитів у вогнище у зв'язку зі зниженням інтенсивності хронічного запалення. Зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові

на 28-му добу, можливо, було пов'язане зі зниженням їх еміграції у вогнище запалення. Достовірне зменшення кількості моноцитів на 28-му добу свідчило про те, що застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату знижувало адгезію лейкоцитів і зменшувало хронізацію запалення.

Порівнюючи нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату з таким за природного перебігу хронічного запалення, спостерігалось достовірне його підвищення на 14-ту добу, а лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення – достовірно збільшувалося на 28-му добу, що свідчило про позитивну динаміку перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату.

Дослідження вторинно хронічного карагінанового запалення у щурів, яким вводили інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат, виявило чіткі патерни рівнів цитокінів. Динаміка рівнів ФНП- $\alpha$  в сироватці периферичної крові при введенні дабігатрану етексилату нагадувала таку за природного перебігу запалення, з підвищенням до 14-ої доби та з подальшим зниженням. Однак застосування дабігатрану етексилату значно знижувало рівень ФНП- $\alpha$ , особливо на 14-ту та 21-шу доби.

І навпаки, рівні ІЛ-10 демонстрували іншу картину, демонструючи двофазну відповідь під час застосування дабігатрану етексилату з помітним піком на 7-му добу і максимумом на 21-шу добу. Підвищені рівні ІЛ-10 у сироватці крові щурів, які отримували дабігатрану етексилат, свідчили про посилення протизапальної відповіді, що потенційно може сприяти зниженню рівня ФНП- $\alpha$ .

Виявлені зміни рівнів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10 у сироватці крові при застосуванні дабігатрану етексилату вказують на складну взаємодію між прозапальними та протизапальними процесами. Крім того, отримані дані свідчать про те, що інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат ефективно модулює запальну відповідь, зменшуючи інтенсивність запалення, і може мати терапевтичне застосування, що виходить за межі його встановлених антикоагулянтних властивостей.

*Наукова новизна одержаних результатів.* Порівняно морфологічні зміни у зразках м'язової тканини за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату з такими за природного перебігу запалення. Встановлено, що процеси загоєння у вигляді проліферації та організації відбувалися з більшою інтенсивністю в групі щурів із запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну, що проявлялося збільшенням кількості макрофагів, клітин фібробластичного ряду та більшою вираженістю інтерстиційного компоненту.

Аналіз динаміки змін клітинного складу вогнища запалення показав, що процеси проліферації та організації виявлялись з 7-ої до 28-ої доби і характеризувались збільшенням кількості лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазмоцитів, тканинних базофілів та клітин фібробластичного ряду із суттєвим збільшенням їх кількості в периферичних ділянках запальних вогнищ і вираженими процесами проліферації та організації в групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату.

З'ясовано, що застосування інгібітора тромбіну 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.

Показано, що застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату порівняно з природним перебігом вторинно хронічного карагінанового запалення сприяло залученню лейкоцитів на 14-ту добу, що приводило до більшої елімінації флогогену в цей період, а зменшення кількості лейкоцитів у периферичній крові на 21-шу та 28-му доби в період хронізації запалення свідчило про зменшення потреби в лейкоцитах у ці терміни.

Уперше вивчено нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату порівняно з такими за природного перебігу запалення. Встановлено збільшення лімфоцитарно-моноцитарного

співвідношення при застосуванні дабігатрану етексилату, що свідчить про позитивну динаміку перебігу хронічного запалення на тлі інгібування тромбіну.

Уперше проаналізовано зміни концентрацій ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10 у сироватці периферичної крові щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату, які вказують на складну взаємодію між прозапальними та протизапальними цитокінами. Значне підвищення рівнів ІЛ-10 у сироватці крові щурів з 1-ої до 21-ої доби та достовірно нижчі рівні ФНП- $\alpha$  протягом усього експерименту свідчать про посилення протизапальної відповіді на тлі введення інгібітора тромбіну.

*Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.* Значущість роботи визначається отриманням нових знань про загальні механізми впливу факторів системи згортання крові та фібринолізу на перебіг хронічного запалення, які розширюють та поглиблюють існуючі уявлення про роль тромбіну в патогенезі хронічного запалення.

Особливе значення має встановлення взаємозв'язку між вогнищем запалення, периферичною кров'ю та кістковим мозком на тлі застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату.

Завдяки цьому результати роботи можуть бути використані у викладанні патофізіології та інших медичних та біологічних наук, у науково-дослідній роботі, а також для розробки способів лікування запальних хронічних процесів.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах (в алфавітному порядку):

- 1) загальної та клінічної патологічної фізіології імені В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету (м. Одеса);
- 2) загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету (м. Харків);
- 3) нормальної та патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету (м. Харків);
- 4) патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці);

- 5) патологічної фізіології Полтавського державного медичного університету (м. Полтава);
- 6) патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені Я. Г. Горбачевського (м. Тернопіль);
- 7) патофізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ);
- 8) фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету (м. Суми).

**Ключові слова:** експеримент, щури, вторинно хронічне запалення, карагінан, вогнище запалення, сполучна тканина, кістковий мозок, гемопоєз, периферична кров, лейкоцити, фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін 10, тромбін, дабігатрану етексилат.

## SUMMARY

*Shevchenko V. O.* The role of blood coagulation and fibrinolysis system factors in the blood system response to chronic inflammation. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health care”, specialty 222 “Medicine”. – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The dissertation defense will take place at a one-time specialized academic council of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

This dissertation presents a theoretical generalization and resolution of an important scientific problem – elucidating the role of the blood coagulation and fibrinolysis system factors in the blood system response during chronic inflammation. Using a model of secondary chronic aseptic inflammation induced by the administration of  $\lambda$ -carrageenan, it was demonstrated that the use of the thrombin inhibitor – dabigatran etexilate – contributes to the reduction of inflammation chronicity.

The experimental study involved 72 male WAG-line laboratory rats, aged 4 months, weighing 180–200 g, bred at the experimental biological clinic of Kharkiv National Medical University. Laboratory animals were kept under standard conditions of the experimental biological clinic of KhNMU: in separate metal cages with 6 rats per cage, on a regular diet with 24-hour ad libitum access to food and water, in a room with controlled environment (temperature –  $+22 \pm 2$  °C, humidity – 45–50 %, 12/12-hour light/dark cycle). To avoid the influence of seasonal and diurnal fluctuations, the experiment was carried out during the autumn-winter period in the morning (08:00 AM – 12:00 PM).

The study was conducted adhering to the recommendations of the “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition”, in compliance with the guidelines

of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 “on the protection of animals used for scientific purposes”, in accordance with Article 26 “Rules for the treatment of animals used in scientific experiments, testing, educational activities, the production of biological preparations” of the Law of Ukraine No. 3447-IV of 21 February 2006 “On the Protection of Animals from Brutal Treatment”, the international bioethical standards of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 18 March 1986, ETS No. 123), the “General Ethical Principles of Experiments on Animals”, approved by the Fifth National Congress on Bioethics (Kyiv, 23–25 September 2013), and “The ARRIVE guidelines 2.0”.

The euthanasia of the experimental animals was conducted in accordance with the recommendations of the American Veterinary Medical Association in “AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition” using decapitation under anesthesia with sodium thiopental (BROVAPHARMA, Brovary, Ukraine), which was administered intraperitoneally at a dose of 40–50 mg/kg.

The Commission on Ethics and Bioethics of Kharkiv National Medical University approved the research protocol during its 10th meeting on 14 September 2021 (Minutes No. 10, 14 September 2021) and confirmed that the conducted research complies with the current legislation of Ukraine, international ethical requirements, scientific norms, and standards of biomedical research at its 22nd meeting on 3 October 2024 (Minutes No. 22, 03 October 2024).

The laboratory animals were randomly divided into 2 control groups (6 rats each) and 2 experimental groups (30 rats each). The first control group consisted of intact rats (no inflammation induction or thrombin inhibitor administration) and served as the control for the natural course of inflammation – the intact control group. The second control group included rats that received dabigatran etexilate without inflammation induction, serving as the control for inflammation under thrombin inhibitor administration – the dabigatran control group. In the first experimental group, the natural course of secondary chronic carrageenan-induced inflammation was modeled (without thrombin inhibitor administration). The second experimental group underwent

carrageenan-induced inflammation and additionally received the thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Each experimental group was further divided into subgroups of 6 rats for each time point (days 1, 7, 14, 21, and 28).

The inflammation model used was secondary chronic aseptic inflammation induced by intramuscular injection of 10 mg  $\lambda$ -carrageenan (Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, USA) in 1 mL of isotonic saline into the right thigh of the rats. A sterile 1 mL syringe with a 27G needle was used for each animal, and the gel-like substance was injected slowly over 10 seconds.

The thrombin inhibitor dabigatran etexilate (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., Ingelheim am Rhein, Germany) was administered to rats intragastrically via gavage at a dose of 15 mg/kg/day, dissolved in 1 mL of isotonic saline, daily throughout the experiment (for 28 days).

The dissertation employed pathophysiological, hematological, pathomorphological, immunoassay, and statistical methods.

The biological materials used for the study included: soft tissues of the inflammation site (thigh muscle tissue), femoral bone marrow, and peripheral blood.

A detailed investigation of the dynamics of secondary chronic carrageenan-induced inflammation was performed, examining the blood system responses on days 1, 7, 14, 21, and 28 during the natural course of inflammation and inflammation under the thrombin inhibitor dabigatran etexilate administration. The following parameters were analyzed:

- 1) cell and tissue dynamics of the inflammation focus;
- 2) cellular composition of the inflammation focus;
- 3) bone marrow hematopoiesis;
- 4) leukocyte response in peripheral blood;
- 5) neutrophil-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratios in peripheral blood;
- 6) concentrations of tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 in peripheral blood serum.

Morphological analysis of muscle tissue samples revealed that both the natural course of inflammation and its course under the thrombin inhibitor administration

demonstrated a predominance of proliferative processes, which is characteristic of chronic inflammation.

Morphological changes were similar in both groups but differed in intensity and timing. For example, a moderately intense purulent-necrotic process was observed on day 7 during the natural course of inflammation, whereas a more pronounced and mainly purulent process appeared on day 14 under the thrombin inhibitor administration. By day 21, resolution and healing processes, such as proliferation and organization, were more intense in the group of rats administered dabigatran etexilate, characterized by increased macrophages, fibroblasts, and a more pronounced interstitial component compared with the natural course of inflammation.

The study of the dynamics of changes in the cellular composition of the inflammation focus in rats during the natural course of inflammation and inflammation during the thrombin inhibitor administration revealed characteristic features of the inflammatory process.

It was established that the peak accumulation of basophilic and eosinophilic leukocytes occurred on day 1, followed by their decline in the subsequent observation periods, with a certain predominance in the peripheral regions at almost all observation time points.

The neutrophil count at the inflammation focus was high on day 1 in both experimental groups. However, peaks of neutrophil numbers were identified in the central regions on day 7 in the group of rats with the natural course of inflammation and on day 14 – in the group with dabigatran etexilate administration. The morphologic substrate of this was foci of suppuration, i.e. purulent or purulent-necrotic process. Moreover, the neutrophil count in rats during the natural course of inflammation, though relatively high, was lower compared with the rats administered the thrombin inhibitor. This difference could be attributed to the liquefaction of the inflammatory infiltrate due to severe necrotization. Conversely, the higher neutrophil count in the dabigatran etexilate group was associated with a predominantly purulent and less pronounced necrotic process.

This cellular composition pattern, characterized by the dominance of the above-mentioned cellular elements, indicated the exudative phase of the inflammatory process,

which persisted until day 14 in the central regions of the inflammation focus in the thrombin inhibitor group, with preliminary attenuation of acute inflammation on day 7 and a subsequent exacerbation on day 14.

Overall, from day 7 onward, proliferative and organizational processes were observed in both study groups, as evidenced by changes in the cellular composition, which included a high cell count with a gradual predominance of lymphocytes, monocytes, macrophages, plasma cells, mast cells, and fibroblasts. These cellular elements were significantly more prevalent in the peripheral regions of the inflammation focus. For instance, on day 7, fibroblasts were observed only in the peripheral regions of both groups. By day 14, they were detected in the central regions only during the natural course of inflammation, and only by day 21, fibroblasts were evident in the central regions of the dabigatran etexilate group.

It was noted that on day 14 in the group of rats with the natural course of inflammation, macrophage counts in the central regions of the inflammation focus increased threefold compared with the thrombin inhibitor group, where such an increase occurred only by day 21.

On days 7 and 14, differences in the number of certain cell types were recognized between experimental groups due to the prolonged exudative processes in the dabigatran etexilate group. However, by day 21, the cell counts became nearly identical, indicating a predominance of proliferation and organization processes involving fibroblasts and macrophages, primarily in the peripheral regions, and more pronounced in the group of rats treated with dabigatran etexilate.

In the study of bone marrow hematopoiesis in secondary chronic carrageenan-induced inflammation under the thrombin inhibitor administration compared with its natural course, a greater leukocyte influx into the inflammation focus was observed during early inflammation stages, whereas fewer leukocytes were detected between days 14 and 28. Furthermore, earlier stages showed increased cell release from the bone marrow into the blood, stimulating hematopoiesis. In contrast, reduced hematopoietic activation was observed during later stages of inflammation chronicity.

The use of the thrombin inhibitor dabigatran etexilate reduced inflammation chronicity by enhancing hematopoiesis and promoting the release of leukocytes from the bone marrow into the peripheral blood and the inflammation focus during the early stages of inflammation.

In the study of peripheral blood, it was found that the administration of dabigatran etexilate, compared with the natural course of secondary chronic carrageenan-induced inflammation, facilitated leukocyte recruitment on day 14, leading to enhanced phlogogen elimination during this period. Conversely, the reduced leukocyte count on days 21 and 28 during inflammation chronicity indicated a decreased need for leukocytes at these stages. The trend of an increase in the number of segmented neutrophils on day 28 in the dabigatran etexilate group compared with the natural course of inflammation suggested less pronounced leukocyte migration to the inflammation focus, reflecting lower chronic inflammation intensity. The decreased band neutrophil count in the peripheral blood on day 28 might indicate reduced migration to the inflammation focus. A significant decrease in monocyte count on day 28 suggested that the use of the thrombin inhibitor dabigatran etexilate reduced leukocyte adhesion and inflammation chronicity.

When comparing the neutrophil-to-lymphocyte ratio in secondary chronic carrageenan-induced inflammation under dabigatran etexilate administration to the natural course of inflammation, a significant increase was observed on day 14. The lymphocyte-to-monocyte ratio in the same comparison significantly increased on day 28, indicating a positive dynamic in the progression of secondary chronic carrageenan-induced inflammation during the thrombin inhibitor administration.

The study of secondary chronic carrageenan-induced inflammation in rats receiving the thrombin inhibitor dabigatran etexilate revealed distinct cytokine level patterns. The dynamics of TNF- $\alpha$  levels in the peripheral blood serum during dabigatran etexilate administration resembled those observed in the natural course of inflammation, with an initial increase by day 14, followed by a decline. However, dabigatran etexilate administration significantly reduced TNF- $\alpha$  levels, particularly on days 14 and 21.

In contrast, IL-10 levels showed a different pattern, displaying a biphasic response during the thrombin inhibitor administration, with a notable peak on day 7 and a

maximum on day 21. The elevated IL-10 levels in the serum of dabigatran etexilate administered rats indicated an enhanced anti-inflammatory response, potentially contributing to the reduction of TNF- $\alpha$  levels.

The observed changes in TNF- $\alpha$  and IL-10 serum levels under dabigatran etexilate administration highlight a complex interplay between pro-inflammatory and anti-inflammatory processes. In addition, the findings indicate that the thrombin inhibitor dabigatran etexilate effectively modulates the inflammatory response, reducing inflammation intensity and potentially offering therapeutic benefits beyond its established anticoagulant properties.

*Scientific novelty of the results.* The morphological changes in muscle tissue samples during secondary chronic carrageenan-induced inflammation under the thrombin inhibitor dabigatran etexilate administration were compared with those observed during the natural course of inflammation. It was established that healing processes, manifested by proliferation and organization, were more pronounced in the group of rats with inflammation under the thrombin inhibitor administration. This was evidenced by an increased number of macrophages, fibroblasts, and a more pronounced interstitial component.

The analysis of the dynamics of cellular composition changes within the inflammation focus revealed that proliferation and organization processes occurred from day 7 to day 28. These processes were characterized by an increase in the number of lymphocytes, monocytes, macrophages, plasma cells, mastocytes, and fibroblasts, with a significant accumulation in the peripheral zones of inflammatory foci. The group of rats receiving dabigatran etexilate exhibited more pronounced proliferation and organization processes.

It was determined that the administration of the thrombin inhibitor dabigatran etexilate reduces the chronicity of inflammation by enhancing hematopoiesis and increasing the influx of leukocytes from the bone marrow into peripheral blood and the inflammatory focus during the early stages.

The administration of the thrombin inhibitor dabigatran etexilate, compared with the natural course of secondary chronic carrageenan-induced inflammation, was shown

to promote leukocyte recruitment on day 14, facilitating greater elimination of the plogogen during this period. Furthermore, the decrease in leukocyte count in peripheral blood on days 21 and 28 during the chronic phase of inflammation indicated a reduced demand for leukocytes at these stages.

For the first time, the neutrophil-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratios were studied during secondary chronic carrageenan-induced inflammation under the thrombin inhibitor administration compared with the natural course of inflammation. An increase in the lymphocyte-to-monocyte ratio following thrombin inhibition with dabigatran etexilate was observed, indicating a favorable progression of chronic inflammation.

For the first time, changes in the concentrations of TNF- $\alpha$  and IL-10 in the peripheral blood serum of rats with secondary chronic carrageenan-induced inflammation under the administration of the thrombin inhibitor dabigatran etexilate were analyzed. The results highlighted a complex interaction between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. A significant increase in IL-10 levels in the serum from day 1 to day 21, along with significantly lower TNF- $\alpha$  levels throughout the experiment, demonstrated an enhanced anti-inflammatory response under thrombin inhibition.

*Theoretical and practical significance of the results.* The significance of the work lies in the obtaining of new knowledge about the general mechanisms of the impact of blood coagulation and fibrinolysis factors on chronic inflammation progression. These findings expand and deepen the existing understanding of thrombin's role in chronic inflammation pathogenesis.

Of particular importance is establishing the interconnection between the inflammation focus, peripheral blood, and bone marrow under the thrombin inhibitor dabigatran etexilate administration.

The results of the research study can be utilized in teaching pathophysiology and other medical and biological disciplines, in scientific research, and in developing treatments for chronic inflammatory conditions.

The dissertation results have been implemented into the educational processes of the following departments (listed alphabetically):

- 1) Department of General and Clinical Pathological Physiology named after V. V. Pidvysotsky, Odesa National Medical University (Odesa);
- 2) Department of General and Clinical Pathophysiology named after D. O. Alpern, Kharkiv National Medical University (Kharkiv);
- 3) Department of Normal and Pathological Physiology, National University of Pharmacy (Kharkiv);
- 4) Department of Pathological Physiology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi);
- 5) Department of Pathological Physiology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil);
- 6) Department of Pathological Physiology, Poltava State Medical University (Poltava);
- 7) Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University (Kyiv);
- 8) Department of Physiology and Pathophysiology with a course of Medical Biology, Sumy State University (Sumy).

**Keywords:** experiment, rats, secondary chronic inflammation, carrageenan, inflammation focus, connective tissue, bone marrow, hematopoiesis, peripheral blood, leukocytes, tumor necrosis factor alpha, interleukin 10, thrombin, dabigatran etexilate.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. **Шевченко ВО.** Лейкоцитарна реакція периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату. Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):6–16. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.shv> (Наукове фахове видання України категорії «Б»)
2. **Шевченко ВО.** Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату. Од. мед. журн. 2023;(4):14–7. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-2> (Наукове фахове видання України категорії «Б»; стаття проіндексована в наукометричній базі даних «Scopus»)
3. **Шевченко ВО.** Особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату. Перспективи та інновації науки. 2024;(1):1028–39. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1\(35\)-1028-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1(35)-1028-1039) (Наукове фахове видання України категорії «Б»)
4. Павлова ОО, **Шевченко ВО.** Клітинно-тканинна динаміка вогнища хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. Клін. анатомія та опер. хірургія. 2024;23(2):60–8. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.2.2024.30> (Наукове фахове видання України категорії «Б») (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук; виконання експериментального дослідження; статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення отриманих результатів; написання тексту статті та підготовка матеріалу до публікації*)

5. **Shevchenko VO**, Pavlova OO. Serum TNF- $\alpha$  and IL-10 levels during chronic carrageenan inflammation with thrombin inhibitor administration in rats. Regul. Mech. Biosyst. 2024;15(3):594–8. <https://doi.org/10.15421/022483> (Наукове фахове видання України категорії «А»; журнал індексується в наукометричній базі даних «Scopus», Q4) (Особистий внесок здобувача: літературний пошук; виконання експериментального дослідження; статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення отриманих результатів; написання тексту статті та підготовка матеріалу до публікації)
6. **Шевченко ВО**, Павлова ОО. Динаміка змін клітинного складу вогнища хронічного запалення на тлі введення дабігатрану етексилату. Клін. анатомія та опер. хірургія. 2024;23(3):29–40. <https://doi.org/10.24061/17270847.23.3.2024.46> (Наукове фахове видання України категорії «Б») (Особистий внесок здобувача: літературний пошук; виконання експериментального дослідження; статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення отриманих результатів; написання тексту статті та підготовка матеріалу до публікації)

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

7. **Shevchenko VO**. The role of coagulation and fibrinolysis factors in the blood system response to chronic inflammation. ISIC-2022: Proceedings of the International Scientific Interdisciplinary Conference; 23–25 Nov 2022; Kharkiv. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2022. p. 21–2.
8. **Шевченко ВО**. Запалення і коагуляція. У: Медицина третього тисячоліття: збірник тез фестивалю молодіжної науки; 13–15 лют. 2023; м. Харків. Харків: Харківський національний медичний університет; 2023. с. 394–5.
9. **Шевченко ВО**. Особливості лейкоцитарної реакції периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату. У: Медицина третього тисячоліття: збірник матеріалів фестивалю молодіжної науки 2024; 15–17 січ. 2024; м. Харків. Харків: Харківський національний медичний університет; 2024. с. 186–7.

10. Павлова ОО, **Шевченко ВО**. Специфічність процесу гемопоезу за карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. У: ХХІІІ-і читання імені В. В. Підвисоцького: бюлетень матеріалів наукової конференції; 16–17 трав. 2024; м. Одеса. Одеса: ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України; 2024. с. 98–9. (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук; виконання експериментального дослідження; статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення отриманих результатів; написання тексту тез та підготовка матеріалу до публікації*)
11. Павлова ОО, **Шевченко ВО**. Концентрація фактора некрозу пухлини альфа в периферичній крові за карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. У: Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей ІХ Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 100-річчю Української патологічної фізіології; 19–21 верес. 2024; м. Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2024. с. 164–5. (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук; виконання експериментального дослідження; статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення отриманих результатів; написання тексту тез та підготовка матеріалу до публікації*)

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	26
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	35
1.1 Загальні механізми запалення. Значення системи крові в патогенезі запалення.....	35
1.2 Особливості патогенезу хронічного запалення.....	43
1.3 Взаємозв'язок між запаленням і коагуляцією .....	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1 Відповідність біоетичним стандартам та нормам.....	54
2.2 Лабораторні тварини, їх утримання та евтаназія .....	55
2.3 Дизайн експериментального дослідження.....	56
2.3.1 Розподіл тварин на групи .....	56
2.3.2 Модель запалення.....	57
2.3.3 Введення інгібітора тромбіну .....	57
2.3.4 Відбір зразків матеріалів .....	57
2.3.5 Досліджувані показники.....	58
2.4 Методика дослідження зразків матеріалу .....	58
2.4.1 М'які тканини вогнища запалення .....	58
2.4.2 Кістковий мозок стегнової кістки.....	59
2.4.3 Периферична кров.....	60
2.5 Статистичний аналіз отриманих результатів.....	60
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	63
3.1 Реакція системи крові за природного перебігу вторинно хронічного карагінанового асептичного запалення .....	63
3.1.1 Клітинно-тканинна динаміка вогнища запалення .....	63
3.1.2 Клітинний склад вогнища запалення .....	71

	25
3.1.3 Кістковомозкове кровотворення .....	74
3.1.4 Лейкоцитарна реакція периферичної крові .....	78
3.1.5 Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення в периферичній крові .....	81
3.1.6 Концентрації ФНП-α та ІЛ-10 у сироватці периферичної крові .....	83
3.2 Реакція системи крові за вторинно хронічного карагінанового асептичного запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату .....	85
3.2.1 Клітинно-тканинна динаміка вогнища запалення .....	85
3.2.2 Клітинний склад вогнища запалення .....	93
3.2.3 Кістковомозкове кровотворення .....	99
3.2.4 Лейкоцитарна реакція периферичної крові .....	104
3.2.5 Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення в периферичній крові .....	108
3.2.6 Концентрації ФНП-α та ІЛ-10 у сироватці периферичної крові .....	110
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	114
4.1 Обговорення результатів дослідження у контексті літературних даних ..	114
4.2 Клітинно-тканинна динаміка вогнища запалення .....	116
4.3 Клітинний склад вогнища запалення .....	117
4.4 Кістковомозкове кровотворення .....	126
4.5 Лейкоцитарна реакція периферичної крові .....	133
4.6 Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення в периферичній крові .....	138
4.7 Концентрації ФНП-α та ІЛ-10 у сироватці периферичної крові .....	140
ВИСНОВКИ.....	145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	149
ДОДАТКИ .....	170
Додаток А .....	170
Додаток Б.....	173
Додаток В.....	174

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ  
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

БАЗО	– базофіли
БЛСТ	– бластні клітини
ДЕ	– дабігатрану етексилат
ЕОЗ	– еозинофіли
ЕРИТ	– еритроїдний паросток
ЗКК	– загальна кількість каріоцитів
ЗКЛ	– загальна кількість лейкоцитів
ІЛ	– інтерлейкін
ЛІМ	– лімфоцити
ЛМС	– лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення
МАКР	– макрофаги
МАСТ	– мастоцити (тканинні базофіли)
МГКЦ	– мегакаріоцити
МЛКЦ	– мієлокаріоцити
МОН	– моноцити
НЕЙТ	– нейтрофіли
НЛС	– нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення
НПП	– нейтрофільні позаклітинні пастки
ПАЛ	– паличкоядерні нейтрофіли
ПЛЗМ	– плазмоцити (плазматичні клітини)
СЕГ	– сегментоядерні нейтрофіли
ФІБР	– клітини фібробластичного ряду
ФНП	– фактор некрозу пухлини
PAR	– протеаз-активовані рецептори (protease-activated receptors)
SD	– стандартне відхилення (standard deviation)
$\bar{x}$	– середнє арифметичне значення

## ВСТУП

### Актуальність теми

Запалення – це основний типовий патологічний процес, природний захисний механізм, складна біологічна захисна реакція імунної системи на флогогени, які можуть викликати гострі та/або хронічні запальні реакції в різних органах, що потенційно може призвести до пошкодження тканин [1]. Основними завданнями цього механізму є запобігання подальшому пошкодженню тканин та ініціювання процесів їх відновлення шляхом активації запальних сигнальних шляхів, зміни проникності судинної стінки та залучення різноманітних імунних клітин, білків гострої фази і медіаторів запалення, що допомагає елімінувати флогоген та відновити гомеостаз в інфікованих або пошкоджених тканинах [2, 3].

Однак, неконтрольоване гостре запалення, яке не в змозі усунути пошкодження тканин, стає хронічним, сприяючи розвитку різноманітних хронічних запальних захворювань, таких як діабет, серцево-судинні захворювання, розлади травлення, аутоімунні захворювання, нейродегенеративні розлади та рак [4, 5]. Хронічне запалення є основною причиною смерті в усьому світі, де три з кожних п'яти людей помирають внаслідок хронічних запальних захворювань. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я хронічне запалення та пов'язані з ним захворювання становлять найбільшу загрозу для здоров'я населення [6].

Хронічні запальні процеси загальновідомо супроводжуються підвищенням рівня прозапальних цитокінів. Це відбувається через те, що під час первинної та вторинної альтерації тканин вивільняється або синтезується велика кількість біологічно активних речовин, які стають медіаторами запалення, які викликають або підтримують різні запальні явища. Медіатори запалення можна поділити на два типи за походженням: гуморальні, що походять з тканинної рідини та плазми, і клітинні, які виробляються клітинами тканини та крові. Одним із гуморальних медіаторів є тромбін, що міститься в плазмі і відіграє ключову роль у патогенезі запалення [7]. Медіатори запалення є головною ланкою запальної реакції,

забезпечуючи виникнення і координацію всіх запальних процесів, зміну клітинних фаз запалення та перехід від розгортання реакції до її стихання [1, 8, 9].

Серинова протеаза тромбін виконує ключову функцію в коагуляційному каскаді, забезпечуючи ефективність гемостазу. Проте його роль виходить далеко за межі коагуляції, охоплюючи значний вплив на розвиток запальних процесів та захворювань. Тромбін демонструє низку впливів на ендотеліальні клітини, гладком'язові клітини судин, моноцити та тромбоцити, що відіграють центральну роль у патофізіологічних судинних процесах, зокрема при атеротромбозі. Таким чином, тромбін можна розглядати як важливу модуляторну молекулу, яка забезпечує підтримання судинного гомеостазу [10].

Запальні цитокіни також відіграють провідну роль в активації системи коагуляції, впливаючи на різні її механізми. Наприклад, під дією певних прозапальних цитокінів підвищується експресія тканинного фактора на поверхні ендотеліальних клітин та моноцитів/макрофагів, а під дією деяких протизапальних – навпаки, зменшується [11]. Водночас, активовані коагуляційні протеази, зокрема тромбін, разом із фізіологічними антикоагулянтами та компонентами фібринолітичної системи можуть модулювати запальний процес через специфічні клітинні рецептори, такі як PAR (протеаз-активовані рецептори). Ці рецептори впливають на функції клітин, залучених до процесу запалення, зокрема макрофагів, нейтрофілів та ендотеліальних клітин, активуючи або посилюючи їх відповідь. Основні механізми взаємодії між запаленням і системою коагуляції включають тканинний фактор, тромбін, систему протеїну С та фібринолітичну систему [12–14].

Ця складна взаємодія між запаленням та коагуляцією відіграє важливу роль у патогенезі судинних захворювань, таких як тромбоз та мікросудинна недостатність [15]. Природні антикоагулянти допомагають пригнічувати підвищення рівня прозапальних цитокінів, мінімізувати дисфункцію ендотеліальних клітин і захищати ендотеліальний бар'єр, знижуючи чутливість клітин до медіаторів запалення та сприяючи їх нейтралізації. Зниження активності природних антикоагулянтів не лише підвищує ризик тромбоутворення, але й посилює

запалення [16]. З іншого боку, запалення також знижує активність природних антикоагулянтів, порушує функцію фібринолітичної системи та ініціює згортання крові [15].

Глибше розуміння регуляції запальних шляхів і взаємодії між запаленням та системою згортання крові має важливе значення для покращення діагностики та лікування запальних захворювань [1].

Таким чином, поглиблене вивчення ролі тромбіну в механізмах хронізації запалення сприятиме вдосконаленню патогенетичної терапії хронічних запальних процесів і стане основою для розробки нових класів препаратів, здатних не лише ефективно контролювати хронічні запальні захворювання, але й запобігати їх прогресуванню та ускладненням, з мінімальними побічними ефектами [17].

У зв'язку з цим, дослідження ролі тромбіну в патогенезі хронічного запалення є актуальною проблемою сучасної патофізіології.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертацію виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету МОЗ України. Комплексна тема: «Роль хронічного запалення в розвитку морфофункціональних змін різних органів при експериментальному метаболічному синдромі у щурів» (номер державної реєстрації 0121U111239, 2021–2025 рр.). Дисертант є співвиконавцем цієї теми.

Тему дисертації затверджено рішенням Вченої ради Харківського національного медичного університету 30 вересня 2021 р. (протокол № 10).

### **Мета і завдання дослідження**

*Мета дослідження:* з'ясувати роль факторів системи згортання крові та фібринолізу в реакції системи крові при хронічному запаленні.

Для досягнення поставленої мети були визначені *завдання дослідження:*

1. Дослідити реакції системи крові за природного перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення:
  - 1.1) клітинно-тканинну динаміку вогнища запалення;
  - 1.2) клітинний склад вогнища запалення;
  - 1.3) кістковомозкове кровотворення;

- 1.4) лейкоцитарну реакцію периферичної крові;
  - 1.5) нейтрофільно-лімфоцитарне (НЛС) та лімфоцитарно-моноцитарне (ЛМС) співвідношення у периферичній крові;
  - 1.6) концентрації фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну 10 (ІЛ-10) у сироватці периферичної крові.
2. Вивчити вказані реакції системи крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату.

### **Об'єкт, предмет і методи дослідження**

*Об'єкт дослідження:* патогенез хронічного запалення.

*Предмет дослідження:* роль факторів системи згортання крові та фібринолізу в реакції системи крові при хронічному запаленні.

*Методи дослідження:* патофізіологічні, гематологічні, патоморфологічні, імуноферментні та статистичні.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Порівняно морфологічні зміни у зразках м'язової тканини за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату з такими за природного перебігу запалення. Встановлено, що процеси загоєння у вигляді проліферації та організації відбувалися з більшою інтенсивністю в групі щурів із запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну, що проявлялося збільшенням кількості макрофагів, клітин фібробластичного ряду та більшою вираженістю інтерстиційного компоненту.

Аналіз динаміки змін клітинного складу вогнища запалення показав, що процеси проліферації та організації виявлялись з 7-ої до 28-ої доби і характеризувались збільшенням кількості лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазмоцитів, тканинних базофілів та клітин фібробластичного ряду із суттєвим збільшенням їх кількості в периферичних ділянках запальних вогнищ і вираженими процесами проліферації та організації в групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату.

З'ясовано, що застосування інгібітора тромбіну 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.

Показано, що застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату порівняно з природним перебігом вторинно хронічного карагінанового запалення сприяло залученню лейкоцитів на 14-ту добу, що приводило до більшої елімінації флогогену в цей період, а зменшення кількості лейкоцитів у периферичній крові на 21-шу та 28-му доби в період хронізації запалення свідчило про зменшення потреби в лейкоцитах у ці терміни.

Уперше вивчено нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату порівняно з такими за природного перебігу запалення. Встановлено збільшення лімфоцитарно-моноцитарного співвідношення при застосуванні дабігатрану етексилату, що свідчить про позитивну динаміку перебігу хронічного запалення на тлі інгібування тромбіну.

Уперше проаналізовано зміни концентрацій ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10 у сироватці периферичної крові щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату, які вказують на складну взаємодію між прозапальними та протизапальними цитокінами. Значне підвищення рівнів ІЛ-10 у сироватці крові щурів з 1-ої до 21-ої доби та достовірно нижчі рівні ФНП- $\alpha$  протягом усього експерименту свідчать про посилення протизапальної відповіді на тлі введення інгібітора тромбіну.

### **Теоретичне та практичне значення одержаних результатів**

Значущість роботи визначається отриманням нових знань про загальні механізми впливу факторів системи згортання крові та фібринолізу на перебіг хронічного запалення, які розширюють та поглиблюють існуючі уявлення про роль тромбіну в патогенезі хронічного запалення.

Особливе значення має встановлення взаємозв'язку між вогнищем запалення, периферичною кров'ю та кістковим мозком на тлі застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату.

Завдяки цьому результати роботи можуть бути використані у викладанні патофізіології та інших медичних та біологічних наук, у науково-дослідній роботі, а також для розробки способів лікування запальних хронічних процесів.

### **Впровадження результатів дослідження в навчальний процес**

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах (в алфавітному порядку):

- 1) загальної та клінічної патологічної фізіології імені В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету (м. Одеса);
- 2) загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету (м. Харків);
- 3) нормальної та патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету (м. Харків);
- 4) патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці);
- 5) патологічної фізіології Полтавського державного медичного університету (м. Полтава);
- 6) патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені Я. Г. Горбачевського (м. Тернопіль);
- 7) патофізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ);
- 8) фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету (м. Суми).

### **Особистий внесок здобувача**

Автором самостійно:

- визначено мету та завдання дослідження;
- проаналізовано та зареферовано наукову літературу за темою дисертації;
- проведено експериментальні дослідження;

- опрацьовано отримані результати;
- проведено їх аналіз та узагальнення;
- представлено наукові висновки;
- написано і оформлено всі розділи дисертації.

Патоморфологічні дослідження проведено при консультативній допомозі *к. мед. н., доцента Плітень О. М.* на базі кафедри патологічної анатомії ХНМУ.

Імуноферментний аналіз здійснено в науковій лабораторії кафедри біологічної хімії ХНМУ при консультативній допомозі *к. біол. н., доцента Горбач Т. В.*

### **Апробація результатів дисертаційного дослідження**

Основні положення та результати дисертаційного дослідження, отримані в ході виконання роботи, оприлюднені й апробовані на всеукраїнських науково-практичних конференціях і національному конгресі:

- 1) ISIC-2022: International Scientific Interdisciplinary Conference (23–25<sup>th</sup> November 2022, Kharkiv);
- 2) Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки (13–15 лютого 2023 р., м. Харків);
- 3) Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки (15–17 січня 2024 р., м. Харків);
- 4) XXIII-і читання імені В. В. Підвисоцького: науково-практична конференція з міжнародною участю (16–17 травня 2024 р., м. Одеса);
- 5) Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: IX Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю, присвячений 100-річчю Української патологічної фізіології (19–21 вересня 2024 р., м. Івано-Франківськ).

### **Публікації за матеріалами дисертаційної роботи**

За матеріалами дисертації опубліковано 6 статей та 5 тез доповідей:

- 1 стаття в журналі категорії «А», який індексується міжнародною наукометричною базою «Scopus»;

- 1 стаття в журналі категорії «Б», проіндексована міжнародною наукометричною базою «Scopus»;
- 4 статті в наукових фахових виданнях категорії «Б», рекомендованих МОН України;
- 5 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій та конгресу.

У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи.

### **Обсяг і структура дисертації**

Дисертація викладена на 182 сторінках комп'ютерного набору, містить 13 таблиць та 49 рисунків (21 мікрофотографію і 28 діаграм). Складається з анотацій на українській та англійській мовах, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів та методів дослідження, розділу результатів власних досліджень, який складається з двох підрозділів, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 192 джерела латиницею, та трьох додатків.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Загальні механізми запалення. Значення системи крові в патогенезі запалення

Запалення є основним типовим патологічним процесом, який лежить в основі багатьох наявних хвороб людини. Воно є найпоширенішою формою патології й однією з основних причин захворювань. Медична та соціальна значущість запальних захворювань із кожним роком зростає в усьому світі, у тому числі близько 15 % випадків раку людини пов'язані з хронічною інфекцією та запаленням [18].

Гостре та хронічне запалення може спостерігатися в багатьох органах, включаючи серце, підшлункову залозу, печінку, нирки, легені, мозок, кишковий тракт та репродуктивну систему. Воно характеризується почервонінням, набряком, підвищенням температури, болем і втратою функції тканин, які є результатом місцевої імунної, судинної та запальної реакції клітин на інфекцію або травму [19].

Запалення є реакцією імунної системи на екзогенні та ендогенні флогогени, і діє шляхом усунення шкідливих агентів та ініціювання процесу загоєння [20]. Таким чином, воно є захисним механізмом, життєво важливим для здоров'я людини [21].

Зазвичай, під час гострої запальної реакції клітинні та молекулярні події та взаємодії ефективно мінімізують травму або інфекцію. Цей процес сприяє відновленню гомеостазу тканин і вирішенню гострого запалення. Однак неконтрольоване гостре запалення може стати хронічним, сприяючи розвитку різноманітних хронічних запальних захворювань [22]. Так, незважаючи на те, що запальна реакція на травму або інший тригер є необхідною умовою для знищення флогогена, що спричинив пошкодження, та відновлення пошкодженої тканини,

через неконтрольовані запальні реакції можуть розвинути хронічні захворювання, такі як ішемічна хвороба серця та діабет [23].

Успішна гостра запальна відповідь призводить до усунення інфекційного агента (або іншого подразника) з подальшим відновленням пошкодженої тканини. Якщо завдяки гострій запальній відповіді не вдається усунути збудника або інший стимул, то запальний процес може стати хронічним [24].

Важливими мікроциркуляторними подіями, що відбуваються під час запального процесу, є зміни проникності судин, рекрутування та накопичення лейкоцитів і вивільнення медіаторів запалення [25].

У відповідь на пошкодження тканин організм запускає хімічний сигнальний каскад, який стимулює реакції, спрямовані на загоєння уражених тканин. Ці сигнали активують хемотаксис лейкоцитів із загального кровообігу до місць пошкодження. Активовані лейкоцити виробляють цитокіни, які індукують запальні реакції [26].

Під час запальної відповіді відбувається активація сигнальних шляхів, які регулюють рівні медіаторів запалення в резидентних клітинах тканин і запальних клітинах, рекрутованих з крові [3]. Хоча процеси запальної відповіді залежать від природи початкового стимулу та його локалізації в організмі, всі вони мають спільний механізм, який включає: 1) розпізнавання шкідливих стимулів рецепторами клітинної поверхні; 2) активацію запальних шляхів; 3) вивільнення маркерів запалення; 4) рекрутування запальних клітин [1].

У клінічних дослідженнях для визначення нормальних і патологічних процесів та оцінки реакції на терапевтичні втручання використовуються певні запальні маркери. Маркери запалення можуть бути предикторами запальних захворювань [27–32], а також корелювати з причинами і наслідками різних запальних захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, ендотеліальні дисфункції та інфекції [33, 34]. Стимули активують запальні клітини, такі як макрофаги і адипоцити, та індукують вироблення запальних цитокінів, таких як інтерлейкін 1 $\beta$ , інтерлейкін 6, фактор некрозу пухлини альфа, а також запальних білків та ферментів. Ці молекули потенційно можуть слугувати біомаркерами для

діагностики, прогнозування та прийняття рішень про терапевтичні стратегії [35–39].

Цитокіни переважно вивільняються імунними клітинами, включаючи моноцити, макрофаги та лімфоцити. Прозапальні та протизапальні цитокіни сприяють та пригнічують запалення відповідно. Запальні цитокіни класифікуються як інтерлейкіни (ІЛ), колонієстимулюючі фактори, інтерферони, фактори некрозу пухлини (ФНП), трансформуючі фактори росту та хемокіни. Вони виробляються клітинами переважно для того, щоб залучити лейкоцити до місця інфекції або травми [40]. Цитокіни модулюють імунну відповідь на запалення і регулюють його через складну мережу взаємодій. Однак надмірне вироблення запальних цитокінів може призвести до пошкодження тканин, гемодинамічних змін, органної недостатності і, зрештою, смерті [41, 42].

Загибель клітин все частіше визнається основним фактором розвитку запальних захворювань. На відміну від апоптозу, який зазвичай вважається імунологічно неактивним, літичні форми клітинної загибелі, такі як некроптоз, піроптоз і вторинний некроз, спричинений апоптозом, вивільняють внутрішньоклітинні фактори, відомі як молекулярні патерни, пов'язані з ушкодженням, які активують імунні рецептори та індукують запальні реакції. Крім того, запальний сигнальний каскад може виникати та/або посилюватися внаслідок втрати бар'єрної функції, спричиненої загибеллю епітеліальних клітин і подальшим сприйняттям патоген-асоційованих молекулярних патернів мікроорганізмів, які прорвали епітеліальний бар'єр. Отже, загибель клітин, у різних її проявах, діє як ініціатор або підсилювач запалення. З одного боку, запалення, спричинене загибеллю клітин, слугує резервним механізмом при мікробній інфекції для забезпечення оптимальної антимікробної відповіді, коли активація генів запалення перехоплена патогеном. З іншого боку, фактори навколишнього середовища та/або генетична схильність можуть змінити жорстку регуляцію процесів загибелі клітин, що призводить до небажаних або посилених запальних реакцій, які можуть лежати в основі різних запальних захворювань. Одним з ключових цитокінів у запальних реакціях є ФНП- $\alpha$ , який керує запальними реакціями не тільки безпосередньо,

індукуючи експресію запального гена, але й опосередковано, індукуючи загибель клітин, стимулюючи запальні імунні реакції та розвиток захворювання [43].

Запальні білки в крові, включаючи С-реактивний білок, гаптоглобін, сироватковий амілоїд А, фібриноген та альфа-1-кислий глікопротеїн [44], допомагають відновити гомеостаз і зменшити мікробний ріст незалежно від антитіл під час травми, стресу або інфекції [45]. Аномальна активація певних ферментів, включаючи блоковий протеїн 1 групи високої мобільності (HMGB1), супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, NADPH-оксидази, індукцибельну синтазу оксиду азоту та циклооксигеназу-2, відіграє ключову роль у розвитку захворювань, пов'язаних із запаленням, таких як серцево-судинні захворювання та рак [46–49]. Наприклад, позаклітинні ефекти HMGB1 можуть бути опосередковані активацією зв'язаних з Toll-подібними рецепторами сигнальних шляхів [50]. Основною мішенню позаклітинного HMGB1 є Toll-подібний рецептор 4 [51], який запускає внутрішньоклітинні сигнальні каскади, що залежать від білку первинної відповіді мієлоїдного диференціювання 88 (MyD88), та залучені до активації сигнальних шляхів ядерного фактора каппа – підсилювача легкого ланцюга активованих В-клітин (NF-κB) та мітоген-активованої протеїнкінази. Це призводить до вивільнення таких запальних цитокінів, як ФНП-α та ІЛ-1β [50]. Запальні білки та ферменти використовуються в медицині як біомаркери запалення, інфекції та травми [1].

Антиоксидантні ферменти системи антиоксидантного захисту впливають на окислювальний стрес. Підвищений оксидативний (окислювальний) стрес індукує утворення активних форм кисню, малонового діальдегіду, 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину (8-OHdG) та ізопростанів [49, 52], кожен з яких може активувати різні фактори транскрипції, включаючи такі, як NF-κB, білок-активатор-1 (AP-1), білок-супресор пухлинного росту p53 та перетворювач сигналу та активатор транскрипції (STAT). Цей каскад може підвищувати експресію генів, що кодують фактори росту, запальні цитокіни та хемокіни [53]. Оксидативний стрес є однією з ланок патогенезу серцево-судинних захворювань, раку, діабету, гіпертонії, старіння та атеросклерозу. Отже, як маркери запальної відповіді можуть бути використані

також продукти оксидативного стресу. Запальна реакція включає в себе висококоординовану взаємодію багатьох типів клітин. Активовані макрофаги, моноцити та інші клітини опосередковують місцеві реакції на інфекцію та пошкодження тканин. У місцях пошкодження тканин пошкоджені епітеліальні та ендотеліальні клітини вивільняють фактори, що запускають запальний каскад, а також хемокіни та фактори росту, які забезпечують залучення у вогнище запалення нейтрофілів та моноцитів. Першими клітинами, які притягуються до місця пошкодження, є нейтрофіли, за ними йдуть моноцити, лімфоцити (природні кілери, Т-лімфоцити, В-лімфоцити) та тканинні базофіли [54–56]. Моноцити можуть диференціюватися в макрофаги і дендритні клітини і рекрутуються через хемотаксис у пошкоджені тканини. Низка захворювань, включаючи астму, рак, хронічні запальні захворювання, атеросклероз, діабет, аутоімунні та дегенеративні захворювання, пов'язані зі змінами імунних клітин, які опосередковані запаленням [1].

Нейтрофіли, які націлені на знищення мікроорганізмів, також можуть пошкоджувати клітини і тканини [57]. Нейтрофіли синтезують ключові медіатори запальної реакції і програмують антигенпрезентуючі клітини активувати Т-лімфоцити та вивільняти місцеві фактори для залучення моноцитів і дендритних клітин [26].

Макрофаги є важливими компонентами системи моноклеарних фагоцитів і мають вирішальне значення в ініціації, підтриманні та усуненні запалення [58]. Під час запалення макрофаги представляють антигени, здійснюють фагоцитоз і модулюють імунну відповідь, виробляючи цитокіни та фактори росту. Тучні клітини, які знаходяться в сполучнотканинних матриксах і на епітеліальних поверхнях, є ефекторними клітинами, що ініціюють запальні реакції. Активовані тучні клітини вивільняють різноманітні медіатори запалення, включаючи цитокіни, хемокіни, гістамін, протеази, простагландини, лейкотрієни та сергліцинові протеоглікани [59].

Численні дослідження показали, що тромбоцити впливають на запальні процеси, від атеросклерозу до інфекції. Взаємодія тромбоцитів із запальними

клітинами може опосередковувати прозапальні явища. Гостра фазова реакція є найбільш ранньою реакцією на інфекцію або травму, і деякі дослідження показали, що тромбоцити індукують її [60]. Після залучення запальних стимулів імунні клітини посилюють і підтримують гостру фазову реакцію, вивільняючи місцеві медіатори запалення в місці залучення [1].

Вторгнення патогенних мікроорганізмів у кровотік становить смертельну загрозу для організму, тому інфекцію необхідно стримувати всіма доступними засобами. Захисна система організму включає не лише виражену імунну відповідь, але й активацію тромботичних механізмів, що призводить до імунотромботичної оклюзії судин. Імунотромбоз має перевагу у випадку локального порушення бар'єрів. Однак при системних інфекціях і подальшому сепсисі імунотромботична дисрегуляція призводить до системної коагулопатії та поліорганної недостатності, спричиненої мікросудинними обструкціями, що позбавляють тканини кровопостачання. Основними клітинними факторами цього процесу є тромбоцити та клітини вродженого імунітету, насамперед нейтрофіли, моноцити та макрофаги. Активуюча взаємодія між тромбоцитами та імунними клітинами супроводжується системою коагуляції та комплементу, які утворюють взаємопов'язаний процес, що з'єднує запалення і тромбоз. Імунотромбоз активується в умовах бактеріальної та вірусної інфекції. Ці патогени активують кілька механізмів імунного захисту, які використовують активацію системи коагуляції як ефективний спосіб обмежити поширення патогенів у кровотоці. Основними клітинними факторами цього процесу є клітини вродженого імунітету, зокрема нейтрофіли. Хоча еозинофіли і моноцити є потужним джерелом тканинного фактора, їхній внесок в імунотромбоз став очевидним лише протягом останнього десятиліття. На молекулярному рівні цей процес організовується складною взаємодією між коагуляційним каскадом, системою комплементу та цитокінами, такими як ІЛ-1 $\alpha$ . Ці фактори генерують кілька позитивних циклів зворотного зв'язку, які в решті-решт призводять до оклюзії судин, коли захисні механізми, такі як Дезоксирибонуклеаза I або активований протеїн C, подолані. На додаток до затримання патогенних мікроорганізмів у місці їх проникнення в кровотік, надмірний імунотромбоз

спричиняє значну побічну шкоду, індукуючи гіперперфузію та ішемію тканин. Незважаючи на ідентифікацію цих механізмів, специфічного терапевтичного втручання поки що не існує, але терапевтичні засоби, спрямовані на систему комплементу, схвалені для лікування тромботичних розладів, спричинених нерегульованою активацією комплементу [61, 62].

Розпізнавання бактерій у крові викликає імунотромбоз за допомогою кількох механізмів. Нейтрофіли та тромбоцити виявляють патогени через рецептори розпізнавання образів, такі як Toll-подібні рецептори, NOD-подібні рецептори, які являють собою доменоподібні рецептори олігомеризації, що зв'язують нуклеотиди, та лектинові рецептори С-типу [63, 64]. Ці типи клітин мають жорстко регульовану взаємодію, яка була виявлена протягом останнього десятиліття. Тромбоцити можуть мігрувати в судинній системі – процес, відмінний від адгезії, агрегації або скорочення тромбу – і функціонувати як механо-поглиначі, які збирають бактерії на своїй поверхні та представляють їх нейтрофілам [65, 66]. Міграція тромбоцитів залежить від актоміозину та опосередковується через взаємодію інтегрину  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  з навколишнім середовищем фібриногену [67]. Фізичний контакт між нейтрофілами та завантаженими бактеріями мігруючими тромбоцитами викликає активацію нейтрофілів і утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (НПП) [65].

НПП – це структури, що складаються з ядерної ДНК, гістонів і гранульованих білків, отриманих з нейтрофілів (таких як мієлопероксидаза та нейтрофільна еластаза), які виділяються з нейтрофілів для знищення бактерій [68–71]. Вивільнення НПП – це суворо регульований процес за участю NADPH-оксидаз і протеїн-аргінін деімінази типу 4 (PAD4). PAD4 перетворює залишки аргініну на цитрулін, що призводить до цитрулінізації гістонів, яка, як вважають, має вирішальне значення для формування НПП, але її важливість, здається, залежить від стимулу та виду [72–74]. Вважається, що миші з дефіцитом PAD4 не здатні утворювати НПП, тим самим порушуючи їхню імунну відповідь і захищаючи їх від імунотромбозу [72, 75].

Після активації аденозиндифосфату і тромбоксану  $A_2$  мігруючі тромбоцити збирають і згруповують бактерії та фібриноген (за допомогою інтегрину  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ ) на

своїй поверхні. За допомогою актоміозин-залежної міграції тромбоцити представляють бактерії нейтрофілам і посилюють активацію нейтрофілів. Крім того, тромбоцити активуються Toll-подібним рецептором 4, що зв'язується з бактеріальними продуктами, такими як ліпополісахариди, і молекулярними структурами, пов'язаними з патогенами. Разом із системою комплементу тромбоцити запускають утворення НПП через взаємодію між Р-селектином на поверхні тромбоцитів і глікопротеїновим лігандом Р-селектину 1 (PSGL1) на нейтрофілах. Цей процес залежить від NADPH-оксидази та PAD4 у нейтрофілах. НПП вловлюють і вбивають бактерії, але також сприяють ініціації каскаду коагуляції шляхом активації внутрішнього шляху (каталізуючи активацію фактора згортання крові XII [FXII до FXIIa]) і шляхом деградації інгібітора шляху тканинного фактора – природного антикоагулянта. Активація моноцитів і макрофагів при інфекції включає процес піроптозу. Ці клітини несуть на своїй поверхні неактивний тканинний фактор, який є тригером зовнішнього шляху згортання крові [61].

Тромбоцити також впливають на міграційні властивості нейтрофілів. При запаленні нейтрофіли виявляють чітку поляризацію з PSGL1, зосередженим на передньому краї клітини, скануючи кровообіг на активовані тромбоцити [76]. Основним центром у двонаправленій взаємодії між запаленням і тромбозом є система комплементу [77]. Система комплементу активується декількома шляхами залежно від антитіл або поверхневих молекул патогенів і безпосередньо лізує або опсонізує вторгнення патогенів. Декілька факторів комплементу (C1q і C3), анафілатоксини (C3a і C5a) і комплекс мембранної атаки можуть активувати тромбоцити [77, 78]. І навпаки, тромбоцити також забезпечують поверхню для активації комплементу при інфекційних захворюваннях, а зв'язаний з тромбоцитами комплемент посилює запальні функції клітин вродженого імунітету, таких як нейтрофіли [79, 80].

Загалом, запалення викликає активацію гемопоетичних стовбурових клітин у кістковому мозку та їх диференціацію в мієлоїдну та мегакаріоцитарну лінії [81]. Під час споживання тромбоцитів, спричиненого інфекцією, стовбурові

мегакаріоцитарні попередники активуються і швидко поповнюють системну кількість тромбоцитів [82]. Таким чином, між запаленням і тромбозом існує тісний двонаправлений зв'язок, який обмежує поширення патогенів і спричиняє пошкодження тканин, якщо активація стає надмірною [61].

Імунотромбоз є екстремим механізмом організму для стримування інфекцій у місці проникнення в кровотік. Однак надмірний і неконтрольований імунотромбоз створює катастрофічне супутнє пошкодження, що порушує функції органів через мікросудинний тромбоз, який називається запаленням тромбу. Цей процес створює системне протромботичне середовище з типовими проявами, включаючи венозну тромбоемболію, інфаркт міокарда та інсульт. Запалення тромбу викликає особливий інтерес у світлі пандемії COVID-19. Вважається, що у пацієнтів із COVID-19 тромбоемболічні ускладнення є результатом аномального імунотромбозу [61].

## **1.2 Особливості патогенезу хронічного запалення**

Запалення лежить в основі загального патогенезу багатьох хронічних захворювань, включаючи серцево-судинні та кишкові захворювання, діабет, артрит і рак [83]. Хронічне запалення має багато ознак гострого запалення, але зазвичай є слабким і стійким. Незважаючи на те, що гостре запалення служить для захисту та сприяння регенерації тканин ризику, хронічне запалення зазвичай пов'язане з дегенерацією тканин [84, 85]. З точки зору індукційних подразників, на відміну від гострого запалення, хронічне запалення часто викликане ендогенними індукторами, що виробляються пошкодженими або неправильно функціонуючими тканинами, а не екзогенними індукторами [85].

В основі розвитку хронічного запалення існує низка можливих механізмів, які включають: 1) продукцію інфільтрованими лейкоцитами реактивних молекул, призначених для знищення патогенів, що зрештою пошкоджує структурні та клітинні елементи тканин; 2) вироблення цитокінів пошкодженими неімунними та активованими імунними клітинами, які посилюють або модулюють запальну

реакцію [86]; 3) втручання в «анаболічну сигналізацію» – наприклад, ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  знижують рівень інсуліну, інсуліноподібного фактора росту 1 та еритропоєтину, а також знижують синтез білка після прийому їжі або фізичних навантажень [84].

По-перше, одним із джерел запалення можуть бути пошкоджені макромолекули та клітини, які накопичуються з віком через збільшення виробництва та/або неадекватне виведення. Самі залишки, що вивільняються внаслідок пошкодження клітин або органел, можуть імітувати бактеріальні продукти та функціонувати як ендogenous молекулярні моделі, пов'язані з «пошкодженням», які активують вроджений імунітет. Пошкоджені компоненти клітин і органел, вільні радикали внаслідок окислювального стресу, метаболіти, такі як позаклітинний аденозинтрифосфат, жирні кислоти, кристали уратів, цераміди, кардіоліпін, амілоїд, сукцинат, перекисні ліпіди, кінцеві продукти глікації, змінені N-глікани [87] і HMGB1 розпізнаються мережею біологічних «датчиків», включаючи інфламасому NLRP3 (NOD-подібний рецептор 3), як «сигнали небезпеки» та ініціюють імунні реакції, необхідні для фізіологічного відновлення. Однак у міру накопичення пошкоджень, реакції на небезпеку можуть стати хронічними і, отже, дезадаптивними [88].

По-друге, джерелом запалення можуть бути шкідливі продукти, що виробляються мікробними компонентами мікробіоти порожнини рота або кишечника, які можуть просочуватися в навколишні тканини та кровообіг [89].

Мітохондрії відіграють важливу роль у запаленні та в активації запалення NLRP3. Інфламасома NLRP3 є мультибілковим комплексом, який може активувати прокаспазу-1 у відповідь на клітинну небезпеку, що призводить до секреції прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-18 [90]. Більшість активаторів NLRP3 інфламасоми індують генерацію мітохондріальних активних форм кисню. Мітохондрії, як філогенетично бактеріальні симбіонти ранніх еукаріотичних клітин, при пошкодженні вивільняють мітохондріальні молекулярні патерни (формільні пептиди і мітохондріальну ДНК), що мають еволюційно збережену схожість з патогенними бактеріальними молекулярними патернами, які вивільняються в кровообіг і є потужними активаторами вродженого імунітету [90]

і NLRP3 інфламасоми. Кардіоліпін, який міститься тільки в мітохондріях і бактеріях, при мітохондріальній дисфункції може діяти як ендогенний патоген-асоційований молекулярний патерн, здатний активувати прозапальний шлях NLRP3 інфламасоми [91].

По-третє, запалення може бути наслідком клітинного старіння. Старіння є відповіддю клітини на пошкодження та стрес. Реакція на старіння запобігає розвитку рака, пригнічуючи проліферацію клітин із скомпрометованим геномом, і сприяє оптимальному загоєнню ран у нормальних тканинах. Вважається також, що старіючі клітини стимулюють старіння та пов'язані з віком патології через свій секреторний фенотип. Старіючі клітини, ймовірно, підвищують ризик розвитку захворювань, пов'язаних з віком, оскільки вони виділяють численні прозапальні цитокіни (так званий SASP – секреторний фенотип, пов'язаний зі старінням), які змінюють мікрооточення тканини та змінюють функцію сусідніх нормальних або трансформованих клітин [92, 93]. Старіючі клітини накопичуються до особливо високих рівнів у жировій тканині, особливо у вісцеральному жирі людей із ожирінням [94]. Жир є ще одним джерелом, багатим на запальні цитокіни, і значні зміни в розподілі жиру, складі та функції ліпідів можуть мати серйозні клінічні наслідки, пов'язані з деякими віковими розладами [95].

По-четверте, посилення запалення може бути наслідком збільшення активації системи згортання крові з віком. Коагуляцію можна вважати частиною системи запалення з багатьма спільними компонентами та сильною взаємодією. Посилення гіперкоагуляції, що спостерігається з віком, може бути причиною більшої частоти артеріальних і венозних тромбозів у людей похилого віку [84].

По-п'яте, вікові зміни в імунній системі, ймовірно, сприяють запаленню. Адаптивний імунітет знижується з віком, проте вроджений імунітет зазнає більш тонких змін, які можуть призвести до легкої гіперактивності [96–98].

Щоб запобігти прогресуванню гострого запалення в персистуюче хронічне запалення, запальну реакцію необхідно придушити, щоб запобігти додатковому пошкодженню тканин. Запалення є керованим процесом, що включає контрольоване в просторі та часі вироблення медіаторів. Циркулюючі лейкоцити з

часом перестають відчувати ці градієнти і не рекрутуються до місць пошкодження. Дисрегуляція цього процесу може призвести до неконтрольованого хронічного запалення [99]. Процеси розсмоктування запалення, які відновлюють тканинний гомеостаз, включають зменшення або припинення інфільтрації тканин нейтрофілами та апоптоз відпрацьованих нейтрофілів, контррегуляцію хемокінів і цитокінів, трансформацію макрофагів з класично активованих клітин в альтернативно активовані, а також ініціацію загоєння [100, 101]. Хронічне запалення виникає, коли гострі запальні механізми не в змозі усунути пошкодження тканин [102], і може призвести до багатьох захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, атеросклероз, діабет 2 типу, ревматоїдний артрит та рак [8].

Фіброз є кінцевим, поширеним результатом багатьох хронічних запальних захворювань. Хоча відкладення колагену є обов'язковою і, як правило, оборотною частиною загоєння рани, нормальне відновлення тканини може трансформуватися в прогресивно необоротну фіброзну реакцію, якщо пошкодження тканин є серйозним або повторюваним, або якщо сама реакція на загоєння ран стає нерегульованою. Фіброз визначається надмірним накопиченням волокнистої сполучної тканини (компонентів позаклітинного матриксу, таких як колаген і фібронектин) у запаленій або пошкодженій тканині та навколо неї, що може призвести до постійних рубців, порушення роботи органів і, зрештою, смерті, оскільки спостерігається при термінальній стадії захворювання печінки, захворювання нирок, ідіопатичний легеневий фіброз і серцева недостатність [103, 104].

Фіброз також є основною патологічною ознакою багатьох хронічних аутоімунних захворювань, включаючи склеродермію, ревматоїдний артрит, хворобу Крона, виразковий коліт, мієлофіброз і системний червоний вовчак. Фіброз також впливає на інвазію та метастазування пухлини, хронічне відторгнення трансплантата та патогенез багатьох прогресуючих міопатій. Незважаючи на те, що фіброгенез все більше визнається основною причиною захворюваності та смертності при більшості хронічних запальних захворювань, доступних стратегій лікування, спрямованих на патогенез фіброзу, небагато, якщо взагалі є [105].

Коагуляційна реакція є першим механізмом загоєння рани, що активується після травми. Коли ендотелій пошкоджений, циркулюючі тромбоцити активуються при зустрічі з відкритим колагеном і фактором фон Віллебранда в субендотеліальному шарі [16].

Фактор коагуляції II (протромбін) також протеолітично розщеплюється з утворенням тромбіну. Тромбін, у свою чергу, функціонує як серинова протеаза, яка перетворює розчинний фібриноген у нерозчинні нитки фібрину, що допомагає тромбоцитам злипатися разом, утворюючи фібриновий згусток, що забезпечує швидкий гемостаз. Активовані тромбоцити також вивільняють фактори росту, такі як тромбоцитарний фактор росту, потужний хемоатрактант для запальних клітин, і трансформуючий фактор росту  $\beta 1$ , який стимулює синтез позаклітинного матриксу місцевими фібробластами [106]. Отже, будь-яке тривале порушення в каскаді коагуляції може призвести до фіброзу [107].

На додаток до активації каскаду коагуляції, тромбоцити та пошкоджені епітеліальні та ендотеліальні клітини вивільняють різноманітні хемотаксичні фактори, які рекрутують запальні моноцити та нейтрофіли до місця пошкодження тканин. Ці циркулюючі мієлоїдні клітини реагують на градієнт CCL2 (С-С хемокіновий ліганд 2, також відомий як хемоатрактантний білок моноцитів 1 або малий індукцйбельний цитокін А2) і рекрутуються до пошкоджених тканин, де вони диференціюються в макрофаги, які фагоцитують фібриновий згусток і клітинні залишки. Фрагменти позаклітинного матриксу, включаючи гіалуронан, також було показано, що вони є важливими рушійними силами фіброзу, стимулюючи продукцію хемокінів і прозапальних цитокінів запальними моноцитами та макрофагами [108]. Нейтрофіли також рекрутуються швидко після травми та беруть участь у видаленні залишків тканин і знищенні бактерій, що вторглися. Хоча залучення запальних моноцитів і нейтрофілів у місці пошкодження тканини є важливим для процесу загоєння ран, ці клітини також виділяють різноманітні токсичні медіатори, включаючи активні форми кисню та азоту, які є шкідливими для навколишніх тканин. Отже, якщо запальні макрофаги та нейтрофіли не усунути швидко, вони можуть ще більше посилити запальну реакцію, що пошкоджує

тканини, що призводить до рубцювання. Дійсно, належне загоєння ран може відбутися лише після того, як ці запальні клітини будуть контрольовані, як продемонстровано нещодавнім дослідженням, у якому було показано, що раннє виснаження макрофагів суттєво зменшує розвиток фіброзу печінки у мишей [109]. Інші дослідження виявили подібну профіброзну роль нейтрофілів у фіброзі легень, який був спричинений блеоміцином і гіперчутливим пневмонітом у мишей і, можливо, при ідіопатичному легеновому фіброзі [110]. Також було припущено, що дендритні клітини печінки відіграють роль у розвитку фіброзу печінки, сприяючи запаленню та активуючи зірчасті клітини печінки [111]. Таким чином, обмеження прозапальної активності вроджених клітин мієлоїдного ряду може виявитися дуже корисним при різноманітних хронічних запальних і фіброзних захворюваннях [105].

Макрофаг є прототипом вродженої імунної клітини, яка бере участь у хронічному запаленні та фіброзі. Макрофаги утворюються з моноцитів крові, які диференціюються в макрофаги, коли вони потрапляють в тканини, або, у деяких випадках, з локальної проліферації макрофагів, які знаходяться в тканинах. Залежно від їх етіології, макрофаги активуються різними тригерами. Інтерферон гамма та/або ліганди Toll-подібного рецептора, такі як ліпополісахарид і низькомолекулярна гіалуронова кислота, призводять до класичної активації, яка характеризується виробництвом активних форм кисню та азоту; ІЛ-4, ІЛ-13 і гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор опосередковують альтернативну активацію, що призводить до виробництва поліамінів і L-проліну шляхом катаболізму L-аргініну. Певні тригери (такі як позаклітинні бактерії та пошкодження тканин) також викликають постійну або рецидивну інфільтрацію нейтрофілів, опосередковану ІЛ-17 та іншими сигналами, що рекрутують нейтрофіли та/або активують нейтрофіли, що може істотно посилити мікробіцидну та тканиноушкоджувальну діяльність вільних радикалів [105].

Загально визнано, що моноцити, макрофаги та нейтрофіли відіграють важливу роль у прогресуванні та зникненні фіброзу [112], однак інші клітини мієлоїдної лінії (такі як тучні клітини, еозинофіли та базофіли) також беруть участь

у патогенезі фіброзу в багатьох системах органів і розглядаються як потенційні терапевтичні мішені. Наприклад, дослідження на мишах виявили тучні клітини як індуктори системної склеродермії, ниркового фіброзу після трансплантації нирки та фіброзу лівого шлуночка в серцях з гіпертонією. Дослідження механізму на щурах припустили, що тучні клітини сприяють фіброзу шляхом рекрутування запальних лейкоцитів і вироблення профіброзних медіаторів [113].

Схоже, що еозинофіли функціонують подібним чином і вважаються важливими джерелами трансформуючого фактора росту  $\beta 1$  та ІЛ-13 [114, 115]. Хоча еозинофіли найчастіше асоціюються з розвитком легеневого фіброзу [116], підвищена кількість еозинофілів також була пов'язана з активацією міофібробластів при фіброзі шкіри та печінки, а також ідіопатичному ретроперитонеальному фіброзі [115, 117]. Еозинофілія бронхоальвеолярного лаважу також була ідентифікована як прогностичний біомаркер прогресуючого захворювання легень при ідіопатичному легеневому фіброзі та легеневому фіброзі, пов'язаному з колагеновим судинним розладом [118].

Базофіли хоч і відіграють менш очевидну роль у розвитку фіброзу, ніж інші популяції мієлоїдних клітин, але вони беруть участь у патогенезі мієлофіброзу та часто зустрічаються у більшій кількості у пацієнтів з інтерстиціальним захворюванням легень [119]. Вважається, що базофіли також є важливим джерелом цитокінів 2-го типу, що свідчить про те, що вони можуть служити важливими рушійними силами ІЛ-4– та/або ІЛ-13–залежного фіброзу [105].

Розуміння загальних механізмів, які спричиняють дисфункцію різних систем органів, дозволить розробити та впровадити більш ефективні таргетовані методи лікування.

### **1.3 Взаємозв'язок між запаленням і коагуляцією**

Запалення та коагуляція є двома основними системами захисту організму, які взаємодіють одна з одною. Запалення активує коагуляцію, а коагуляція багатьма способами модулює активність запалення [120].

Важливе значення в патогенезі судинних захворювань має активація шляхів запалення та згортання крові. Існує багато доказів того, що між цими двома системами існує тісний взаємозв'язок, при якому запалення не тільки призводить до активації коагуляції, але й коагуляція також помітно впливає на запальну активність. Основними інтерфейсами, що зв'язують коагуляцію та запалення, є шлях тканинного фактора, тромбін, система протеїну С і фібринолітична (або плазміноген-плазмінова) система. Прозапальні цитокіни та хемокіни можуть впливати на всі ці коагуляційні механізми, і навпаки, активовані коагуляційні протеази та фізіологічні антикоагулянти або компоненти системи плазміноген-плазміну можуть модулювати запалення специфічними клітинними рецепторами. Складний взаємозв'язок між запаленням і коагуляцією може мати значення не тільки для судинних тромботичних захворювань, але також мати серйозні наслідки в патогенезі мікросудинної недостатності та подальшої поліорганної недостатності в умовах важкої інфекції [15].

Прозапальні цитокіни та інші медіатори здатні активувати коагуляційну систему та пригнічувати важливі фізіологічні антикоагулянтні шляхи. Активація системи згортання крові та наступне утворення тромбіну залежить від експресії тканинного фактора та одночасного пригнічення ендотеліальних антикоагулянтних механізмів та ендогенного фібринолізу. Навпаки, активовані коагуляційні протеази можуть впливати на специфічні клітинні рецептори запальних клітин і ендотеліальних клітин і таким чином модулювати запальну відповідь [12].

Стає все більш очевидним, що коагуляція посилює запалення і що антикоагулянти, особливо природні антикоагулянти, можуть обмежити посилення запальної відповіді, спричинене коагуляцією. Останні механізми контролю, здається, включають не лише інгібування протеаз коагуляції, але й взаємодію з клітинами, які або генерують протизапальні речовини, такі як простациклін, або обмежують активацію клітин. Нещодавні дослідження продемонстрували різноманітні механізми, за допомогою яких коагуляція, зокрема утворення тромбіну, фактора Ха та комплексу тканинний фактор – фактор VIIa, може посилювати гострі запальні реакції. Багато з цих реакцій зумовлені активацією

одного або кількох протеаз-активованих рецепторів (PAR). Активація цих рецепторів на ендотелії може призводити до експресії молекул адгезії та фактора активації тромбоцитів, тим самим сприяючи активації лейкоцитів. Таким чином, очікується, що антикоагулянти, які пригнічують будь-який із цих факторів, пригнічують запальну відповідь. Три основні природні антикоагулянтні механізми, здається, здійснюють подальше гальмування цих процесів, впливаючи на клітинні реакції. Було показано *in vitro*, що антитромбін посилює реакції на простагліцилін, а активований протеїн С інгібує різноманітні клітинні реакції, включаючи індуковані ендотоксинами потоки кальцію в моноцитах і ядерну транслокацію NF- $\kappa$ B, що є ключовим етапом у виникненні запальної відповіді [16, 121].

Коагуляція запускається медіаторами запалення кількома способами. Однак для запобігання небажаному утворенню тромбів існує декілька природних антикоагулянтних механізмів, таких як антитромбін-гепариновий механізм, механізм інгібітора тканинного фактора та антикоагулянтний шлях протеїну С [121].

Ендотелій судин є ключовим регулятором гомеостазу. У фізіологічних умовах він опосередковує розширення судин, запобігає адгезії тромбоцитів і пригнічує утворення тромбіну. Однак ендотеліальна дисфункція, спричинена фізичним пошкодженням судинної стінки, наприклад під час балонної ангіопластики, гострим або хронічним запаленням, таким як атеротромбоз, створює прозапальне середовище, яке підтримує трансміграцію лейкоцитів до місць запалення. У той же час дисфункція сприяє утворенню тромбіну, відкладенню фібрину та коагуляції. Серинова протеаза тромбін відіграє ключову роль у каскаді коагуляції [10].

Тромбін може посилювати запалення, викликане іншими стимулами, або через ішемію (внаслідок тромбозу), опосередковано через утворення низхідних медіаторів, таких як активований протеїн С, або безпосередньо через сигнали до PAR. Тромбін необхідний для ініціації CCR2 (рецептор С-С хемокінів типу 2, також відомий як кластер диференціювання 192 [CD192]) залежного залучення лейкоцитів і що він є основним визначальним фактором результату після пошкодження судин через активацію PAR-1 окремої підгрупи гладком'язових

клітин-попередників. В обох випадках тканинний фактор ініціює генерацію тромбіну, а тромбін діє локально, показуючи, що фаза ініціації може генерувати аутокринні або паракринні сигнальні молекули [7].

Запалення сприяє тромбоутворенню за рахунок як клітинної, так і гуморальної модуляції. Воно впливає на ініціацію, поширення та інгібіторні фази згортання крові. Медіатори запалення, такі як ендотоксин і ФНП- $\alpha$ , викликають експресію тканинного фактора на клітинах крові. За нормальних обставин негативно заряджені поверхні мембран є обмежувальними, тому, навіть якщо деякі активовані фактори коагуляції генеруються, поширення коагулянтного стимулу є мінімальним. Однак активація комплементу або вплив колагену в поєднанні з тромбіном є потужним стимулом, що викликає оголення негативно заряджених фосфоліпідних поверхонь мембран. Природні антикоагулянтні механізми обмежують тромботичну реакцію, але ці шляхи пригнічуються медіаторами запалення. Шлях протеїну С є однією з основних мішеней. Тромбомодулін і рецептор протеїну С ендотеліальних клітин необхідні для оптимальної активації протеїну С, але обидва вони пригнічуються медіаторами запалення. Крім того, рівень вільного протеїну S часто знижується, що призводить до порушення антикоагулянтної функції активованого протеїну С, який утворюється. Крім того, антифосфоліпідні антитіла серйозно порушують шлях протеїну С, ще більше пригнічуючи цей шлях при запальних станах, пов'язаних з аутоімунними захворюваннями. На додаток до зміщення системи гемостазу на користь утворення згустків, запалення підвищує рівень інгібітора активатора плазміногену, тим самим знижуючи фібринолітичну активність. Прокоагулянтний вплив запалення також проявляється на клітинному рівні. Медіатори запалення, такі як ІЛ-6, можуть збільшувати як кількість тромбоцитів, так і їхню чутливість до агоністів. У крові міститься така кількість факторів згортання, що при повній активації їх було б достатньо для згортання всього фібриногену в крові більш ніж у 100 разів. Однак здорові тварини мають потужні захисні механізми, які запобігають надмірному утворенню тромбоцитів [122].

Тканинний фактор потрапляє в кров, взаємодіє з фактором VIIa і перетворює фактор X в Xa. Він в нормі виявляється на позасудинних поверхнях і, ймовірно, слугує для обмеження кровотечі в місці поранення. Тканинний фактор може бути індукований на внутрішньосудинних клітинах, зокрема моноцитах, ендотоксином, активацією комплементу, С-реактивним білком або запальними цитокінами, такими як ФНП- $\alpha$ . Ці клітини здатні вивільняти тканинний фактор, що переноситься кров'ю [123], у вигляді мікрочастинок, які сприяють як гемостазу, так і утворенню оклюзійного тромбу [124].

Фібриноліз необхідний для розчинення тромбів. Фібриноліз ініціюється активаторами плазміногену (тканинного типу та урокіназою), які активують плазміноген. Ці активатори швидко пригнічуються інгібітором активатора плазміногену 1 (PAI-1). Рівень PAI-1 значно зростає у відповідь на запальний виклик. Підвищення рівня PAI-1 призводить до значного погіршення здатності видаляти тромб [122, 125, 126].

Запальні механізми сприяють коагуляції, посилюючи фазу ініціації, забезпечуючи прокоагулянтні поверхні для посилення сигналу та пригнічуючи природні антикоагулянтні механізми. Крім того, медіатори запалення можуть збільшувати кількість тромбоцитів та їхню реактивність. Ці взаємодії вказують на порогове явище, яке може виникнути при сепсисі, коли прокоагулянтний стимул перевищує здатність антикоагулянтів контролювати процес. Як тільки це відбувається, посилення системи коагуляції може призвести до розвитку тромбозу і, як наслідок, пошкодження органів. Таке неконтрольоване згортання крові, ймовірно, посилює запальний процес, спричиняючи додаткове пошкодження органів [122].

Краще розуміння того, як регулюються шляхи цитокінів, дозволило б точніше ідентифікувати запалення, опосередковане агентами, та лікувати запальні захворювання.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Відповідність біоетичним стандартам та нормам

Дослідження було проведено відповідно до рекомендацій «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition» [127], з дотриманням вказівок Директиви 2010/63/ЄС Європейського парламенту і Ради Європейського Союзу від 22 вересня 2010 року «про захист тварин, що використовуються в наукових цілях», відповідно до статті 26 «Правила поводження з тваринами, що використовуються в наукових експериментах, тестуванні, навчальному процесі, виробництві біологічних препаратів» Закону України від 21 лютого 2006 року № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», міжнародних біоетичних норм «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 18 березня 1986 р., ETS № 123), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 23–25 вересня 2013 р.) та настанов «The ARRIVE guidelines 2.0» [128–130].

Експериментальне дослідження було виконано на мінімальній кількості лабораторних тварин, необхідних для отримання достовірних результатів та виконання статистичної обробки (по 6 щурів у групі), а також з мінімальною кількістю контрольних точок часу, необхідних для досягнення мети та завдань дослідження (0-ва (контроль), 1-ша, 7-ма, 14-та, 21-ша та 28-ма доби).

До початку проведення експерименту, протокол дисертаційного дослідження був представлений на засіданні проблемної комісії з фундаментальних дисциплін ХНМУ та комісії з питань етики та біоетики ХНМУ. Була доведена неможливість проведення даного експериментального дослідження без участі тварин та було підтверджено, що дисертаційне дослідження буде проводитись з дотриманням прав експериментальних тварин, відповідно до діючого в Україні законодавства,

міжнародних етичних вимог, етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень.

Комісія з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету схвалила протокол дисертаційного дослідження до початку проведення експерименту на своєму 10-му засіданні 14 вересня 2021 року (протокол № 10 від 14 вересня 2021 р.), а також підтвердила відповідність проведеного дослідження діючому законодавству України, міжнародним етичним вимогам, нормам у науці та стандартам проведення біомедичних досліджень на своєму 22-му засіданні 03 жовтня 2024 року (протокол № 22 від 03 жовтня 2024 р.).

## **2.2 Лабораторні тварини, їх утримання та евтаназія**

Експериментальне дослідження було проведено на 72 лабораторних щурах-самцях лінії WAG, віком 4 місяці, вагою 180–200 г, вирощених в експериментальній біологічній клініці Харківського національного медичного університету.

Лабораторні тварини утримувалися в стандартних умовах експериментальної біологічної клініки ХНМУ: в окремих металевих клітках, по 6 щурів у клітці, на звичайному харчовому раціоні з 24-годинним вільним доступом до їжі та води, у приміщенні з наступними параметрами: температура –  $+22 \pm 2$  °C, вологість – 45–50 %, 12/12-годинний світловий/темновий цикл.

Для уникнення впливу сезонних і добових коливань на досліджувані параметри експеримент проводили в осінньо-зимовий період зранку (08:00–12:00).

Евтаназію піддослідних тварин проводили відповідно до рекомендацій Американської ветеринарної медичної асоціації у «AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition» [131] шляхом декапітації під наркозом тіопенталом натрію (БРОВАФАРМА, Бровари, Україна). 1 г препарату розводили в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, у шприц набирали 1 мл розчиненого тіопенталу натрію із флакону та додатково розводили його 3 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Розчин препарату вводили внутрішньоочеревинно в дозі

40–50 мг/кг [132–134] контрольним групам щурів на 0-ву добу, а також експериментальним групам щурів на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу та 28-му доби.

## 2.3 Дизайн експериментального дослідження

### 2.3.1 Розподіл тварин на групи

Лабораторні тварини були випадковим чином розподілені на 2 контрольні групи (по 6 щурів у кожній) та 2 експериментальні групи (по 30 щурів у кожній) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

#### Розподіл тварин за серіями експерименту відповідно до завдань дослідження

№ з/п	Серії експериментів	Кількість тварин
1.	Реакції системи крові у інтактних щурів (без попереднього викликання запалення та без введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату)	6
2.	Реакції системи крові у щурів на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату без попереднього викликання запалення	6
3.	Реакції системи крові у щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення без введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату	30
4.	Реакції системи крові у щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату	30

Перша контрольна група складалася з інтактних щурів (без викликання запалення чи введення інгібітора тромбіну) і слугувала контролем для природного перебігу запалення – інтактна контрольна група. Друга контрольна група складалася зі щурів, яким вводили дабігатрану етексилат без індукції запалення, і слугувала контролем для запалення на тлі введення інгібітора тромбіну – контрольна група дабігатрану.

У першій експериментальній групі було змодельовано природний перебіг вторинного хронічного карагінанового запалення (без введення інгібітора тромбіну). У другій експериментальній групі додатково до індукції карагінанового запалення вводився інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат.

Кожну експериментальну групу було додатково розподілено на підгрупи по 6 щурів для кожної контрольної точки часу (1-ша, 7-ма, 14-та, 21-ша та 28-ма доби).

### **2.3.2 Модель запалення**

В якості моделі запалення було вторинно хронічне асептичне запалення, яке викликали шляхом внутрішньом'язової ін'єкції в ділянку правого стегна щура розчину 10 мг  $\lambda$ -карагінану (Sigma-Aldrich, Inc., Сент-Луїс, США) в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду [135]. Для кожної тварини використовували стерильний шприц об'ємом 1 мл з голкою 27G, і оскільки речовина для ін'єкції була гелеподібною, її вводили повільно протягом 10 секунд.

### **2.3.3 Введення інгібітора тромбіну**

Інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., Ингельгайм-ам-Райн, Німеччина) вводили щурам внутрішньошлунково через зонд у дозі 15 мг/кг/добу розчиненим в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду щодня впродовж експерименту, який тривав 28 діб [136, 137].

### **2.3.4 Відбір зразків матеріалів**

Для забезпечення однакових умов відбору зразків, матеріал для аналізу відбирали у кожної тварини після евтаназії в ранкові години (08:00 – 12:00). Зразки матеріалів для контрольної групи дабігатрану отримували через одну годину після введення інгібітора тромбіну без індукції запалення [138]. Для експериментальних груп зразки матеріалів відбирали на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу та 28-му добу експерименту.

У якості матеріалів для дослідження були використані: м'які тканини вогнища запалення (м'язова тканина стегна), кістковий мозок стегнової кістки та периферична кров.

### **2.3.5 Досліджувані показники**

У докладній динаміці вторинно хронічного карагінанового запалення були досліджені реакції системи крові на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу та 28-му доби за природного перебігу запалення та за запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату:

- 1) клітинно-тканинна динаміка вогнища запалення;
- 2) клітинний склад вогнища запалення;
- 3) кістковомозкове кровотворення;
- 4) лейкоцитарна реакція периферичної крові;
- 5) нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові;
- 6) концентрації фактора некрозу пухлини альфа та інтерлейкіну 10 у сироватці периферичної крові.

## **2.4 Методика дослідження зразків матеріалу**

### **2.4.1 М'які тканини вогнища запалення**

Для морфологічного дослідження м'яких тканин вогнища запалення з місця введення карагінану в м'язовій тканині правого стегна експериментальних тварин вирізали шматочки м'яких тканин, які фіксували в 10 % розчині забуферованого (нейтрального) формаліну. Після фіксації тканини піддавали стандартній проводці через спирти зростаючої концентрації, суміш Нікіфорова (96 % етиловий спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1:1) та хлороформ, після чого заливали парафіном. З виготовлених таким чином парафінових блоків виготовляли серійні зрізи завтовшки  $4-5 \times 10^{-6}$  м.

У всіх досліджуваних випадках застосовували гістологічне забарвлення гематоксиліном та еозином, а також пікрофуксином за Ван Гізоном і забарвлення методом Маллорі. Кожен досліджуваний випадок піддавали оглядовій мікроскопії, при якій оцінювали морфологічні ознаки запалення, його ступінь вираженості та поширеність запального процесу.

Стан інтерстицію та вираженість інтерстиційного компоненту в запальних інфільтратах у динаміці запального процесу оцінювали шляхом виявлення колагенових волокон за допомогою забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном і забарвлення методом Маллорі.

Клітинний склад вогнища запалення визначали шляхом підрахунку клітин запального ряду в препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, у полі зору площею  $1,6 \times 10^{-9} \text{ м}^2$ :

- у контрольних групах – у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон;
- в експериментальних групах – у запальних інфільтратах у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон, у центрі та на периферії вогнища запалення.

Вивчення мікропрепаратів та підрахунок клітин запального ряду виконували на мікроскопі «Olympus BX41» (Olympus Corporation, Токіо, Японія) з подальшою обробкою з використанням програмного забезпечення «Olympus DP-Soft» (версія 3.1, Olympus Corporation, Токіо, Японія).

#### **2.4.2 Кістковий мозок стегнової кістки**

Кістковомозкове кровотворення оцінювали за показниками клітинного складу кісткового мозку стегнової кістки шляхом підрахунку загальної кількості мієлокаріоцитів. Для отримання кісткового мозку виокремлювали стегнову кістку щура, очищали її від м'яких тканин та промивали кістковомозковий канал 1 мл 3 % розчину оцтової кислоти підфарбованої генціанвіолетом. Підрахунок загальної кількості мієлокаріоцитів на стегно здійснювали за допомогою камери Горяєва. Клітинний склад кісткового мозку досліджували за допомогою мієлограми. Для

приготування мазків кісткового мозку, його вилучили з дистального кінця відпрепарованої стегнової кістки на знежирене предметне скло, розводили ізологічною сироваткою та фіксували в метанолі. Мазки фарбували азуром II – еозином за методом Романовського–Гімзе.

### **2.4.3 Периферична кров**

Зразки периферичної крові кожної лабораторної тварини збирали у дві стерильні пробірки. Після утворення згустку (~15–20 хвилин) пробірки поміщали у центрифугу та центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хв. Для аналізу використовували відокремлений верхній шар сироватки кожного зі зразків. Отриману плазму відправляли в морозильну камеру та зберігали при -50 °C до аналізу. Дослідження лейкоцитарної реакції периферичної крові проводили на гематологічному аналізаторі ABX Micros 60 C+ (HORIBA ABX SAS, Монпельє, Франція).

Для розрахунку лімфоцитарно-моноцитарного співвідношення – абсолютну кількість лімфоцитів ділили на абсолютну кількість моноцитів, для розрахунку нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення – абсолютну кількість нейтрофілів ділили на абсолютну кількість лімфоцитів.

Аналіз зразків периферичної крові для визначення концентрації фактора некрозу пухлини альфа та інтерлейкіну 10 проводили за допомогою напівавтоматичного планшетного фотометра Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, Inc., Палм-Сіті, США) з використанням сендвіч-наборів для імуноферментного аналізу (ELISA), отриманих від MyBioSource, Inc. (Сан-Дієго, США): MBS2701339 для ФНП- $\alpha$  та MBS2700945 для ІЛ-10.

## **2.5 Статистичний аналіз отриманих результатів**

Отримані результати досліджень були статистично проаналізовані за допомогою програмного середовища «R» (версій 4.3.2–4.4.2, The R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія, 2023–2024). Для проведення аналізу були

застосовані стандартні функції «R» та відповідні сторонні пакети з репозиторію «CRAN» для статистичного аналізу, моделювання та візуалізації результатів, такі як: «dplyr» (версія 1.1.4, 2023) для маніпуляцій з вихідними даними, «onewaytests» (версія 3.0, 2023) для перевірки припущень і проведення дисперсійного аналізу (ANOVA), «PMCMRplus» (версія 1.9.10, 2023) для виконання тестів Геймса–Хауелла (*Games–Howell test*), Краскела–Уолліса (*Kruskal–Wallis test*) та Данна (*Dunn's test*), «rstatix» (версія 0.7.2, 2023) для проведення t-тесту, «multcompView» (версія 0.1-10, 2024) для генерації компактного літерного дисплею (CLD) та «ggplot2» (версія 3.5.1, 2024) для створення графіків.

Статистична обробка даних включала розрахунок середнього арифметичного значення ( $\bar{x}$ ) та медіани (Med) для опису центральної тенденції, розрахунок стандартного відхилення (SD) та міжквартильного інтервалу (IQR, Q1–Q3) для оцінки варіабельності середнього значення вибірки, а також визначення статистичної значущості різниці (P) між двома вибірками.

Результати аналізу даних у таблицях дисертації виражені як арифметичне середнє  $\pm$  стандартне відхилення [ $\bar{x} \pm SD$ ] для 6 шурів у кожній групі з позначенням рівня статистичної значущості.

При проведенні аналізу були використані методи t-тесту для порівняння двох груп, дисперсійного аналізу – параметричним тестом ANOVA та непараметричним тестом Краскела–Уолліса (*Kruskal–Wallis test*) – для оцінки статистично значущих відмінностей між декількома групами, а також post-hoc тести – тест Геймса–Хауелла (*Games–Howell test*) для параметричних і тест Данна (*Dunn's test*) для непараметричних даних – задля визначення специфічних відмінностей між групами залежно від нормальності розподілу даних та гомогенності дисперсій. Нормальність розподілу даних оцінювали візуально за допомогою гістограм та Q-Q графіків, а також перевіряли за допомогою тесту Шапіро–Уїлка (*Shapiro–Wilk test*). Однорідність дисперсій аналізували із застосуванням тесту Левена (*Levene's test*). Для корекції рівня значущості (P) при множинних попарних порівняннях за допомогою тесту Данна (*Dunn's test*) використовували поправку Бонферроні

(*Bonferroni correction*). Статистична значущість була встановлена на рівні  $P < 0,05$  (рівень довіри 95 %) [139–146].

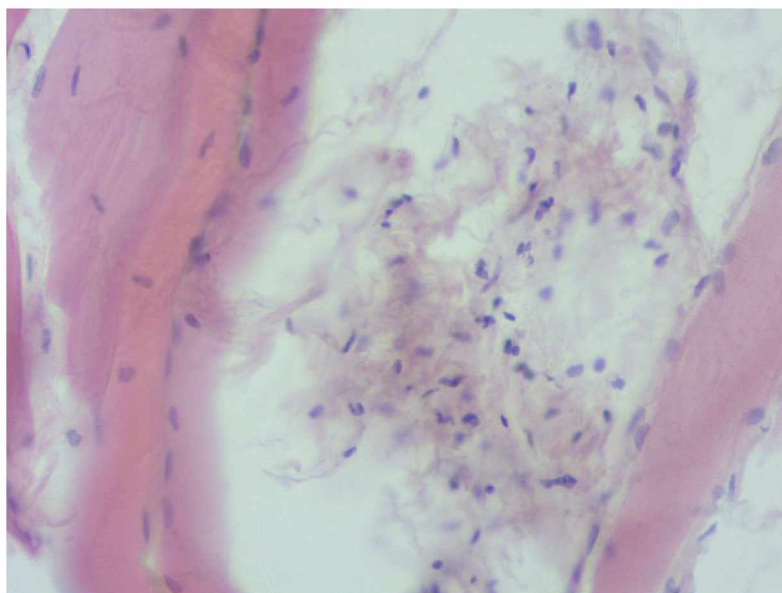
## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 3.1 Реакція системи крові за природного перебігу вторинно хронічного карагінанового асептичного запалення

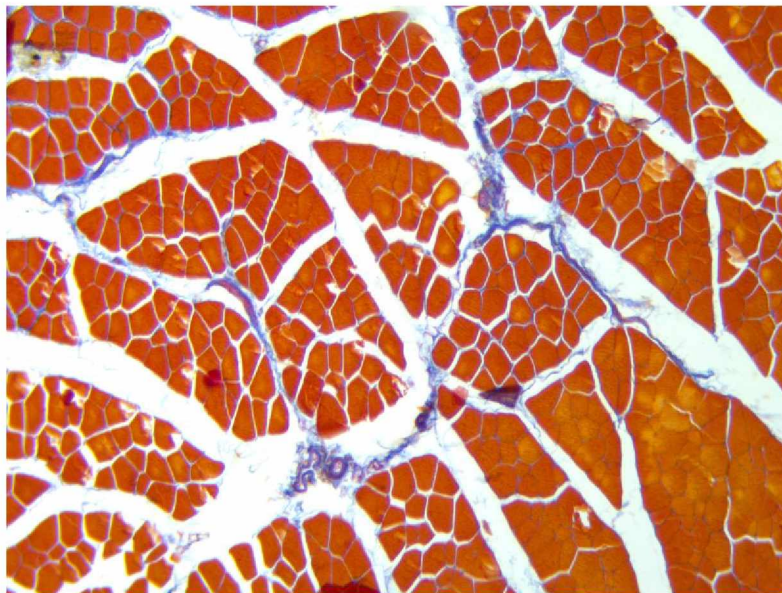
##### 3.1.1 Клітинно-тканинна динаміка вогнища запалення

При мікроскопічному дослідженні зразків м'язів стегна щурів інтактної контрольної групи виявляються м'язові волокна з помірно вираженими внутрішньоклітинними дистрофічними змінами, з дифузним помірно вираженим набряком інтерстицію (ендомізія та перимізія) і прошарків пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон, в останніх – слабка осередково-розповсюджена інфільтрація окремими клітинними елементами запального ряду: лімфоцитами, моноцитами, макрофагами, плазмоцитами, еозинофілами, поліморфноядерними лейкоцитами (рис. 3.1).



*Рис. 3.1 — Дистрофічні зміни міоцитів, помірно виражений набряк інтерстицію та інфільтрація пухкої волокнистої сполучної тканини поодинокими клітинами запального ряду. Інтактна контрольна група. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 400$ .*

При забарвленні пікрофуксином за Ван Гізоном і методом Маллорі колагенові волокна виявляються в зонах пухкої волокнистої та неоформленої сполучної тканини (між пучками м'язових волокон, ендо- та перимізія) (рис. 3.2).

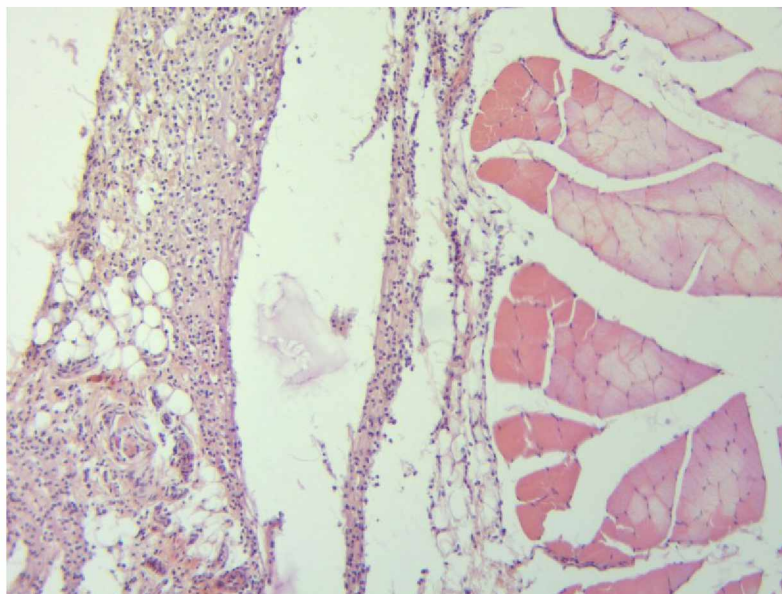


*Рис. 3.2 — Колагенові волокна в ендо- та перимізії. Інтактна контрольна група. Забарвлення методом Маллорі,  $\times 100$ .*

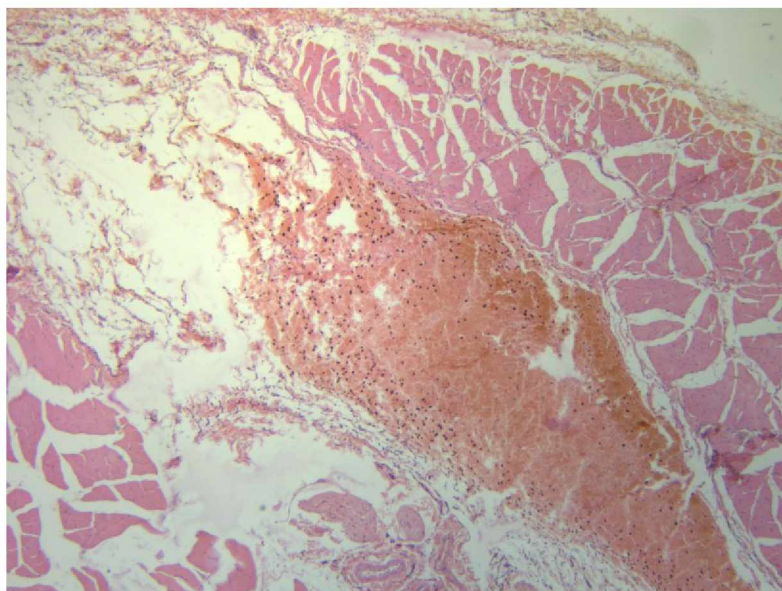
На 1-шу добу спостереження в місці введення карагінану в м'язовій тканині стегна щурів групи з природним перебігом запалення, у прошарках набряклої пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон виявляється осередково-розповсюджена, інтенсивністю від слабкої до вираженої, запальна клітинна інфільтрація. Вона представлена переважно лімфоцитами і нейтрофільними лейкоцитами з наявністю еозинофільних, у значній кількості, та базофільних лейкоцитів, моноцитів, плазмоцитів, одиничних макрофагів (рис. 3.3). Подекуди інфільтрат має переважно лімфоплазмоцитарний характер.

Клітинна інфільтрація проникає в м'язову тканину між м'язових волокон, які перебувають у стані паренхіматозної дистрофії із зникненням поперечної смугастості і воскоподібними некрозами частини міоцитів (рис. 3.3). Кровоносні судини подекуди спазмовані із звуженими просвітами, подекуди розширені, нерівномірно кровонаповнені. Окрім запальної інфільтрації, у прошарках

набряклої, з явищами дезорганізації, пухкої волокнистої сполучної тканини місцями виявляються осередкові крововиливи (рис. 3.4).



**Рис. 3.3** — Дифузна помірно виражена запальна інфільтрація в прошарку набряклої пухкої волокнистої сполучної тканини; набряк інтерстицію; дистрофічні зміни міоцитів із воскоподібними некрозами. 1-ша доба природного перебігу запалення. Зabarвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ .



**Рис. 3.4** — Осередок крововиливу у прошарку набряклої пухкої волокнистої сполучної тканини. 1-ша доба природного перебігу запалення. Зabarвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 40$ .

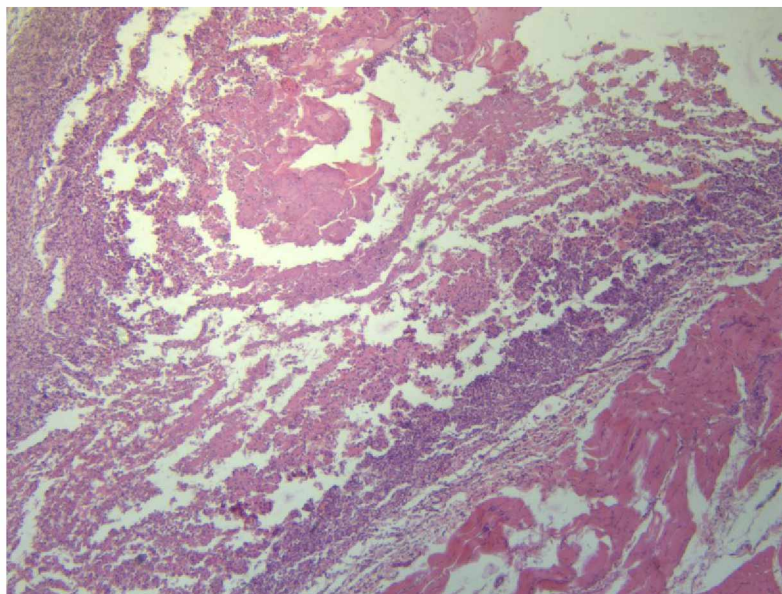
Колагенові волокна в препаратах, забарвлених пікрофуксином за Ван Гізоном і методом Маллорі, виявляються у відповідних зонах розташування пухкої волокнистої і неоформленої сполучної тканини, проте, в інфільтрованій клітинами запального ряду сполучній тканині між пучками м'язових волокон вони витончені та укорочені, місцями відсутні.

На 7-му добу спостереження під час мікроскопічного дослідження зразків тканини щурів групи з природним перебігом запалення в прошарках дезорганізованої пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон виявляється запальний інфільтрат, який має розповсюджений характер. У клітинному складі виявляється збільшення кількості лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів, макрофагів, базофілів, а також нечисленні нейтрофіли, з'являються клітини фібробластичного ряду. Така ущільнена густоклітинна інфільтрація подекуди начебто оточує ділянки з розрідженим нейтрофільним інфільтратом, місцями з осередками некрозу, формуючи фокус запалення, схожий на велику гранульому (рис. 3.5). В ущільненій периферичній зоні виявляються нечисленні новоутворені судини. В інтерстиції виявляється помірна осередкова переважно лімфомакрофагальна інфільтрація з присутністю клітин фібробластичного ряду.

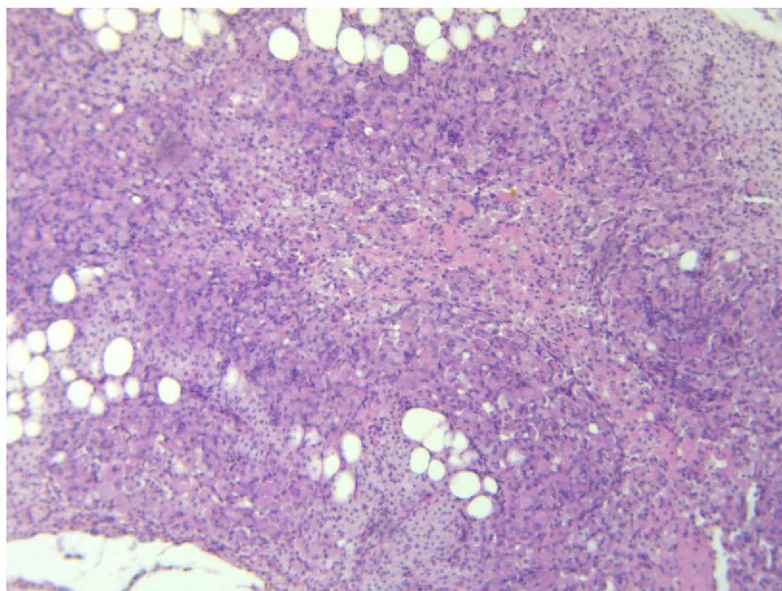
При забарвленні пікрофуксином за Ван Гізоном і методом Маллорі виявляється, що колагенові волокна по периферії описаних осередків і в ендо- та перимізії дещо потовщуються і подовжуються.

На 14-ту добу спостереження мікроскопічна картина зразків тканини щурів групи з природним перебігом запалення характеризується зменшенням, «спаданням» гранульомоподібних запальних фокусів внаслідок резорбції макрофагами нейтрофільно-некротичної центральної зони, через що периферична зона набуває хвилястої внутрішньої контури (рис. 3.6). В оточуючій сполучній тканині та в інтерстиції – помірна осередково-розповсюджена лімфомакрофагальна інфільтрація, збільшення кількості клітин фібробластичного ряду. Кількість колагенових волокон по периферії інфільтратів у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон і в ендо- та перимізії продовжує

збільшуватись, що підтверджує забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном і методом Маллорі.

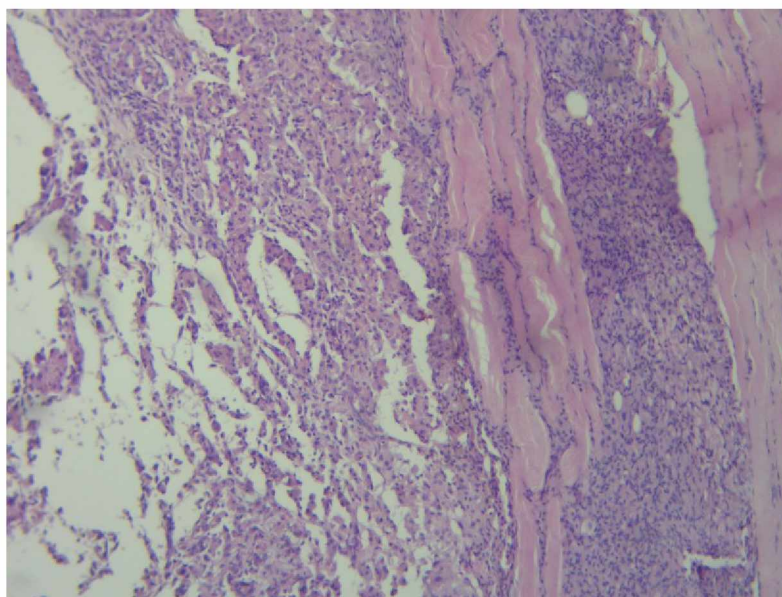


*Рис. 3.5* — Великий запальний фокус з розрідженим нейтрофільно-некротичним центром і ущільненою густоклітинною лімфомакрофагальною периферичною зоною. 7-ма доба природного перебігу запалення. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 40$ .



*Рис. 3.6* — «Спаллий» великий запальний фокус з макрофагальною резорбцією центральної зони. 14-та доба природного перебігу запалення. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ .

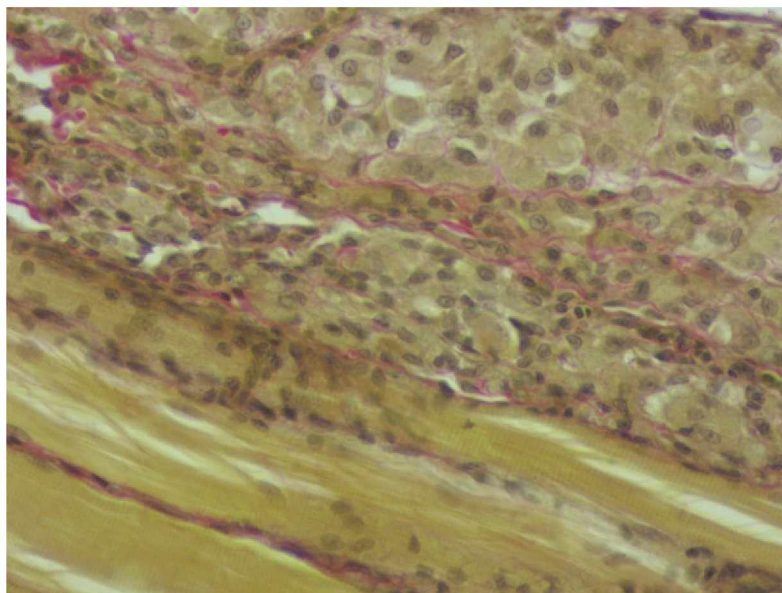
На 21-шу добу спостереження в препаратах щурів групи з природним перебігом запалення виявляються густоклітинні лімфомакрофагальні тяжисті структури і великі осередки, які є результатом попередніх змін у гранульомоподібних фокусах (рис. 3.7). В оточуючій сполучній тканині та інтерстиції – місцями нерізка, місцями помірна осередково-розповсюджена лімфомакрофагальна інфільтрація, кількість клітин фібробластичного ряду продовжує зростати.



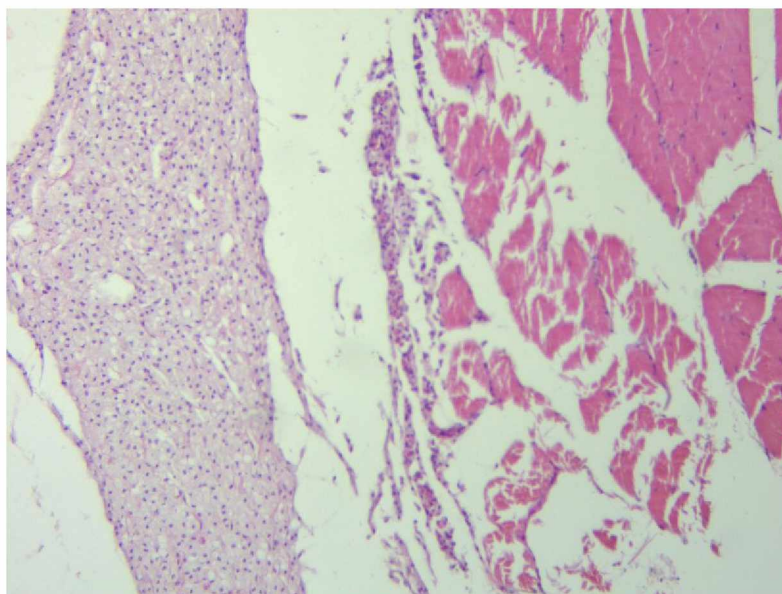
*Рис. 3.7 — Густоклітинні лімфомакрофагальні тяжисті структури і великі осередки. 21-ша доба природного перебігу запалення. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ .*

У препаратах, забарвлених пікрофуксином за Ван Гізоном і методом Маллорі, колагенові волокна виявляються більш подовженими і потовщеними всередині густоклітинних лімфомакрофагальних інфільтратів, в оточуючих їх ділянках, а також в ендо- та перимізії (рис. 3.8).

На 28-му добу в групі щурів з природним перебігом запалення, порівняно з попереднім терміном спостереження, у запальному інфільтраті, особливо у вигляді густоклітинних лімфомакрофагальних тяжів і великих фокусів (запальний проліферат), виявляється значне збільшення кількості макрофагів та клітин фібробластичного ряду (рис. 3.9).



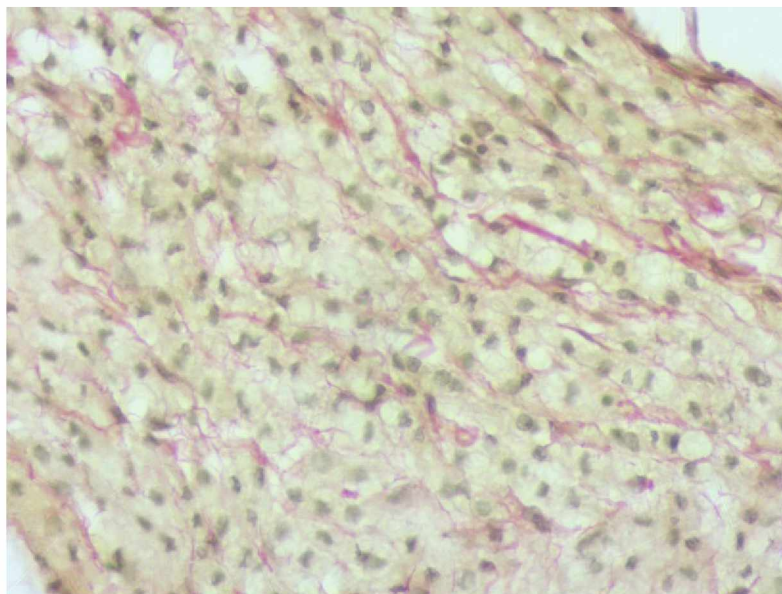
**Рис. 3.8** — Колагенові волокна більш подовжені і потовщені всередині густоклітинних лімфомакрофагальних інфільтратів і в ендо- та перимізії. 21-ша доба природного перебігу запалення. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном,  $\times 400$ .



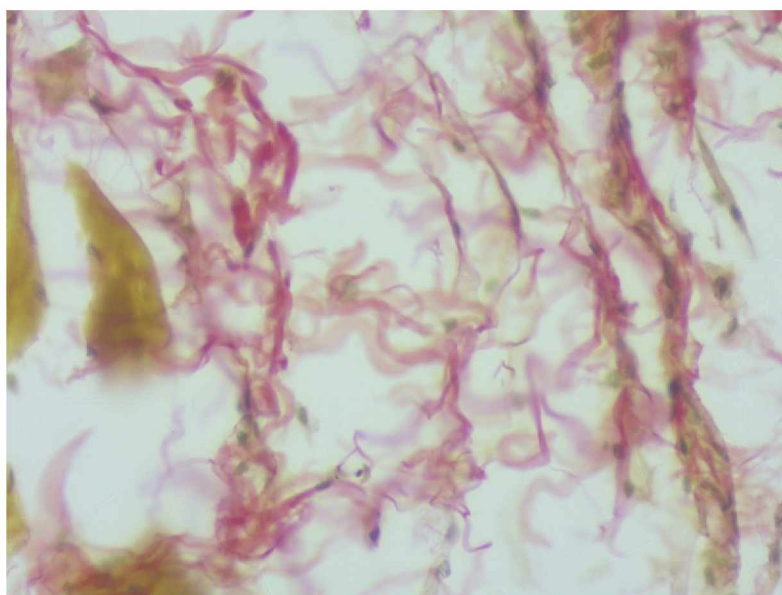
**Рис. 3.9** — Густоклітинний лімфомакрофагальний тяж з великою кількістю макрофагів. 28-ма доба природного перебігу запалення. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ .

Також, на 28-му добу продовжує зростати кількість колагенових волокон, особливо в прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками

м'язових волокон, що підтверджується методами забарвлення за Ван Гізоном і методом Маллорі (рис. 3.10, рис. 3.11).



*Рис. 3.10* — Збільшена кількість колагенових волокон у зоні лімфомакрофагального інфільтрату. 28-ма доба природного перебігу запалення. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном,  $\times 400$ .



*Рис. 3.11* — Збільшена кількість колагенових волокон в прошарку пухкої волокнистої сполучної тканини. 28-ма доба природного перебігу запалення. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном,  $\times 400$ .

### 3.1.2 Клітинний склад вогнища запалення

У клітинному складі центра вогнища за природного перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення кількість нейтрофілів була підвищеною порівняно з контролем протягом усього експерименту, перевищуючи контроль відповідно в 36,89 рази ( $P < 0,001$ ); 46,30 рази ( $P < 0,001$ ); 10,36 рази ( $P < 0,001$ ); 2,61 рази та 1,60 рази (табл. 3.1).

Кількість базофілів та еозинофілів також була підвищеною протягом усього експерименту порівняно з контролем з піковими показниками на 1-шу добу відповідно в 23,24 рази ( $P < 0,001$ ) і 24,38 рази ( $P < 0,001$ ).

Кількість лімфоцитів змінювалась фазно: перша фаза спостерігалась на 1-шу добу, перевищуючи контроль у 12,12 рази ( $P < 0,001$ ) і друга фаза спостерігалась на 28-му добу – 8,81 рази ( $P < 0,001$ ).

Кількість моноцитів і плазмоцитів також була підвищеною протягом усього експерименту порівняно з контролем з максимумом на 1-шу добу відповідно в 10,49 рази ( $P < 0,001$ ) і 23,03 рази ( $P < 0,001$ ).

Кількість макрофагів була підвищеною протягом усього експерименту порівняно з контролем з максимальними показниками, починаючи з 14-ої до 28-ої доби відповідно в 57,82 рази ( $P < 0,001$ ); 65,91 рази ( $P < 0,001$ ) і 75,00 рази ( $P < 0,001$ ).

Тканинні базофіли максимально були підвищені на 7-му і 14-ту доби, перевищуючи контроль відповідно в 9,13 рази ( $P < 0,001$ ) і 8,77 рази ( $P < 0,001$ ).

Фібробласти в центрі вогнища запалення за природного перебігу з'явилися на 14-ту добу і їх кількість продовжувала збільшуватися до 28-ої доби.

Кількість нейтрофілів на периферії вогнища запалення за природного перебігу була суттєво підвищеною до 21-ої доби, перевищуючи контроль, і на 28-му добу наближалась до контролю. Максимальне підвищення спостерігалось на 1-шу і 7-му доби порівняно з контролем відповідно в 30,10 рази ( $P < 0,001$ ) і 18,52 рази ( $P < 0,001$ ) (табл. 3.2).

**Динаміка змін клітинного складу центру вогнища запалення за природного перебігу  
вторинно хронічного карагінанового запалення (абсолютна кількість клітин на  $1,6 \times 10^{-9} \text{ м}^2$ ), [ $\bar{x} \pm \text{SD}$ , n = 6]**

<b>Доба</b>	<b>НЕЙТ</b>	<b>БАЗО</b>	<b>ЕОЗ</b>	<b>ЛІМ</b>	<b>МОН</b>	<b>ПЛЗМ</b>	<b>МАКР</b>	<b>МАСТ</b>	<b>ФІБР</b>
контроль	0,33 ± ± 0,48	0,25 ± ± 0,44	0,36 ± ± 0,49	0,58 ± ± 0,65	0,53 ± ± 0,51	0,31 ± ± 0,47	0,22 ± ± 0,42	0,31 ± ± 0,47	0,00 ± ± 0,00
1-ша	12,17 ± ± 3,04 ***	5,81 ± ± 2,14 ***	8,78 ± ± 2,28 ***	7,03 ± ± 2,12 ***	5,56 ± ± 1,76 ***	7,14 ± ± 2,53 ***	1,75 ± ± 1,02	1,28 ± ± 0,74 *	0,00 ± ± 0,00
7-ма	15,28 ± ± 4,71 ***	1,94 ± ± 0,92 ***^^^	2,31 ± ± 1,14 ***^^	3,61 ± ± 1,29 ***^^^	2,94 ± ± 1,67 ***^^^	2,97 ± ± 1,36 ***^^^	4,11 ± ± 1,45 ***	2,83 ± ± 1,13 ***^^^	0,00 ± ± 0,00
14-та	3,42 ± ± 1,42 ***^^	1,67 ± ± 0,83 ***	1,61 ± ± 0,90 ***	3,47 ± ± 1,32 ***	3,81 ± ± 1,72 ***	2,25 ± ± 1,00 ***	12,72 ± ± 2,96 ***^^	2,72 ± ± 1,28 ***	4,03 ± ± 1,25 ***^^^
21-ша	0,86 ± ± 0,64 ^	0,92 ± ± 0,69	1,03 ± ± 0,88	4,94 ± ± 1,58 ***	3,61 ± ± 1,71 ***	3,14 ± ± 1,38 ***	14,50 ± ± 2,46 ***	2,14 ± ± 1,05 ***	6,17 ± ± 1,98 ***
28-ма	0,53 ± ± 0,51	0,53 ± ± 0,56	0,61 ± ± 0,64	5,11 ± ± 1,82 ***	1,25 ± ± 0,69 ^^^	1,64 ± ± 0,76 *^	16,50 ± ± 3,03 ***	1,81 ± ± 0,75 ***	7,56 ± ± 1,95 ***

**Примітка.** Символи для позначення статистично значущих відмінностей (тест Данна) порівняно з:

- контролем: \* – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); \*\* – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); \*\*\* – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- попереднім терміном: ^ – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); ^^ – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ^^ ^ – 99,9 % ( $P < 0,001$ ).

**Динаміка змін клітинного складу периферії вогнища запалення за природного перебігу  
вторинно хронічного карагінанового запалення (абсолютна кількість клітин на  $1,6 \times 10^9 \text{ м}^2$ ), [ $\bar{x} \pm \text{SD}$ , n = 6]**

<b>Доба</b>	<b>НЕЙТ</b>	<b>БАЗО</b>	<b>ЕОЗ</b>	<b>ЛІМ</b>	<b>МОН</b>	<b>ПЛЗМ</b>	<b>МАКР</b>	<b>МАСТ</b>	<b>ФІБР</b>
контроль	0,33 ± ± 0,48	0,25 ± ± 0,44	0,36 ± ± 0,49	0,58 ± ± 0,65	0,53 ± ± 0,51	0,31 ± ± 0,47	0,22 ± ± 0,42	0,31 ± ± 0,47	0,00 ± ± 0,00
1-ша	9,92 ± ± 1,98 ***	6,14 ± ± 2,11 ***	8,14 ± ± 3,03 ***	7,11 ± ± 2,15	5,94 ± ± 1,58 *	7,22 ± ± 2,33 ***	1,58 ± ± 0,81	1,33 ± ± 1,07	0,00 ± ± 0,00
7-ма	6,11 ± ± 1,79 ***	3,17 ± ± 1,30 ***	4,61 ± ± 1,25 ***	17,08 ± ± 4,51 ***^^	11,78 ± ± 1,93 ***^^	10,50 ± ± 2,13 ***^^	12,22 ± ± 1,68 ***^	5,92 ± ± 1,66 ***^^	2,56 ± ± 0,97 **^
14-та	3,11 ± ± 0,95 ***	3,14 ± ± 1,15 ***	2,89 ± ± 1,17 ***	13,50 ± ± 2,72 ***	9,42 ± ± 1,46 ***	7,39 ± ± 1,89 ***^^	13,19 ± ± 2,10 ***	6,67 ± ± 2,47 ***	9,61 ± ± 1,20 ***
21-ша	1,14 ± ± 0,72	1,14 ± ± 0,64 ^^	1,22 ± ± 0,68	14,75 ± ± 3,53 ***	7,47 ± ± 1,83 ***	7,86 ± ± 1,84 ***	15,83 ± ± 2,60 ***	5,89 ± ± 1,53 ***	11,94 ± ± 1,51 ***
28-ма	0,42 ± ± 0,50	0,44 ± ± 0,50	0,72 ± ± 0,61	16,14 ± ± 2,84 ***	6,83 ± ± 2,12 ***	6,33 ± ± 2,18 ***	16,72 ± ± 2,99 ***	6,03 ± ± 2,09 ***	12,89 ± ± 1,95 ***

**Примітка.** Символи для позначення статистично значущих відмінностей (тест Данна) порівняно з:

- контролем: \* – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); \*\* – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); \*\*\* – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- попереднім терміном: ^ – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); ^^ – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ^^ ^ – 99,9 % ( $P < 0,001$ ).

Кількість базофілів та еозинофілів на периферії за природного перебігу запалення порівняно з контролем була максимально підвищеною на 1-шу добу відповідно в 24,56 рази ( $P < 0,001$ ) і 22,60 рази ( $P < 0,001$ ).

Кількість лімфоцитів за природного перебігу запалення змінювалася фазно: перша фаза спостерігалась на 7-му добу, перевищуючи контроль в 29,45 рази ( $P < 0,001$ ) і друга фаза – на 28-му добу в 27,83 рази ( $P < 0,001$ ).

Кількість моноцитів і плазмоцитів за природного перебігу запалення була підвищеною протягом усього експерименту. Максимальне підвищення спостерігалось на 7-му добу, перевищуючи контроль відповідно в 22,23 рази ( $P < 0,001$ ) і 33,87 рази ( $P < 0,001$ ).

Кількість макрофагів за природного перебігу запалення перевищувала контроль протягом усього експерименту з максимальним значенням на 28-му добу, перевищуючи контроль в 76,00 рази ( $P < 0,001$ ).

Кількість тканинних базофілів максимально була підвищеною на 14-ту добу, перевищуючи контроль в 21,52 рази ( $P < 0,001$ ).

Фібробласти на периферії вогнища запалення почали з'являтися на 7-му добу і в наступні терміни дослідження їх кількість постійно збільшувалась, максимально перевищуючи контроль на 28-му добу.

### **3.1.3 Кістковомозкове кровотворення**

За вторинно хронічного карагінанового запалення загальна кількість мієлокаріоцитів кісткового мозку змінювалася хвилеподібно (табл. 3.3).

На 1-шу добу спостерігалось достовірне підвищення загальної кількості мієлокаріоцитів порівняно з контролем у 2,70 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.

**Загальна кількість каріоцитів та мієлограма щурів у динаміці природного перебігу  
вторинно хронічного карагінанового запалення (абсолютна кількість клітин,  $\times 10^6$ /стегно), [ $\bar{x} \pm SD$ , n = 6]**

Доба	МГКЦ	МЛКЦ	БЛСТ	СЕГ	ПАЛ	ЕОЗ	ЛІМ	МОН	ЕРИТ
контроль	0,69 ± ± 0,28	181,33 ± ± 79,64	1,50 ± ± 1,04	38,00 ± ± 17,46	29,86 ± ± 16,64	15,69 ± ± 8,37	24,68 ± ± 7,93	4,92 ± ± 2,69	66,69 ± ± 26,49
1-ша	0,12 ± ± 0,06 ***	489,00 ± ± 207,62 **	4,48 ± ± 2,66 *	89,73 ± ± 40,80 *	95,49 ± ± 48,31 *	44,75 ± ± 26,42 *	110,29 ± ± 52,29 **	17,76 ± ± 10,56 *	126,50 ± ± 39,67 *
7-ма	0,06 ± ± 0,02 ***^	214,50 ± ± 65,59 ^	1,53 ± ± 1,01 ^	50,37 ± ± 14,38	38,34 ± ± 21,87 ^	14,33 ± ± 3,57 ^	46,59 ± ± 23,04 ^	6,80 ± ± 3,88 ^	56,53 ± ± 16,26 ^^
14-та	0,61 ± ± 0,45 ^	143,33 ± ± 28,18 ^	0,82 ± ± 0,26	41,31 ± ± 15,36	18,11 ± ± 5,55	13,14 ± ± 2,51	29,79 ± ± 10,18	3,12 ± ± 0,68 ^	37,05 ± ± 14,27 *
21-ша	0,99 ± ± 0,75	182,50 ± ± 49,22	1,12 ± ± 0,70	40,89 ± ± 10,71	32,86 ± ± 13,16 ^	20,09 ± ± 6,38 ^	20,08 ± ± 6,94	4,03 ± ± 1,21	63,43 ± ± 22,98 ^
28-ма	0,63 ± ± 0,35	148,83 ± ± 47,37	1,00 ± ± 0,57	37,90 ± ± 12,93	28,14 ± ± 11,70	11,04 ± ± 5,31 ^	18,05 ± ± 7,28	4,45 ± ± 1,49	48,26 ± ± 16,27

**Примітка.** Символи для позначення статистично значущих відмінностей (t-тест) порівняно з:

- контролем: \* – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); \*\* – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); \*\*\* – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- попереднім терміном: ^ – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); ^^ – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ^^ ^ – 99,9 % ( $P < 0,001$ ).

Спостерігалось достовірне зменшення загальної кількості мієлокаріоцитів на 7-му добу порівняно з 1-ою добою в 2,28 рази ( $P < 0,05$ ), а також на 14-ту добу порівняно з 7-ою добою в 1,50 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 порівняно з 1-ою добою в 2,13 рази ( $P < 0,05$ ), а на 14-ту добу достовірно збільшувалась порівняно з 7-ою добою в 10,86 рази ( $P < 0,05$ ). На 21-шу добу спостерігалась тенденція збільшення кількості мегакаріоцитів порівняно з контролем в 1,43 рази, а на 28-му добу їх кількість наближалась до рівня контролю. Зміни кількості мегакаріоцитів відповідають фазним змінам інтенсивності хронічного запалення.

Кількість бластних клітин за вторинно хронічного карагінанового запалення достовірно була підвищеною на 1-шу добу в 2,99 рази ( $P < 0,05$ ) порівняно з контролем. На 7-му добу порівняно 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 порівняно з контролем у 3,20 рази ( $P < 0,05$ ). На 7-му добу їх кількість достовірно зменшувалась порівняно з 1-ою добою в 2,50 рази ( $P < 0,05$ ), а на 21-шу добу достовірно збільшувалась порівняно з 14-ою добою в 1,80 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 порівняно з 1-ою добою їх кількість достовірно зменшувалась у 1,90 рази ( $P < 0,05$ ). До завершення експерименту кількість сегментоядерних нейтрофілів 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 2,80 рази ( $P < 0,05$ ) порівняно з контролем, на 7-му добу їхня кількість достовірно знижувалась порівняно з 1-ою добою в 3,10 рази ( $P < 0,05$ ), на 21-шу добу достовірно підвищувалась порівняно з 14-ою добою в 1,50 рази ( $P < 0,05$ ), а на 28-му добу достовірно знижувалась порівняно з 21-ою добою в 1,80 рази ( $P < 0,05$ ). Посилений вихід еозинофілів на 14-ту – 28-му доби в кров, а потім у вогнище запалення пов'язаний з хронізацією процесу, оскільки еозинофіли є поліфункціональними лейкоцитами, які спостерігаються в достатній кількості в периферичній крові та вогнищі хронічного запалення.

Кількість моноцитів у кістковому мозку за вторинно хронічного запалення також достовірно збільшувалась на 1-шу добу порівняно з контролем в 3,60 рази ( $P < 0,05$ ), що, вірогідно, пов'язано з посиленням гемопоезу. На 7-му добу спостерігалось достовірне зменшення кількості моноцитів порівняно з їх кількістю на 1-шу добу в 2,60 рази ( $P < 0,05$ ), а на 14-ту добу достовірно зменшення порівняно з 7-ою добою в 2,20 рази ( $P < 0,05$ ). На 21-шу – 28-му доби їх кількість наближалась 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 4,50 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 їх кількості порівняно з 1-ою добою в 2,40 рази ( $P < 0,05$ ). На 14-ту добу спостерігалась тенденція підвищення їх кількості, перевищуючи контроль в 1,20 рази. На 21-шу – 28-му доби спостерігалась тенденція зменшення кількості лімфоцитів відповідно у 1,20 рази і 1,40 рази, що, мабуть, пов'язано з посиленим виходом лімфоцитів у периферичну кров, і потім у вогнище запалення у зв'язку з хронізацією процесу.

Кількість еритроїдних клітин у кістковому мозку за вторинно хронічного запалення порівняно з контролем достовірно збільшувалася на 1-шу добу в 1,90 рази ( $P < 0,05$ ) і достовірно зменшувалась на 14-ту добу в 1,80 рази ( $P < 0,05$ ). На 7-му добу порівняно з 1-ою добою кількість еритроїдних клітин достовірно зменшувалась у 2,20 рази ( $P < 0,01$ ). На 21-шу добу їх кількість достовірно збільшувалась порівняно з 14-ою добою в 1,70 рази ( $P < 0,05$ ), а на 28-му добу спостерігалась тенденція зменшення їх кількості в 1,40 рази порівняно з контролем, що свідчить про посиленій вихід їх з кісткового мозку внаслідок хронізації запалення.

### **3.1.4 Лейкоцитарна реакція периферичної крові**

За природного перебігу запалення загальна кількість лейкоцитів (ЗКЛ) у крові в динаміці вторинно хронічного карагінанового запалення змінювалась хвилеподібно (табл. 3.4). На 1-шу добу порівняно з контролем спостерігалась тенденція підвищення ЗКЛ в 1,40 рази, а на 7-му добу їх кількість зменшувалась в 1,10 рази, проте з 14-ої доби до завершення експерименту спостерігалась тенденція підвищення їх кількості порівняно з контролем відповідно в 1,40 рази, в 1,20 рази та в 1,40 рази. На 1-шу добу спостерігалось достовірне збільшення ЗКЛ порівняно з 7-ою добою, перевищуючи їх в 1,50 рази ( $P < 0,05$ ). На 14-ту добу також спостерігалось достовірне підвищення ЗКЛ у порівнянні із 7-ою добою, перевищуючи їх в 1,50 рази ( $P < 0,05$ ), що пов'язано, напевно, з активацією кровотворення. Тому в цей період є характерним лейкоцитоз, який спостерігався до завершення експерименту. Таким чином, на 1-шу добу запалення розвивався лейкоцитоз, а в подальшому ЗКЛ змінювалась хвилеподібно. Лейкоцитоз на 1-шу добу пов'язаний з активацією гемопоезу, а на 14-ту та 28-му добу з повторним посиленням гемопоезу.

За природного перебігу запалення на 1-шу добу спостерігався нейтрофільний лейкоцитоз, незважаючи на інтенсивну еміграцію нейтрофілів у вогнище запалення, що свідчило про переважання надходження нейтрофілів із кісткового мозку в кров над їх еміграцією із крові у вогнище.

**Лейкоцитарна реакція периферичної крові щурів у динаміці природного перебігу  
вторинно хронічного карагінанового запалення (абсолютна кількість клітин,  $\times 10^9/\text{л}$ ),  $[\bar{x} \pm \text{SD}, n = 6]$**

Доба	ЗКЛ	ЕОЗ	ПАЛ	СЕГ	ЛІМ	МОН
контроль	7,03 ± ± 3,03	0,10 ± ± 0,04	0,12 ± ± 0,07	2,74 ± ± 1,71	3,69 ± ± 1,98	0,39 ± ± 0,19
1-ша	9,77 ± ± 0,47	0,10 ± ± 0,00	0,13 ± ± 0,05	3,04 ± ± 1,06	6,01 ± ± 1,11 *	0,49 ± ± 0,09
7-ма	6,55 ± ± 2,62 ^	0,07 ± ± 0,03 ^	0,07 ± ± 0,03 ^	0,54 ± ± 0,13 *^^	5,05 ± ± 2,32	0,83 ± ± 0,27 *^
14-та	9,82 ± ± 1,14 ^	0,10 ± ± 0,01 ^	0,14 ± ± 0,05 ^	2,32 ± ± 0,23 ^^^	6,43 ± ± 0,96 *	0,83 ± ± 0,13 *
21-ша	8,32 ± ± 2,79	0,08 ± ± 0,03	0,13 ± ± 0,06	2,91 ± ± 0,85	4,46 ± ± 2,23 ^	0,72 ± ± 0,15 *^
28-ма	9,98 ± ± 0,60	0,10 ± ± 0,01	0,10 ± ± 0,01	3,62 ± ± 1,07	5,19 ± ± 1,19	0,97 ± ± 0,23 *

**Примітка.** Символи для позначення статистично значущих відмінностей (*t*-тест) порівняно з:

- контролем: \* – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); \*\* – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); \*\*\* – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- попереднім терміном: ^ – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); ^^ – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ^^ ^ – 99,9 % ( $P < 0,001$ ).

Це, напевно, відбувалось за рахунок посиленого вимивання зрілих лейкоцитів із кістковомозкового постмітотичного резервного шляху, що, вірогідно, обумовлене прискоренням кровотоку в кістковому мозку завдяки системним проявам запалення, викликаним впливом цитокінів, які посилено продукуються активованими лейкоцитами вогнища і периферичної крові [26, 57–59].

На 7-му добу спостерігалось достовірне зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів у периферичній крові, як порівняно з контролем, так і з попереднім терміном, відповідно в 5,10 разів ( $P < 0,05$ ) і в 5,70 разів ( $P < 0,01$ ). Це зменшення, мабуть, пов'язане з активним виходом нейтрофілів у вогнище запалення. На 14-ту добу спостерігалось достовірне підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів порівняно з 7-ою добою в 4,30 разів ( $P < 0,001$ ). На 21-шу і 28-му доби спостерігали тенденцію збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів порівняно з контролем, що співпадає з динамікою ЗКЛ, що також свідчить про хронізацію запалення.

За природного перебігу запалення кількість паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові коливалась хвилеподібно. Спостерігалась тенденція до підвищення їх кількості на 1-шу добу, а на 7-му добу спостерігалось достовірне зменшення їх кількості порівняно з 1-ою добою в 1,90 разів ( $P < 0,05$ ). Достовірне підвищення на 14-ту добу в 2,40 разів ( $P < 0,05$ ) відповідало динаміці ЗКЛ. До завершення експерименту кількість паличкоядерних нейтрофілів зменшувалася порівняно з контролем.

За природного перебігу запалення спостерігалась тенденція зменшення еозинофілів на 7-му добу порівняно з контролем, а також достовірне зменшення порівняно з 1-ою добою в 1,50 разів ( $P < 0,05$ ). На 14-ту добу кількість еозинофілів наближалась до контролю, але достовірно перевищувала їх кількість порівняно з 7-ою добою також в 1,50 разів ( $P < 0,05$ ). Ці зміни схожі зі змінами ЗКЛ і відображають переважання еміграції клітин над надходженням їх з кісткового мозку в периферичну кров спочатку у зв'язку з гострим періодом запалення, а потім внаслідок хронізації процесу.

За природного перебігу запалення кількість моноцитів крові достовірно збільшувалась на 7-му, 14-ту, 21-шу та 28-му доби відповідно в 2,10 рази ( $P < 0,05$ ), у 2,10 рази ( $P < 0,05$ ), в 1,90 рази ( $P < 0,05$ ) і в 2,50 рази ( $P < 0,05$ ) порівняно з контролем. Кількість моноцитів протягом експерименту змінювалась хвилеподібно: на 7-му добу достовірно збільшувалась в 1,70 рази ( $P < 0,05$ ) порівняно з 1-ою добою, а на 21-шу добу достовірно зменшувалась порівняно з 14-ою добою в 1,10 рази ( $P < 0,05$ ). Збільшення кількості моноцитів пов'язане з посиленням лейкопоезу, а повторна еміграція моноцитів і активація лейкопоезу відображає хронізацію запалення [6–8].

За природного перебігу запалення з боку кількості лімфоцитів відбувалось їх достовірне підвищення на 1-шу та 14-ту доби відповідно в 1,70 рази ( $P < 0,05$ ) та в 1,70 рази ( $P < 0,05$ ) також. Достовірне зменшення їх кількості спостерігалось на 21-шу добу порівняно з 14-ою добою в 1,40 рази ( $P < 0,05$ ). Також спостерігалась тенденція до збільшення кількості лімфоцитів на 28-му добу порівняно з контролем в 1,40 рази ( $P < 0,05$ ). Зазначені коливання кількості лімфоцитів свідчать про посилення еміграції у вогнище запалення і активацію лімфоцитопоезу у зв'язку з хронізацією запалення [54–56].

### **3.1.5 Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення в периферичній крові**

За природного перебігу запалення нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (табл. 3.5) протягом експерименту не відрізнялось від контролю. Спостерігалась фазність змін цього співвідношення: на 7-му добу порівняно з 1-ою добою воно достовірно знижувалось в 4,39 рази ( $P < 0,05$ ), на 14-ту добу порівняно з 7-ою добою – достовірно підвищувалось в 3,20 рази ( $P < 0,001$ ) і також достовірно підвищувалось на 21-шу добу порівняно з 14-ою добою в 1,78 рази ( $P < 0,05$ ).

За вторинно хронічного карагінанового запалення спостерігалась тенденція підвищення лімфоцитарно-моноцитарного співвідношення (табл. 3.5) на 1-шу добу в 1,30 рази порівняно з контролем, а на 7-му та 28-му доби – достовірне зниження в 1,60 рази ( $P < 0,05$ ) і 1,70 рази ( $P < 0,05$ ) відповідно.

**Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення в периферичній крові щурів  
у динаміці природного перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення, [ $\bar{x} \pm SD$ , n = 6]**

Доба	НЛС	ЛМС
контроль	0,78 ± ± 0,91	9,49 ± ± 3,86
1-ша	0,53 ± ± 0,29	12,32 ± ± 4,09
7-ма	0,12 ± ± 0,08 ^^	6,05 ± ± 0,93 *^^
14-та	0,38 ± ± 0,05 ^^^	7,78 ± ± 1,51 ^
21-ша	0,68 ± ± 0,36 ^	6,16 ± ± 2,66
28-ма	0,72 ± ± 0,43	5,38 ± ± 0,75 *

**Примітка.** Символи для позначення статистично значущих відмінностей (t-тест) порівняно з:

- контролем: \* – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); \*\* – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); \*\*\* – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- попереднім терміном: ^ – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); ^^ – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ^^ ^ – 99,9 % ( $P < 0,001$ ).

На 7-му добу порівняно з 1-ою добою спостерігалось достовірне зменшення лімфоцитарно-моноцитарного співвідношення в 2,00 рази ( $P < 0,01$ ), на 14-ту добу – достовірне збільшення порівняно з 7-ою добою в 1,30 рази ( $P < 0,05$ ).

### **3.1.6 Концентрації ФНП- $\alpha$ та ІЛ-10 у сироватці периферичної крові**

Під час природного перебігу вторинного хронічного карагінанового запалення у щурів рівні ФНП- $\alpha$  (табл. 3.6) в сироватці крові демонстрували значне початкове підвищення, досягаючи пікових концентрацій на 14-ту добу, з подальшим поступовим зниженням до 28-ої доби. Ці рівні залишалися значно підвищеними порівняно з інтактною контрольною групою протягом усього експерименту.

На 1-шу добу рівень ФНП- $\alpha$  був у 1,40 рази вищим ( $P < 0,001$ ), ніж у групі інтактного контролю. На 7-му добу рівень ФНП- $\alpha$  продовжував зростати, досягнувши підвищення в 3,72 рази ( $P < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою і в 2,65 рази ( $P < 0,001$ ) порівняно з рівнем на 1-шу добу. Пікові рівні ФНП- $\alpha$  спостерігалися на 14-ту добу, збільшившись у 9,49 рази ( $P < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою та у 2,55 рази ( $P < 0,001$ ) порівняно з рівнем на 7-му добу. Хоча рівень ФНП- $\alpha$  знижувався з 14-ої по 28-му добу, він залишався достовірно вищим, ніж у контрольній групі. На 21-шу добу рівень ФНП- $\alpha$  був у 5,49 рази вищим ( $P < 0,001$ ), ніж у контрольній групі, але в 0,58 рази нижчим ( $P < 0,001$ ), ніж на 14-ту добу. На 28-му добу рівень ФНП- $\alpha$  все ще був у 1,62 рази вищим ( $P < 0,001$ ), ніж у контрольній групі, але в 0,29 рази нижчим ( $P < 0,001$ ), ніж на 21-шу добу.

Рівень ІЛ-10 (табл. 3.6) у сироватці крові також зазнав значних змін протягом експерименту під час природного перебігу запалення, досягнувши піку на 21-шу добу. За винятком 1-ої доби, рівень ІЛ-10 залишався достовірно вищим, ніж у контрольній групі.

На 1-шу добу рівень ІЛ-10 був у 0,81 рази нижчим, ніж у групі інтактного контролю. На 7-му добу рівень ІЛ-10 зростав і був в 1,55 рази вищим ( $P < 0,001$ ), ніж у контрольній групі, і в 1,92 рази вищим ( $P < 0,001$ ), ніж на 1-шу добу. На 14-ту добу рівень ІЛ-10 був в 1,87 рази вищим ( $P < 0,001$ ), ніж у контрольній групі, і в 1,20 рази вищим ( $P < 0,01$ ), ніж на 7-му добу.

**Сироваткові концентрації ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10 у периферичній крові щурів у динаміці природного перебігу  
вторинно хронічного карагінанового запалення (пг/мл), [ $\bar{x} \pm SD$ , n = 6]**

<b>Доба</b>	<b>ФНП-<math>\alpha</math></b>	<b>ІЛ-10</b>
контроль	49,47 $\pm$ $\pm$ 3,07	4,97 $\pm$ $\pm$ 0,42
1-ша	69,35 $\pm$ $\pm$ 0,73 ***	4,01 $\pm$ $\pm$ 0,50
7-ма	183,98 $\pm$ $\pm$ 9,05 ***^^^	7,71 $\pm$ $\pm$ 0,44 ***^^^
14-та	469,69 $\pm$ $\pm$ 8,46 ***^^^	9,27 $\pm$ $\pm$ 0,47 ***^^
21-ша	271,83 $\pm$ $\pm$ 9,36 ***^^^	10,18 $\pm$ $\pm$ 0,77 ***
28-ма	79,93 $\pm$ $\pm$ 0,85 ***^^^	7,15 $\pm$ $\pm$ 0,62 ***^^^

**Примітка.** Символи для позначення статистично значущих відмінностей (тест Геймса-Хауелла) порівняно з:

- контролем: \* – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); \*\* – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); \*\*\* – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- попереднім терміном: ^ – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); ^^ – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ^^ ^ – 99,9 % ( $P < 0,001$ ).

На 21-шу добу спостерігалися максимальні рівні ІЛ-10, які збільшилися в 2,05 рази ( $P < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою та в 1,10 рази порівняно з рівнями на 14-ту добу. На 28-му добу рівень ІЛ-10 був у 1,44 рази вищим ( $P < 0,01$ ), ніж у контрольній групі, але в 0,70 рази нижчим ( $P < 0,001$ ), ніж на 21-шу добу.

### **3.2 Реакція системи крові за вторинно хронічного карагінанового асептичного запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату**

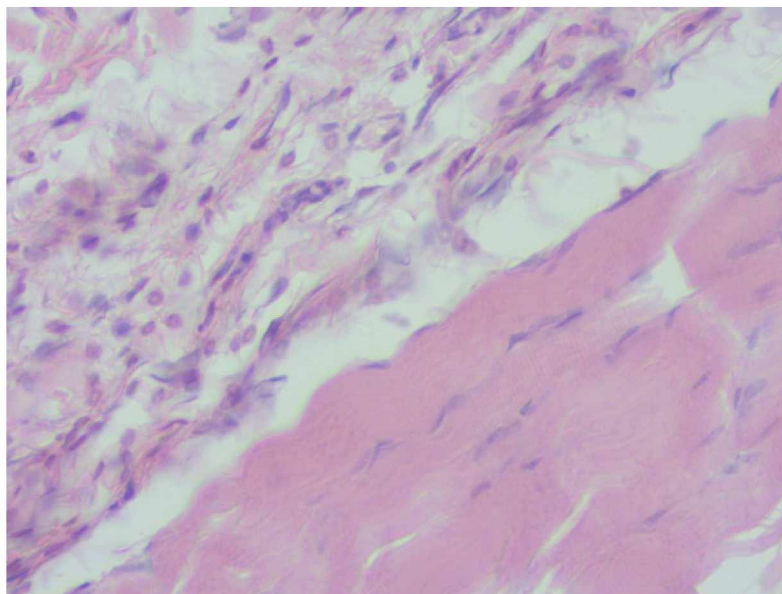
#### **3.2.1 Клітинно-тканинна динаміка вогнища запалення**

Мікроскопічне дослідження зразків м'язової тканини стегна щурів, яким вводили дабігатрану етексилат без подальшого викликання запалення, виявило схожу з інтактною контрольною групою морфологічну картину: також спостерігаються дистрофічні зміни м'язових волокон, дифузний помірно виражений набряк інтерстиція і прошарків пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон з осередково-розповсюдженою слабо вираженою поліморфноклітинною інфільтрацією клітинами запального ряду: лімфоцитами, моноцитами, макрофагами, плазмоцитами, поліморфноядерними лейкоцитами. Подекуди клітинна інфільтрація мала помірно виражений характер (рис. 3.12).

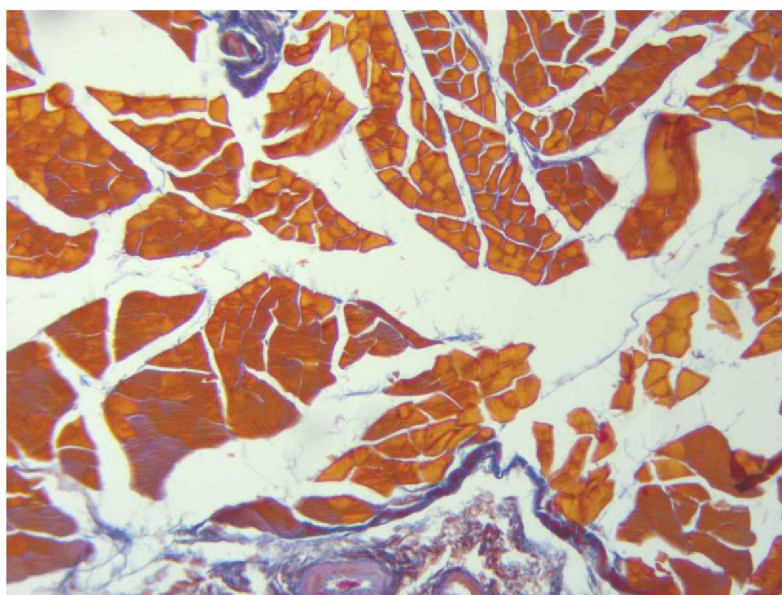
При забарвленні пікрофуксином за Ван Гізоном і методом Маллорі колагенові волокна виявляються в зонах пухкої волокнистої і неоформленої сполучної тканини (між пучками м'язових волокон, ендо- та перимізія) (рис. 3.13).

На 1-шу добу спостереження в щурів групи з вторинно хронічним карагінановим запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату в м'язовій тканині виявляється морфологічна картина дещо подібна до такої в групі щурів з природним перебігом запалення в цьому ж терміні спостереження: у прошарках набряклої, з явищами дезорганізації пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон виявляється осередково-розповсюджена, подекуди слабка, переважно помірна або виражена запальна клітинна інфільтрація, проте представлена головним чином нейтрофільними (здебільшого сегментоядерними), а

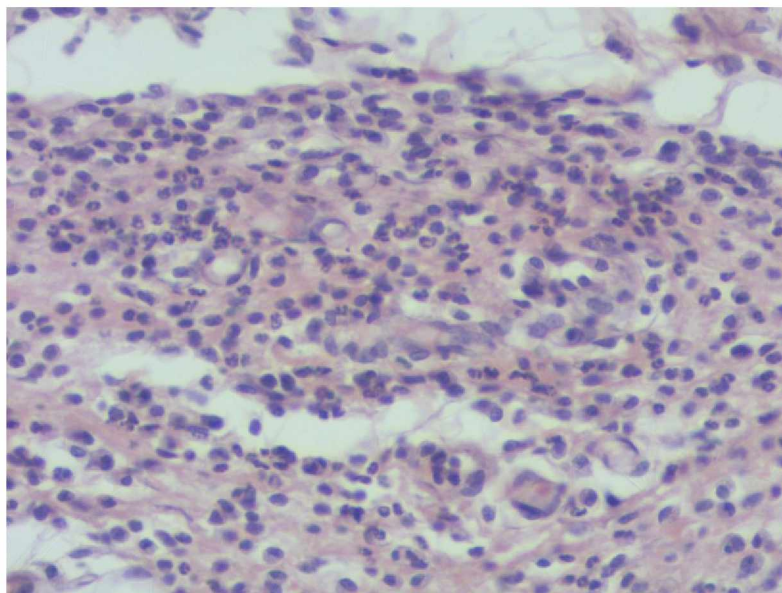
також еозинофільними лейкоцитами, і наявністю базофільних лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів, одиничними макрофагами (рис. 3.14).



**Рис. 3.12** — Нерізко виражена запальна поліморфноклітинна інфільтрація пухкої волокнистої сполучної тканини. Контрольна група дабігатрану. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 400$ .



**Рис. 3.13** — Колагенові волокна в ендо- і перимізії та в зоні пухкої волокнистої сполучної тканини. Контрольна група дабігатрану. Забарвлення методом Маллорі,  $\times 100$ .



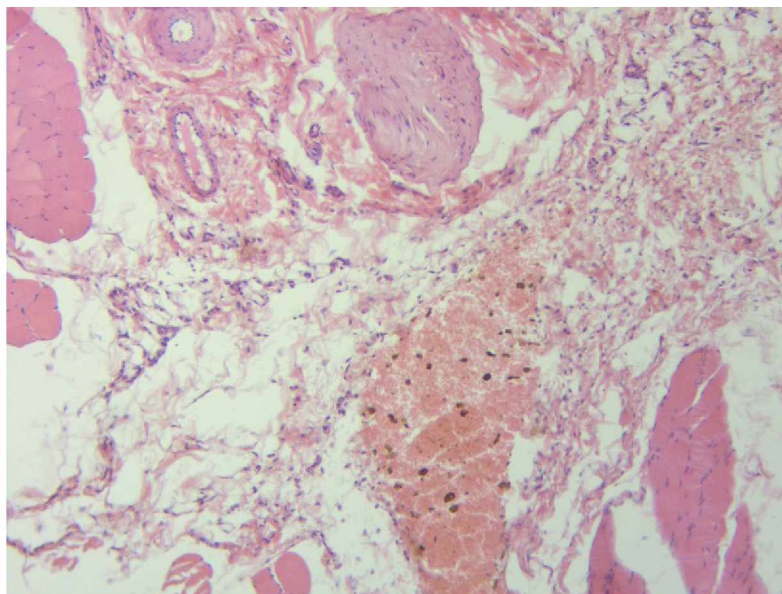
*Рис. 3.14* — Виражена запальна, переважно лейкоцитарна, інфільтрація в прошарках набряклої пухкої волокнистої сполучної тканини. 1-ша доба запалення на тлі введення дабігатрану етексилату. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 400$ .

Інфільтрація проникає між м'язовими волокнами, які перебувають у стані паренхіматозної дистрофії зі зникненням поперечної смугастості й подекуди з воскоподібними некрозами. Судини місцями спазмовані, місцями дилатовані, нерівномірно кровонаповнені, місцями виявляються осередкові крововиливи (рис. 3.15).

При забарвленні методом Маллорі і пікрофуксином за Ван Гізоном колагенові волокна виявляються у відповідних зонах розташування пухкої волокнистої і неоформленої сполучної тканини, проте, в інфільтрованій клітинами запального ряду сполучній тканині між пучками м'язових волокон вони стоншені і вкорочені, місцями відсутні.

На 7-му добу спостереження в групі щурів із вторинно хронічним карагінановим запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату гістологічна картина дещо подібна до такої в групі щурів з природним перебігом запалення цього ж терміну спостереження: кількість лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів, макрофагів, базофілів у прошарках дезорганізованої пухкої волокнистої сполучної

тканини між пучками м'язових волокон місцями збільшується, нейтрофілів – зменшується, з'являються клітини фібробластичного ряду.



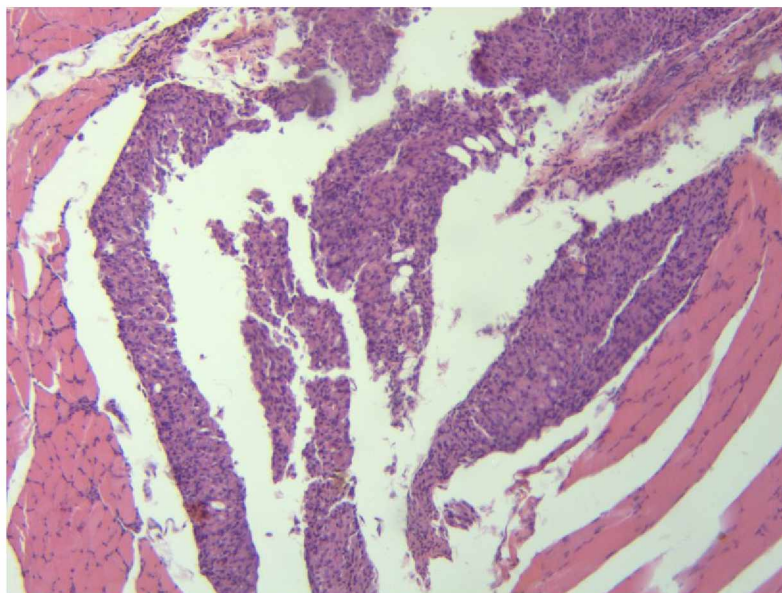
*Рис. 3.15* — Осередок крововиливу у прошарку набряклої пухкої волокнистої сполучної тканини. 1-ша доба запалення на тлі введення дабігатрану етексилату. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ .

Цей клітинний інфільтрат, маючи розповсюджений характер з нерізкою та помірною інтенсивністю, формує великі густоклітинні фокуси з дещо меншою клітинністю, немов би розшаруванням на тяжі і подекуди з наявністю дрібних осередків некрозу в центральних відділах (рис. 3.16). В ущільненому запальному інфільтраті по периферії виявляються малочисельні новоутворені судини. В інтерстиції виявляється помірно виражена осередкова переважно лімфомакрофагальна інфільтрація з наявністю клітин фібробластичного ряду.

При забарвленні методом Маллорі і пікрофуксином за Ван Гізоном колагенові волокна по периферії описаних осередків і в ендо- та перимізії потовщуються і подовжуються.

На 14-ту добу спостереження у препаратах щурів групи з вторинно хронічним карагінановим запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату мікроскопічна картина дещо подібна до такої на 7-му добу спостереження в групі щурів з природним перебігом запалення: великі гранульомоподібні запальні фокуси з

ущільненою густоклітинною лімфомакрофагальною периферичною зоною і широкими нейтрофільно-некротичними центрами з надмірним превалюванням нейтрофільного (гнійного) компоненту (рис. 3.17, рис. 3.18). В ущільненій периферичній зоні виявляються нечисленні новоутворені судини. В інтерстиції виявляється помірна осередкова переважно лімфомакрофагальна інфільтрація з присутністю клітин фібробластичного ряду.

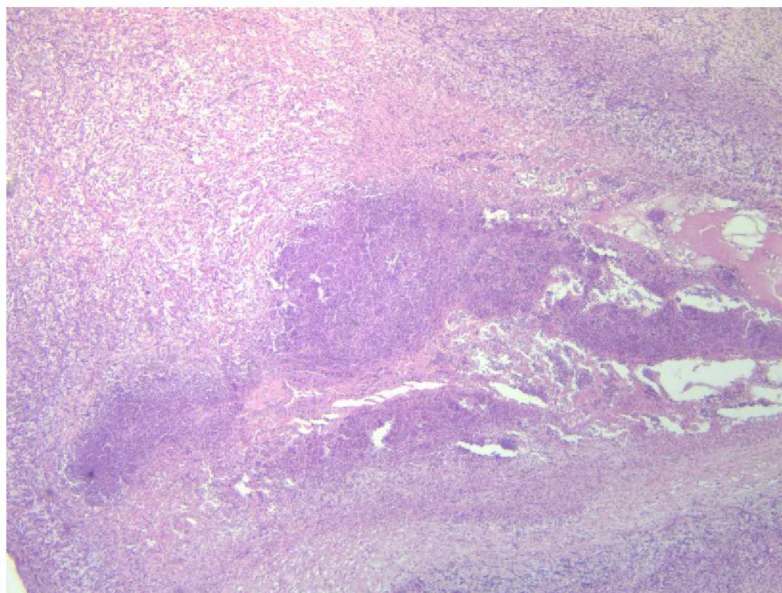


*Рис. 3.16 — Густоклітинний лімфомакрофагальний фокус з розширенням на тяжі. 7-ма доба запалення на тлі введення дабігатрану етексилату. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ .*

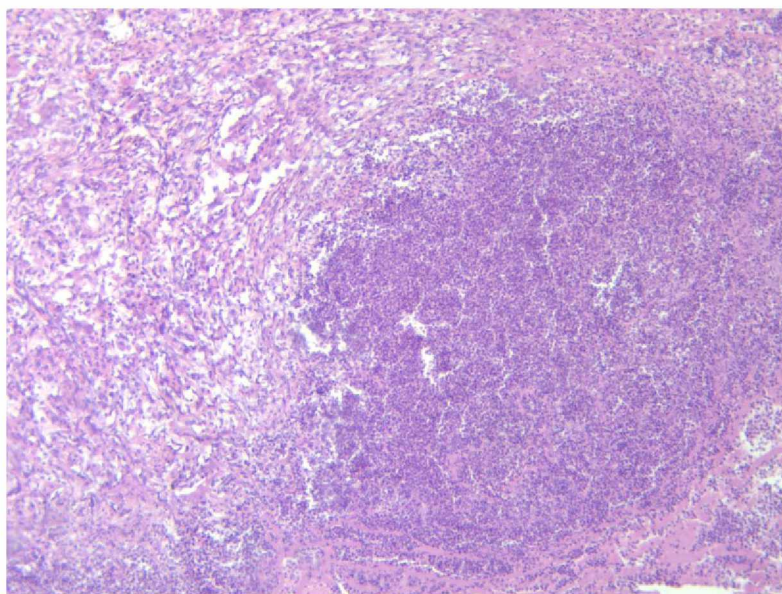
При забарвленні пікрофуксином за Ван Гізоном і методом Маллорі виявляється деяке потовщення і подовження колагенових волокон по периферії описаних фокусів і в ендо- та перимізіі.

На 21-шу добу спостереження в цій досліджуваній групі, як і в групі шурів з природним перебігом запалення в цьому ж терміні дослідження, виявляються густоклітинні лімфомакрофагальні тяжисті структури і великі фокуси, які є наслідком попередніх змін у гранульомоподібних фокусах (рис. 3.19).

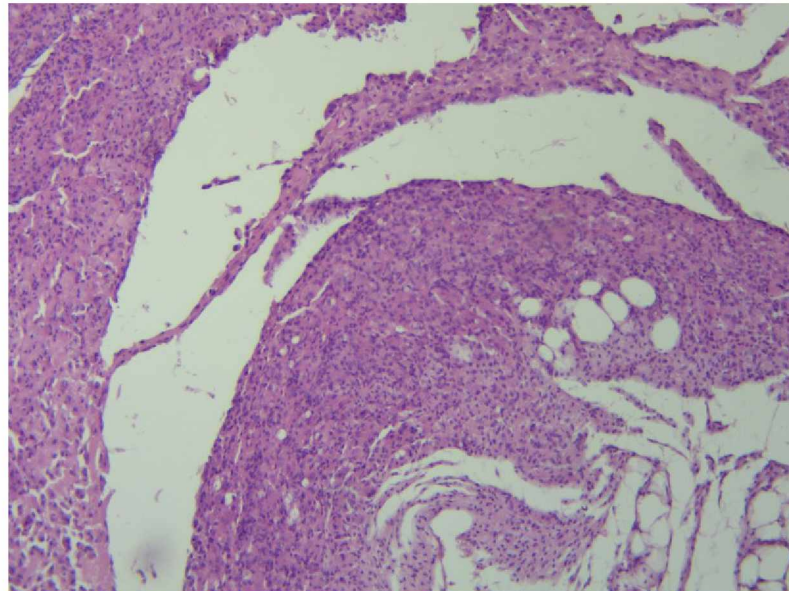
В оточуючій сполучній тканині та інтерстиції – переважно нерізка осередково-розповсюджена лімфомакрофагальна інфільтрація і кількість клітин фібробластичного ряду продовжують зростати.



**Рис. 3.17** — Великий запальний фокус з розрідженим нейтрофільно-некротичним центром і ущільненою густоклітинною лімфомакрофагальною периферичною зоною. 14-та доба запалення на тлі введення дабігатрану етексилату. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 40$ .



**Рис. 3.18** — Великий запальний фокус з розрідженим нейтрофільно-некротичним центром і ущільненою густоклітинною лімфомакрофагальною периферичною зоною. 14-та доба запалення на тлі введення дабігатрану етексилату. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ .

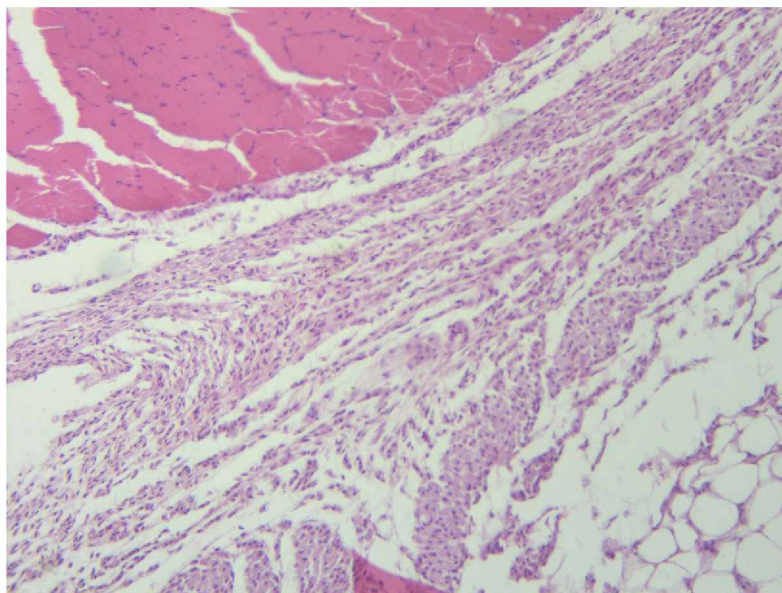


**Рис. 3.19** — Густоклітинні лімфомакрофагальні тяжисті структури і великі осередки. 21-ша доба запалення на тлі введення дабігатрану етексилату. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ .

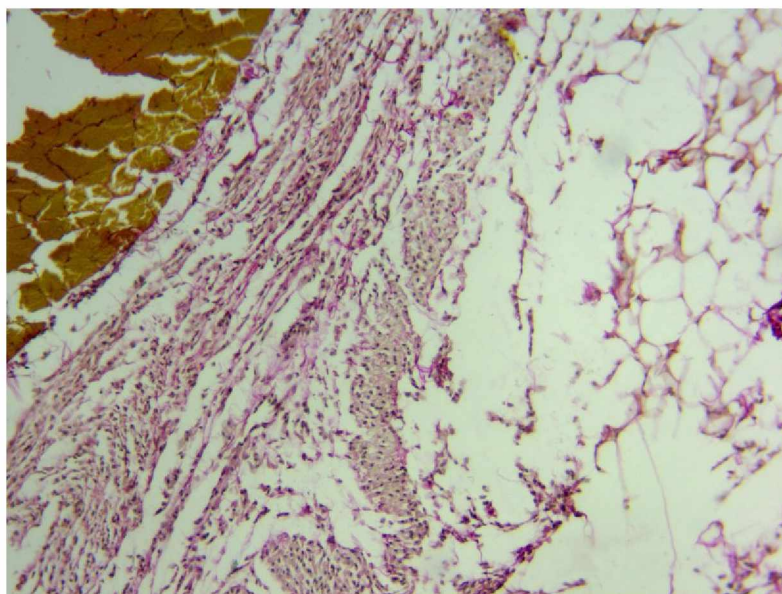
У препаратах, забарвлених пікрофуксином за Ван Гізоном і методом Маллорі, колагенові волокна також виявляються більш подовженими і потовщеними всередині густоклітинних лімфомакрофагальних інфільтратів, в оточуючих їх ділянках, а також в ендо- та перимізії.

На 28-му добу спостереження в цій досліджуваній групі, як і в попередньому терміні спостереження цієї ж групи, і в аналогічному терміні спостереження в групі щурів з природним перебігом запалення, у запальному інфільтраті/проліфераті виявляється велика кількість макрофагів, клітин фібробластичного ряду, колагенових волокон, однак, зростання кількості клітин фібробластичного ряду і вираженість інтерстиційного компонента більш значні, а лімфомакрофагальні тяжі і осередки менш клітинні, зменшені і стоншені (рис. 3.20, рис. 3.21).

Таким чином, аналізуючи морфологічне дослідження зразків м'язової тканини встановлено, що, як за природного перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення, так і за запалення на тлі введення дабігатрану етексилату, розвивається запальний процес з переважанням проліферативних процесів, що є характерним для хронічного перебігу запалення.



**Рис. 3.20** — Запальний проліферат з великою кількістю клітин фібробластичного ряду і зниженням клітинності, зменшенням і стоншеннями лімфомакрофагальних тяжів. 28-ма доба запалення на тлі введення дабігатрану етексилату. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ .



**Рис. 3.21** — Збільшення кількості колагенових волокон у зоні лімфомакрофагального інфільтрату. 28-ма доба запалення на тлі введення дабігатрану етексилату. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном,  $\times 100$ .

Морфологічні зміни в обох досліджуваних групах є однотипними, але з певною різницею в інтенсивності процесу і термінах розвитку. Так, гнійно-некротичний процес за природного перебігу вторинно хронічного

карагінанового запалення виявляється на 7-му добу і його інтенсивність може бути визначена як помірна, тоді як за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату значно виражений гнійно-некротичний (переважно гнійний) процес виявляється на 14-ту добу. Але вже на 21-шу добу «затухання» і загоєння запального процесу у вигляді проліферації і організації, ці процеси відбуваються з більшою інтенсивністю в групі щурів із вторинно хронічним карагінановим запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату, що проявляється збільшенням кількості макрофагів, клітин фібробластичного ряду та більшою вираженістю інтерстиційного компонента порівняно з природним перебігом запалення.

### **3.2.2 Клітинний склад вогнища запалення**

Кількість нейтрофілів у центрі вогнища за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату порівняно з контролем була підвищеною протягом усього експерименту і змінювалась фазно: перша фаза з максимумом на 1-шу добу ( $P < 0,001$ ), а друга – з максимумом на 14-ту добу ( $P < 0,001$ ) (табл. 3.7).

Кількість базофілів, еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів також була збільшеною протягом усього експерименту порівняно з контролем з максимумом на 1-шу добу відповідно в 22,21 рази ( $P < 0,001$ ); 21,57 рази ( $P < 0,001$ ); 13,25 рази ( $P < 0,001$ ); 10,57 рази ( $P < 0,001$ ); 18,87 рази ( $P < 0,001$ ).

Кількість макрофагів максимально була підвищеною порівняно з контролем на 21-шу добу в 50,71 рази ( $P < 0,001$ ) і 28-му добу в 55,10 рази ( $P < 0,001$ ). Кількість тканинних базофілів була підвищеною протягом усього експерименту з максимумом на 14-ту добу, перевищуючи контроль у 6,69 рази ( $P < 0,001$ ).

Фібробласти за запалення на тлі введення дабігатрану етексилату почали з'являтися на 21-шу добу, і їх кількість збільшилась на 28-му добу.

Динаміка змін клітинного складу центру вогнища запалення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату (абсолютна кількість клітин на  $1,6 \times 10^{-9}$  м<sup>2</sup>),

$[\bar{x} \pm SD, n = 6]$

Доба	НЕЙТ	БАЗО	ЕОЗ	ЛІМ	МОН	ПЛЗМ	МАКР	МАСТ	ФІБР
контроль	0,39 ± ± 0,49	0,28 ± ± 0,45	0,42 ± ± 0,50	0,56 ± ± 0,61	0,56 ± ± 0,50	0,39 ± ± 0,49	0,31 ± ± 0,47	0,39 ± ± 0,49	0,00 ± ± 0,00
1-ша	12,53 ± ± 2,94 ***	6,22 ± ± 1,97 ***	9,06 ± ± 2,20 ***	7,42 ± ± 2,21 ***	5,92 ± ± 1,73 ***	7,36 ± ± 1,74 ***	1,83 ± ± 0,81	1,31 ± ± 0,62 *	0,00 ± ± 0,00
7-ма	4,89 ± ± 1,35 ***	2,22 ± ± 0,99 ***^	2,42 ± ± 1,00 ***^	3,86 ± ± 1,33 ***^^	3,17 ± ± 1,54 ***^^	3,31 ± ± 1,51 ***^^	4,83 ± ± 1,65 ***	3,83 ± ± 1,80 ***^^	0,00 ± ± 0,00
14-та	21,14 ± ± 4,02 ***^^^ooo	2,14 ± ± 1,36 ***	1,94 ± ± 1,09 ***	3,72 ± ± 1,54 ***	3,06 ± ± 1,67 ***	2,72 ± ± 1,26 ***	4,92 ± ± 2,05 ***o	2,61 ± ± 1,64 ***	0,00 ± ± 0,00 ooo
21-ша	0,72 ± ± 0,57 ^^	1,03 ± ± 0,65	0,92 ± ± 0,73	4,83 ± ± 1,95 ***	3,92 ± ± 1,50 ***	3,61 ± ± 1,46 ***	15,72 ± ± 2,21 ***^^	2,42 ± ± 1,00 ***	6,86 ± ± 1,44 ***^^
28-ма	0,47 ± ± 0,51	0,64 ± ± 0,64	0,53 ± ± 0,65	5,03 ± ± 1,58 ***	1,72 ± ± 0,74 ^^	1,81 ± ± 0,71 *^^	17,08 ± ± 2,76 ***	1,94 ± ± 0,86 ***	8,14 ± ± 1,66 ***

**Примітка.** Символи для позначення статистично значущих відмінностей (тест Данна) порівняно з:

- контролем: \* – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); \*\* – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); \*\*\* – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- попереднім терміном: ^ – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); ^^ – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ^^ ^ – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- тим самим терміном природного перебігу: o – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); oo – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ooo – 99,9 % ( $P < 0,001$ ).

Порівнюючи динаміку змін кількості нейтрофілів у центрі вогнища запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату з такою в центрі вогнища за природного перебігу запалення, визначено зменшення їх кількості на 7-му добу в 3,12 раза та достовірне збільшення на 14-ту добу в 6,18 раза ( $P < 0,001$ ) на тлі введення інгібітора тромбіну. Збільшення їх кількості на 14-ту добу і зменшення в наступні доби буде сприяти зменшенню хронізації запалення на тлі введення інгібітора тромбіну.

Динаміка змін кількості базофілів, еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів за запалення на тлі введення інгібітора тромбіну суттєво не відрізнялась від такої за природного перебігу.

Кількість макрофагів була підвищеною на 21-шу і 28-му доби порівняно з природним перебігом запалення, що сприяє репаративним процесам.

Кількість тканинних базофілів і фібробластів на тлі введення інгібітора тромбіну також була підвищеною на 21-шу і 28-му доби.

Кількість нейтрофілів на периферії вогнища запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату порівняно з контролем була підвищеною до 21-ої доби, а на 28-му добу дорівнювала контрольним показникам. Максимальне збільшення кількості нейтрофілів спостерігалось на 1-шу добу, перевищуючи контроль у 26,46 раза ( $P < 0,001$ ) (табл. 3.8).

Кількість базофілів та еозинофілів була підвищеною протягом усього експерименту на периферії вогнища запалення на тлі введення дабігатрану етексилату, а максимальні показники спостерігалися на 1-шу добу, перевищуючи контроль відповідно в 23,22 раза ( $P < 0,001$ ) і 23,55 раза ( $P < 0,001$ ).

Кількість лімфоцитів на периферії вогнища запалення також була підвищеною порівняно з контролем протягом усього дослідження, але значне підвищення спостерігалось з 7-ої до 28-ої доби відповідно в 31,80 раза ( $P < 0,001$ ); 31,44 раза ( $P < 0,001$ ); 27,82 раза ( $P < 0,001$ ) і 27,00 раза ( $P < 0,001$ ).

Кількість моноцитів на периферії також була підвищеною протягом усього експерименту, максимально перевищуючи контроль на 7-му і 14-ту доби відповідно в 20,54 раза ( $P < 0,001$ ) і 21,68 раза ( $P < 0,001$ ).

Динаміка змін клітинного складу периферії вогнища запалення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату (абсолютна кількість клітин на  $1,6 \times 10^{-9}$  м<sup>2</sup>),

[ $\bar{x} \pm SD$ , n = 6]

Доба	НЕЙТ	БАЗО	ЕОЗ	ЛІМ	МОН	ПЛЗМ	МАКР	МАСТ	ФІБР
контроль	0,39 ± ± 0,49	0,28 ± ± 0,45	0,42 ± ± 0,50	0,56 ± ± 0,61	0,56 ± ± 0,50	0,39 ± ± 0,49	0,31 ± ± 0,47	0,39 ± ± 0,49	0,00 ± ± 0,00
1-ша	10,22 ± ± 2,32 ***	6,50 ± ± 2,09 ***	9,89 ± ± 2,35 ***	7,33 ± ± 1,85	6,08 ± ± 1,79 **	7,47 ± ± 1,89 ***	1,72 ± ± 0,74	1,47 ± ± 0,81	0,00 ± ± 0,00
7-ма	4,08 ± ± 1,32 ***^^	3,22 ± ± 1,15 ***	4,42 ± ± 1,11 ***	17,81 ± ± 3,28 ***^^^	11,50 ± ± 2,12 ***^^^	9,92 ± ± 2,05 ***^	11,92 ± ± 2,25 ***^^	6,11 ± ± 1,94 ***^^^	3,11 ± ± 0,98 ***^^^
14-та	7,25 ± ± 2,31 ***	2,53 ± ± 1,08 ***	3,83 ± ± 1,46 ***	17,61 ± ± 3,56 ***	12,14 ± ± 2,06 ***	9,83 ± ± 1,98 ***°	12,83 ± ± 2,95 ***	6,44 ± ± 1,93 ***	3,72 ± ± 1,56 ***
21-ша	1,06 ± ± 0,58 ^^^	1,33 ± ± 0,68 *	1,11 ± ± 0,62 ^^^	15,58 ± ± 2,87 ***	8,81 ± ± 1,67 ***^	8,75 ± ± 1,71 ***	16,03 ± ± 2,32 ***	6,14 ± ± 1,31 ***	12,89 ± ± 2,05 ***^^^
28-ма	0,39 ± ± 0,49	0,53 ± ± 0,56	0,50 ± ± 0,51	15,14 ± ± 3,59 ***	7,75 ± ± 1,70 ***	6,86 ± ± 2,04 ***	17,50 ± ± 2,46 ***	5,83 ± ± 1,66 ***	13,86 ± ± 2,07 ***

**Примітка.** Символи для позначення статистично значущих відмінностей (тест Данна) порівняно з:

- контролем: \* – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); \*\* – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); \*\*\* – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- попереднім терміном: ^ – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); ^^ – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ^^ ^ – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- тим самим терміном природного перебігу: ° – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); °° – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); °°° – 99,9 % ( $P < 0,001$ ).

Кількість плазмоцитів також була підвищеною на 7-му і 14-ту доби, перевищуючи контроль у 25,44 рази ( $P < 0,001$ ) і 25,21 рази ( $P < 0,001$ ).

Кількість макрофагів на периферії вогнища запалення поступово збільшувалась до завершення експерименту і максимально була підвищеною на 28-му добу, перевищуючи контроль у 56,45 рази ( $P < 0,001$ ).

Кількість тканинних базофілів була підвищеною протягом усього експерименту порівняно з контролем. Пік спостерігався на 14-ту добу, перевищуючи контроль у 16,52 рази ( $P < 0,001$ ).

Фібробласти на периферії вогнища запалення на тлі введення інгібітора тромбіну з'явилися на 7-му добу і їх кількість постійно збільшувалася до завершення дослідження.

Порівнюючи динаміку змін кількості нейтрофілів на периферії вогнища запалення на тлі введення інгібітора тромбіну з динамікою змін за природного перебігу запалення, спостерігалось збільшення їх кількості на 1-шу й 7-му доби порівняно з природним перебігом відповідно в 1,03 і 2,33 рази.

Кількість базофілів, еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів, макрофагів, тканинних базофілів на периферії вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну схожа з клітинним складом на периферії вогнища за природного перебігу запалення.

На 14-ту добу на периферії вогнища запалення на тлі введення інгібітора тромбіну кількість фібробластів була в 2,58 рази меншою, а на 21-шу і 28-му доби спостерігалась тенденція до збільшення кількості фібробластів порівняно з природним перебігом запалення.

Таким чином, дослідження динаміки змін клітинного складу вогнища запалення у щурів за природного перебігу та на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату виявило характерні особливості запального процесу.

Було встановлено, що пік накопичення базофільних та еозинофільних лейкоцитів припадає на 1-шу добу з подальшим їх зниженням у наступні терміни спостереження та з певним переважанням кількості клітин у периферичних ділянках майже в усі терміни спостереження.

Кількість нейтрофільних лейкоцитів у запальних вогнищах в обох групах на 1-шу добу спостереження також є високою, проте піки їх кількості виявляються в центральних ділянках на 7-му добу в групі щурів з природним перебігом запалення та на 14-ту – у групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату. Морфологічним субстратом цього є осередки нагноєння, тобто гнійного чи гнійно-некротичного процесу. При цьому кількість нейтрофілів у групі щурів з природним перебігом запалення, хоча і була відносно високою, менша за таку в групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату, що, скоріше за все, можна пояснити розрідженням запального інфільтрату через виражену некротизацію. І, навпаки, більш високу кількість нейтрофілів у групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату – переважно гнійним і менш вираженим некротичним процесом.

Така картина клітинного складу з переважанням вищезазначених клітинних елементів свідчить про фазу ексудації запального процесу, яка в групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату триває і на 14-ту добу спостереження в центральних ділянках вогнищ запалення з попереднім затуханням гостроти запалення на 7-му добу і, відповідно, загостренням на 14-ту добу.

У цілому, з 7-ої доби в обох досліджуваних групах виявляються процеси проліферації та організації, що підтверджується змінами у клітинному складі, який характеризується високою кількістю клітин з поступовим переважанням лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазмоцитів, тканинних базофілів та клітин фібробластичного ряду із значним превалюванням їх кількості в периферичних ділянках запальних вогнищ. Так, на 7-му добу фібробласти спостерігаються лише в периферичних ділянках в обох експериментальних групах. На 14-ту добу вони фіксуються в центральних ділянках вогнищ запалення тільки у групі щурів з природним перебігом, і лише на 21-шу добу фібробласти виявляються в групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату.

Варто також зазначити, що на 14-ту добу в щурів з природним перебігом запалення кількість макрофагів збільшилася втричі в центральних ділянках

вогнищ, на відміну від групи щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату, де такий приріст відбувся лише на 21-шу добу.

Таким чином, якщо на 7-му та 14-ту доби між групами спостерігаються певні відмінності в кількості деяких вищеназваних клітин через тривалість ексудативних процесів у групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату, то з 21-ої доби кількість цих клітин стає приблизно однаковою, що свідчить про превалювання процесів проліферації та організації з активною участю фібробластів та макрофагів у репаративних процесах, переважно в периферичних ділянках і в більшій мірі в групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату.

### **3.2.3 Кістковомозкове кровотворення**

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату кількість мієлокаріоцитів суттєво не відрізнялась від контролю (табл. 3.9).

Проте спостерігалась тенденція збільшення кількості мієлокаріоцитів на 1-шу добу, перевищуючи контроль в 1,30 раза. З 14-ої до 28-ої доби спостерігалась тенденція зменшення їх кількості, що пов'язано, мабуть, зі зниження інтенсивності хронічного запалення.

Порівнюючи вторинно хронічне карагінанове запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату з таким за природного перебігу, загальна кількість мієлокаріоцитів знижувалась, що свідчить про те, що інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат сприяє зниженню інтенсивності хронічного запалення за рахунок зменшення гемопоезу.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора 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 порівняно з 7-ою добою в 5,42 раза ( $P < 0,01$ ), що пов'язано з більшою інтенсивністю гемопоезу.

**Загальна кількість каріоцитів та мієлограма щурів у динаміці вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату (абсолютна кількість клітин,  $\times 10^6$ /стегно), [ $\bar{x} \pm SD$ , n = 6]**

Доба	МГКЦ	МЛКЦ	БЛСТ	СЕГ	ПАЛ	ЕОЗ	ЛІМ	МОН	ЕРИТ
контроль	0,07 ± ± 0,06 ooo	212,67 ± ± 175,27	1,73 ± ± 1,91	40,86 ± ± 29,65	44,67 ± ± 28,33	29,49 ± ± 34,56	29,20 ± ± 24,44	6,99 ± ± 7,67	59,73 ± ± 53,12
1-ша	0,05 ± ± 0,04 o	277,33 ± ± 183,49	1,39 ± ± 0,92 o	38,11 ± ± 15,97 o	36,82 ± ± 30,59 o	35,93 ± ± 41,48	86,22 ± ± 51,82 *	9,01 ± ± 6,72	69,86 ± ± 49,17
7-ма	0,08 ± ± 0,05	220,17 ± ± 75,18	1,62 ± ± 0,85	49,90 ± ± 20,79	47,03 ± ± 10,71	18,44 ± ± 7,63	27,75 ± ± 15,03 ^	5,33 ± ± 2,58	70,09 ± ± 30,66
14-та	0,45 ± ± 0,23 **^^	162,33 ± ± 52,48	1,16 ± ± 0,76	41,43 ± ± 22,56	33,79 ± ± 10,95 o	15,09 ± ± 6,77	24,62 ± ± 8,14	3,16 ± ± 1,36	43,08 ± ± 11,28
21-ша	0,37 ± ± 0,76	113,50 ± ± 72,68	0,58 ± ± 0,34	28,37 ± ± 21,99	13,53 ± ± 8,02 *^^o	11,03 ± ± 7,16 o	15,38 ± ± 9,75	2,53 ± ± 2,12	42,09 ± ± 28,46
28-ма	0,62 ± ± 0,35 **	188,50 ± ± 63,57	1,03 ± ± 0,25 ^	51,73 ± ± 17,12	35,51 ± ± 14,59 ^^	15,98 ± ± 6,97	17,78 ± ± 9,68	4,52 ± ± 1,99	61,95 ± ± 16,59

**Примітка.** Символи для позначення статистично значущих відмінностей (t-тест) порівняно з:

- контролем: \* – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); \*\* – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); \*\*\* – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- попереднім терміном: ^ – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); ^^ – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ^^ ^ – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- тим самим терміном природного перебігу: o – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); oo – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ooo – 99,9 % ( $P < 0,001$ ).

При застосуванні дабігатрану етексилату спостерігається достовірне зменшення кількості мегакаріоцитів в контролі, а також на 1-шу добу відповідно в 10,20 рази ( $P < 0,001$ ) і 2,30 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 інгібітора тромбіну.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора 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 порівняно з 21-ою добою в 1,77 рази ( $P < 0,05$ ).

Порівнюючи запалення на тлі введення інгібітора тромбіну з природним перебігом, спостерігалось достовірне зменшення кількості бластних клітин на 1-шу добу в 3,23 рази ( $P < 0,05$ ), що свідчило про зменшення потреби в них у початкові терміни і зменшення потреби на 28-му добу.

Введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату достовірно зменшувало кількість паличкоядерних нейтрофілів на 21-шу добу порівняно з контролем в 3,30 рази ( $P < 0,05$ ). Також на 21-шу добу порівняно з 14-ою добою достовірно зменшувалась їх кількість у 2,50 рази ( $P < 0,01$ ), а на 28-му добу кількість паличкоядерних нейтрофілів достовірно збільшувалась порівняно з 21-ою добою в 2,62 рази ( $P < 0,01$ ). Зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів у більш пізні терміни свідчить про зниження інтенсивності хронічного запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату.

Порівнюючи хронічне карагінанове запалення на тлі введення 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 свідчить про зниження інтенсивності хронічного запалення в більш пізні терміни.

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

Інгібітора тромбіну дабігатрану етексилат сприяв достовірному зменшенню кількості сегментоядерних нейтрофілів на 1-шу добу в 2,35 раза ( $P < 0,05$ ) порівняно з природним перебігом запалення, що свідчить про їх вихід у периферичну кров, а потім у вогнище хронічного запалення в початкові терміни, що сприяє ранньому завершенню запальної реакції на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату.

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

Порівнюючи карагінанове запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату з таким за природного перебігу, спостерігалось достовірне зменшення кількості еозинофілів на 21-шу добу в 1,82 раза ( $P < 0,05$ ), що свідчить про зменшення інтенсивності гемопоезу у віддалені терміни експерименту, а разом із тим про зниження інтенсивності хронічного запалення.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату достовірно збільшувалась кількість лімфоцитів на 1-шу добу порівняно з контролем у 2,95 раза ( $P < 0,05$ ). На 7-му добу кількість лімфоцитів достовірно зменшувалась порівняно з 1-ою добою в 3,11 раза ( $P < 0,05$ ). З 14-ої доби до 28-ї доби спостерігалась тенденція зменшення їх кількості відповідно в 1,20 раза, 1,90 раза і 1,60 раза порівняно з контролем.

Порівнюючи запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату з природним перебігом запалення, спостерігалась тенденція зменшення кількості лімфоцитів протягом всього експерименту відповідно в 1,28 раза, 1,68 раза, 1,20 раза, 1,30 раза та 1,02 раза. Зменшення потреби в лімфоцитах на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату свідчить про зниження гемопоезу й інтенсивності запалення.

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

Порівнюючи вторинно хронічне карагінанове запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату з таким за природного перебігу, спостерігалась тенденція зменшення кількості моноцитів протягом усього експерименту, що свідчить про зниження інтенсивності хронічного запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора 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 разів, а також тенденція зменшення на 14-ту – 21-шу доби відповідно в 1,39 разів і 1,42 разів порівняно з контролем, що свідчить про зниження інтенсивності гемопоезу на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату.

Порівнюючи запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату з природним перебігом запалення, також спостерігалась тенденція зменшення кількості еритроїдних клітин протягом усього експерименту.

Таким чином, за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату порівняно з природним перебігом запалення в початкові терміни запалення у вогнище емігрує більша кількість лейкоцитів ніж у терміни з 14-ої до 28-ої доби. Встановлено також, що в ранні терміни відбувається більш інтенсивне вимивання клітин із 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 в початкові терміни запалення забезпечує більшу елімінацію флогогену, а разом з тим меншу хронізацію процесу.

Застосування інгібітора тромбіну 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.

### **3.2.4 Лейкоцитарна реакція периферичної крові**

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату спостерігалось достовірне підвищення ЗКЛ протягом усього експерименту з піком підвищення ЗКЛ на 14-ту добу, перевищуючи контроль у 2,30 раза ( $P < 0,01$ ). На 1-шу і 7-му доби спостерігалось достовірне підвищення ЗКЛ з перевищенням показників групи контролю в 1,80 раза ( $P < 0,01$ ) і в 1,40 раза ( $P < 0,05$ ) відповідно. На 21-шу і 28-му доби ЗКЛ достовірно перевищувала показники групи контролю в 1,70 раза ( $P < 0,05$ ) і в 1,90 раза ( $P < 0,01$ ) відповідно. Також протягом усього експерименту ми спостерігали хвилеподібні зміни їх кількості з максимумом на 14-ту добу та 28-му добу, з перевищенням ЗКЛ у попередні терміни відповідно в 1,60 раза ( $P < 0,05$ ) і в 1,20 раза ( $P < 0,05$ ), що свідчить про зменшення хронізації запалення.

За запалення на тлі застосування дабігатрану етексилату порівняно з природним перебігом запалення на 14-ту добу спостерігалась тенденція збільшення ЗКЛ у 1,20 раза, а на 21-шу і 28-му доби показники ЗКЛ не відрізнялись між собою (табл. 3.10). Посилене залучення лейкоцитів на 14-ту добу, вірогідно, приводить до більшої елімінації флогогену в цей період, а зменшення кількості лейкоцитів на 21-шу і 28-му доби в період хронізації запалення свідчить, можливо, про зменшення потреби в лейкоцитах у ці терміни, що пов'язано з впливом дабігатрану етексилату на перебіг хронічного запалення.

За запалення на тлі застосування дабігатрану етексилату спостерігалось достовірне підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів на 1-шу, 14-ту, 21-шу і 28-му доби, що перевищувало показники групи контролю відповідно в 2,30 раза ( $P < 0,01$ ), у 3,90 раза ( $P < 0,01$ ), в 1,50 раза ( $P < 0,05$ ), і в 3,30 раза ( $P < 0,01$ ).

**Лейкоцитарна реакція периферичної крові щурів у динаміці вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату (абсолютна кількість клітин,  $\times 10^9/\text{л}$ ), ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ ,  $n = 6$ )**

Доба	ЗКЛ	ЕОЗ	ПАЛ	СЕГ	ЛІМ	МОН
контроль	5,05 ± ± 0,70	0,05 ± ± 0,01 °	0,06 ± ± 0,02	1,47 ± ± 0,44	2,86 ± ± 0,61	0,61 ± ± 0,17
1-ша	9,07 ± ± 2,40 **	0,09 ± ± 0,02 **	0,11 ± ± 0,03 *	3,36 ± ± 1,23 **	5,13 ± ± 1,11 *	0,37 ± ± 0,07 **
7-ма	7,25 ± ± 1,46 *	0,07 ± ± 0,01 *	0,07 ± ± 0,01 ^	0,48 ± ± 0,11 **^^°	5,64 ± ± 1,30 *	0,99 ± ± 0,06 **^^^
14-та	11,55 ± ± 2,65 **^	0,12 ± ± 0,03 **^	0,17 ± ± 0,10	5,48 ± ± 1,20 **^^^°°	4,77 ± ± 2,06 *	1,02 ± ± 0,18 *
21-ша	8,45 ± ± 1,72 *	0,08 ± ± 0,02 *	0,10 ± ± 0,03 *	2,18 ± ± 0,35 *^^	5,31 ± ± 1,80 *	0,78 ± ± 0,11
28-ма	9,82 ± ± 1,56 **^	0,10 ± ± 0,02 **^	0,10 ± ± 0,02 **	4,82 ± ± 1,04 ***^^	4,21 ± ± 0,71 *	0,59 ± ± 0,09 ^^°°

**Примітка.** Символи для позначення статистично значущих відмінностей (*t*-тест) порівняно з:

- контролем: \* – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); \*\* – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); \*\*\* – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- попереднім терміном: ^ – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); ^^ – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ^^ ^ – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- тим самим терміном природного перебігу: ° – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); °° – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); °°° – 99,9 % ( $P < 0,001$ ).

Кількість сегментоядерних лейкоцитів змінювалась хвилеподібно, що відповідає змінам ЗКЛ. Про це свідчать достовірні зміни їх кількості з попередніми термінами, починаючи з 7-ої до 28-ої доби: зменшення на 7-му добу в 7,00 рази ( $P < 0,01$ ), збільшення на 14-ту добу в 11,50 рази ( $P < 0,01$ ), зменшення на 21-шу добу в 2,60 рази ( $P < 0,01$ ), а також збільшення на 28-му добу в 2,30 рази ( $P < 0,01$ ). Достовірне підвищення їх кількості на 28-му добу, очевидно, свідчить про менш виражену еміграцію у вогнище, менш виражений гемопоез у цей період у зв'язку зі зниженням інтенсивності хронічного запалення.

За запалення на тлі застосування дабігатрану етексилату, на відміну від природного перебігу запалення, зменшення кількості сегментоядерних лейкоцитів спостерігається на 7-му добу в 1,10 рази ( $P < 0,05$ ) і достовірне збільшення на 14-ту добу в 2,30 рази ( $P < 0,01$ ). На 28-му добу запалення на тлі введення дабігатрану етексилату спостерігається тенденція збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів в 1,30 рази порівняно з природним перебігом запалення, що свідчить про менш виражену еміграцію лейкоцитів у вогнище, у зв'язку зі зниженням інтенсивності хронічного запалення.

Вміст паличкоядерних нейтрофілів на тлі застосування дабігатрану етексилату на 1-шу добу достовірно перевищує показники групи контролю в 2,30 рази ( $P < 0,05$ ). Також достовірне перевищення показників групи контролю спостерігалось на 21-шу і 28-му доби, відповідно в 1,92 рази ( $P < 0,05$ ) та в 1,96 рази ( $P < 0,01$ ). Також спостерігалось достовірне зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів на 7-му добу, порівняно з попереднім терміном, в 1,60 рази ( $P < 0,05$ ).

Динаміка кількості паличкоядерних нейтрофілів у крові збігається з динамікою вмісту сегментоядерних нейтрофілів та ЗКЛ. Порівняно з природним перебігом запалення зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів на 28-му добу може бути пов'язане зі зниженням їх еміграції у вогнище і відповідно менш вираженим гемопоезом у зв'язку зі зменшенням інтенсивності хронічного запалення.

За запалення на тлі введення дабігатрану етексилату порівняно з контролем спостерігалось достовірне збільшення кількості еозинофілів протягом усього

експерименту (з 1-ої до 28-ої доби) відповідно в 1,80 рази ( $P < 0,01$ ), в 1,40 рази ( $P < 0,05$ ), у 2,30 рази ( $P < 0,01$ ), в 1,70 рази ( $P < 0,05$ ) та в 1,92 рази ( $P < 0,01$ ). Також спостерігали достовірне збільшення еозинофілів на 14-ту добу, порівняно з попереднім терміном, в 1,60 рази ( $P < 0,05$ ), і 28-му добу в 1,20 рази ( $P < 0,05$ ). Порівняно з природним перебігом запалення, спостерігалась тенденція до збільшення кількості еозинофілів на 14-ту добу в 1,20 рази, і до завершення експерименту ця тенденція зберігалась.

За запалення на тлі застосування дабігатрану етексилату вміст моноцитів у крові був достовірно нижчим на 1-шу добу, порівняно з контролем, в 1,60 рази ( $P < 0,01$ ), а також підвищеним на 7-му і 14-ту доби відповідно в 1,62 рази ( $P < 0,01$ ), і в 1,68 рази ( $P < 0,05$ ), і до завершення експерименту їх кількість суттєво не відрізнялась від контролю. Порівняно з попереднім терміном на 7-му добу їх кількість була підвищеною в 2,64 рази ( $P < 0,01$ ), а на 28-му добу була зниженою в 1,30 рази ( $P < 0,01$ ). Порівняно з природним перебігом запалення на 28-му добу спостерігалось достовірне зменшення кількості моноцитів у 1,62 рази ( $P < 0,01$ ), що, очевидно, свідчить про те, що застосування дабігатрану етексилату зменшує хронізацію запалення.

За запалення на тлі застосування дабігатрану етексилату кількість лімфоцитів у крові достовірно перевищувала контроль з 1-ої до 28-ої доби відповідно в 1,80 рази ( $P < 0,05$ ), у 2,00 рази ( $P < 0,05$ ), в 1,70 рази ( $P < 0,05$ ), в 1,90 рази ( $P < 0,05$ ), та в 1,50 рази ( $P < 0,05$ ). Порівняно з природним перебігом запалення протягом усього експерименту кількість лімфоцитів статистично не відрізнялась від природного перебігу запалення.

Таким чином, застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату, порівняно з природним перебігом вторинно хронічного карагінанового запалення, сприяє залученню лейкоцитів на 14-ту добу, що приводить до більшої елімінації флогогену в цей період, а зменшення кількості лейкоцитів на 21-шу і 28-му доби в період хронізації запалення свідчить про зменшення потреби в лейкоцитах у ці терміни. Тенденція збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів у 1,30 рази на 28-му добу запалення на тлі введення дабігатрану етексилату, порівняно з

природним перебігом запалення, свідчить про менш виражену еміграцію лейкоцитів у вогнище у зв'язку зі зниженням інтенсивності хронічного запалення. Зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові на 28-му добу може бути пов'язане зі зниженням їх еміграції у вогнище запалення. Достовірне зменшення кількості моноцитів у 1,62 раза ( $P < 0,01$ ) на 28-му добу свідчить про те, що застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату знижує адгезію лейкоцитів і зменшує хронізацію запалення.

### **3.2.5 Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення в периферичній крові**

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату спостерігається достовірне зменшення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (табл. 3.11) на 7-му добу в 5,50 раза ( $P < 0,001$ ), а також достовірне збільшення на 14-ту добу в 2,20 раза ( $P < 0,05$ ) і на 28-му добу в 2,20 раза ( $P < 0,001$ ) порівняно з контролем.

На 7-му добу порівняно з 1-ою добою відмічається достовірне зменшення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення в 6,90 раза ( $P < 0,001$ ). На 14-ту добу спостерігається його достовірне підвищення порівняно з 7-ою добою в 12,00 разів ( $P < 0,01$ ), на 21-шу добу достовірне зменшення порівняно з 14-ою добою в 2,80 раза ( $P < 0,05$ ), а на 28-му добу спостерігається достовірне збільшення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення порівняно з 21-ою добою в 2,80 раза ( $P < 0,001$ ). Такі дані свідчать про фазні зміни нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення, що, мабуть, пов'язане зі зменшенням інтенсивності хронічного запалення на тлі введення інгібітора тромбіну.

Порівнюючи нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату та за природного перебігу хронічного запалення, спостерігається достовірне його підвищення на 14-ту добу в 3,10 раза ( $P < 0,05$ ), і до завершення експерименту це співвідношення достовірно не відрізнялось від такого за природного хронічного запалення, хоча й мало певні фазні зміни.

**Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення в периферичній крові щурів  
у динаміці вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну  
дабігатрану етексилату, [ $\bar{x} \pm SD$ , n = 6]**

Доба	НЛС	ЛМС
контроль	0,54 ± ± 0,20	4,67 ± ± 2,60 ○
1-ша	0,68 ± ± 0,12	13,69 ± ± 1,34 ***
7-ма	0,10 ± ± 0,01 ***^^^	5,69 ± ± 1,19 ^^^
14-та	1,18 ± ± 0,81 *^^°	4,65 ± ± 2,41 ○
21-ша	0,43 ± ± 0,22 ^	6,80 ± ± 2,69
28-ма	1,17 ± ± 0,22 ***^^^	7,08 ± ± 0,68 ○○

**Примітка.** Символи для позначення статистично значущих відмінностей (t-тест) порівняно з:

- контролем: \* – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); \*\* – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); \*\*\* – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- попереднім терміном: ^ – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); ^^ – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ^^ ^ – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- тим самим терміном природного перебігу: ° – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); °° – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); °°° – 99,9 % ( $P < 0,001$ ).

Спостерігалися фазні зміни нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення в бік зменшення на 21-шу добу і незначного збільшення на 28-му добу, що свідчить про позитивну динаміку перебігу хронічного запалення на тлі введення інгібітора тромбіну.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення (табл. 3.11) у периферичній крові достовірно підвищувалось на 1-шу добу порівняно з контролем в 2,98 рази ( $P < 0,001$ ) і до завершення експерименту статистично не відрізнялось від контролю. На 7-му добу спостерігалось достовірне зменшення порівняно з 1-ою добою в 2,40 рази ( $P < 0,001$ ).

Порівнюючи лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату та за природного перебігу запалення, спостерігалось достовірне зменшення його на 14-ту добу в 1,70 рази ( $P < 0,05$ ) і достовірне збільшення на 28-му добу в 1,30 рази ( $P < 0,01$ ), що свідчить про зменшення хронізації запалення на тлі введення інгібітора тромбіну.

Таким чином, порівнюючи нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату з таким за природного перебігу, спостерігалось достовірне його підвищення на 14-ту добу в 3,10 рази ( $P < 0,05$ ), а лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення – достовірно збільшувалося на 28-му добу в 1,30 рази ( $P < 0,01$ ), що свідчить про позитивну динаміку перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату.

### **3.2.6 Концентрації ФНП- $\alpha$ та ІЛ-10 у сироватці периферичної крові**

При вторинно хронічному карагінановому запаленні на тлі застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату динаміка рівнів ФНП- $\alpha$  (табл. 3.12) нагадувала таку за природного перебігу запалення, з піковими рівнями на 14-ту добу.

На 1-шу добу рівень ФНП- $\alpha$  при застосуванні дабігатрану етексилату був у 0,88 раза нижчим ( $P < 0,01$ ), ніж у контрольній групі, яка не отримувала дабігатрану етексилат. На 7-му добу рівень ФНП- $\alpha$  був у 2,51 раза вищим ( $P < 0,001$ ), ніж у контрольній групі, і в 2,85 раза вищим ( $P < 0,001$ ), ніж на 1-шу добу. Найвищі рівні ФНП- $\alpha$  спостерігалися на 14-ту добу, досягаючи 6,23-кратного збільшення ( $P < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою дабігатрану та 2,48-кратного збільшення ( $P < 0,001$ ) порівняно з рівнями на 7-му добу. На 21-шу добу рівень ФНП- $\alpha$  був у 1,76 раза вищим ( $P < 0,01$ ), ніж у контрольній групі, але в 0,28 раза нижчим ( $P < 0,001$ ), ніж на 14-ту добу. На 28-му добу рівень ФНП- $\alpha$  був у 0,86 раза нижчим ( $P < 0,001$ ), ніж у контрольній групі дабігатрану, і в 0,49 раза нижчим ( $P < 0,001$ ), ніж на 21-шу добу.

Порівняно з природним перебігом запалення, застосування дабігатрану етексилату призводило до достовірно нижчих рівнів ФНП- $\alpha$  протягом усіх днів експерименту зі зниженням у 0,79 раза ( $P < 0,001$ ) на 1-шу добу, 0,85 раза ( $P < 0,01$ ) на 7-му добу, 0,82 раза ( $P < 0,01$ ) на 14-ту добу, 0,40 раза ( $P < 0,001$ ) на 21-шу добу та 0,60 раза ( $P < 0,001$ ) на 28-му добу.

Щодо рівнів ІЛ-10 (табл. 3.12) під час запалення при застосуванні дабігатрану етексилату, його рівні коливалися протягом усього експерименту, демонструючи початковий пік на 7-му добу і другий, вищий пік на 21-шу добу.

На 1-шу добу рівень ІЛ-10 при застосуванні дабігатрану етексилату був у 3,30 раза вищим ( $P < 0,001$ ), ніж у контрольній групі, яка отримувала дабігатрану етексилат. З 7-ої по 21-шу добу рівень ІЛ-10 коливався. Перший пік рівня ІЛ-10 спостерігався на 7-му добу, досягнувши 6,00-кратного збільшення ( $P < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою та 1,82-кратного збільшення ( $P < 0,001$ ) порівняно з 1-ою добою. На 14-ту добу рівень ІЛ-10 був близьким до того, що спостерігався на 1-шу добу: він збільшився в 3,50 раза ( $P < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою дабігатрану етексилату, але зменшився в 0,59 раза ( $P < 0,001$ ) порівняно з рівнем на 7-му добу.

Сироваткові концентрації ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10 у периферичній крові щурів у динаміці вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату (пг/мл), [ $\bar{x} \pm SD$ , n = 6]

Доба	ФНП- $\alpha$	ІЛ-10
контроль	62,05 $\pm$ $\pm$ 0,95 $\infty$	3,39 $\pm$ $\pm$ 0,57 $\infty$
1-ша	54,62 $\pm$ $\pm$ 2,44 ** $\infty$	11,18 $\pm$ $\pm$ 1,03 *** $\infty$
7-ма	155,57 $\pm$ $\pm$ 5,64 *** $\wedge\wedge\infty$	20,33 $\pm$ $\pm$ 1,20 *** $\wedge\wedge\infty$
14-та	386,36 $\pm$ $\pm$ 27,01 *** $\wedge\wedge\infty$	11,87 $\pm$ $\pm$ 1,08 *** $\wedge\wedge\infty$
21-ша	109,10 $\pm$ $\pm$ 11,39 ** $\wedge\wedge\infty$	23,88 $\pm$ $\pm$ 2,45 *** $\wedge\wedge\infty$
28-ма	53,14 $\pm$ $\pm$ 1,46 *** $\wedge\wedge\infty$	5,81 $\pm$ $\pm$ 0,44 *** $\wedge\wedge\infty$

**Примітка.** Символи для позначення статистично значущих відмінностей (тест Геймса-Хауелла) порівняно з:

- контролем: \* – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); \*\* – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); \*\*\* – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- попереднім терміном: ^ – 95,0 % ( $P < 0,05$ ); ^^ – 99,0 % ( $P < 0,01$ ); ^^ ^ – 99,9 % ( $P < 0,001$ );
- тим самим терміном природного перебігу:  $\circ$  – 95,0 % ( $P < 0,05$ );  $\infty$  – 99,0 % ( $P < 0,01$ );  $\infty\infty$  – 99,9 % ( $P < 0,001$ ).

На 21-шу добу спостерігався другий і найвищий пік рівня ІЛ-10, який досяг 7,04-кратного збільшення ( $P < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою і 2,01-кратного збільшення ( $P < 0,001$ ) порівняно з 14-ою добою. На 28-му добу рівень ІЛ-10 був у 1,71 раза вищим ( $P < 0,001$ ), ніж у контрольній групі, але у 0,24 раза нижчим ( $P < 0,001$ ), ніж на 21-шу добу.

Порівняно з природним перебігом запалення, застосування дабігатрану етексилату призводило до суттєвих відмінностей у рівнях ІЛ-10: збільшення у 2,79 раза ( $P < 0,001$ ) на 1-шу добу, у 2,64 раза ( $P < 0,001$ ) на 7-му добу, у 1,28 раза ( $P < 0,05$ ) на 14-ту добу та збільшення у 2,35 раза ( $P < 0,001$ ) на 21-шу добу з подальшим зменшенням у 0,81 раза ( $P < 0,05$ ) на 28-му добу.

Таким чином, дослідження вторинного хронічного карагінан-індукованого запалення у щурів, яким вводили інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат, виявило виразні патерни зміни рівнів цитокінів. Динаміка рівнів ФНП- $\alpha$  в сироватці крові при введенні дабігатрану етексилату нагадувала таку при природному перебігу запалення, з підвищенням до 14-ої доби та з подальшим зниженням. Однак застосування дабігатрану етексилату значно знижувало рівень ФНП- $\alpha$ , особливо на 14-ту та 21-шу добу.

І навпаки, рівні ІЛ-10 демонстрували іншу картину, демонструючи двофазну відповідь під час застосування дабігатрану етексилату з помітним піком на 7-му добу і максимумом на 21-шу добу. Підвищені рівні ІЛ-10 у сироватці крові щурів, яким вводили дабігатрану етексилат, свідчать про посилення протизапальної відповіді, що потенційно може сприяти зниженню рівня ФНП- $\alpha$ .

Виявлені зміни рівнів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10 у сироватці крові при введенні дабігатрану етексилату вказують на складну взаємодію між прозапальними та протизапальними процесами. Крім того, наші результати демонструють, що інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат ефективно модулює запальну відповідь, зменшуючи інтенсивність запалення, і може мати терапевтичне застосування, що виходить за межі його встановлених антикоагулянтних властивостей.

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 4.1 Обговорення результатів дослідження у контексті літературних даних

Запалення – це основний типовий патологічний процес, центральна та актуальна проблема у медицині. Запальний процес виник у процесі еволюції як захисно-приспосувальна та гомеостатична реакція тканин організму в формі патології у відповідь на пошкодження. Воно полягає в основі більшості різних за своєю етіологією захворювань людини та проявляється у вигляді складного комплексу змін системи крові, мікроциркуляторного русла та сполучної тканини, спрямованих на ізоляцію та усунення пошкоджуючого агенту і заміщення або відновлення пошкоджених тканин [147].

Усі відомі медіатори за походженням можна розділити на два типи: гуморальні, що походять з тканинної рідини і плазми, і клітинні, джерелом яких є клітини тканини й крові. Фактори системи згортання крові та фібринолізу відносяться якраз до гуморальних медіаторів, що знаходяться в плазмі. Вони відіграють ключову роль у патогенезі запалення. Одним із гуморальних медіаторів є тромбін, що міститься в плазмі і відіграє ключову роль у патогенезі запалення [7].

Згортання крові – це каскад ферментативних реакцій, що ініціюються, коли кров вступає в контакт з тканиною під ендотелієм, що вистилає судини. Мережа згортання крові функціонує рука об руку з тромбоцитарним гемостазом, взаємно стимулюючи один одного [148–152]. Основними фізіологічними агоністами гемостазу є колаген для тромбоцитів [153] і тканинний фактор – глікопротеїн, який активує коагуляцію [154]. Каскад згортання крові виробляє серинову протеазу тромбін. Він активує фібриноген до фібрину, який полімеризується та утворює плазматичний згусток [155].

Одним з основних регуляторів фібринолізу є білок тромбін, який не бере безпосередньої участі в реакціях розчинення тромбу. З одного боку, тромбін стимулює вивільнення тканинного активатора плазміногену з ендотелію залежно від дози [156], тим самим посилюючи сигнал, що активує лізис. З іншого боку, високі концентрації тромбіну призводять до більш щільного згустку, стійкого до лізису [157]. Тромбін також активує фактор XIII, який зшиває фібриновий згусток, що ускладнює його розчинення. Крім того, тромбін у комплексі з тромбомодуліном стимулює активований тромбіном інгібітор фібринолізу. Цей фермент – карбоксипептидаза – розщеплює С-кінцеві лізини молекул фібрину, які використовуються плазміном (плазміногеном) і тканинним активатором плазміногену для зв'язування з його поверхнею, тим самим також знижуючи ефективність фібринолізу [158]. Тромбін також суттєво сприяє утворенню прокоагулянтів тромбоцитів, що впливає як на коагуляцію, так і на фібриноліз [159].

Фібриноліз, тобто розчинення тромбу, відбувається під впливом протеолітичних ферментів плазми та клітин. Протеолітичний фібрин плазми – плазмін – утворюється із неактивного проферменту (плазміногену) під впливом тканинного активатора плазміногену і активатор плазміногену типу урокінази. Тромбін також має властивість викликати конверсію плазміногену до плазміну [160–162].

Тромбін є важливою складовою вродженого імунітету, здатного посилювати та змінювати відповіді на вторгнення патогенів або пошкодження тканин. З новими антитромбіновими терапевтичними засобами та агентами, спрямованими на протеази, нове розуміння важливості тромбіну може дозволити розробити інноваційні протизапальні стратегії [7].

Тромбоз є найстрашнішим ускладненням серцево-судинних захворювань і основною причиною смерті в усьому світі, що робить його серйозною проблемою для охорони здоров'я. Тромбоцити та коагуляційний каскад ефективно впливають на антитромботичні підходи, які несуть невід'ємний ризик кровотечі. Крім того, антитромботики не можуть повністю запобігти тромботичним подіям, що означає

терапевтичну прогалину через третій, ще недостатньо вивчений механізм, а саме запалення [61].

Запалення не тільки викликає тромбоз, але й тромбоз, у свою чергу, може безпосередньо викликати запалення. Тромбін розщеплює фібриноген (коагуляція) і активує цитокін ІЛ-1 $\alpha$  (запалення), забезпечуючи прямий зв'язок між коагуляцією і запаленням [163].

Запалення ініціює згортання крові, знижує активність природних антикоагулянтних механізмів і порушує фібринолітичну систему. Запальні цитокіни є основними медіаторами, що беруть участь в активації коагуляції. Природні антикоагулянти гальмують підвищення рівня цитокінів. Крім того, компоненти природних антикоагулянтних каскадів, такі як тромбомодулін, мінімізують дисфункцію ендотеліальних клітин, що робить клітини менш чутливими до медіаторів запалення, полегшують нейтралізацію деяких медіаторів запалення та зменшують втрату функції ендотеліального бар'єру. Отже, зниження регуляції антикоагулянтних шляхів не тільки сприяє тромбозу, але й посилює запальний процес [16].

Під час запалення виробляються прозапальні цитокіни та активні форми кисню. Цитокіни діють на різні рецептори, присутні на плазматичній мембрані клітин-мішеней. Зазвичай гостре запалення усуває шкідливі подразники і допомагає відновити нормальний здоровий стан організму. На противагу цьому, неконтрольоване хронічне запалення може стати основою для розвитку різних серйозних захворювань [5].

Хронічне запалення є невід'ємною частиною розвитку різних захворювань, таких як діабет, хвороби серця, рак, розлади травлення, аутоімунні захворювання або нейродегенеративні розлади [4, 164].

#### **4.2 Клітинно-тканинна динаміка вогнища запалення**

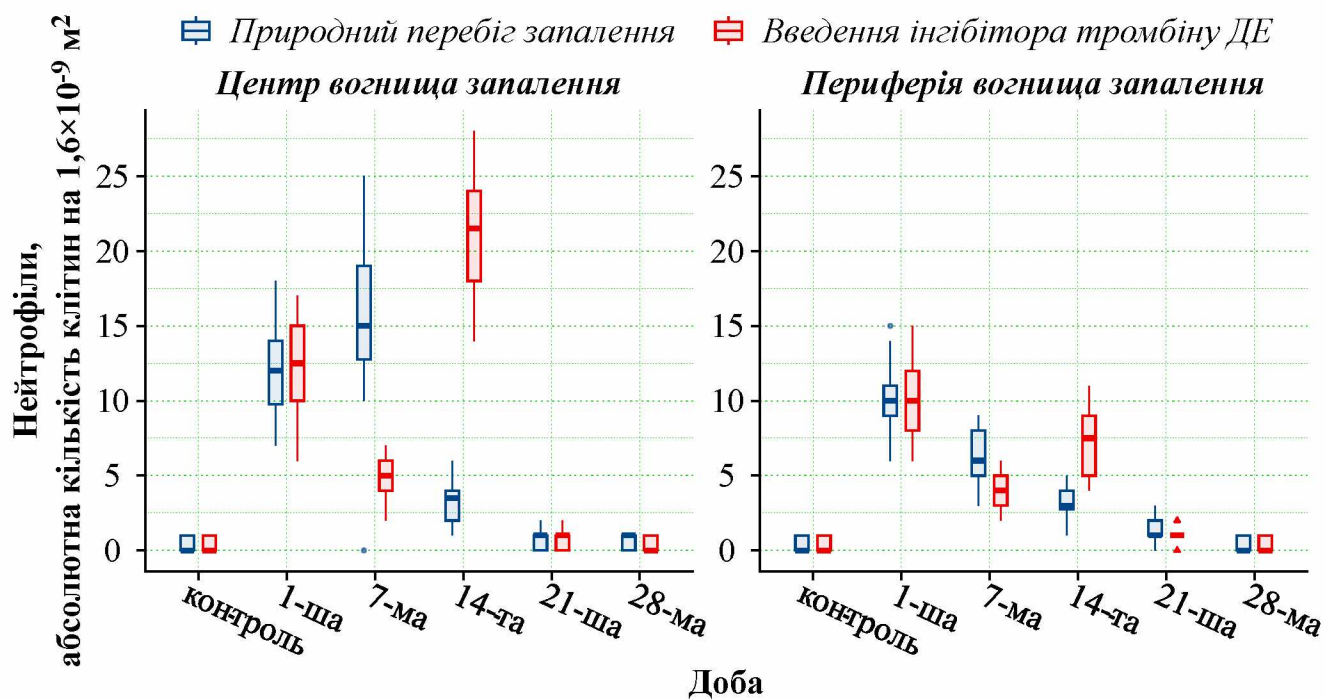
Вивчення морфологічного дослідження зразків м'язової тканини показало, що як за природного перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення, так і

за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату розвивається запальний процес з переважанням проліферативних процесів, що є характерним для хронічного перебігу запалення.

Морфологічні зміни в обох досліджуваних групах є однотипними, але з певною різницею в інтенсивності процесу і термінах розвитку. Гнійно-некротичний процес за природного перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення виявляється на 7-му добу і його інтенсивність може бути визначена як помірна, тоді як за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату значно виражений гнійно-некротичний процес виявляється на 14-ту добу. Але вже на 21-шу добу «затухання» і загоєння запального процесу у вигляді проліферації і організації, ці процеси відбуваються з більшою інтенсивністю в групі щурів із вторинно хронічним карагінановим запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату, що проявляється збільшенням кількості макрофагів, клітин фібробластичного ряду та більшою вираженістю інтерстиційного компонента порівняно з природним перебігом запалення.

### **4.3 Клітинний склад вогнища запалення**

У запальному інфільтраті м'язової тканини стегна в групах щурів, як за природного перебігу запалення, так і за запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату, кількість нейтрофільних лейкоцитів (рис. 4.1) на 1-шу добу спостереження суттєво збільшується як у центрі, так і на периферії вогнища запалення порівняно з групами контролю. У групі щурів з природним перебігом запалення максимальна кількість нейтрофільних лейкоцитів відзначається на 7-му добу в центральних ділянках запальних вогнищ, значно перевищуючи контроль ( $P < 0,001$ ). У периферичних ділянках їх кількість була дещо нижчою за попередній термін, проте в подальші терміни спостерігається прогресуюче зменшення кількості нейтрофілів до завершення експерименту як у центрі, так і на периферії.



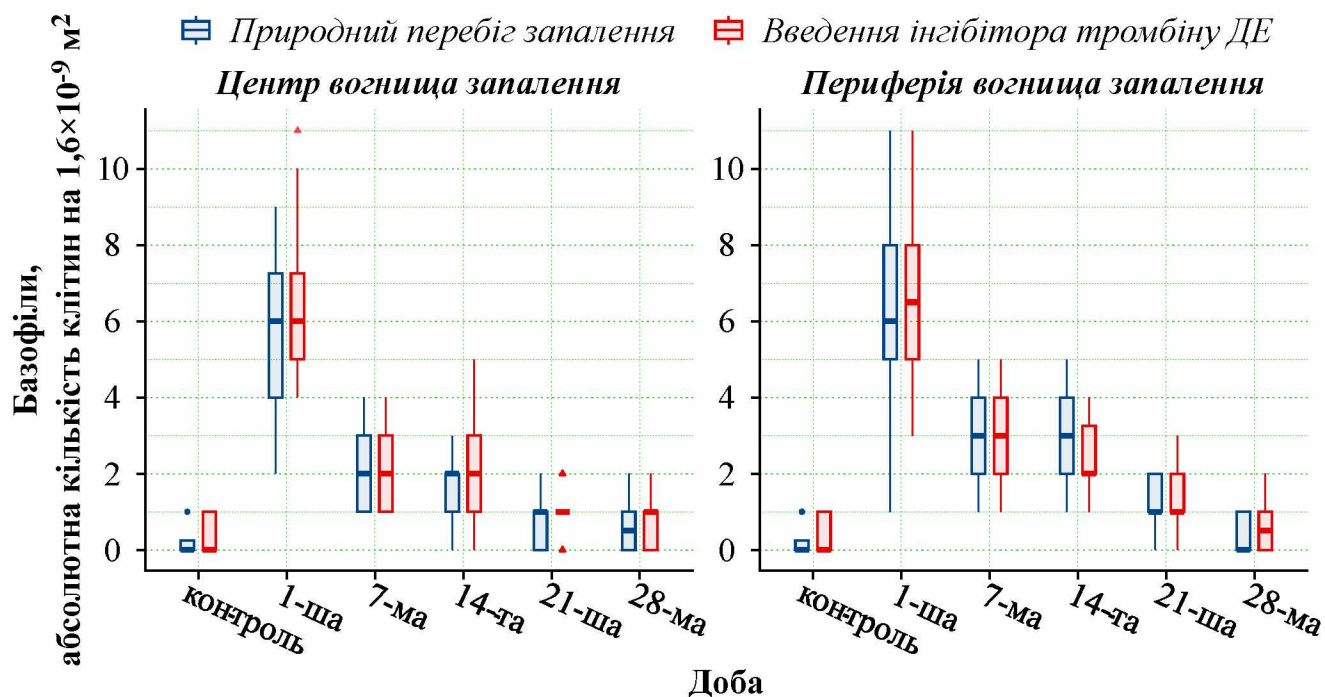
*Рис. 4.1 — Динаміка кількості нейтрофілів у центрі та на периферії вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення.*

У групі щурів із запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату навпаки – на 7-му добу фіксується доволі різке зниження кількості нейтрофілів як у центральних, так і в периферичних ділянках вогнищ запалення, але на 14-ту добу спостерігається значне підвищення кількості нейтрофільних лейкоцитів у центральних ділянках ( $P < 0,001$ ) порівняно з контролем і незначне підвищення в периферичних ділянках з подальшим, ідентичним до групи щурів з природним перебігом запалення, зниженням як у центрі, так і на периферії на 21-шу і 28-му доби.

При цьому, в обох групах у більш ранні терміни кількість нейтрофілів у центрі вогнища перевищує їх кількість на периферії, особливо на 7-му добу в групі щурів з природним перебігом запалення і на 14-ту добу в групі щурів із запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату. На 21-шу і 28-му доби кількість нейтрофілів є приблизно однаково низькою в обох групах, а також у центральних і периферичних ділянках вогнища запалення в межах однієї групи.

Динаміка змін кількості базофільних лейкоцитів (рис. 4.2) у вогнищах запалення обох досліджуваних груп також характеризується вираженим

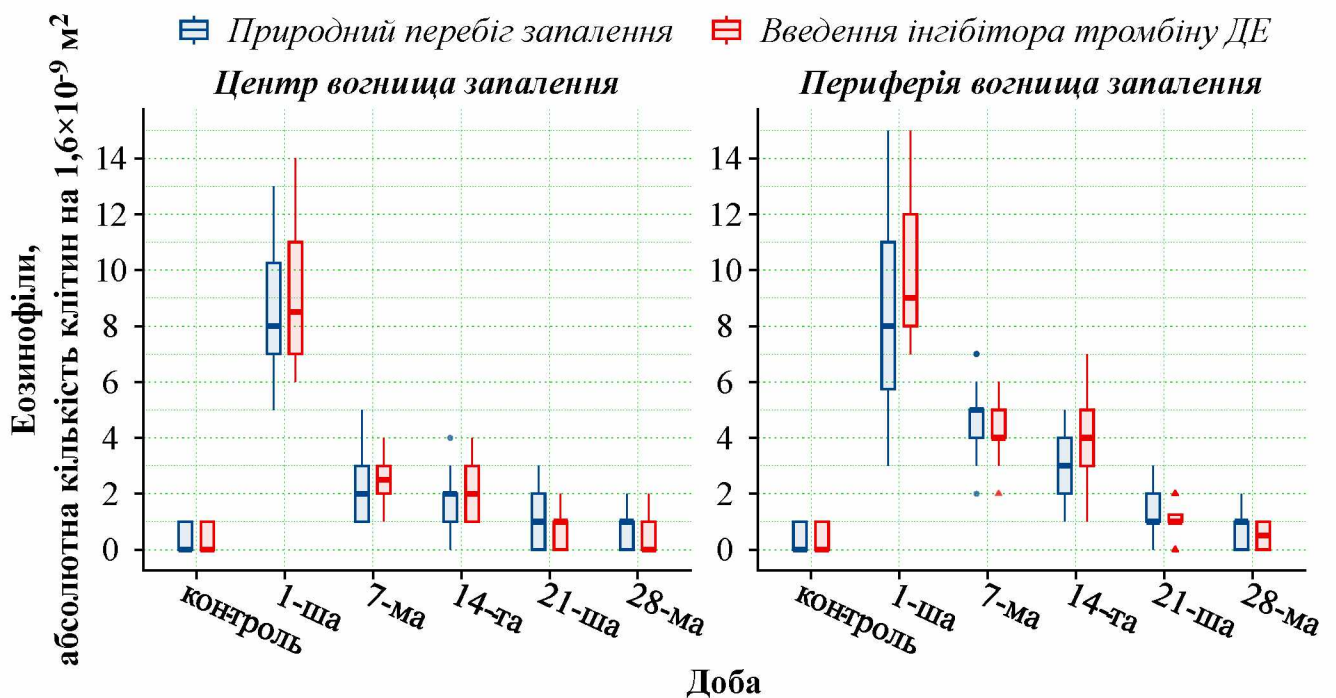
зростанням їх кількості на 1-шу добу спостереження з незначним переважанням кількості клітин на периферії запального інфільтрату порівняно з контролем у групі щурів з природним перебігом запалення ( $P < 0,001$ ) та в групі щурів із запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату ( $P < 0,001$ ). На 7-му добу в обох групах спостерігається значне зниження кількості клітин як у центрі, так і на периферії вогнищ запалення, при цьому більш виражене зниження відмічається в центральних ділянках. На 14-ту добу картина мало відрізняється від попереднього терміну з незначним зниженням кількості клітин у центрах вогнищ у групі щурів з природним перебігом запалення і периферичних ділянках у групі щурів із запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату. У наступні терміни спостереження в обох групах спостерігається відносно симетричне поступове зниження кількості базофілів.



*Рис. 4.2 — Динаміка кількості базофілів у центрі та на периферії вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення.*

Динаміка змін кількості еозинофільних лейкоцитів (рис. 4.3) подібна до динаміки змін кількості базофілів з піком підвищення їх кількості в обох досліджуваних групах на 1-шу добу і поступовим зниженням починаючи з 7-ої

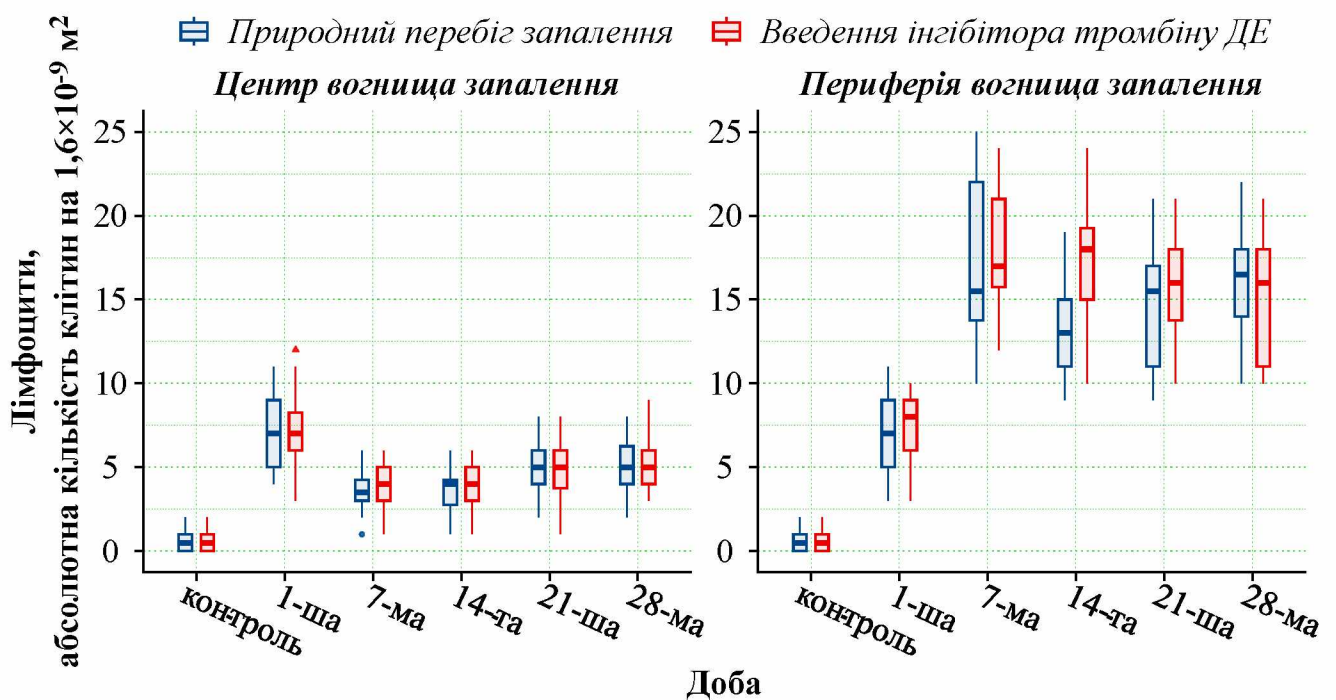
добу, з переважним розташуванням на периферії вогнища запалення. Однак на 1-шу добу в групі щурів з природним перебігом запалення спостерігається незначне превалювання кількості клітин у центральних ділянках над їх кількістю на периферії вогнища запалення. Порівняно з контролем, кількість еозинофілів у центральних ділянках вогнища запалення була достовірно вищою – як у групі щурів з природним перебігом запалення ( $P < 0,001$ ), так і в групі щурів із запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату ( $P < 0,001$ ).



*Рис. 4.3 — Динаміка кількості еозинофілів у центрі та на периферії вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення.*

На відміну від динаміки змін кількості вище описаних клітинних елементів, кількість лімфоцитів (рис. 4.4) в обох групах на 1-шу добу, як у центрі, так і на периферії запальних інфільтратів, є рівномірно помірно підвищеною. На 7-му добу в центрах вогнищ спостерігається зниження кількості клітин з незначними коливаннями в бік підвищення в наступні терміни спостереження. І, навпаки, у периферичних ділянках на 7-му добу відмічається значне зростання кількості лімфоцитів і, відповідно, значне переважання їх кількості в центральних ділянках, з подальшим, на 14-ту добу спостереження, достатньо вираженим зниженням у

групі щурів з природним перебігом запалення і незначним зниженням у групі щурів із запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату. У наступні терміни кількість лімфоцитів у периферичних ділянках у групі щурів з природним перебігом запалення поступово зростає, а в групі щурів із запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату – знижується. Також звертає на себе увагу виражене переважання кількості лімфоцитів у периферичних ділянках над їх кількістю в центральних ділянках запальних вогнищ в обох досліджуваних групах.



*Рис. 4.4 — Динаміка кількості лімфоцитів у центрі та на периферії вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення.*

Динаміка змін кількості плазмоцитів (рис. 4.5) та моноцитів (рис. 4.6) схожа з динамікою змін кількості лімфоцитів з невеликими відмінностями у вигляді незначних коливань рівня клітин у бік збільшення чи зменшення, але з аналогічною в цілому тенденцією до зниження кількості в більш пізні терміни спостереження.

У динаміці змін кількості макрофагів (рис. 4.7) на 1-шу добу виявляється нерізке рівнозначне зростання клітин як у центрі, так і на периферії запальних

інфільтратів в обох групах. У наступні терміни в обох групах спостерігається збільшення кількості макрофагів, проте нерівномірно.

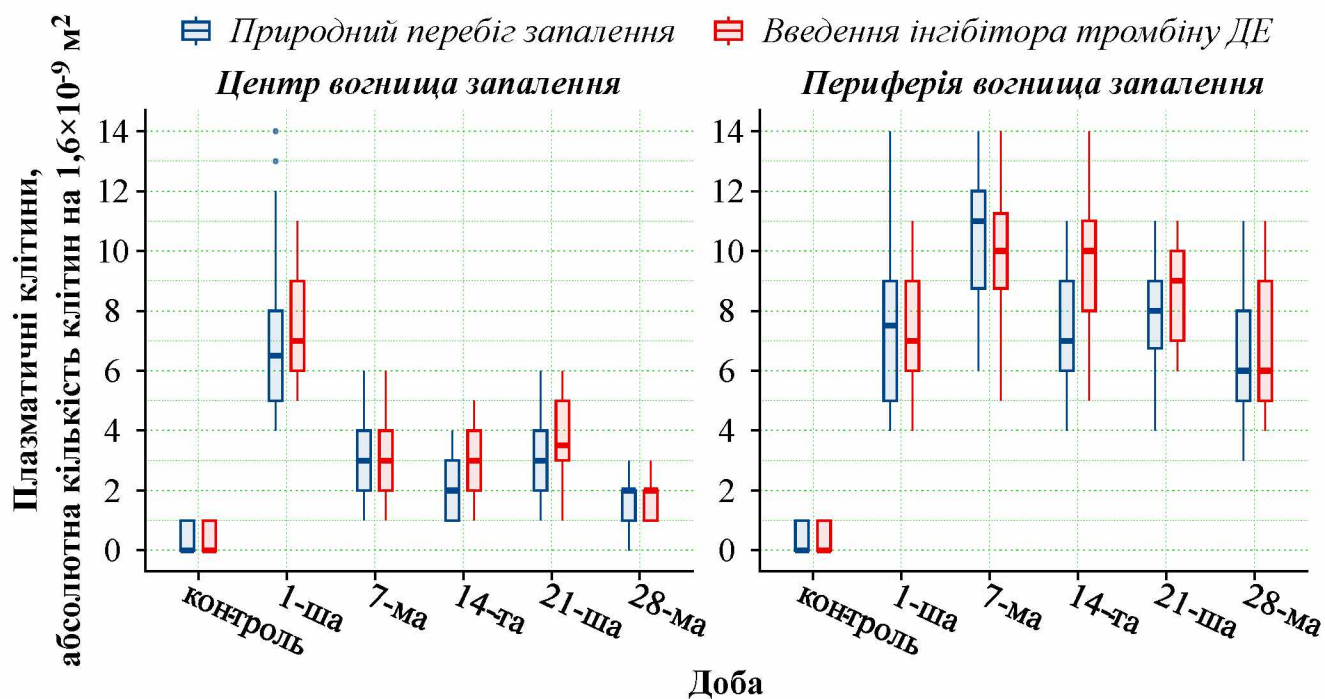


Рис. 4.5 — Динаміка кількості плазмоцитів у центрі та на периферії вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення.

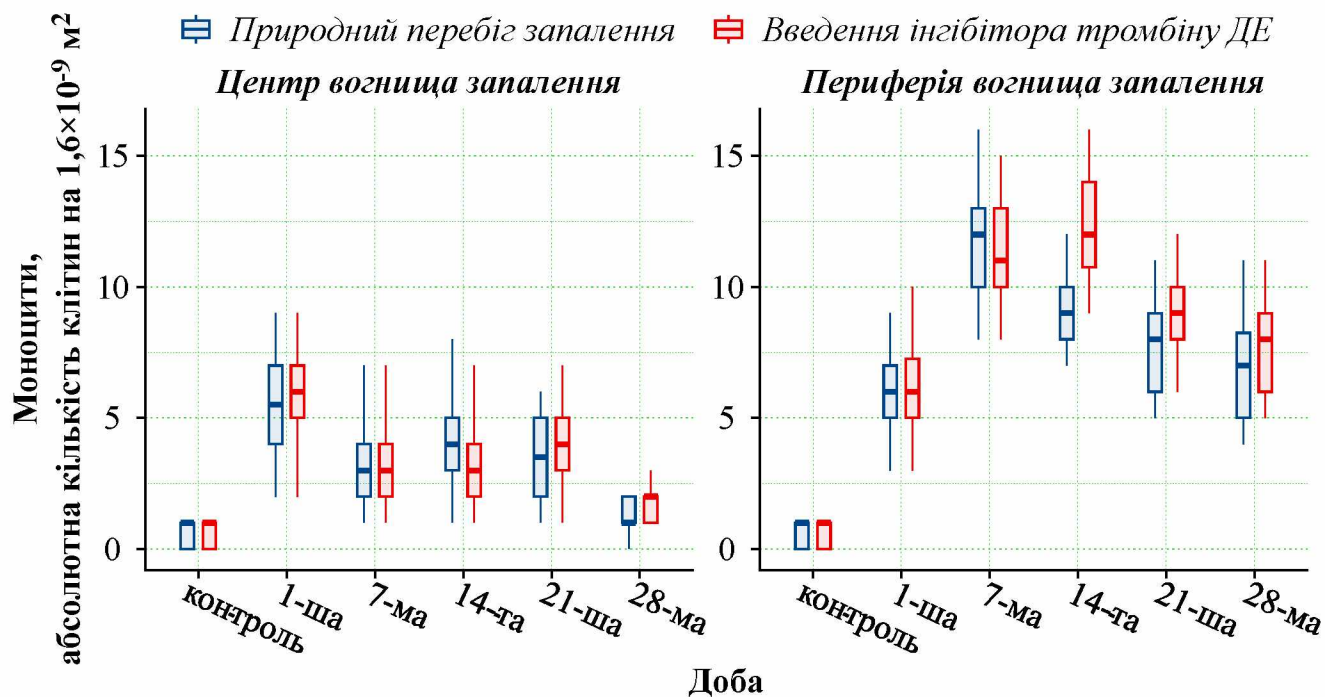
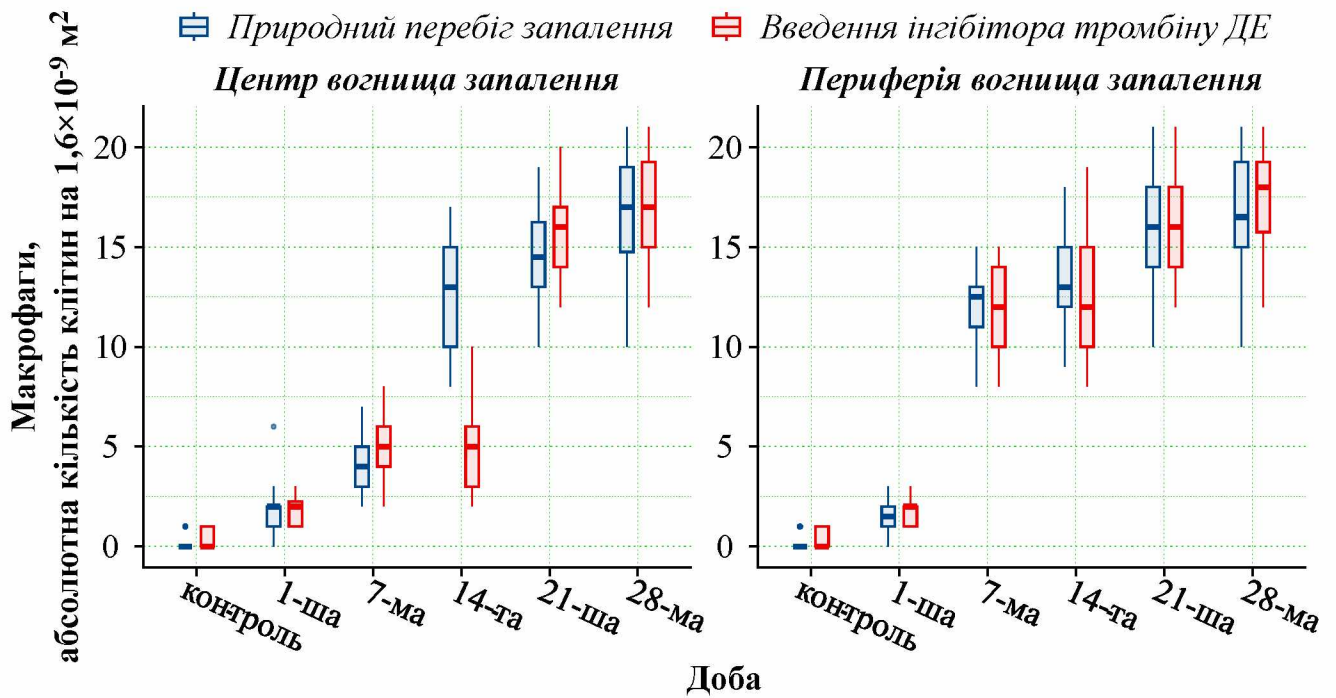


Рис. 4.6 — Динаміка кількості моноцитів у центрі та на периферії вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення.



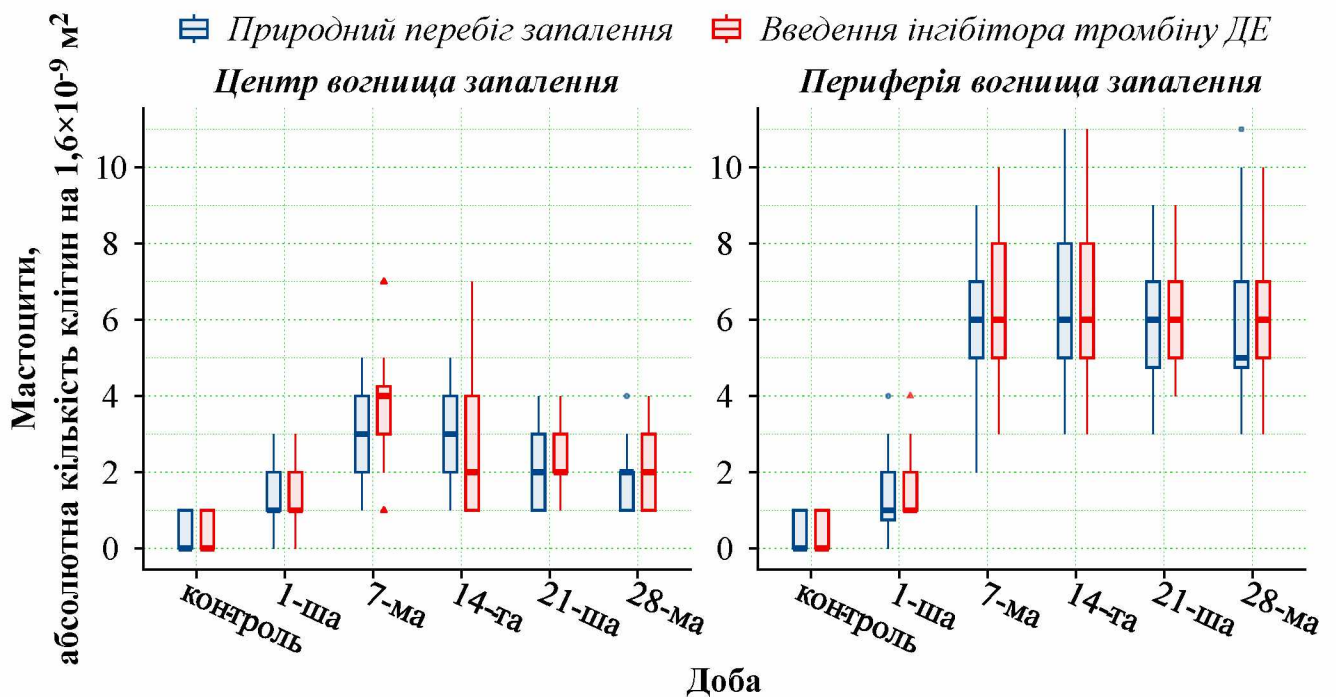
*Рис. 4.7 — Динаміка кількості макрофагів у центрі та на периферії вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення.*

Так, на 7-му добу, порівняно з попереднім терміном спостереження, в обох групах відмічається значне зростання кількості макрофагальних клітин у периферичних ділянках вогнищ запалення. Але на 14-ту добу в групі щурів з природним перебігом запалення кількість макрофагів значно підвищується в центральних ділянках порівняно з попереднім терміном ( $P < 0,05$ ), при цьому в групі щурів із запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату в такій ділянці збільшення кількості клітин майже непомітне. Подібне до різкого збільшення кількості макрофагів на 14-ту добу у групі щурів з природним перебігом запалення, у групі щурів із запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату спостерігається на 21-шу добу в центральних ділянках вогнища порівняно з попереднім терміном ( $P < 0,001$ ). У цей та наступний терміни спостереження відмічається вирівнювання кількості клітин між ділянками і між групами.

За даними літератури, нейтрофіли та макрофаги формують складне партнерство в місцях пошкодження. Під час фази запалення нейтрофіли посилюють активність макрофагів, спрямовану на усунення ініціюючого стимулу. Під час фази

репарації нейтрофіли, що відмирають, передають важливий сигнал, який перепрограмує макрофаги на сприяння загоєнню [165].

Кількість тканинних базофілів (рис. 4.8) на 1-шу добу спостереження в обох експериментальних групах порівняно з контрольними дещо підвищується з приблизно однаковою кількістю клітин як у центральних ділянках, так і на периферії вогнищ. На 7-му добу спостереження в обох групах продовжується зростання кількості тканинних базофілів, особливо значне в периферичних ділянках ( $P < 0,001$  та  $P < 0,001$ , відповідно) з подальшим незначним зниженням у центральних ділянках і незначним підвищенням у периферичних на 14-ту добу. На 21-шу та 28-му доби спостерігається незначне зменшення кількості клітин в обох ділянках, проте зберігається їхнє переважне розташування на периферії.

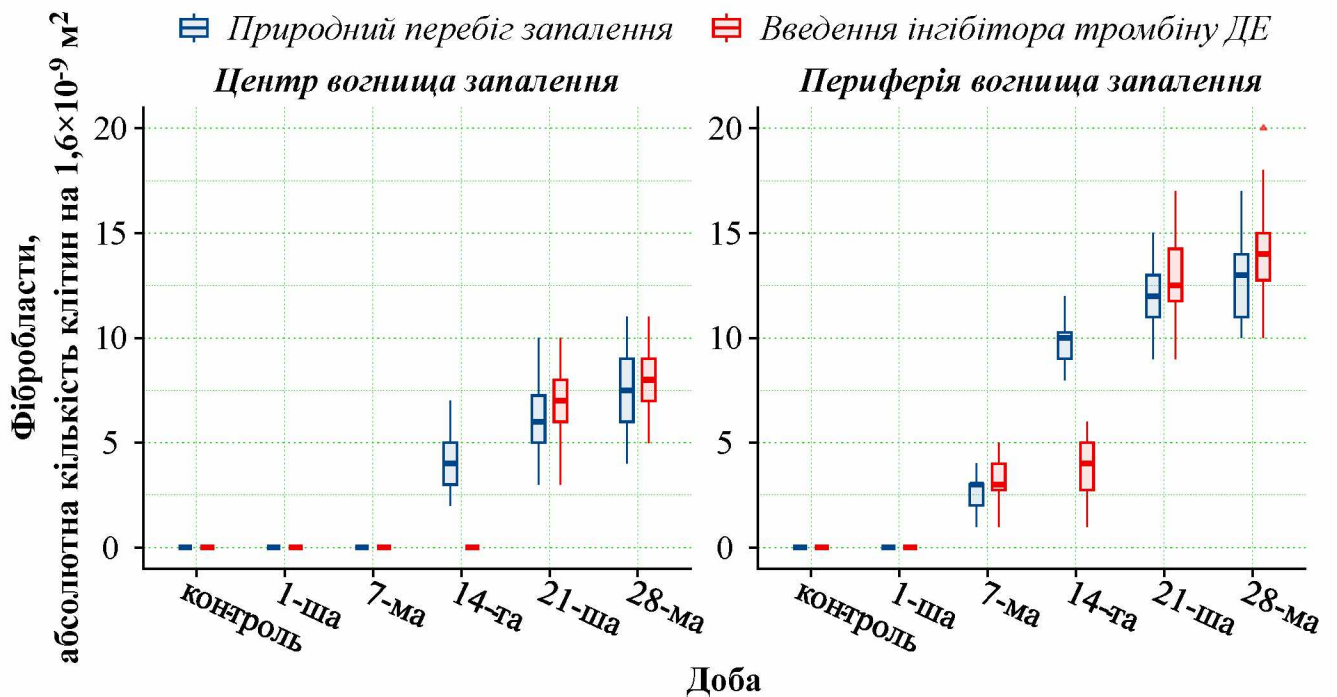


**Рис. 4.8** — Динаміка кількості мастоцитів у центрі та на периферії вогнища вторинно хронічного караганового запалення.

Клітини фібробластичного ряду (рис. 4.9) у контрольних групах і на 1-шу добу в обох досліджуваних групах не спостерігаються, лише на 7-му добу вони виявляються в незначній кількості у периферичних зонах запальних вогнищ. На 14-ту добу в групі шурів з природним перебігом запалення ці клітини виявляються

і в центральних ділянках, і на периферії, при чому на периферії їх кількість значно збільшується порівняно з попереднім терміном ( $P < 0,01$ ).

У групі щурів із запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату в цей термін у центральних ділянках клітини фібробластичного ряду не виявляються, а в периферичних ділянках їх кількість є незначно вищою ніж у попередньому терміні. У центральних зонах вогнищ у цій групі клітини фібробластичного ряду відмічаються лише на 21-шу добу, а в периферичних ділянках їх кількість значно підвищується порівняно з попереднім терміном ( $P < 0,001$ ).



*Рис. 4.9 — Динаміка кількості фібробластів у центрі та на периферії вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення.*

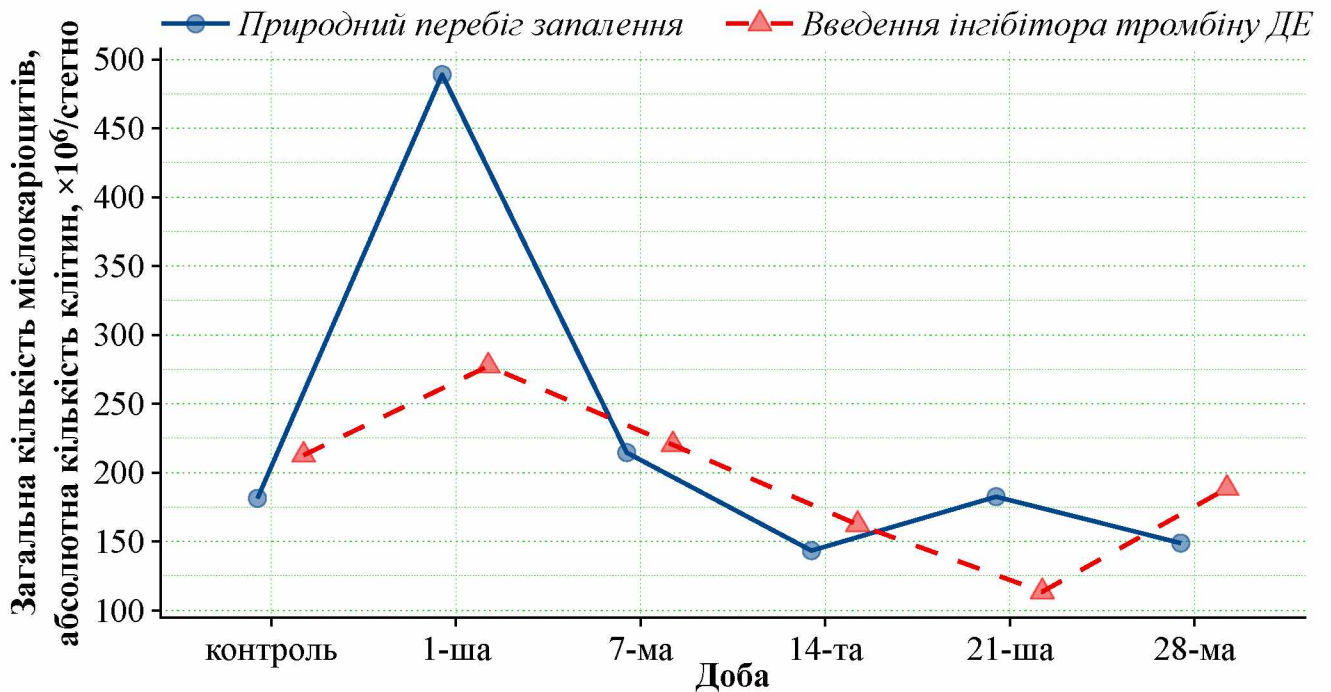
У групі щурів з природним перебігом запалення на 21-шу добу продовжує зростати кількість клітин фібробластичного ряду як у центрі, так і на периферії запальних вогнищ. Дані показники трохи нижчі від таких у групі щурів із запаленням на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату. На 28-му добу в обох досліджуваних групах тенденція до збільшення кількості клітин зберігається з незначним відривом показників між групами і з переважанням клітин

у периферичних ділянках вогнища запалення над їх кількістю в центральних у межах кожної групи, як і в попередній термін дослідження.

Відомо, що каскади коагуляції та запалення взаємодіють через деякі ключові елементи, які можуть відігравати важливу роль у пошкодженні тканин, викликаному ішемічно-реперфузійним ушкодженням [166]. Утворення активних форм кисню під час ішемії-реперфузії може потенційно індукувати вивільнення тканинного фактора з адвентиційних фібробластів, гладком'язових клітин, і циркулюючих моноцитів. Після виходу в кров тканинний фактор викликає активацію каскадних факторів згортання, включаючи елементи загального шляху (фактор Ха і тромбін). Окрім участі в каскаді згортання крові, ці фактори можуть діяти як протеази та активувати PAR [14]. Ці рецептори являють собою велике сімейство G-білкових мембранних рецепторів, які розташовані на різних типах клітин, таких як тромбоцити, ендотеліоцити та міоцити. Активовані PAR можуть збільшувати генерацію активних форм кисню і відігравати важливу роль у виробленні прозапальних цитокінів [167–169]. Було припущено, що інгібування PAR може бути терапевтичною мішенню для зменшення запалення при хронічних захворюваннях [170]. Таким чином, прямі пероральні антикоагулянти також можуть бути корисними для зменшення запальних реакцій під час тромботичних станів шляхом інгібування коагуляційного каскаду, викликаного активацією PAR [137].

#### **4.4 Кістковомозкове кровотворення**

На основі отриманих результатів дослідження встановлено, що загальна кількість мієлокаріоцитів (рис. 4.10) за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату, порівняно з їх кількістю за природного перебігу, знижувалась, що свідчить про те, що інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат сприяє зниженню інтенсивності хронічного запалення за рахунок зменшення гемопоезу.



**Рис. 4.10** — Динаміка загальної кількості мієлокаріоцитів у червоному кістковому мозку за вторинно хронічного карагінанового запалення.

За даними *Wynn & Ramalingam (2012)* [105], обмеження прозапальної активності вроджених клітин мієлоїдного ряду може виявитися дуже корисним при різноманітних хронічних запальних і фіброзних захворюваннях.

За запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату спостерігали достовірне зменшення кількості мегакаріоцитів (рис. 4.11) у контролі й на 1-шу добу відповідно в 10,20 раза ( $P < 0,001$ ) і 2,30 раза ( $P < 0,05$ ), а також тенденцію зменшення їх кількості з 14-ої до 28-ої доби проти їх кількості за природного перебігу запалення, що пов'язано з меншою інтенсивністю гемопоезу на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату.

Достовірне зменшення кількості бластних клітин (рис. 4.12) спостерігалось на 1-шу добу в 3,23 раза ( $P < 0,05$ ), що свідчило про зменшення потреби в них у початкові терміни, і зменшення потреби з 21-ої до 28-ої доби свідчило про зниження інтенсивності гемопоезу.

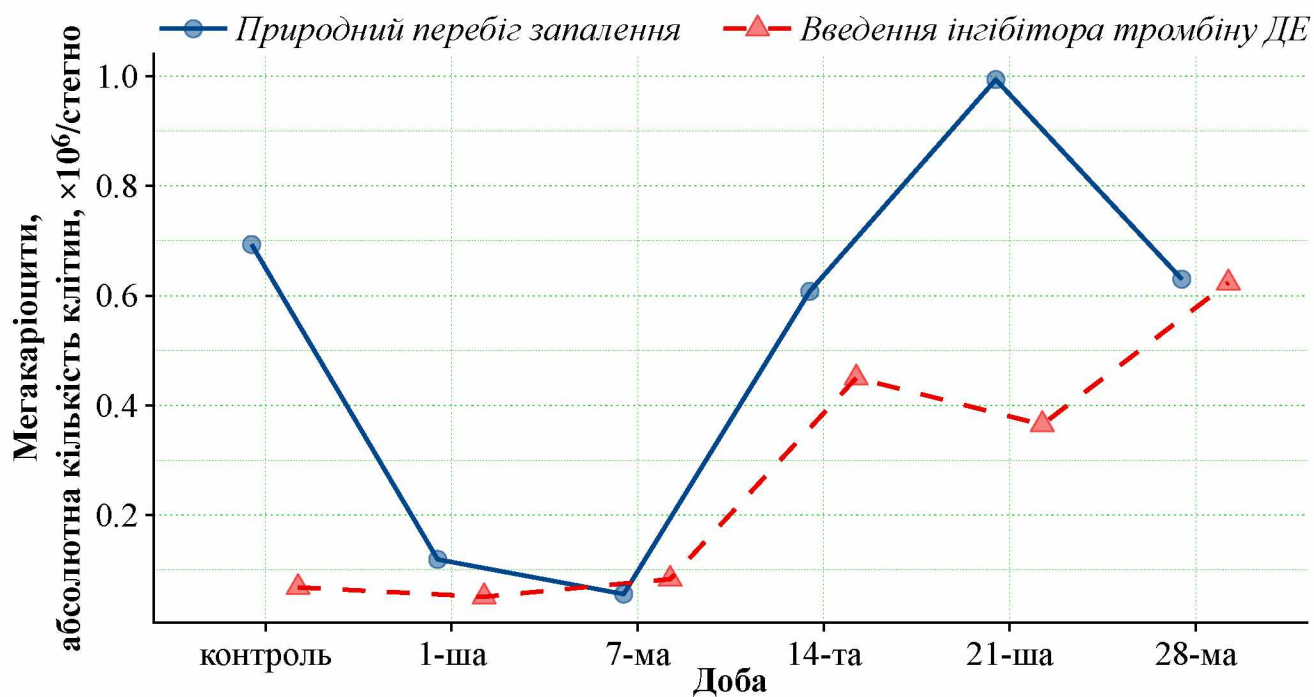


Рис. 4.11 — Динаміка кількості мегакаріоцитів у червоному кістковому мозку за вторинно хронічного карагінанового запалення.

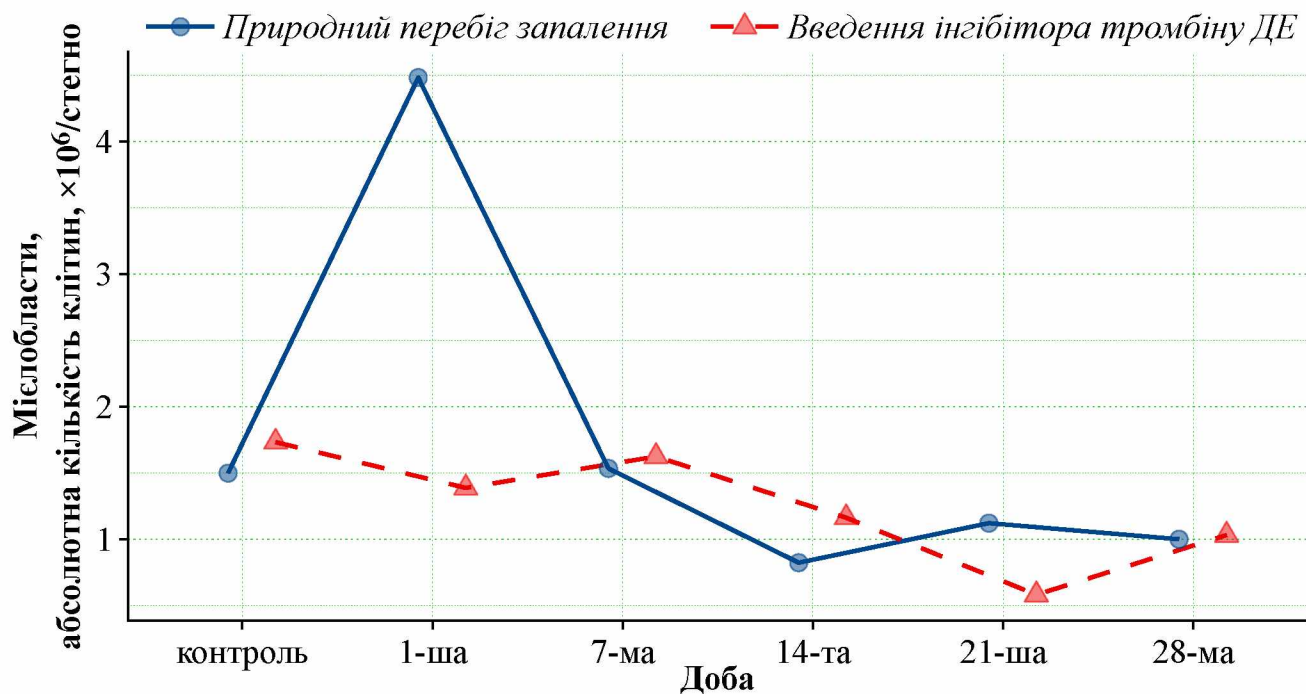
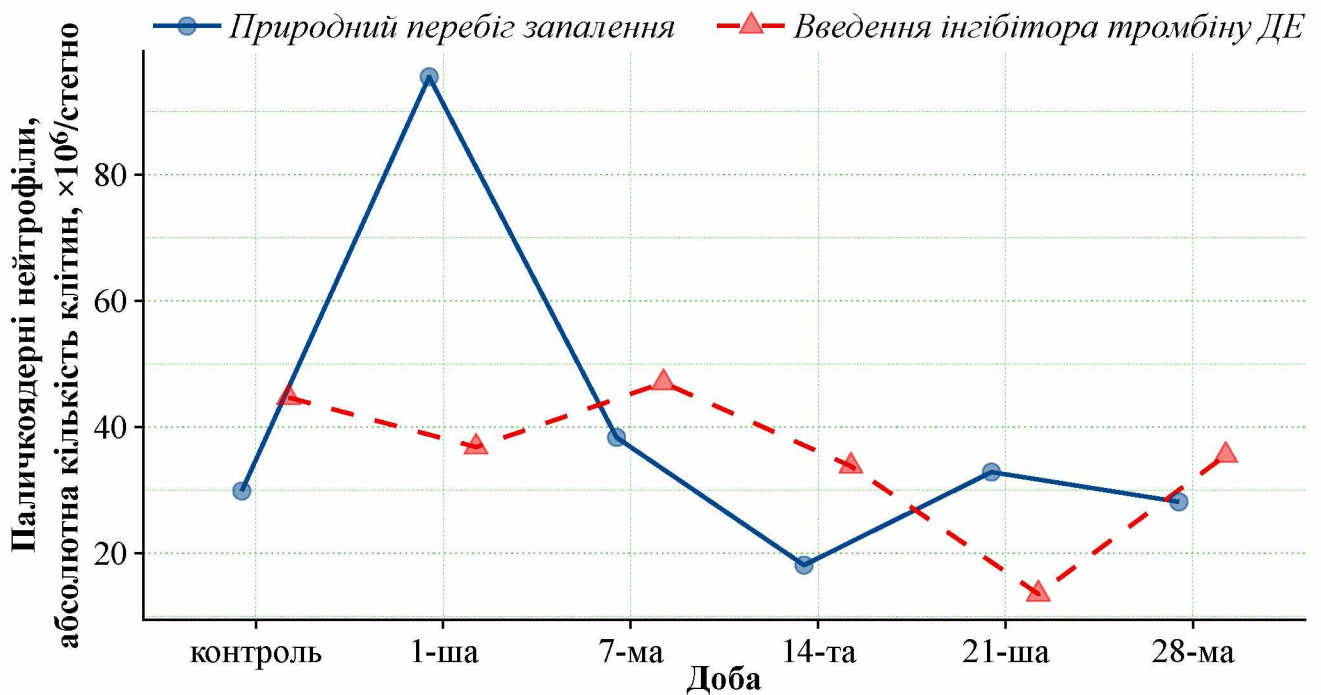


Рис. 4.12 — Динаміка кількості бластних клітин у червоному кістковому мозку за вторинно хронічного карагінанового запалення.

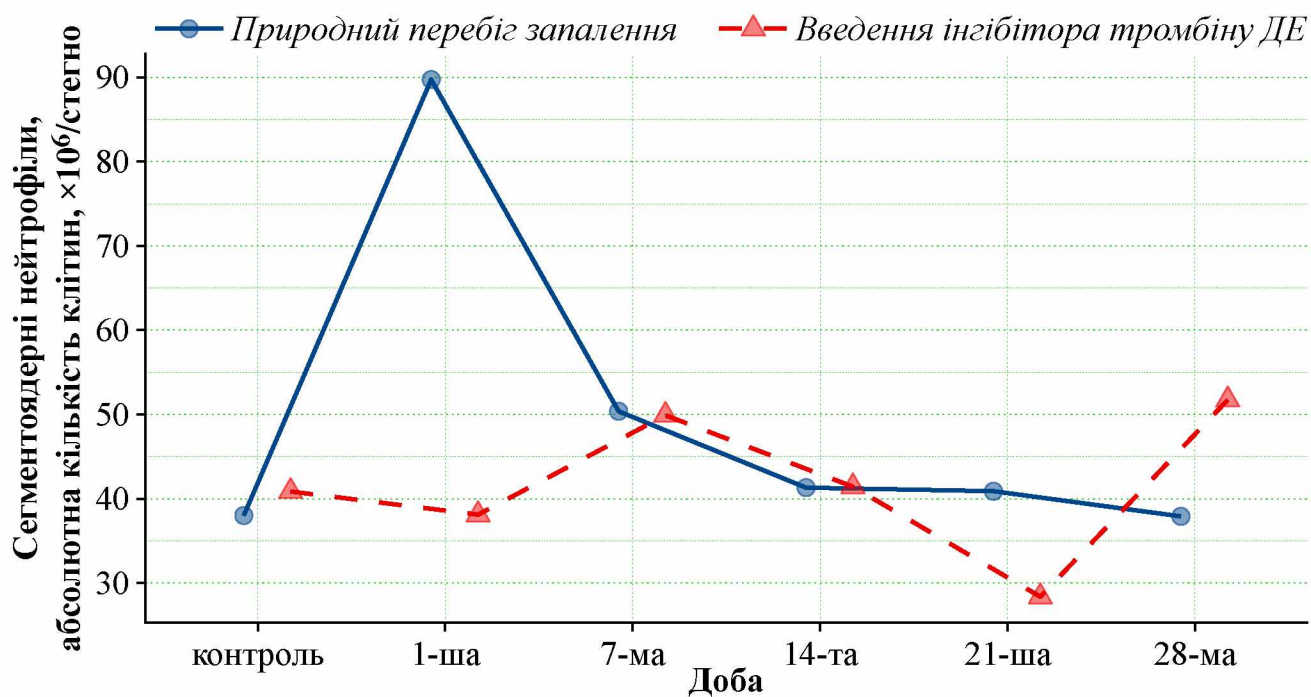
Загальна кількість паличкоядерних нейтрофілів (рис. 4.13) достовірно зменшувалась на 1-шу добу в 2,59 раза ( $P < 0,05$ ), достовірно збільшувалась на 14-ту добу в 1,87 раза ( $P < 0,05$ ), і на 21-шу добу достовірно зменшувалась у 2,43 раза ( $P < 0,05$ ). Зменшення потреби в паличкоядерних нейтрофілах свідчило про зниження інтенсивності хронічного запалення в більш пізні терміни.



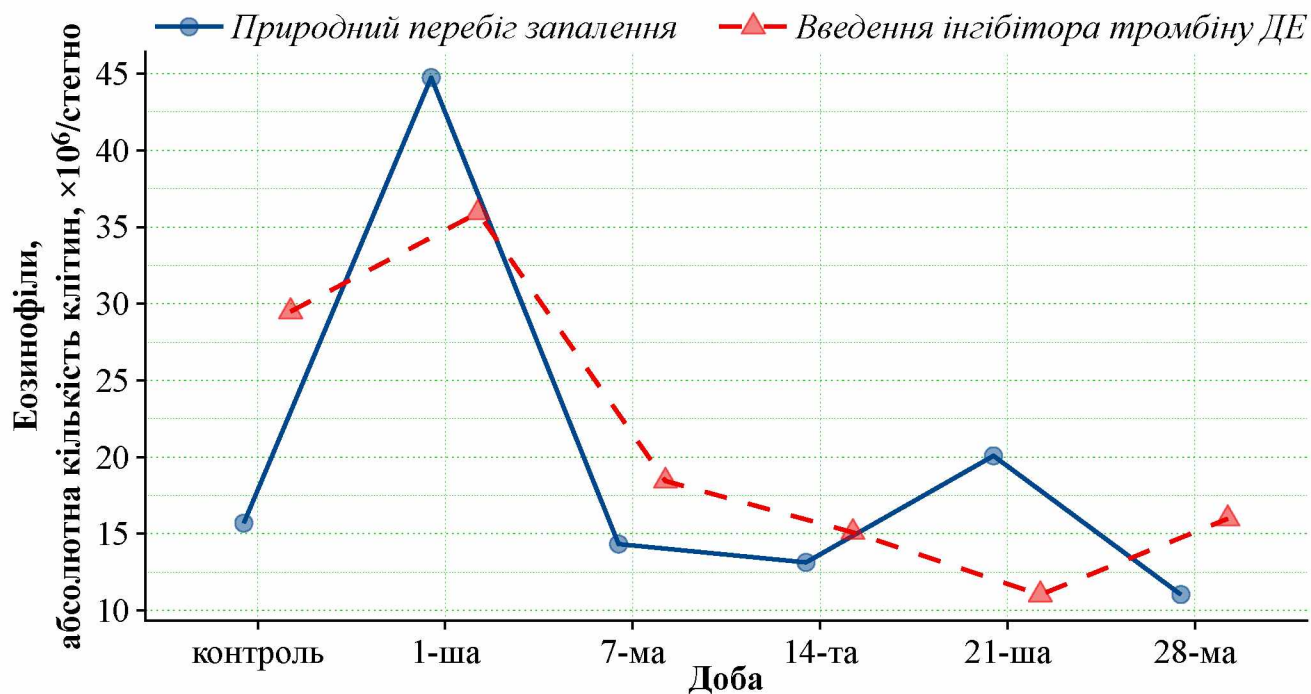
*Рис. 4.13 — Динаміка кількості паличкоядерних нейтрофілів у червоному кістковому мозку за вторинно хронічного карагінанового запалення.*

Спостерігалось достовірне зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів (рис. 4.14) на 1-шу добу в 2,35 раза ( $P < 0,05$ ), що свідчило про вихід їх у периферичну кров, а потім у вогнище хронічного запалення в його початкові терміни, що сприяє ранньому завершенню запальної реакції на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату.

Достовірне зменшення кількості еозинофілів (рис. 4.15) на 21-шу добу в 1,82 раза ( $P < 0,05$ ) свідчить про зменшення інтенсивності гемопоезу у віддалені терміни експерименту, а разом із тим про зниження інтенсивності хронічного запалення.

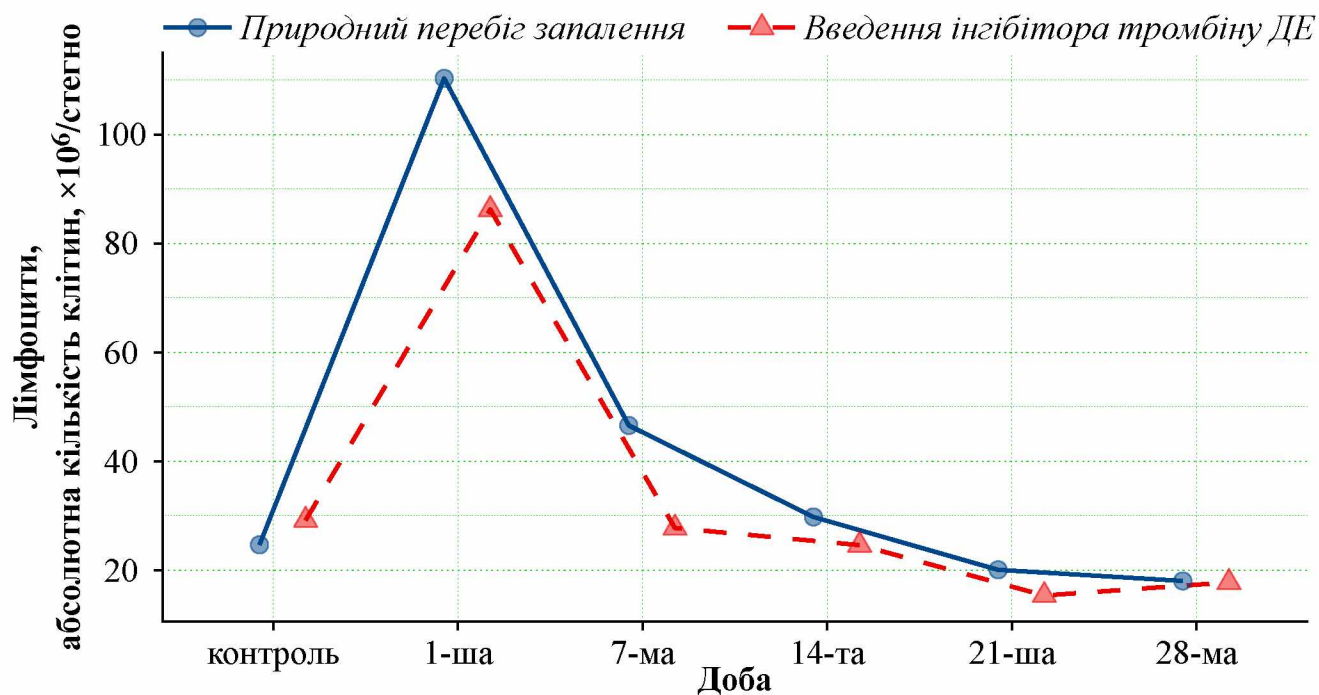


*Рис. 4.14* — Динаміка кількості сегментоядерних нейтрофілів у червоному кістковому мозку за вторинно хронічного карагінанового запалення.



*Рис. 4.15* — Динаміка кількості еозинофілів у червоному кістковому мозку за вторинно хронічного карагінанового запалення.

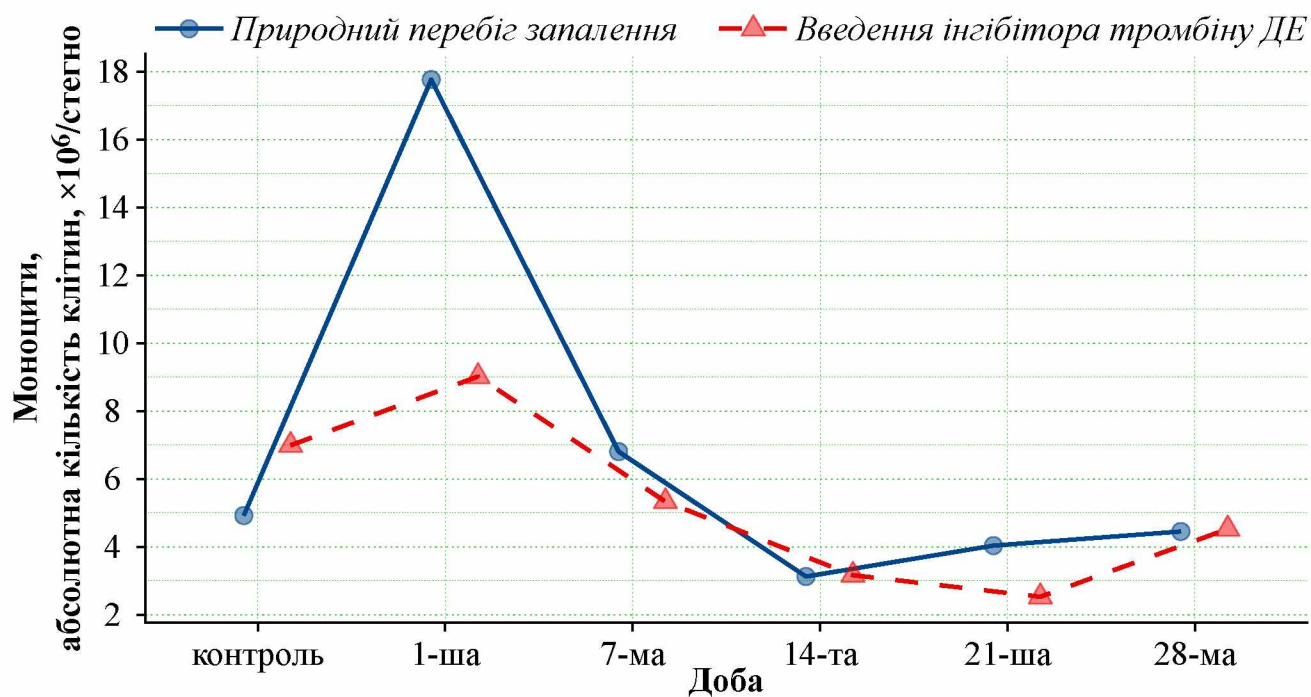
Порівнюючи запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату та природний перебіг хронічного запалення, спостерігали тенденцію зменшення кількості лімфоцитів (рис. 4.16) протягом усього експерименту відповідно в 1,28 раза, 1,68 раза, 1,20 раза, 1,30 раза та 1,02 раза. Зменшення потреби в лімфоцитах на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату свідчить про зниження гемопоезу і інтенсивності запалення.



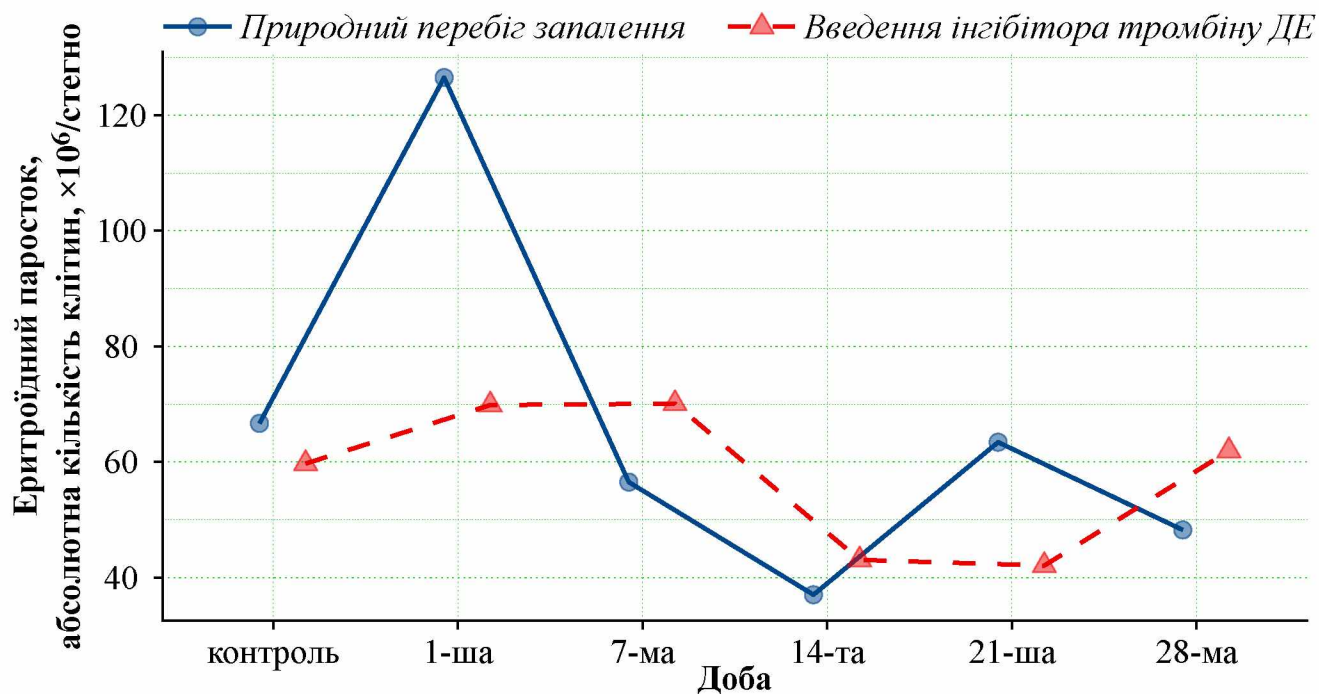
*Рис. 4.16 — Динаміка кількості лімфоцитів у червоному кістковому мозку за вторинно хронічного карагінанового запалення.*

Тенденція зменшення кількості моноцитів (рис. 4.17) спостерігалась протягом усього експерименту, що свідчить про зниження інтенсивності хронічного запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату.

Порівнюючи запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату з його природним перебігом, також спостерігалась тенденція зменшення кількості еритроїдних клітин (рис. 4.18) протягом усього експерименту.



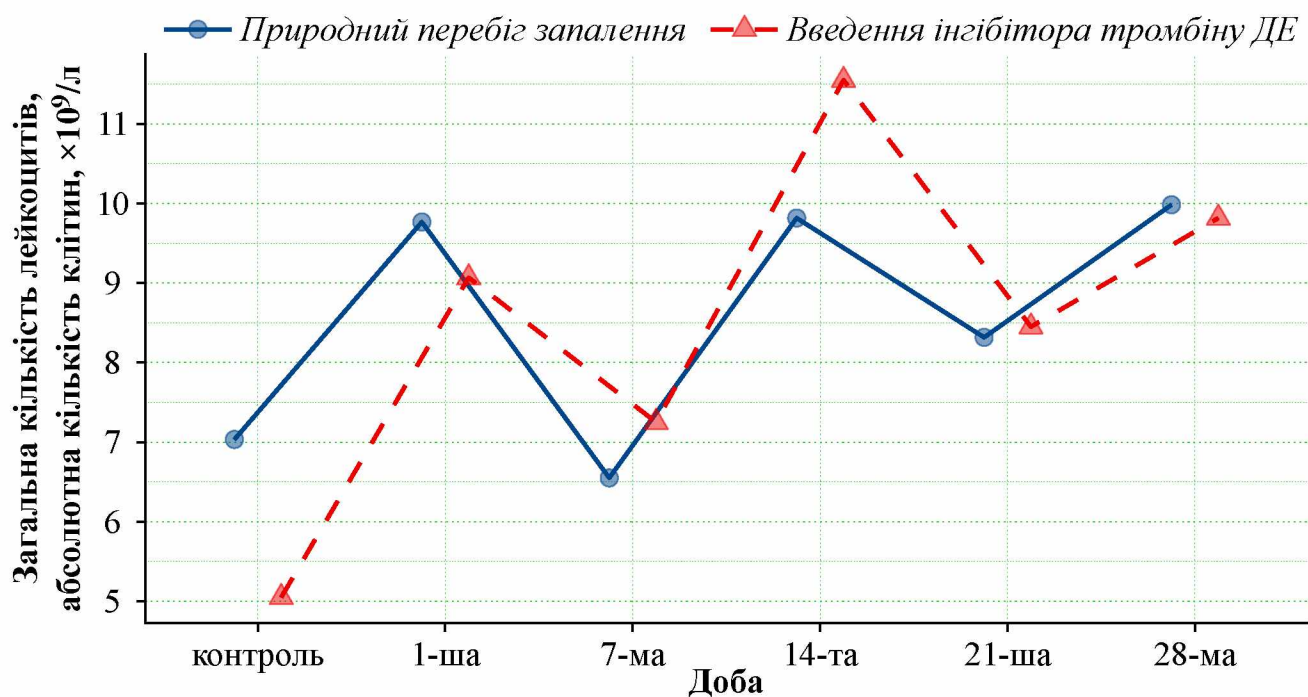
*Рис. 4.17* — Динаміка кількості моноцитів у червоному кістковому мозку за вторинно хронічного карагінанового запалення.



*Рис. 4.18* — Динаміка кількості еритроїдних клітин у червоному кістковому мозку за вторинно хронічного карагінанового запалення.

#### 4.5 Лейкоцитарна реакція периферичної крові

За запалення на тлі застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату порівняно з природним перебігом запалення на 14-ту добу спостерігалась тенденція збільшення ЗКЛ (рис. 4.19) у 1,20 раза, а на 21-шу і 28-му доби показники ЗКЛ не відрізнялись між собою. Посилене залучення лейкоцитів на 14-ту добу, вірогідно, приводить до більшої елімінації флогогену в цей період, а зменшення кількості лейкоцитів на 21-шу і 28-му доби в період хронізації запалення свідчить, можливо, про зменшення потреби в лейкоцитах у ці терміни, що пов'язано з впливом інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату на перебіг хронічного запалення.



*Рис. 4.19 — Динаміка загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові за вторинно хронічного карагінанового запалення.*

Отримані результати експериментального дослідження співзвучні з результатами інших дослідників. Як повідомляється в дослідженні *Song et al. (2017)* [171], дабігатрану етексилат є прямим інгібітором тромбіну, який виявляє антиоксидантні та протизапальні властивості на додаток до антикоагулянтної дії. Дослідження *Yazici et al. (2016)* [172] указало, що дабігатрану

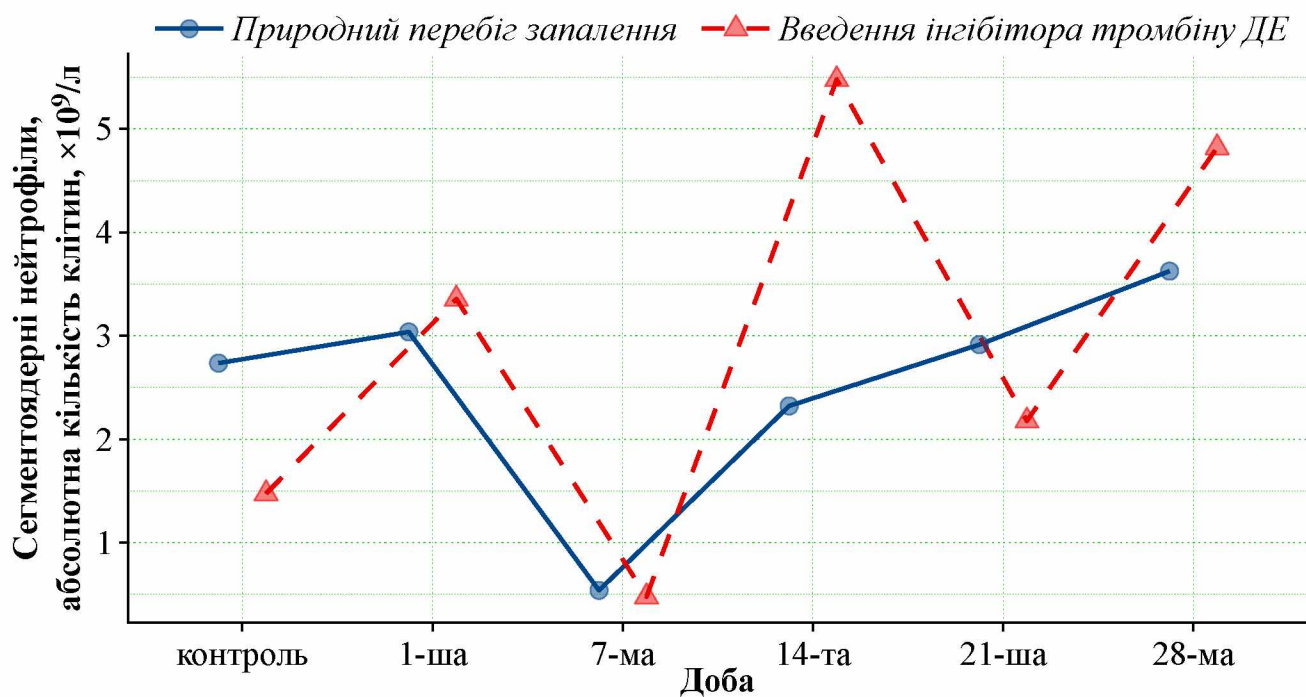
етексилат знижує рівень малонового діальдегіду та пролідази в тканинах, які зазвичай збільшуються у відповідь на експериментальне ішемічно-реперфузійне ушкодження нирок. В іншому дослідженні, проведеному *Saifi et al. (2021)* [173], було показано, що дабігатрану етексилат пригнічує активацію PAR-1, тубулоінтерстиціальний фіброз і запалення нирок, викликане обструкцією сечоводу у щурів. У дослідженні *Durmaz et al. (2022)* [137] було виявлено, що дабігатрану етексилат має нефропротективні властивості при ішемічно-реперфузійному ушкодженні нирок, які були пов'язані з антиоксидантними та протизапальними ефектами.

За запалення на тлі застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату, на відміну від природного перебігу запалення, зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів (рис. 4.20) спостерігалось на 7-му добу в 1,10 раза ( $P < 0,05$ ), і достовірне збільшення на 14-ту добу в 2,30 раза ( $P < 0,01$ ). На 28-му добу запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату спостерігалась тенденція збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів у 1,30 раза порівняно з природним перебігом запалення, що свідчить про менш виражену еміграцію лейкоцитів у вогнище у зв'язку зі зниженням інтенсивності хронічного запалення.

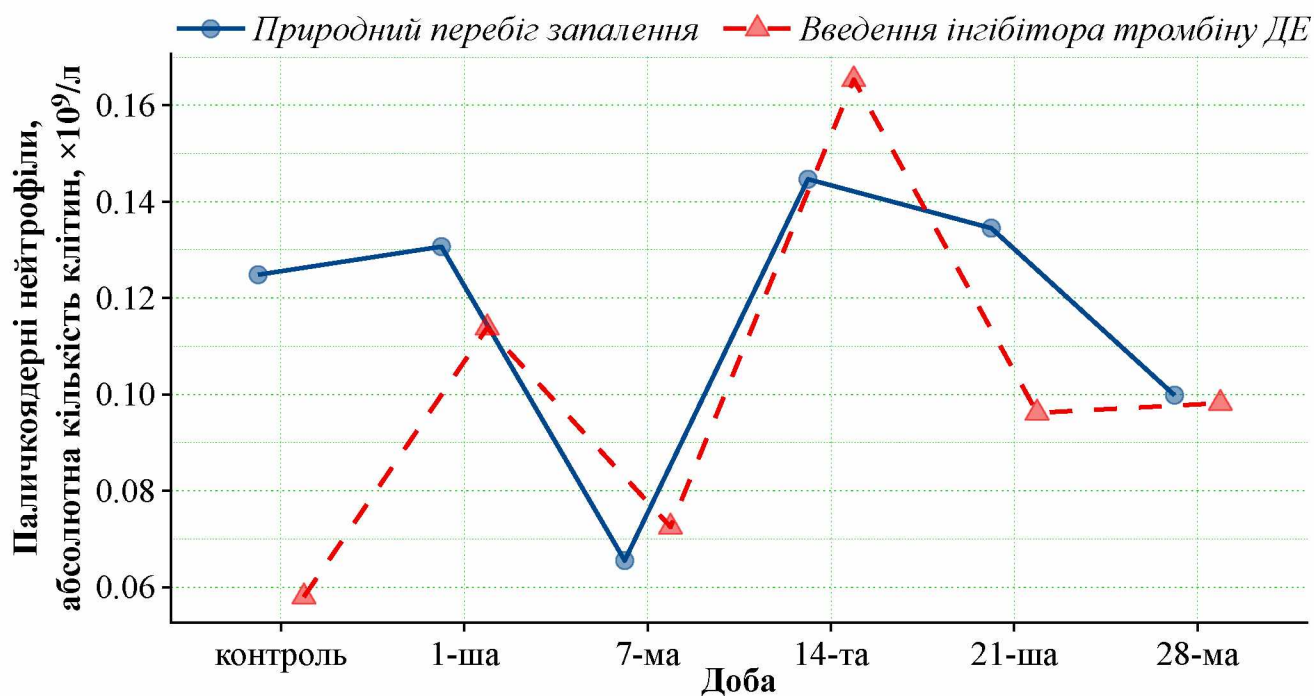
Порівняно з природним перебігом запалення зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів (рис. 4.21) на 28-му добу може бути пов'язане зі зниженням їх еміграції у вогнище і відповідно менш вираженим гемопоезом у зв'язку зі зменшенням інтенсивності хронічного запалення.

Спостерігалась тенденція до збільшення кількості еозинофілів (рис. 4.22) на 14-ту добу в 1,20 раза, і до завершення експерименту ця тенденція зберігалась.

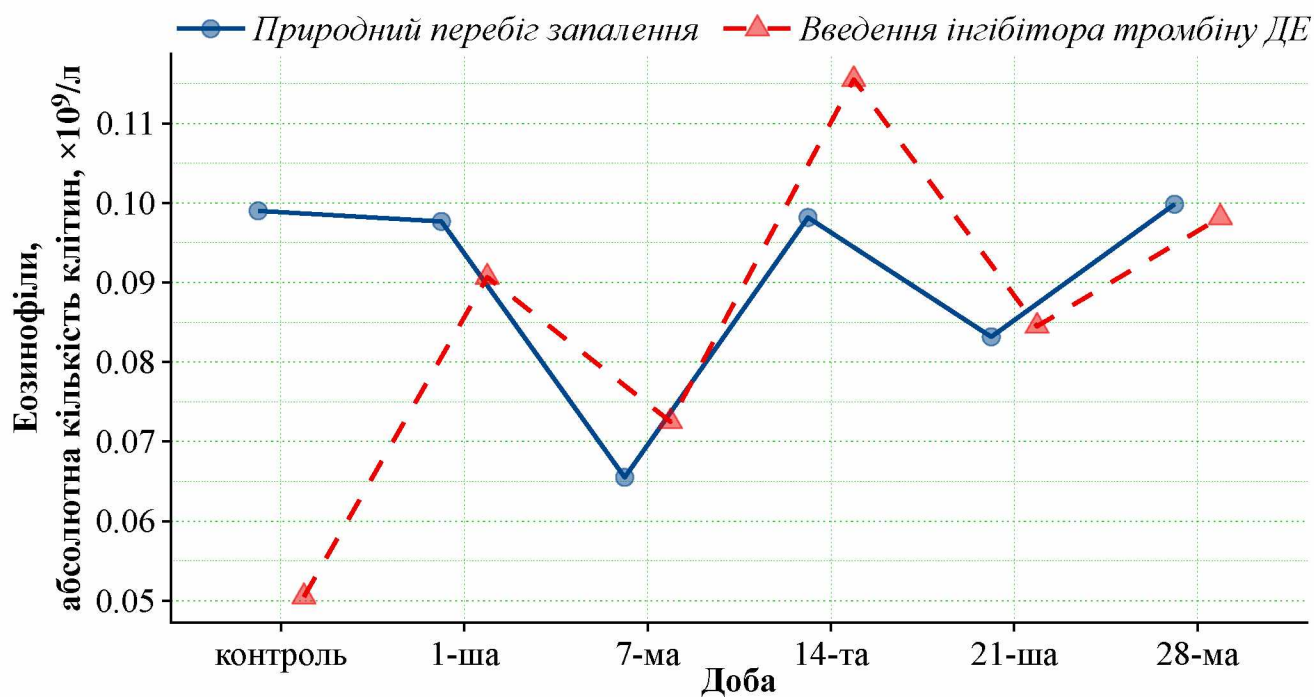
Достовірне зменшення кількості моноцитів (рис. 4.23) спостерігалось на 28-му добу в 1,62 раза ( $P < 0,01$ ), що, очевидно, свідчить про те, що застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату зменшує хронізацію запалення.



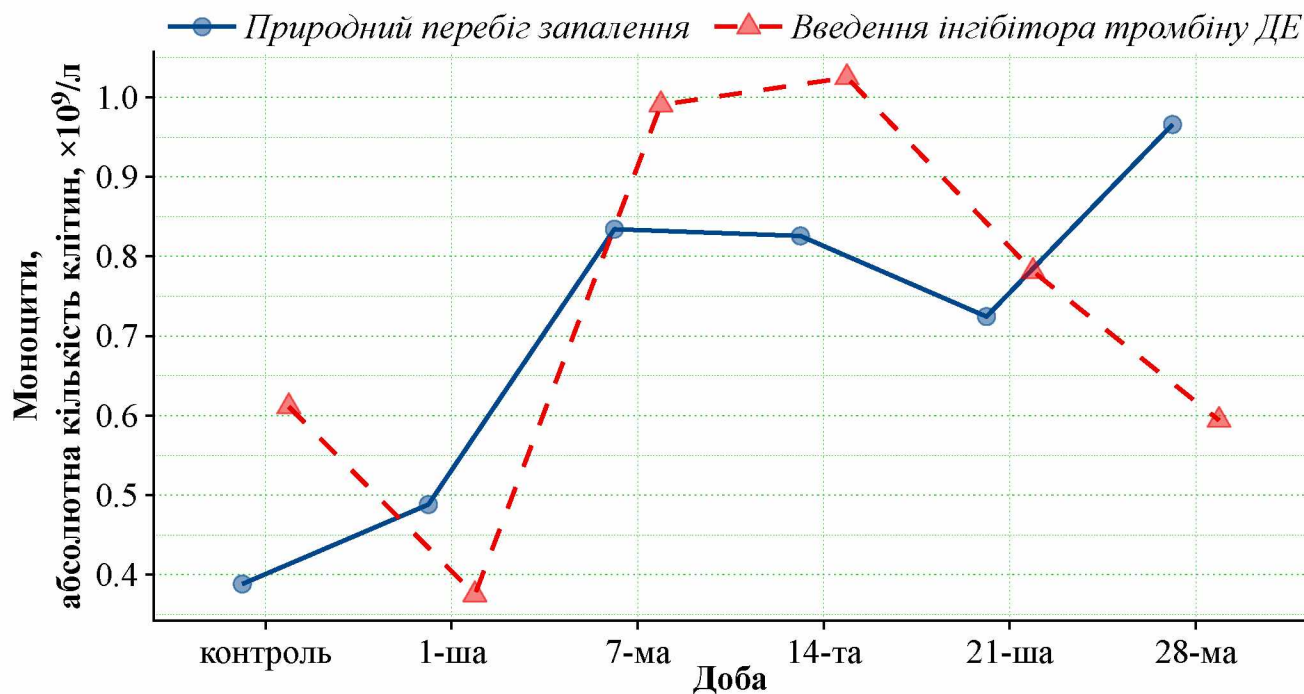
*Рис. 4.20* — Динаміка кількості сегментоядерних нейтрофілів у периферичній крові за вторинно хронічного карагінанового запалення.



*Рис. 4.21* — Динаміка кількості паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові за вторинно хронічного карагінанового запалення.

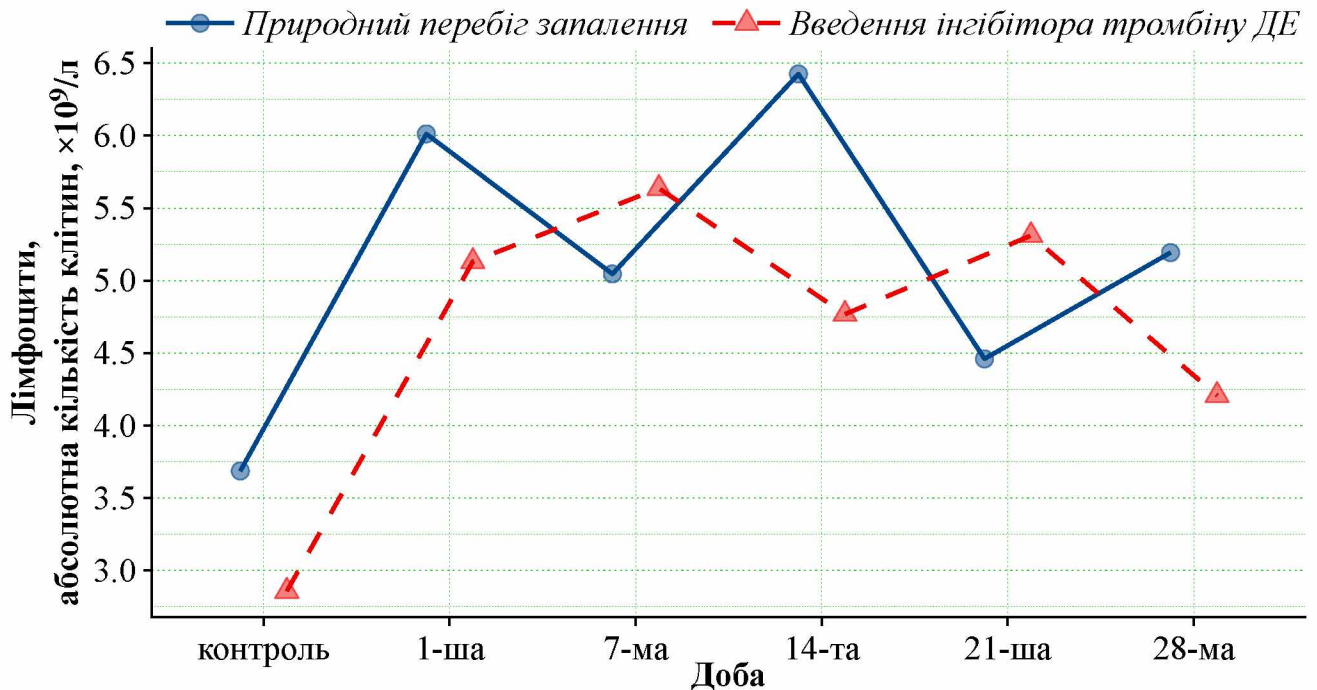


*Рис. 4.22* — Динаміка кількості еозинофілів у периферичній крові за вторинно хронічного карагінанового запалення.



*Рис. 4.23* — Динаміка кількості моноцитів у периферичній крові за вторинно хронічного карагінанового запалення.

Порівняно з природним перебігом запалення протягом усього експерименту кількість лімфоцитів (рис. 4.24) статистично не відрізнялась від природного перебігу запалення.

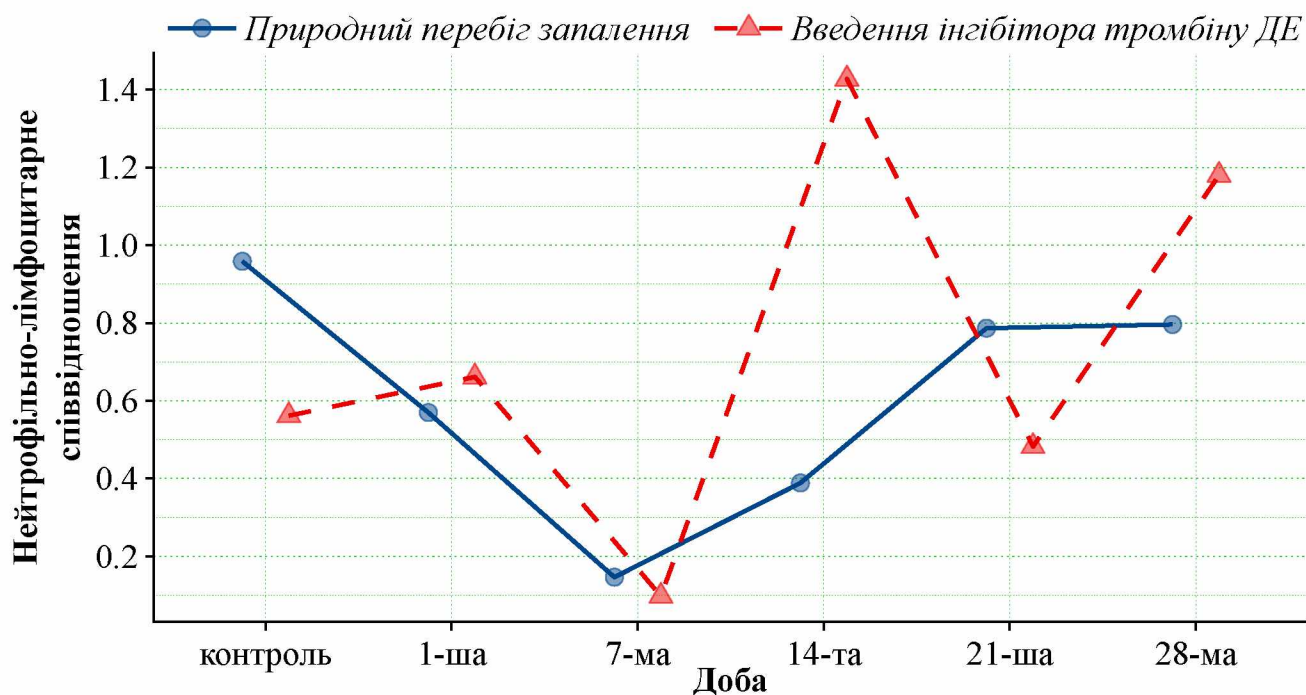


*Рис. 4.24 — Динаміка кількості лімфоцитів у периферичній крові за вторинно хронічного карагінанового запалення.*

Останніми роками з'явилися вагомі докази того, що фактори згортання також беруть участь у відновленні тканин і запальних реакціях. Відповідно до цього кілька основних факторів згортання крові, таких як тканинний фактор, тромбін або фібриноген, описані як потенційні рушії запалення на моделях захворювань, таких як сепсис, ендотоксемія, енцефаломієліт або розсіяний склероз [174–176]. Таким чином, ці фактори посилюють не тільки запалення в крові, але і в тканинах [166]. Тому інгібування факторів згортання крові, у тому числі тромбіну, буде мати позитивний вплив на перебіг запальних процесів, що підтверджують наші експериментальні дані.

#### 4.6 Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення в периферичній крові

Порівнюючи нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (рис. 4.25) за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату з таким за природного перебігу, спостерігається достовірне його підвищення на 14-ту добу в 3,1 раза ( $P < 0,05$ ). До завершення експерименту це співвідношення достовірно не відрізняється від такого за природного перебігу хронічного запалення, хоча спостерігаються фазні зміни нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення в бік зменшення на 21-шу добу і незначного збільшення на 28-му добу, що свідчить про позитивну динаміку перебігу хронічного запалення на тлі введення інгібітора тромбіну.



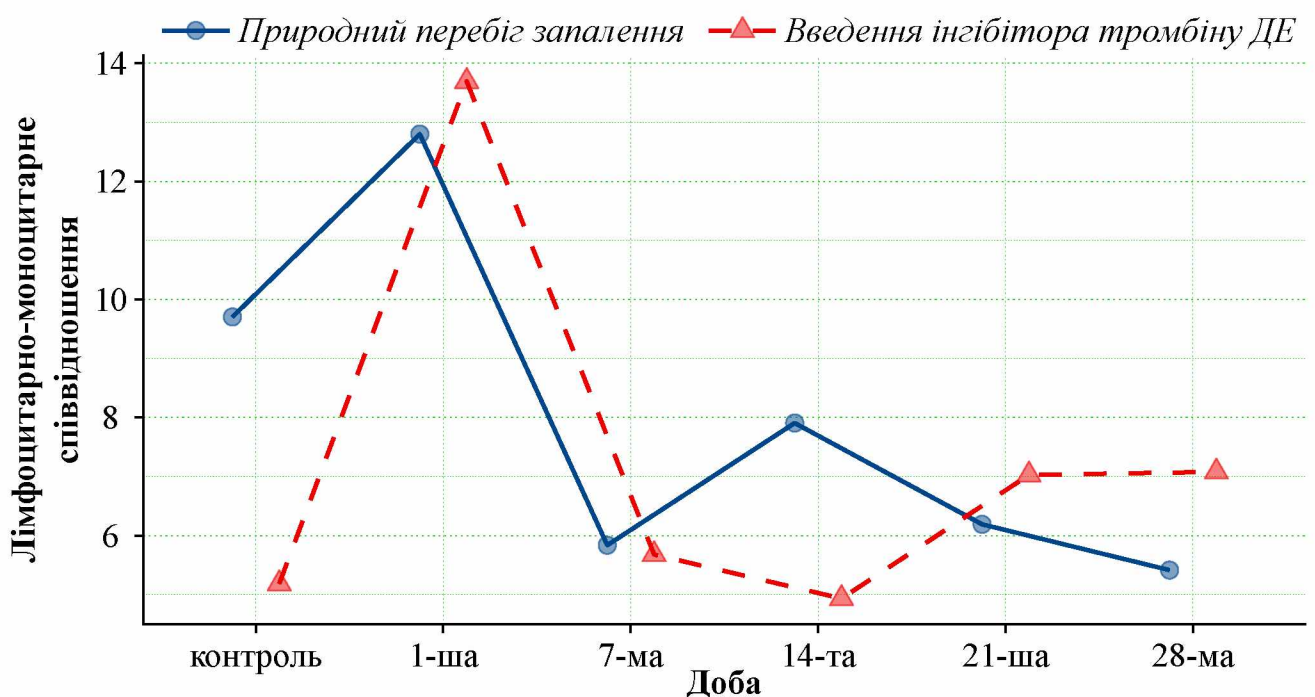
*Рис. 4.25 — Динаміка нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у периферичній крові за вторинно хронічного карагінанового запалення.*

Порівнюючи лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення (рис. 4.26) за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату та за природного перебігу запалення, спостерігалось достовірне

зменшення його на 14-ту добу в 1,70 раза ( $P < 0,05$ ) і достовірне збільшення на 28-му добу в 1,30 раза ( $P < 0,01$ ), що свідчить про зменшення хронізації запалення на тлі введення інгібітора тромбіну.

Дані, отримані під час проведення нашого дослідження, співпадають з результатами інших досліджень. Відомо, що ЛМС є важливим прогностичним маркером запалення та ендотеліальної дисфункції [177]. Низький рівень ЛМС пов'язаний з погіршенням процесу одужання і, ймовірно, є одним з прогностичних критеріїв розвитку хронічних запальних захворювань [178–180]. Вищий рівень ЛМС асоціюється з кращим прогнозом для одужання та виживання при багатьох захворюваннях, зокрема при інсульті й раку [181–184].

Таким чином, інгібуючи активацію тромбіну, дабігатрану етексилат може мати протизапальні властивості в патогенезі ішемічного інсульту. Тромбін-опосередковані запальні процеси в моделях інсульту у тварин досліджували лише шляхом модуляції тромбіну за допомогою прямих інгібіторів [136].



**Рис. 4.26** — Динаміка лімфоцитарно-моноцитарного співвідношення у периферичній крові за вторинно хронічного карагінанового запалення.

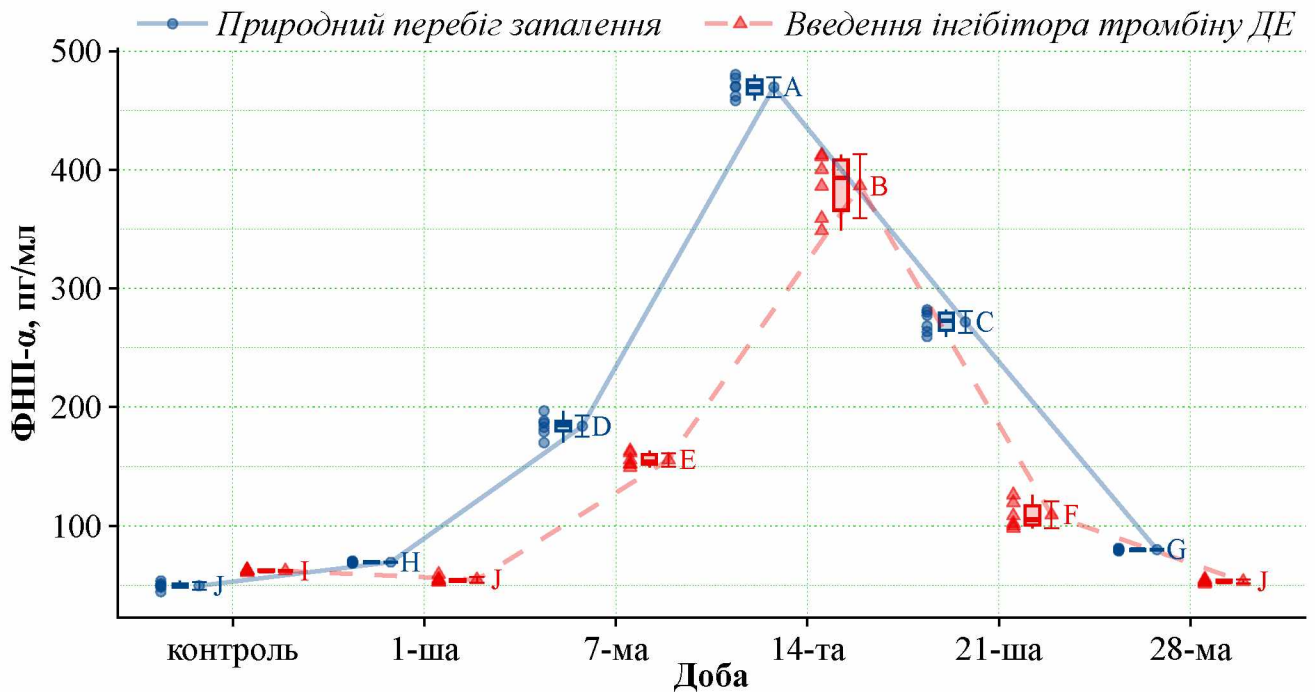
#### 4.7 Концентрації ФНП- $\alpha$ та ІЛ-10 у сироватці периферичної крові

ФНП- $\alpha$  є одним з основних прозапальних цитокінів, який відіграє центральну роль у запальних реакціях і виступає патологічним компонентом аутоімунних захворювань. Ініціюючи шляхи передачі сигналу через зв'язування зі своїми рецепторами, ФНП- $\alpha$  впливає на подальші клітинні відповіді, включаючи диференціацію, проліферацію та виживання [185]. Опосередковані ФНП- $\alpha$  сигнальні шляхи відіграють ключову роль у патогенезі запальних захворювань, допомагаючи фагоцитам виконувати свої захисні функції під час запалення, такі як вивільнення цитокінів та продукція активних форм кисню [9, 186, 187].

Останніми роками стало зрозуміло, що ФНП- $\alpha$  стимулює запальні реакції не тільки безпосередньо, індукуючи експресію запального гена, але й опосередковано, індукуючи загибель клітин, стимулюючи запальні імунні реакції та розвиток захворювання. Запальний цитокін ФНП- $\alpha$  відіграє центральну роль в організації запальної імунної відповіді. Тому терапія, що нейтралізує ФНП- $\alpha$ , є дуже успішною для лікування хронічних запальних та аутоімунних патологій. Отже, пряме пригнічення клітинної загибелі зараз розглядається як нова терапевтична стратегія для лікування ФНП-залежних захворювань, особливо для лікування пацієнтів, які не реагують або мають побічні ефекти на анти-ФНП-терапію [43].

Порівняно з природним перебігом запалення, застосування дабігатрану етексилату призводило до достовірно нижчих рівнів ФНП- $\alpha$  (рис. 4.27) протягом усього експерименту зі зниженням у 0,79 раза ( $P < 0,001$ ) на 1-шу добу, 0,85 раза ( $P < 0,01$ ) на 7-му добу, 0,82 раза ( $P < 0,01$ ) на 14-ту добу, 0,40 раза ( $P < 0,001$ ) на 21-шу добу та 0,60 раза ( $P < 0,001$ ) на 28-му добу.

Динаміка рівнів ФНП- $\alpha$  в сироватці крові при введенні дабігатрану етексилату нагадувала таку за природного перебігу запалення, з підвищенням до 14-ої доби та з подальшим зниженням. Однак застосування дабігатрану етексилату значно знижувало рівень ФНП- $\alpha$ , особливо на 14-ту та 21-шу добу.

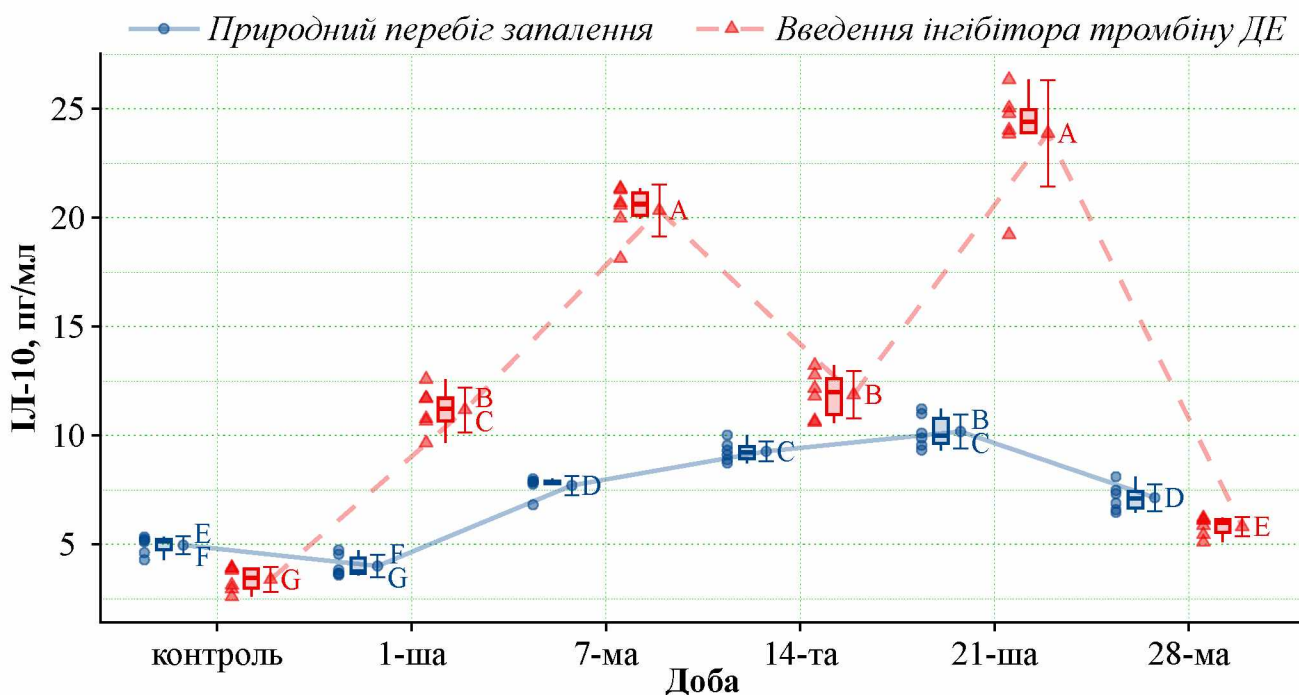


**Рис. 4.27** — Динаміка концентрації ФНП-α у сироватці периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення. Дані представлені у вигляді: індивідуальних значень для кожного щура; діаграм «boxplot»; середніх значень із індикаторами стандартних відхилень; *CLD* – різні літери вказують на достовірні відмінності між групами (тест Геймса-Хауелла,  $P < 0,05$ ).

ІЛ-10 є одним з найпотужніших протизапальних цитокінів і відіграє важливу роль у модулюванні та регуляції імунної відповіді, запальних процесів та підтримці клітинного гомеостазу. ІЛ-10 необхідний для загоєння стерильних ран, запобігання аутоімунним захворюванням, пригнічення прогресування пухлин та зменшення шкідливого запалення при гіперзапальних станах (наприклад, рак, інфекційні захворювання), тим самим стримуючи прогресування хвороби [91, 188, 189]. ІЛ-10 також сильно пригнічує активацію фагоцитів [190]. Однак введення лише ІЛ-10 має обмежену ефективність у пацієнтів із запальними захворюваннями, оскільки ФНП-α блокує протизапальні шляхи ІЛ-10 в моноцитах людини, таким чином пролонгуючи запалення [187].

Порівняно з природним перебігом запалення, застосування дабігатрану етексилату призводило до суттєвих відмінностей у рівнях ІЛ-10 (рис. 4.28): збільшення у 2,79 раза ( $P < 0,001$ ) на 1-шу добу, у 2,64 раза ( $P < 0,001$ ) на 7-му добу,

у 1,28 раза ( $P < 0,05$ ) на 14-ту добу та в 2,35 раза ( $P < 0,001$ ) на 21-шу добу з подальшим зменшенням у 0,81 раза ( $P < 0,05$ ) на 28-му добу.



**Рис. 4.28** — Динаміка концентрації ІЛ-10 у сироватці периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення. Дані представлені у вигляді: індивідуальних значень для кожного щура; діаграм «boxplot»; середніх значень із індикаторами стандартних відхилень; *CLD* – різні літери вказують на достовірні відмінності між групами (тест Геймса-Хауелла,  $P < 0,05$ ).

Рівні ІЛ-10 демонстрували двофазну відповідь під час застосування дабігатрану етексилату з помітним піком на 7-му добу і максимумом на 21-шу добу. Підвищені рівні ІЛ-10 у сироватці крові щурів, яким вводили дабігатрану етексилат, свідчать про посилення протизапальної відповіді, що потенційно може сприяти зниженню рівня ФНП- $\alpha$ .

Виявлені зміни рівнів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10 у сироватці крові при введенні дабігатрану етексилату вказують на складну взаємодію між прозапальними та протизапальними процесами. Крім того, наші результати демонструють, що інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат ефективно модулює запальну відповідь,

зменшуючи інтенсивність запалення, і може мати терапевтичне застосування, що виходить за межі його встановлених антикоагулянтних властивостей.

Запалення і коагуляція – дві основні біологічні захисні системи організму, які відіграють вирішальну роль в обмеженні пошкодження тканин, а також у розпізнаванні, стримуванні та усуненні патогенних мікроорганізмів [191]. Система згортання крові та запалення тісно взаємодіють для оптимізації відповіді організму на вторгнення патогенів, вплив флогогенів або пошкодження тканин. Запалення може регулювати активацію згортання крові, а система згортання може суттєво впливати на запальну активність [15].

Загалом, компоненти природних антикоагулянтних каскадів пригнічують підвищення рівня цитокінів. Такі компоненти, як тромбомодулін, знижують чутливість клітин до медіаторів запалення і сприяють нейтралізації деяких з них, мінімізуючи дисфункцію ендотеліальних клітин і зменшуючи втрату бар'єрної функції ендотелію [16].

Результати наших досліджень були підтверджені й низкою інших досліджень. Так, у дослідженні *Durmaz et al. (2022)* [137] показано, що прямі пероральні антикоагулянти зменшують окислення та запалення ниркової тканини, спричинене затисканням аорти. Дабігатрану етексилат специфічно зменшував запалення за рахунок зниження рівня прозапальних цитокінів та оксидативного стресу в нирках. Також було продемонстровано, що дабігатрану етексилат може зменшувати ішемічно-реперфузійні гістологічні пошкодження в нирках, що свідчить про його потенціал для обмеження ішемії-реперфузії та віддалених пошкоджень тканин під час гострих ішемічних клінічних станів. Інше дослідження *Ural et al. (2020)* [192] показало, що дабігатрану етексилат значно покращив показники виживання тканин при пошкодженнях шкіри на моделі хвоста щура і допоміг обмежити прогресування ішемії та некрозу.

За даними дослідження *Dittmeier et al. (2016)* [136], у щурів, які отримували дабігатрану етексилат, спостерігалось значне зменшення розмірів інфаркту без збільшення внутрішньочерепного крововиливу, а також значне відновлення неврологічного дефіциту порівняно з контрольною групою. У цьому дослідженні

застосування дабігатрану етексилату зменшувало продукцію тромбіну і тромбоутворення, пригнічувало імунореактивність CD68 і знижувало експресію прозапальних цитокінів у паренхімі мозку. Проникність гематоенцефалічного бар'єру не змінювалася під впливом лікування дабігатрану етексилатом. Таким чином, профілактична антикоагуляція інгібітором тромбіну дабігатрану етексилатом покращує результати ішемічного інсульту за рахунок зменшення тромбін-індукованого запалення і тромбозу без підвищення ризику внутрішньочерепного крововиливу.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у вивченні ролі факторів системи згортання крові та фібринолізу в реакції системи крові при хронічному запаленні.

1. Морфологічне дослідження м'язової тканини вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення за природного перебігу характеризувалось гнійно-некротичним процесом помірної інтенсивності на 7-му добу, проте за запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату значно виражений гнійно-некротичний процес було виявлено на 14-ту добу. Процеси проліферації та організації на 21-шу добу відбувались з більшою інтенсивністю в групі щурів, яким вводили інгібітор тромбіну, що проявлялось збільшенням кількості макрофагів, клітин фібробластичного ряду та більшою вираженістю інтерстиційного компонента порівняно з природним перебігом запалення.

2. Аналіз динаміки змін клітинного складу вогнища запалення в обох досліджуваних групах показав, що процеси проліферації та організації виявлялись з 7-ої до 28-ої доби і характеризувались збільшенням кількості лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазмоцитів, тканинних базофілів та клітин фібробластичного ряду із суттєвим збільшенням їх кількості в периферичних ділянках запальних вогнищ і вираженими процесами проліферації та організації в групі щурів із запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату.

3. Кістковомозкове кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату порівняно з природним перебігом запалення характеризувалось еміграцією більшої кількості лейкоцитів у початкові терміни запалення, коли відбувалось більш значне вимивання клітин з кісткового мозку в кров, що ще більше стимулювало гемопоез. Спостерігалось достовірне зменшення кількості бластних клітин на 1-шу добу в 3,23 раза ( $P < 0,05$ ). Кількість паличкоядерних нейтрофілів достовірно зменшувалась на 1-шу добу в 2,59 раза

( $P < 0,05$ ), достовірно збільшувалась на 14-ту добу в 1,87 рази ( $P < 0,05$ ), і на 21-шу добу достовірно зменшувалась у 2,43 рази ( $P < 0,05$ ). З 14-ої до 28-ої доби спостерігалась менша активація гемопоеза, а разом з тим і менша інтенсивність хронізації запального процесу.

4. Встановлено, що застосування інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату порівняно з природним перебігом вторинно хронічного карагінанового запалення сприяло залученню лейкоцитів на 14-ту добу, що приводило до більшої елімінації флогогену в цей період. Зменшення кількості лейкоцитів на 21-шу та 28-му доби в період хронізації запалення свідчить про зменшення потреби в лейкоцитах у ці терміни. Достовірне зменшення кількості моноцитів у 1,62 рази ( $P < 0,01$ ) на 28-му добу свідчить про те, що застосування інгібітора тромбіну знижує адгезію лейкоцитів і зменшує хронізацію запалення.

5. Виявлено, що при введенні дабігатрану етексилату нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення на 14-ту добу достовірно перевищувало в 3,10 рази ( $P < 0,05$ ) таке за природного перебігу запалення. Лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення за такого ж порівняння достовірно зменшувалось на 14-ту добу в 1,70 рази ( $P < 0,05$ ) і достовірно збільшувалось на 28-му добу в 1,30 рази ( $P < 0,01$ ), що свідчить про зменшення інтенсивності вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну.

6. Динаміка змін концентрації прозапального цитокіна ФНП- $\alpha$  в сироватці крові щурів із вторинно хронічним карагінановим запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату в порівнянні з такою за природного перебігу запалення характеризувалась достовірно нижчими рівнями протягом усього експерименту зі значним зниженням її рівня особливо на 14-ту добу в 0,82 рази ( $P < 0,01$ ) та 21-шу добу в 0,40 рази ( $P < 0,001$ ).

7. Показано, що введення інгібітора тромбіна призводило до достовірного збільшення концентрації ІЛ-10 з 1-ої до 21-ої доби: у 2,79 рази ( $P < 0,001$ ) на 1-шу добу; у 2,64 рази ( $P < 0,001$ ) на 7-му добу; у 1,28 рази ( $P < 0,05$ ) на 14-ту добу та у 2,35 рази ( $P < 0,001$ ) на 21-шу добу. Рівні ІЛ-10 демонстрували фазну відповідь під час застосування дабігатрану етексилату з піком на 7-му добу і максимумом на

21-шу добу. Підвищення рівня ІЛ-10 в сироватці крові щурів свідчить про посилення протизапальної відповіді, що потенційно може сприяти зниженню рівня ФНП- $\alpha$ .

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Отримані результати свідчать, що інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат ефективно модулює запальну відповідь, зменшуючи інтенсивність запалення, і може мати терапевтичне застосування, що виходить за межі його встановлених антикоагулянтних властивостей.

Враховуючи здатність інгібітора тромбіну модулювати запальну відповідь, можливо розглянути доцільність його застосування при патологіях, що супроводжуються гіперергічною імунною реакцією.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204–18. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
2. Calder PC, Albers R, Antoine JM, Blum S, Bourdet-Sicard R, Ferns GA, et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr*. 2009; 101(S1):S1–S45. <https://doi.org/10.1017/S0007114509377867>
3. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(6):a001651. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001651>
4. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(8): 826–31. <https://doi.org/10.1038/ni.3790>
5. Kiss AL. Inflammation in focus: the beginning and the end. *Pathol Oncol Res*. 2022;27:1610136. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1610136>
6. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic inflammation. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>
7. Chen D, Dorling A. Critical roles for thrombin in acute and chronic inflammation. *J Thromb Haemost*. 2009;7(S1):122–6. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03413.x>
8. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, Perretti M, Teixeira MM. Resolution of inflammation: what controls its onset? *Front Immunol*. 2016;7:160. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00160>
9. Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):263. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>

10. Popović M, Smiljanić K, Dobutović B, Syrovets T, Simmet T, Isenović ER. Thrombin and vascular inflammation. *Mol Cell Biochem.* 2012;359(1):301–13. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-1024-x>
11. Van Der Poll T, De Jonge E, Ten Cate H. Cytokines as regulators of coagulation. In: *Madame Curie Biosci Database Internet.* Austin (TX): Landes Bioscience; 2000–2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6207>
12. Levi M, Van Der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010;38: S26–S34. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c98d21>
13. Ma L, Dorling A. The roles of thrombin and protease-activated receptors in inflammation. *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):63–72. <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0281-9>
14. Foley JH, Conway EM. Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circ Res.* 2016;118(9):1392–408. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306853>
15. Levi M, Van Der Poll T. Two-way interactions between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med.* 2005;15(7):254–9. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2005.07.004>
16. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol.* 2005;131(4):417–30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x>
17. Ginwala R, Bhavsar R, Chigbu DGI, Jain P, Khan ZK. Potential role of flavonoids in treating chronic inflammatory diseases with a special focus on the anti-inflammatory activity of apigenin. *Antioxidants.* 2019;8(2):35. <https://doi.org/10.3390/antiox8020035>
18. He G, Karin M. NF- $\kappa$ B and STAT3 – key players in liver inflammation and cancer. *Cell Res.* 2011;21(1):159–68. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.183>
19. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010; 140(6):805–20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
20. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 2010; 140(6):771–6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>

21. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010;140(6):871–82. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>
22. Zhou Y, Hong Y, Huang H. Triptolide attenuates inflammatory response in membranous glomerulo-nephritis rat via downregulation of NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(6):901–10. <https://doi.org/10.1159/000452591>
23. Van Dyke TE, Kornman KS. Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. *J Periodontol*. 2008;79(8S):1503–7. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080239>
24. Drayton DL, Liao S, Mounzer RH, Ruddle NH. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nat Immunol*. 2006;7(4):344–53. <https://doi.org/10.1038/ni1330>
25. Chertov O, Yang D, Howard OMZ, Oppenheim JJ. Leukocyte granule proteins mobilize innate host defenses and adaptive immune responses. *Immunol Rev*. 2000;177(1):68–78. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2000.17702.x>
26. Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction*. 2009;138(6):903–19. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0247>
27. Bhowmik A. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000;55(2):114–20. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.2.114>
28. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(6):1212–8. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(03\)00353-6](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00353-6)
29. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the health ABC study. *Circulation*. 2003;108(19):2317–22. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000097109.90783.FC>

30. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2599–610. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040967>
31. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- $\alpha$ ) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(2):149–54. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001785>
32. Ross AC, Rizk N, O’Riordan MA, Dogra V, El-Bejjani D, Storer N, et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1119–27. <https://doi.org/10.1086/605578>
33. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: how can we treat it? *Blood Purif*. 2008;26(3):291–9. <https://doi.org/10.1159/000126926>
34. Machowska A, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease. *Transl Res*. 2016;167(1):204–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.012>
35. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1139–47. <https://doi.org/10.1056/NEJM200010193431602>
36. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*. 2003;107(1):87–92. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000042700.48769.59>
37. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732–41. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
38. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder:

- a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(8):1078–90. <https://doi.org/10.4088/JCP.08r04505>
39. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):1938–46. <https://doi.org/10.2215/CJN.03500412>
  40. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta BBA – Mol Cell Res*. 2014;1843(11):2563–82. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.05.014>
  41. Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2515. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2515>
  42. Liu Z, Wang Y, Wang Y, Ning Q, Zhang Y, Gong C, et al. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. *Int Immunopharmacol*. 2016;35:210–6. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.04.003>
  43. Van Loo G, Bertrand MJM. Death by TNF: a road to inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):289–303. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00792-3>
  44. Eckersall PD, Bell R. Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J*. 2010;185(1):23–7. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.009>
  45. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J*. 2004;168(1):28–40. [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(03\)00119-9](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(03)00119-9)
  46. Murakami A, Ohigashi H. Targeting NOX, INOS and COX-2 in inflammatory cells: chemoprevention using food phytochemicals. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2357–63. <https://doi.org/10.1002/ijc.23161>
  47. Huang W, Tang Y, Li L. HMGB1, a potent proinflammatory cytokine in sepsis. *Cytokine*. 2010;51(2):119–26. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2010.02.021>

48. Schierbeck H, Lundbäck P, Palmblad K, Klevenvall L, Erlandsson-Harris H, Andersson U, et al. Monoclonal anti-HMGB1 (high mobility group box chromosomal protein 1) antibody protection in two experimental arthritis models. *Mol Med*. 2011;17(9–10):1039–44. <https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00264>
49. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:102–11. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.017>
50. Cheng Y, Wang D, Wang B, Li H, Xiong J, Xu S, et al. HMGB1 translocation and release mediate cigarette smoke–induced pulmonary inflammation in mice through a TLR4/MyD88-dependent signaling pathway. *Mol Biol Cell*. 2017;28(1):201–9. <https://doi.org/10.1091/mbc.e16-02-0126>
51. Asavarut P, Zhao H, Gu J, Ma D. The role of HMGB1 in inflammation-mediated organ injury. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2013;51(1):28–33. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2013.03.007>
52. Park J, Min JS, Kim B, Chae UB, Yun JW, Choi MS, et al. Mitochondrial ROS govern the LPS-induced pro-inflammatory response in microglia cells by regulating MAPK and NF- $\kappa$ B pathways. *Neurosci Lett*. 2015;584:191–6. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.016>
53. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010;49(11):1603–16. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>
54. Stramer BM, Mori R, Martin P. The inflammation–fibrosis link? A jekyll and hyde role for blood cells during wound repair. *J Invest Dermatol*. 2007;127(5):1009–17. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700811>
55. Van Linthout S, Miteva K, Tschope C. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells. *Cardiovasc Res*. 2014;102(2):258–69. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu062>

56. Robb CT, Regan KH, Dorward DA, Rossi AG. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. *Semin Immunopathol.* 2016;38(4):425–48. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0560-6>
57. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(3):173–82. <https://doi.org/10.1038/nri1785>
58. Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. *Curr Drug Target - Inflamm Allergy.* 2005;4(3):281–6. <https://doi.org/10.2174/1568010054022024>
59. Huang C, Šali A, Stevens RL. Regulation and function of mast cell proteases in inflammation. *J Clin Immunol.* 1998;18(3):169–83. <https://doi.org/10.1023/A:1020574820797>
60. Aggrey AA, Srivastava K, Ture S, Field DJ, Morrell CN. Platelet induction of the acute-phase response is protective in murine experimental cerebral malaria. *J Immunol.* 2013;190(9):4685–91. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202672>
61. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(9):666–82. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00552-1>
62. Maneta E, Aivalioti E, Tual-Chalot S, Emini Veseli B, Gatsiou A, Stamatelopoulos K, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis. *Front Immunol.* 2023;14:1144229. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144229>
63. Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(4):264–74. <https://doi.org/10.1038/nri2956>
64. Hottz ED, Lopes JF, Freitas C, Valls-de-Souza R, Oliveira MF, Bozza MT, et al. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation. *Blood.* 2013;122(20):3405–14. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-504449>
65. Gaertner F, Ahmad Z, Rosenberger G, Fan S, Nicolai L, Busch B, et al. Migrating platelets are mechano-scavengers that collect and bundle bacteria. *Cell.* 2017;171(6):1368–1382.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.001>

66. Nicolai L, Schiefelbein K, Lipsky S, Leunig A, Hoffknecht M, Pekayvaz K, et al. Vascular surveillance by haptotactic blood platelets in inflammation and infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):5778. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19515-0>
67. Janus-Bell E, Mangin PH. The relative importance of platelet integrins in hemostasis, thrombosis and beyond. *Haematologica.* 2023;108(7):1734–47. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282136>
68. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532–5. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
69. Xu J, Zhang X, Pelayo R, Monestier M, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med.* 2009;15(11):1318–21. <https://doi.org/10.1038/nm.2053>
70. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(36):15880–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>
71. Von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med.* 2012;209(4):819–35. <https://doi.org/10.1084/jem.20112322>
72. Martinod K, Demers M, Fuchs TA, Wong SL, Brill A, Gallant M, et al. Neutrophil histone modification by peptidylarginine deiminase 4 is critical for deep vein thrombosis in mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(21):8674–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301059110>
73. Lewis HD, Liddle J, Coote JE, Atkinson SJ, Barker MD, Bax BD, et al. Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation. *Nat Chem Biol.* 2015;11(3):189–91. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1735>
74. Kenny EF, Herzig A, Krüger R, Muth A, Mondal S, Thompson PR, et al. Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways. *eLife.* 2017;6:e24437. <https://doi.org/10.7554/eLife.24437>

75. Li P, Li M, Lindberg MR, Kennett MJ, Xiong N, Wang Y. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2010;207(9):1853–62. <https://doi.org/10.1084/jem.20100239>
76. Sreeramkumar V, Adrover JM, Ballesteros I, Cuartero MI, Rossaint J, Bilbao I, et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science*. 2014;346(6214):1234–8. <https://doi.org/10.1126/science.1256478>
77. Verschoor A, Langer HF. Crosstalk between platelets and the complement system in immune protection and disease. *Thromb Haemost*. 2013;110(11):910–9. <https://doi.org/10.1160/TH13-02-0102>
78. Schmidt CQ, Verschoor A. Complement and coagulation: so close, yet so far. *Blood*. 2017;130(24):2581–2. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-811943>
79. Polley MJ, Nachman R. The human complement system in thrombin-mediated platelet function. *J Exp Med*. 1978;147(6):1713–26. <https://doi.org/10.1084/jem.147.6.1713>
80. Peerschke EI, Yin W, Ghebrehiwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. *Mol Immunol*. 2010;47(13):2170–5. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.05.009>
81. Pietras EM. Inflammation: a key regulator of hematopoietic stem cell fate in health and disease. *Blood*. 2017;130(15):1693–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-780882>
82. Haas S, Hansson J, Klimmeck D, Loeffler D, Velten L, Uckelmann H, et al. Inflammation-induced emergency megakaryopoiesis driven by hematopoietic stem cell-like megakaryocyte progenitors. *Cell Stem Cell*. 2015;17(4):422–34. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.07.007>
83. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev*. 2008;65(S3):S140–S6. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00352.x>
84. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol Ser -Biol Sci Med Sci*. 2014;69(S1):S4–S9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>

85. Gudkov AV, Komarova EA. p53 and the carcinogenicity of chronic inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(11):a026161. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026161>
86. Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol*. 2011;192(4):547–56. <https://doi.org/10.1083/jcb.201009094>
87. Dall’Olio F, Vanhooren V, Chen CC, Slagboom PE, Wuhrer M, Franceschi C. N-glycomic biomarkers of biological aging and longevity: a link with inflammaging. *Ageing Res Rev*. 2013;12(2):685–98. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.02.002>
88. Franceschi C, Valensin S, Bonafè M, Paolisso G, Yashin AI, Monti D, et al. The network and the remodeling theories of aging: historical background and new perspectives. *Exp Gerontol*. 2000;35(6–7):879–96. [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(00\)00172-8](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(00)00172-8)
89. Biagi E, Candela M, Franceschi C, Brigidi P. The aging gut microbiota: new perspectives. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):428–9. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.03.004>
90. Zhang Q, Raouf M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464(7285):104–7. <https://doi.org/10.1038/nature08780>
91. Iyer SS, He Q, Janczy JR, Elliott EI, Zhong Z, Olivier AK, et al. Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation. *Immunity*. 2013;39(2):311–23. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.001>
92. Campisi J, d’Adda Di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):729–40. <https://doi.org/10.1038/nrm2233>
93. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Childs BG, Van De Sluis B, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*. 2011;479(7372):232–6. <https://doi.org/10.1038/nature10600>
94. Tchkonja T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, Van Deursen J, Lustgarten J, Scoble H, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell*. 2010;9(5):667–84. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x>

95. Grant RW, Dixit VD. Mechanisms of disease: inflammasome activation and the development of type 2 diabetes. *Front Immunol.* 2013;4:50. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00050>
96. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S. Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. *Vaccine.* 2000;18(16):1717–20. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(99\)00513-7](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00513-7)
97. McElhaney JE, Effros RB. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? *Curr Opin Immunol.* 2009;21(4):418–24. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.05.023>
98. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(4):507–13. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.05.003>
99. Headland SE, Norling LV. The resolution of inflammation: principles and challenges. *Semin Immunol.* 2015;27(3):149–60. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.03.014>
100. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol.* 2005;6(12):1191–7. <https://doi.org/10.1038/ni1276>
101. Reville K, Crean JK, Vivers S, Dransfield I, Godson C. Lipoxin A4 redistributes myosin IIA and Cdc42 in macrophages: implications for phagocytosis of apoptotic leukocytes. *J Immunol.* 2006;176(3):1878–88. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.3.1878>
102. Lintermans LL, Stegeman CA, Heeringa P, Abdulahad WH. T cells in vascular inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2014;5:504. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00504>
103. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115(2):209–18. <https://doi.org/10.1172/JCI24282>
104. Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* 2011;208(7):1339–50. <https://doi.org/10.1084/jem.20110551>

105. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*. 2012;18(7):1028–40. <https://doi.org/10.1038/nm.2807>
106. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16(5):585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>
107. Chambers RC. Procoagulant signalling mechanisms in lung inflammation and fibrosis: novel opportunities for pharmacological intervention? *Br J Pharmacol*. 2008;153(S1):S367–S78. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707603>
108. Li Y, Jiang D, Liang J, Meltzer EB, Gray A, Miura R, et al. Severe lung fibrosis requires an invasive fibroblast phenotype regulated by hyaluronan and CD44. *J Exp Med*. 2011;208(7):1459–71. <https://doi.org/10.1084/jem.20102510>
109. Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, Clay S, Partolina M, Vuthoori S, et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest*. 2005;115(1):56–65. <https://doi.org/10.1172/JCI200522675>
110. Pardo A, Barrios R, Gaxiola M, Segura-Valdez L, Carrillo G, Estrada A, et al. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1698–704. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9907065>
111. Connolly MK, Bedrosian AS, Mallen-St. Clair J, Mitchell AP, Ibrahim J, Stroud A, et al. In liver fibrosis, dendritic cells govern hepatic inflammation in mice via TNF- $\alpha$ . *J Clin Invest*. 2009;119(11):3213–25. <https://doi.org/10.1172/JCI37581>
112. Wynn T, Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30(3):245–57. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255354>
113. Levick SP, McLarty JL, Murray DB, Freeman RM, Carver WE, Brower GL. Cardiac mast cells mediate left ventricular fibrosis in the hypertensive rat heart. *Hypertension*. 2009;53(6):1041–7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123158>

114. Minshall EM, Leung DYM, Martin RJ, Song YL, Cameron L, Ernst P, et al. Eosinophil-associated TGF- $\beta_1$  mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;17(3):326–33. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.17.3.2733>
115. Reiman RM, Thompson RW, Feng CG, Hari D, Knight R, Cheever AW, et al. Interleukin-5 (IL-5) augments the progression of liver fibrosis by regulating IL-13 activity. *Infect Immun*. 2006;74(3):1471–9. <https://doi.org/10.1128/IAI.74.3.1471-1479.2006>
116. Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, Friend DS, Xanthou G, McKenna ErinE, et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science*. 2004;305(5691):1776–9. <https://doi.org/10.1126/science.1100283>
117. Levi-Schaffer F, Garbuzenko E, Rubin A, Reich R, Pickholz D, Gillery P, et al. Human eosinophils regulate human lung- and skin-derived fibroblast properties *in vitro*: a role for transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96(17):9660–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.17.9660>
118. Peterson MW, Monick M, Hunninghake GW. Prognostic role of eosinophils in pulmonary fibrosis. *Chest*. 1987;92(1):51–6. <https://doi.org/10.1378/chest.92.1.51>
119. Gilbert HS. Myelofibrosis revisited: characterization and classification of myelofibrosis in the setting of myeloproliferative disease. *Prog Clin Biol Res*. 1984;154:3–17
120. Petäjä J. Inflammation and coagulation. An overview. *Thromb Res*. 2011;127:S34–S7. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70153-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70153-5)
121. Esmon CT. Coagulation inhibitors in inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2005;33(2):401–5. <https://doi.org/10.1042/BST0330401>
122. Esmon CT. The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res*. 2004;114(5–6):321–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.06.028>
123. Giesen PLA, Rauch U, Bohrmann B, Kling D, Roqué M, Fallon JT, et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96(5):2311–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.5.2311>

124. Falati S, Liu Q, Gross P, Merrill-Skoloff G, Chou J, Vandendries E, et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi In vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med*. 2003;197(11):1585–98. <https://doi.org/10.1084/jem.20021868>
125. Risman RA, Kirby NC, Bannish BE, Hudson NE, Tutwiler V. Fibrinolysis: an illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(2):100081. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100081>
126. Mutch NJ, Medcalf RL. The fibrinolysis renaissance. *J Thromb Haemost*. 2023; 21(12):3304–16. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.09.012>
127. National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals: eighth edition. Washington (DC): The National Academies Press; 2011. 220 p. <https://doi.org/10.17226/12910>
128. Simmonds RC. Bioethics and animal use in programs of research, teaching, and testing. In: Weichbrod RH, Thompson GA (Heidbrink), Norton JN, eds. *Manag Anim Care Use Programs Res Educ Test*. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2017. p. 35–62. <https://doi.org/10.1201/9781315152189-4>
129. Percie Du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. *PLOS Biol*. 2020;18(7):e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
130. Percie Du Sert N, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, Browne WJ, et al. Reporting animal research: explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLOS Biol*. 2020;18(7):e3000411. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000411>
131. AVMA Panel on Euthanasia. AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2020 edition. Schaumburg (IL): American Veterinary Medical Association; 2020. 121 p. Available from: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf>
132. Vogler GA. Anesthesia and analgesia. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, eds. *Lab Rat*. 2nd ed. Burlington (MA): Academic Press; 2006. p. 627–64. <https://doi.org/10.1016/B978-012074903-4/50022-4>

133. Mahmoodi M, Hadad MK, Shamsizadeh A, Azarang A, Rayeni RA. Effect of trifluoperazine on carrageenan-induced acute inflammation in intact and adrenalectomized rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2009;1(2):150–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047245>
134. Abdi-Azar H, Abbasi-Maleki S. Comparison of the anesthesia with thiopental sodium alone and their combination with citrus aurantium L. (rutaseae) essential oil in Male rat. *Bull Environ Pharmacol Life Sci*. 2014;3(Special Issue V):37–44. Available from: [https://bepls.com/spl\\_v\\_2014/8.pdf](https://bepls.com/spl_v_2014/8.pdf)
135. Radhakrishnan R, Moore SA, Sluka KA. Unilateral carrageenan injection into muscle or joint induces chronic bilateral hyperalgesia in rats. *Pain*. 2003;104(3):567–77. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00114-3)
136. Dittmeier M, Wassmuth K, K. Schuhmann M, Kraft P, Kleinschnitz C, Fluri F. Dabigatran etexilate reduces thrombin-induced inflammation and thrombus formation in experimental ischemic stroke. *Curr Neurovasc Res*. 2016;13(3):199–206. <https://doi.org/10.2174/1567202613666160517122605>
137. Durmaz S, Kurtoğlu T, Faruk Rahman Ö, Tataroğlu C, Yılmaz M, Barbarus E, et al. Direct oral anticoagulant agents attenuate temporary aortic occlusion-induced renal oxidative and inflammatory responses in rats. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;30(2):184–91. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2022.22831>
138. Ferreira JRP, Sucupira ID, Carvalho GMC, Paiva FF, Pimentel-Coelho PM, Rosado-de-Castro PH, et al. A combination of ex vivo and in vivo strategies for evaluating how much new oral anticoagulants exacerbate experimental intracerebral bleeding. *TH Open*. 2023;7(3):e195–e205. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1770782>
139. Dinno A. Nonparametric pairwise multiple comparisons in independent groups using dunn’s test. *Stata J Promot Commun Stat Stata*. 2015;15(1):292–300. <https://doi.org/10.1177/1536867X1501500117>
140. Lee S, Lee DK. What is the proper way to apply the multiple comparison test? *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(5):353–60. <https://doi.org/10.4097/kja.d.18.00242>

141. Sauder DC, DeMars CE. An updated recommendation for multiple comparisons. *Adv Methods Pract Psychol Sci*. 2019;2(1):26–44. <https://doi.org/10.1177/2515245918808784>
142. Mishra P, Singh U, Pandey C, Mishra P, Pandey G. Application of Student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(4):407. [https://doi.org/10.4103/aca.ACA\\_94\\_19](https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19)
143. Wickham H, Çetinkaya-Rundel M, Golemund G. *R for Data Science: import, tidy, transform, visualize, and model data*. 2nd ed. Sebastopol (CA): O'Reilly; 2023. 576 p. Available from: <https://www.oreilly.com/library/view/r-for-data/9781492097396/>
144. Musa KI, Mansor WNAW, Hanis TM. *Data analysis in medicine and health using R*. 1st ed. Boca Raton (FL): Chapman & Hall/CRC; 2023. 310 p. <https://doi.org/10.1201/9781003296775>
145. Thulin M. *Modern statistics with R: from wrangling and exploring data to inference and predictive modelling*. 2nd ed. Boca Raton (FL): Chapman and Hall/CRC; 2024. 492 p. <https://doi.org/10.1201/9781003401339>
146. Duthie AB. *Fundamental statistical concepts and techniques in the biological and environmental sciences: with jamovi*. 1st ed. Boca Raton (FL): Chapman and Hall/CRC; 2024. 364 p. <https://doi.org/10.1201/9781032692388>
147. Serhan CN, Ward PA, Gilroy DW, editors. *Fundamentals of inflammation*. 1st ed. New York (NY): Cambridge University Press; 2010. 488 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139195737>
148. Agbani EO, Poole AW. Procoagulant platelets: generation, function, and therapeutic targeting in thrombosis. *Blood*. 2017;130(20):2171–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-787259>
149. Chu Y, Guo H, Zhang Y, Qiao R. Procoagulant platelets: generation, characteristics, and therapeutic target. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(5):e23750. <https://doi.org/10.1002/jcla.23750>
150. Veuthey L, Aliotta A, Bertaggia Calderara D, Pereira Portela C, Alberio L. Mechanisms underlying dichotomous procoagulant COAT platelet generation—a

- conceptual review summarizing current knowledge. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5): 2536. <https://doi.org/10.3390/ijms23052536>
151. Bourguignon A, Tasneem S, Hayward CPM. Update on platelet procoagulant mechanisms in health and in bleeding disorders. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(S1): 89–100. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13866>
  152. Denorme F, Campbell RA. Procoagulant platelets: novel players in thromboinflammation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;323(4):C951–C8. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00252.2022>
  153. Heemskerk J, Bevers E, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost.* 2002;88(8):186–93. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613209>
  154. Carson SD, Brozna JP. The role of tissue factor in the production of thrombin: Blood Coagul Fibrinolysis. 1993;4(2):281–92. <https://doi.org/10.1097/00001721-199304000-00010>
  155. Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood.* 2013;121(10):1712–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-306639>
  156. Levin EG, Marzec U, Anderson J, Harker LA. Thrombin stimulates tissue plasminogen activator release from cultured human endothelial cells. *J Clin Invest.* 1984;74(6):1988–95. <https://doi.org/10.1172/JCI111620>
  157. Collet JP, Lesty C, Montalescot G, Weisel JW. Dynamic changes of fibrin architecture during fibrin formation and intrinsic fibrinolysis of fibrin-rich clots. *J Biol Chem.* 2003;278(24):21331–5. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212734200>
  158. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem.* 1995;270(24):14477–84. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.24.14477>
  159. Whyte C, Mitchell J, Mutch N. Platelet-mediated modulation of fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(2):115–28. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597283>

160. Rijken DC, Lijnen HR. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):4–13. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03220.x>
161. Sharma C, Nigam A, Singh R. Computational-approach understanding the structure-function prophecy of fibrinolytic protease RFEA1 from *Bacillus cereus* RSA1. *PeerJ*. 2021;9:e11570. <https://doi.org/10.7717/peerj.11570>
162. Singh R, Gautam P, Sharma C, Osmolovskiy A. Fibrin and fibrinolytic enzyme cascade in thrombosis: unravelling the role. *Life*. 2023;13(11):2196. <https://doi.org/10.3390/life13112196>
163. Burzynski LC, Humphry M, Pyrillou K, Wiggins KA, Chan JNE, Figg N, et al. The coagulation and immune systems are directly linked through the activation of interleukin-1 $\alpha$  by thrombin. *Immunity*. 2019;50(4):1033-1042.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.003>
164. Hunter P. The inflammation theory of disease: the growing realization that chronic inflammation is crucial in many diseases opens new avenues for treatment. *EMBO Rep*. 2012;13(11):968–70. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.142>
165. Soehnlein O, Steffens S, Hidalgo A, Weber C. Neutrophils as protagonists and targets in chronic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):248–61. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.10>
166. Göbel K, Eichler S, Wiendl H, Chavakis T, Kleinschnitz C, Meuth SG. The coagulation factors fibrinogen, thrombin, and factor XII in inflammatory disorders—a systematic review. *Front Immunol*. 2018;9:1731. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01731>
167. Bolton SJ, McNulty CA, Thomas RJ, Hewitt CRA, Wardlaw AJ. Expression of and functional responses to protease-activated receptors on human eosinophils. *J Leukoc Biol*. 2003;74(1):60–8. <https://doi.org/10.1189/jlb.0702351>
168. Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev*. 2004;84(2):579–621. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2003>

169. Posma JJ, Grover SP, Hisada Y, Owens AP, Antoniak S, Spronk HM, et al. Roles of coagulation proteases and PARs (protease-activated receptors) in mouse models of inflammatory diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(1):13–24. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311655>
170. Heuberger DM, Schuepbach RA. Protease-activated receptors (PARs): mechanisms of action and potential therapeutic modulators in PAR-driven inflammatory diseases. *Thromb J.* 2019;17(1):4. <https://doi.org/10.1186/s12959-019-0194-8>
171. Song K, Wang Y, Sheng J, Ma C, Li H. Effects of dabigatran regulates no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction mice through anti-inflammatory and anti-oxidative activities and connective tissue growth factor expression. *Mol Med Rep.* 2017;17(1):580–5. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7861>
172. Yazici S, Karahan O, Oral MK, Bayramoğlu Z, Unal M, Caynak B, et al. Comparison of renoprotective effect of dabigatran with low-molecular-weight heparin. *Clin Appl Thromb.* 2016;22(4):361–5. <https://doi.org/10.1177/1076029615571629>
173. Saifi MA, Annaldas S, Godugu C. A direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate protects from renal fibrosis by inhibiting protease activated receptor-1. *Eur J Pharmacol.* 2021;893:173838. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173838>
174. Schoenmakers S, Reitsma P, Spek C. Blood coagulation factors as inflammatory mediators. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;34(1):30–7. <https://doi.org/10.1016/j.bcnd.2004.09.001>
175. Mackman N. The many faces of tissue factor. *J Thromb Haemost.* 2009;7:136–9. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03368.x>
176. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):43–62. <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0290-8>
177. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean

- platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(26):e11138. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011138>
178. Eo WK, Chang HJ, Kwon SH, Koh SB, Kim YO, Ji YI, et al. The lymphocyte-monocyte ratio predicts patient survival and aggressiveness of ovarian cancer. *J Cancer*. 2016;7(3):289–96. <https://doi.org/10.7150/jca.13432>
179. Guo YH, Sun HF, Zhang YB, Liao ZJ, Zhao L, Cui J, et al. The clinical use of the platelet/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio as prognostic predictors in colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(12):20011–24. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15311>
180. Ong HS, Gokavarapu S, Wang LZ, Tian Z, Zhang CP. Low pretreatment lymphocyte-monocyte ratio and high platelet-lymphocyte ratio indicate poor cancer outcome in early tongue cancer. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(8):1762–74. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.12.023>
181. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Iseki Y, Ikeya T, Hirakawa K. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2017;13(2):1000–6. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5487>
182. Sierzega M, Lenart M, Rutkowska M, Surman M, Mytar B, Matyja A, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios reflect immune cell population rearrangement in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(3):808–15. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5634-0>
183. Tekin S, Avcı E, Nar R, Değirmenci E, Demir S, Şenol H. Are monocyte/HDL, lymphocyte/monocyte and neutrophil/lymphocyte ratios prognostic or follow-up markers in ischemic cerebrovascular patients? *J Basic Clin Health Sci*. 2020;4(1):38–43. <https://doi.org/10.30621/jbachs.2020.837>
184. Lux D, Alakbarzade V, Bridge L, Clark CN, Clarke B, Zhang L, et al. The association of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio with 3-month clinical outcome after mechanical thrombectomy following stroke. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01739-y>

185. Jang D in, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in autoimmune disease and current TNF- $\alpha$  inhibitors in therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2719. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
186. Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2010;20(2):87–103. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukarGeneExpr.v20.i2.10>
187. Ben-Khemis M, Liu D, Pintard C, Song Z, Hurtado-Nedelec M, Marie JC, et al. TNF $\alpha$  counteracts interleukin-10 anti-inflammatory pathway through the NOX2-lyn-SHP-1 axis in human monocytes. *Redox Biol.* 2023;67:102898. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102898>
188. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med.* 2020;217(1):e20190418. <https://doi.org/10.1084/jem.20190418>
189. Carlini V, Noonan DM, Abdalalem E, Goletti D, Sansone C, Calabrone L, et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Front Immunol.* 2023;14:1161067. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
190. Moore KW, De Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol.* 2001;19(1):683–765. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683>
191. Wilhelm G, Mertowska P, Mertowski S, Przysucha A, Strużyna J, Grywalska E, et al. The crossroads of the coagulation system and the immune system: interactions and connections. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12563. <https://doi.org/10.3390/ijms241612563>
192. Ural A. Effects of dabigatran and fondaparinux on degloving injuries, an experimental study. *Turk J Trauma Emerg Surg.* 2020;26(3):343–50. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2020.26678>

## ДОДАТКИ

Додаток А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. **Шевченко ВО.** Лейкоцитарна реакція периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату. Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):6–16. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.shv> (Наукове фахове видання України категорії «Б»)
2. **Шевченко ВО.** Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату. Од. мед. журн. 2023;(4):14–7. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-2> (Наукове фахове видання України категорії «Б»; стаття проіндексована в наукометричній базі даних «Scopus»)
3. **Шевченко ВО.** Особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату. Перспективи та інновації науки. 2024;(1):1028–39. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1\(35\)-1028-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1(35)-1028-1039) (Наукове фахове видання України категорії «Б»)
4. Павлова ОО, **Шевченко ВО.** Клітинно-тканинна динаміка вогнища хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. Клін. анатомія та опер. хірургія. 2024;23(2):60–8. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.2.2024.30> (Наукове фахове видання України категорії «Б») (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук; виконання експериментального дослідження; статистичне опрацювання, аналіз та*

узагальнення отриманих результатів; написання тексту статті та підготовка матеріалу до публікації)

5. **Shevchenko VO**, Pavlova OO. Serum TNF- $\alpha$  and IL-10 levels during chronic carrageenan inflammation with thrombin inhibitor administration in rats. Regul. Mech. Biosyst. 2024;15(3):594–8. <https://doi.org/10.15421/022483> (Наукове фахове видання України категорії «А»; журнал індексується в наукометричній базі даних «Scopus», Q4) (Особистий внесок здобувача: літературний пошук; виконання експериментального дослідження; статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення отриманих результатів; написання тексту статті та підготовка матеріалу до публікації)
6. **Шевченко ВО**, Павлова ОО. Динаміка змін клітинного складу вогнища хронічного запалення на тлі введення дабігатрану етексилату. Клін. анатомія та опер. хірургія. 2024;23(3):29–40. <https://doi.org/10.24061/17270847.23.3.2024.46> (Наукове фахове видання України категорії «Б») (Особистий внесок здобувача: літературний пошук; виконання експериментального дослідження; статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення отриманих результатів; написання тексту статті та підготовка матеріалу до публікації)

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

7. **Shevchenko VO**. The role of coagulation and fibrinolysis factors in the blood system response to chronic inflammation. ISIC-2022: Proceedings of the International Scientific Interdisciplinary Conference; 23–25 Nov 2022; Kharkiv. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2022. p. 21–2.
8. **Шевченко ВО**. Запалення і коагуляція. У: Медицина третього тисячоліття: збірник тез фестивалю молодіжної науки; 13–15 лют. 2023; м. Харків. Харків: Харківський національний медичний університет; 2023. с. 394–5.
9. **Шевченко ВО**. Особливості лейкоцитарної реакції периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну дабігатрану етексилату. У: Медицина третього тисячоліття: збірник

- матеріалів фестивалю молодіжної науки 2024; 15–17 січ. 2024; м. Харків. Харків: Харківський національний медичний університет; 2024. с. 186–7.
10. Павлова ОО, **Шевченко ВО**. Специфічність процесу гемопоезу за карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. У: XXIII-і читання імені В. В. Підвисоцького: бюлетень матеріалів наукової конференції; 16–17 трав. 2024; м. Одеса. Одеса: ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України; 2024. с. 98–9. (*Особистий внесок здобувача*: літературний пошук; виконання експериментального дослідження; статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення отриманих результатів; написання тексту тез та підготовка матеріалу до публікації)
11. Павлова ОО, **Шевченко ВО**. Концентрація фактора некрозу пухлини альфа в периферичній крові за карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. У: Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей IX Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 100-річчю Української патологічної фізіології; 19–21 верес. 2024; м. Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2024. с. 164–5. (*Особистий внесок здобувача*: літературний пошук; виконання експериментального дослідження; статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення отриманих результатів; написання тексту тез та підготовка матеріалу до публікації)

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Основні положення та результати дисертаційного дослідження, отримані в ході виконання роботи, оприлюднені й апробовані на всеукраїнських науково-практичних конференціях і національному конгресі:

- 1) ISIC-2022: International Scientific Interdisciplinary Conference (23–25<sup>th</sup> November 2022, Kharkiv);
- 2) Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки (13–15 лютого 2023 р., м. Харків);
- 3) Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки (15–17 січня 2024 р., м. Харків);
- 4) XXIII-і читання імені В. В. Підвисоцького: науково-практична конференція з міжнародною участю (16–17 травня 2024 р., м. Одеса);
- 5) Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: IX Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю, присвячений 100-річчю Української патологічної фізіології (19–21 вересня 2024 р., м. Івано-Франківськ).

## **ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ В НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС**

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах (в алфавітному порядку):

- 1) загальної та клінічної патологічної фізіології імені В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету (м. Одеса);
- 2) загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету (м. Харків);
- 3) нормальної та патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету (м. Харків);
- 4) патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці);
- 5) патологічної фізіології Полтавського державного медичного університету (м. Полтава);
- 6) патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені Я. Г. Горбачевського (м. Тернопіль);
- 7) патофізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ);
- 8) фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету (м. Суми).



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Одеського національного медичного університету МОЗ України

Костянтин ТАЛАЛАСВ

« 07 » жовтня 2024 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції:** Роль факторів системи згортання крові та фібринолізу в реакції системи крові при хронічному запаленні.

2. **Ким і коли запропонований:** аспірантом кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету Шевченком Владиславом Олександровичем, 2024 р.

3. **Джерело інформації:**

1. Shevchenko V. O., Pavlova O. O. Serum TNF- $\alpha$  and IL-10 levels during chronic carrageenan inflammation with thrombin inhibitor administration in rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024. № 15 (3). P. 594–598. DOI: <https://doi.org/10.15421/022483>.

2. Павлова О. О., Шевченко В.О. Клітинно-тканинна динаміка вогнища хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2024. Т. 23, № 2. С. 60–68. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.2.2024.30>.

3. Шевченко В. О. Особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Перспективи та інновації науки*. 2024. № 1 (35). С. 1028–1039. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1\(35\)-1028-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1(35)-1028-1039).

4. Шевченко В. О. Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 4 (185). С. 14–17. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-2>.

5. Шевченко В. О. Лейкоцитарна реакція периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Медицина сьогодні і завтра*. 2023. № 92 (4). С. 6–16. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.shv>.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет МОЗ України. Кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького.

5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять при вивченні теми «Запалення».

6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патогенезу запалення.

7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.

8. **Затверджено** на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького від 04 жовтня 2024 р, протокол №3.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України, Заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор

Руслан ВАСТЬЯНОВ



Проректор з науково-педагогічної роботи  
Харківського національного  
медичного університету  
к. мед. н., доцент Ірина ЛЕЩІНА  
« 21 » 11 2024 р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції:** Роль факторів системи згортання крові та фібринолізу в реакції системи крові при хронічному запаленні.

**2. Ким і коли запропонований:** аспірантом кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету Шевченком Владиславом Олександровичем, 2024 р.

**3. Джерело інформації:**

1) Shevchenko V. O., Pavlova O. O. Serum TNF- $\alpha$  and IL-10 levels during chronic carrageenan inflammation with thrombin inhibitor administration in rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024. № 15 (3). P. 594–598. DOI: <https://doi.org/10.15421/022483>.

2) Павлова О. О., Шевченко В. О. Клітинно-тканинна динаміка вогнища хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2024. Т. 23, № 2. С. 60–68. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.2.2024.30>.

3) Шевченко В. О. Особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Перспективи та інновації науки*. 2024. № 1 (35). С. 1028–1039. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1\(35\)-1028-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1(35)-1028-1039).

4) Шевченко В. О. Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 4 (185). С. 14–17. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-2>.

5) Шевченко В. О. Лейкоцитарна реакція периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Медицина сьогодні і завтра*. 2023. № 92 (4). С. 6–16. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.shv>.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Харківський національний медичний університет, кафедра загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна.

**5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять при вивченні теми «Запалення».

**6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патогенезу запалення.

**7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна, протокол № 8 від «20» листопада 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри

загальної та клінічної патофізіології

імені Д. О. Альперна,

д. мед. н., професор

Михайло МИРОШНИЧЕНКО



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 директор з науково-педагогічної роботи  
 Національного фармацевтичного університету

д. фарм. н., професор Владимирова І. М.

\_\_\_\_\_ 2024 р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції:** Роль факторів системи згортання крові та фібринолізу в реакції системи крові при хронічному запаленні.

**2. Ким і коли запропонований:** аспірантом кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету Шевченком Владиславом Олександровичем, 2024 р.

**3. Джерело інформації:**

1) Shevchenko V. O., Pavlova O. O. Serum TNF- $\alpha$  and IL-10 levels during chronic carrageenan inflammation with thrombin inhibitor administration in rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024. № 15 (3). P. 594–598. DOI: <https://doi.org/10.15421/022483>.

2) Павлова О. О., Шевченко В.О. Клітинно-тканинна динаміка вогнища хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2024. Т. 23, № 2. С. 60–63. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.2.2024.30>.

3) Шевченко В. О. Особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Перспективи та інновації науки*. 2024. № 1 (35). С. 1028–1039. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1\(35\)-1028-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1(35)-1028-1039).

4) Шевченко В. О. Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 4 (185). С. 14–17. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-2>.

5) Шевченко В. О. Лейкоцитарна реакція периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Медицина сьогодні і завтра*. 2023. № 92 (4). С. 6–16. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.shv>.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра нормальної та патологічної фізіології.

**5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять при вивченні теми «Запалення».

**6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патогенезу запалення.

**7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри нормальної та патологічної фізіології, протокол № 13 від «05» червня 2024 р.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри нормальної та патологічної фізіології  
 Національного фармацевтичного університету  
 д. мед. н., професор

 Надія КОНОНЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор закладу вищої освіти  
 з науково-педагогічної роботи  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 доцент Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ  
 «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** роль факторів системи згортання крові та фібринолізу в реакції системи крові при хронічному запаленні.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, проспект Науки, 4, 61022, Україна. Здобувач Шевченко Владислав Олександрович
3. **Джерела інформації:**
  - 1) Shevchenko V. O., Pavlova O. O. Serum TNF- $\alpha$  and IL-10 levels during chronic carrageenan inflammation with thrombin inhibitor administration in rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024. № 15 (3). P. 594–598. DOI: <https://doi.org/10.15421/022483>.
  - 2) Павлова О. О., Шевченко В.О. Клітинно-тканинна динаміка вогнища хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2024. Т. 23, № 2. С. 60–68. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.2.2024.30>.
  - 3) Шевченко В. О. Особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Перспективи та інновації науки*. 2024. № 1 (35). С. 1028–1039. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1\(35\)-1028-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1(35)-1028-1039).
  - 4) Шевченко В. О. Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 4 (185). С. 14–17. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-2>.
  - 5) Шевченко В. О. Лейкоцитарна реакція периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Медицина сьогодні і завтра*. 2023. № 92 (4). С. 6–16. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.shv>.
4. **Впроваджено:** кафедра патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** 2024 н.р.
6. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять кафедрою.
7. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патогенезу запалення.

#### Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології  
 Буковинського державного медичного  
 університету МОЗ України  
 д-р мед. н., професор



Юрій РОГОВИЙ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного медичного університету,  
професор

31 жовтня 2024 р.

Валентин Дворник

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції:** Роль факторів системи згортання крові та фібринолізу в реакції системи крові при хронічному запаленні.

**2. Ким і коли запропонований:** аспірантом кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету Шевченком Владиславом Олександровичем, 2024 р.

**3. Джерело інформації:**

1) Shevchenko V. O., Pavlova O. O. Serum TNF- $\alpha$  and IL-10 levels during chronic carrageenan inflammation with thrombin inhibitor administration in rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024. № 15 (3). P. 594–598. DOI: <https://doi.org/10.15421/022483>.

2) Павлова О. О., Шевченко В.О. Клітинно-тканинна динаміка вогнища хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2024. Т. 23, № 2. С. 60–68. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.2.2024.30>.

3) Шевченко В. О. Особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Перспективи та інновації науки*. 2024. № 1 (35). С. 1028–1039. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1\(35\)-1028-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1(35)-1028-1039).

4) Шевченко В. О. Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові шурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 4 (185). С. 14–17. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-2>.

5) Шевченко В. О. Лейкоцитарна реакція периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Медицина сьогодні і завтра*. 2023. № 92 (4). С. 6–16. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.shv>.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Полтавський державний медичний університет, кафедра патофізіології.

**5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять при вивченні теми «Запалення».

**6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патогенезу запалення.

**7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патофізіології, протокол № 5 від 22 жовтня 2024 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри патофізіології  
Полтавського державного  
медичного університету,  
д.мед.н., професор



Віталій Костенко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського  
Міністерства охорони здоров'я України,  
Заслужений діяч науки і техніки України,  
д.біол.наук, професор Іван КЛІЩ

« 04 » 11 2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції:** Роль факторів системи згортання крові та фібринолізу в реакції системи крові при хронічному запаленні.

**2. Ким і коли запропонований:** аспірантом кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету Шевченком Владиславом Олександровичем, 2024 р.

**3. Джерело інформації:**

1) Shevchenko V. O., Pavlova O. O. Serum TNF- $\alpha$  and IL-10 levels during chronic carrageenan inflammation with thrombin inhibitor administration in rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024. № 15 (3). P. 594–598. DOI: <https://doi.org/10.15421/022483>.

2) Павлова О. О., Шевченко В.О. Клітинно-тканинна динаміка вогнища хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2024. Т. 23, № 2. С. 60–68. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.2.2024.30>.

3) Шевченко В. О. Особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Перспективи та інновації науки*. 2024. № 1 (35). С. 1028–1039. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1\(35\)-1028-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1(35)-1028-1039).

4) Шевченко В. О. Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 4 (185). С. 14–17. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-2>.

5) Шевченко В. О. Лейкоцитарна реакція периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Медицина сьогодні і завтра*. 2023. № 92 (4). С. 6–16. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.shv>.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, кафедра патологічної фізіології.

**5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять при вивченні теми «Запалення».

**6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патогенезу запалення.

**7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол № 10 від «31» жовтня 2024 р.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри  
патологічної фізіології  
д.мед.н., професор



Ольга ДЕНЕФІЛЬ

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор з науково-педагогічної та навчальної  
 роботи Національного медичного університету  
 імені О.О. Богомольця  
 д.мед.н. проф. Олег ВЛАСЕНКО  
 «*О.В. Власенко*» 2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції:** Роль факторів системи згортання крові та фібринолізу в реакції системи крові при хронічному запаленні.

**2. Ким і коли запропонований:** аспірантом кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету Шевченком Владиславом Олександровичем, 2024 р.

**3. Джерело інформації:**

1) Shevchenko V. O., Pavlova O. O. Serum TNF- $\alpha$  and IL-10 levels during chronic carrageenan inflammation with thrombin inhibitor administration in rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024. № 15 (3). P. 594–598. DOI: <https://doi.org/10.15421/022483>.

2) Павлова О. О., Шевченко В.О. Клітинно-тканинна динаміка вогнища хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2024. Т. 23, № 2. С. 60–68. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.2.2024.30>.

3) Шевченко В. О. Особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Перспективи та інновації науки*. 2024. № 1 (35). С. 1028–1039. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1\(35\)-1028-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1(35)-1028-1039).

4) Шевченко В. О. Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 4 (185). С. 14–17. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-2>.

5) Шевченко В. О. Лейкоцитарна реакція периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Медицина сьогодні і завтра*. 2023. № 92 (4). С. 6–16. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.shv>.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра патофізіології.

**5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять при вивченні теми «Запалення».

**6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патогенезу запалення.

**7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол № 10 від «29» жовтня 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри  
 патофізіології,  
 д. мед. н., професор



Сергій ЗЯБЛІЦЕВ

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Директор Навчально-наукового  
 медичного інституту  
 Сумського державного університету  
 Андрій ЛОБОДА  
 «30» жовтня 2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції:** Роль факторів системи згортання крові та фібринолізу в реакції системи крові при хронічному запаленні.

**2. Ким і коли запропонований:** аспірантом кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету Шевченком Владиславом Олександровичем, 2024 р.

**3. Джерело інформації:**

1) Shevchenko V. O., Pavlova O. O. Serum TNF- $\alpha$  and IL-10 levels during chronic carrageenan inflammation with thrombin inhibitor administration in rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024. № 15 (3). P. 594–598. DOI: <https://doi.org/10.15421/022483>.

2) Павлова О. О., Шевченко В. О. Клітинно-тканинна динаміка вогнища хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2024. Т. 23, № 2. С. 60–68. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.2.2024.30>.

3) Шевченко В. О. Особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Перспективи та інновації науки*. 2024. № 1 (35). С. 1028–1039. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1\(35\)-1028-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1(35)-1028-1039).

4) Шевченко В. О. Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 4 (185). С. 14–17. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-2>.

5) Шевченко В. О. Лейкоцитарна реакція периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату. *Медицина сьогодні і завтра*. 2023. № 92 (4). С. 6–16. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.shv>.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Сумський державний університет, кафедра фізіології і патофізіології з курсом медичної біології.

**5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять при вивченні теми «Запалення».

**6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патогенезу запалення.

**7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, протокол № 6 від «29» жовтня 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри  
 фізіології і патофізіології  
 з курсом медичної біології,  
 д. б. н., професор



Вікторія ГАРБУЗОВА

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 14:36:45 18.02.2025

Назва файлу з підписом: Дисертація ШевченкоВО.pdf

Розмір файлу з підписом: 12.0 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація ШевченкоВО.pdf

Розмір файлу без підпису: 12.0 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Шевченко Владислав Олександрович

П.І.Б.: Шевченко Владислав Олександрович

Країна: Україна

РНОКПП: 3486704692

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 14:36:34 18.02.2025

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF9704000000A5683A00F84C8203

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00