

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

Сич Володимир Олександрович

УДК: 616-002.2-092.9:612.017(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

РОЛЬ ТАХІКІНІНІВ У РЕАКЦІЯХ СИСТЕМИ КРОВІ ПРИ ЗАПАЛЕННІ

222 — Медицина

Галузь знань: 22 — Охорона здоров'я

Спеціалізація «Патологічна фізіологія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

В. О. Сич

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Шевченко Олександр Миколайович, доктор медичних наук,
професор

Харків — 2021

АНОТАЦІЯ

Сич В. О. Роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 — Медицина, галузь знань 22 — Охорона здоров'я, спеціалізація 14.03.04 — патологічна фізіологія. — Харківський національний медичний університет МОЗ України. — Харків, 2021. — Харківський національний медичний університет МОЗ України. — Харків, 2021.

Запалення — це типовий патологічний процес, який є основою більшості захворювань людини, актуальною проблемою медицини. Воно становить собою ряд послідовних міжклітинних взаємодій, які регулюються медіаторами — модуляторами запалення. Істотний інтерес викликає питання про роль тахікінінів, а саме субстанції Р та нейрокінінів, у патогенезі запалення, що й дотепер недостатньо вивчено.

Серед усіх регуляторних пептидів, приймаючих участь у формуванні нейрогенного запалення особливий інтерес викликає субстанція Р та нейрокініни. Субстанція Р, крім нервової системи, де вона представлена в корі головного мозку, ретикулярній формації, чорній речовині, мозжечку, гіпоталамусі, спинному мозку, знаходиться майже у всіх тканинах організму в складі чутливих нейронів, периферичних нервів, а також в апудоцитах.

Доведено присутність рецепторів субстанції Р на мастоцитах, полінуклеарах, макрофагах і кератоцитах. Встановлено, що нейропептидні рецептори були знайдені на клітинах кістко-мозкового походження, лімфоцитах периферичної крові і моноцитах. Нейропептиди збільшують проникність судин, посилюють адгезію нейтрофілів к ендотелію венул, підвищують чутливість ноцицепторів, беруть участь у створенні запального болю.

Особливим критерієм наявності виду, перебігу запалення, ефективності протизапальних засобів і відповідної терапії є клітинна динаміка вогнища запалення і взаємопов'язані з нею зміни у всій системі крові, а також вивчення перебігу

запалення за умов блокади або стимуляції субстанції Р та нейрокінінів, може дати інтегративні відповіді на питання про роль та рецепторні механізми участі тахікінінів в патогенезі запалення.

Уперше проведено спеціальне комплексне дослідження і з'ясовано роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні — основної ефекторної системи цього процесу. Встановлено модулюючий вплив тахікінінів на реакції різних ланок системи крові: вогнище запалення, кістковомозкове кроутворення, лейкоцитів периферичну кров.

Дисертаційна робота належить до фундаментальних досліджень, одержані дані про роль тахікінінів у патогенезі запалення розширюють і поглиблюють існуючі уявлення про механізми даного процесу, що є важливим для розвитку загальної патології запалення і вдосконалення принципів і методів протизапальної терапії.

Методи дослідження: патофізіологічні, гематологічні, гістологічні, імуноферментні, статистичні.

Експериментальне дослідження проведено на 132 дорослих щурах-самцях лінії WAG масою тіла 180–200 г, яких розподілено на серії експерименту відповідно поставленим завданням дослідження.

Контролем для природнього перебігу були інтактні тварини. Для запалення на тлі введення блокатора субстанції Р — щури, яким вводили препарат з подальшим викликанням запалення.

Вторинно хронічне запалення викликали введенням 10 мг α -карагінену (Sigma, США) у 1 мл фізіологічного розчину.

Для пригнічення синтезу і ефектів субстанції Р застосовували інгібітор НК-1 рецепторів апрепітант, який вводили інтраперитонеально у дозі 10 мг, розчиненого у 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, щодня протягом усього експерименту.

У динаміці вторинно хронічного карагіненового запалення а також на тлі блокади субстанції Р на 6-ту годину; 1-шу; 2-гу; 3-тю; 4-ту; 5-ту; 7-му; 14-ту; 21-шу; 28-му доби досліджували реакції системи крові: клітинно-тканинну динаміку, клітинний склад вогнища запалення, кістковомозкове кроутворення, лейкоцитарну

реакцію периферичної крові, сироваткової концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 6, С-реактивного білка.

У якості матеріалу для дослідження використовували м'які тканини вогнища запалення, периферичну кров, кістковий мозок стегнової кістки.

Морфологічне дослідження зразків м'язової тканини показує, що, як за природнього перебігу запалення, так на тлі блокади субстанції Р, розвиваються спочатку альтеративні і ексудативні реакції, слідом за якими настає зміна фаз запалення з ексудації на проліферацію — мультиплікацію клітинних і тканинних елементів, і запалення набуває характеру проліферативного з формуванням гранульом. Процес організації починається з периферійних ділянок, поступово заміщуючи усе вогнище запалення.

Морфологічні зміни в обох досліджуваних групах ідентичні, розвиваються приблизно в одні і ті ж терміни з невеликою різницею в інтенсивності процесу. Але блокада субстанції Р прискорює процеси проліферації і організації. Так, нейтрофільні лейкоцити за запальної клітинної інфільтрації у серії блокади субстанції Р візуально вже зменшуються у кількості у терміні спостереження 2-га доба, тоді як у групі природнього перебігу запальна клітинна інфільтрація містить ще достатньо значну кількість нейтрофільних лейкоцитів до 7-ої доби, разом з цим відповідно у вогнищах запалення починає збільшуватись кількість клітин фібробластичного ряду та лімфомакрофагальних елементів; процес колагеноутворення у серіях блокади субстанції Р відмічається у термін спостереження 5-ту добу, тоді як у групі природнього перебігу запалення — на 7-му добу спостереження; поява гранульом у серії блокади субстанції Р відмічається вже на 10-ту добу спостереження, а у серії природнього перебігу запалення — лише на 21-шу добу.

Вивчення динаміки змін клітинного складу запального вогнища виявило, що накопичення нейтрофільних, базофільних і еозинофільних лейкоцитів виявляється в терміни спостереження 6-ть годин–3-тя доба з піками їх вмісту: нейтрофілів і базофілів — на 2-гу добу; при цьому, нейтрофілів — у центральних відділах вогнищу запалення, базофілів — в обох зонах (у центрі й на периферії) з невеликим

переважанням кількості клітин у периферичних відділах; еозинофілів — на 1-шу добу і з незначним зниженням на 2-гу добу, і так само з переважним їх розташуванням у периферичних зонах. Дана картина клітинного складу з переважанням названих клітинних елементів свідчить про фазу ексудації запального процесу.

З 3-ої–5-ої доби клітинний склад інфільтрату характеризується переважанням лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазмоцитів, тканинних базофілів, клітин фібробластичного ряду (які на тлі блокади субстанції Р в одиничній кількості з'являються вже на 2-гу добу), що вказує на розвиток фази проліферації. Найбільша концентрація цих елементів у цілому спостерігається в периферичних зонах і переважає на тлі блокади субстанції Р, що, в свою чергу, свідчить про превалювання процесів проліферації та організації в периферичних ділянках.

Показано, що в кістковому мозку в динаміці вторинного хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р в порівнянні з природним перебігом запалення достовірно збільшується кількість клітин мієлокаріоцитів на 7-му добу (в 1,35 рази $p < 0,05$), бластних клітин (в 1,17 рази $p < 0,05$), зрілих нейтрофілів на 5-ту добу (в 1,39 $p < 0,05$), а також лімфоцитів на 6-ту годину в 1,1 рази, що свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу на тлі блокади субстанції Р.

Встановлено, що в периферичній крові на тлі блокади субстанції Р збільшується кількість лейкоцитів в початкові терміни запалення до 5-ої доби в порівнянні з (10-ю добою) при природньому перебігу запалення.

Концентрації ФНП- α , ІЛ-6 у крові у разі блокади речовини Р змінюються, і статистично значущі відмінності виявляються у концентрації ІЛ-6 — через 10 днів ($p = 0,04$). Існують тенденції у відмінностях порівняно з контролем, виявленими для концентрації ФНП- α — через 1 день ($p = 0,08$), через 3 дні ($p = 0,08$), через 7 днів ($p = 0,08$), через 10 днів ($p = 0,05$), через 14 днів ($p = 0,05$); концентрації ІЛ-6 — через 6 годин ($p = 0,08$), через 3 дні ($p = 0,08$), через 5 днів ($p = 0,08$), через 7 днів ($p = 0,08$), через 14 днів ($p = 0,05$). Ця знахідка вимагає більш ретельного дослідження з більшою статистичною потужністю. Концентрація СРБ у крові у разі блокади речовини Р змінюється, і виявляються статистичні тенденції. Виявлені тенденції

відмінностей порівняно з контролем щодо концентрації С-реактивного білка — через 6 годин ($p=0,08$), через 1 день ($p=0,08$), через 2 дні ($p=0,08$), через 5 днів ($p=0,08$), через 7 днів ($p=0,08$), через 14 днів ($p=0,05$).

Ключові слова: хронічне запалення, кровотворення, периферична кров, цитокіни, тахікініни.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Shevchenko O. M. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation // Journal of Education, Health and Sport. — 2019. — Vol. 9, No. 11. — P. 419–432. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2019.09.11.039> *(Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку).*

2. Shevchenko O. M. Dynamics of inflammatory mediators in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Norwegian Journal of development of the International Science. — 2020. — No. 52. — P. 35–39. — DOI: 10.24412/3453-9875-2020-52-1-35-39 *(Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку).*

3. Shevchenko O. M. Tissue reactions of the inflammatory focus in carrageenan secondary-chronic inflammation on the background of the substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Scientific Discussion. — 2020. — Vol. 1, No. 52. — P. 5–13. *(Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку).*

4. Shevchenko O. M. Dynamics of C-reactive protein in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):245-251. eISSN 2391-8306. DOI

<http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.023> *(Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку).*

5. Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on bone marrow hematopoiesis in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. — 2020. — Vol. 10, No. 2. — P. 353–367. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.040> *(Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Шевченко О. М. Кістковомозкове кровотворення за вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р / О. М. Шевченко, В. О. Сич // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е. Н. і 90-річчю проф. Маркової О. О. (Галицькі читання II), 29-30 жовтня 2020 року, м. Тернопіль. — Тернопіль : ТНМУ імені І. Я. Горбачевського, 2020. — С. 112–113.

ANNOTATION

Sych V. O. The role of tachykinins in inflammatory blood system reactions. — Qualifying research work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Philosophy Doctor degree of Medicine in the specialty 222 — Medicine, branch of knowledge 22 — Health Care, specialization 14.03.04 — pathological physiology. — Kharkiv National Medical University MOH of Ukraine. — Kharkiv, 2021. — Kharkiv National Medical University MOH of Ukraine. — Kharkiv, 2021.

Inflammation is a typical pathological process, which is the basis of most human diseases, a topical problem of medicine. It is the series of sequential intercellular interactions that are regulated by mediators – modulators of inflammation. Of considerable interest is the question of the role of tachykinins, namely substance P and neurokinins in the pathogenesis of inflammation, which is still insufficiently studied.

Among all the regulatory peptides involved in the formation of neurogenic inflammation, substance P and neurokinins are of particular interest. Substance P, except for the nervous system, where it is present in the cerebral cortex, reticular formation, substantia nigra, cerebellum, hypothalamus, spinal cord, is found in almost all tissues of the body as part of sensitive neurons, peripheral nerves and apudocytes.

The presence of substance P receptors on mast cells, polynuclear cells, macrophages and keratocytes has been proved. It was found that neuropeptide receptors were found on the cells of bone marrow origin, peripheral blood lymphocytes and monocytes. Neuropeptides increase vascular permeability, intensify the adhesion of neutrophils to the venular endothelium, increase the sensitivity of nociceptors, participate in the formation of inflammatory pain.

A special criterion for the presence of the type, course of inflammation, effectiveness of anti-inflammatory medications and appropriate therapy is the cellular dynamics of the inflammatory focus and interrelated changes in all the blood system, as well as studying the course of inflammation under blockade or stimulation of substance P and neurokinins, can give integrative answers on the role and receptor mechanisms of

tachykinins in the pathogenesis of inflammation. For the first time, a special comprehensive study was conducted to determine the role of tachykinins in the reactions of the blood system to inflammation – the main effector system of this process. The modulating effect of tachykinins on the reactions of various parts of the blood system (inflammatory focus, bone marrow hemopoiesis, peripheral blood leukocytes) has been established.

The dissertation is a fundamental research, the obtained data on the role of tachykinins in the pathogenesis of inflammation expand and deepen existing ideas about the mechanisms of this process, which is important for the development of general pathology of inflammation and improving the principles and methods of anti-inflammatory therapy.

Methods of the research: pathophysiological, hematological, histological, enzyme-linked immunosorbent assay, statistical.

The experimental study was performed on 132 adult male WAG rats weighing 180–200 g, which were distributed in a series of experiments in accordance with the objectives of the study.

Intact animals were the control for the natural course.

For inflammation on the background of the introduction of a substance P blocker - rats, which have been administered the preparation, followed by inflammation.

Secondary chronic inflammation was caused by the introduction of 10 mg of α -carrageenan (Sigma, USA) in 1 ml of physiological sodium chloride solution.

To inhibit the synthesis and effects of substance P, the NK-1 receptor inhibitor aprepitant was used, which was administered intraperitoneally at a dose of 10 mg dissolved in 1 ml of isotonic sodium chloride solution, daily throughout the experiment.

In the dynamics of secondary chronic carrageenan inflammation and also on the background of blockade of substance P at 6 o'clock; 1st; 2nd; 3rd; 4th; 5th; 7th; 14th; 21st; 28th days, the reactions of the blood system were studied: cell-tissue dynamics, cellular composition of the inflammatory focus, bone marrow hematopoiesis, leukocyte reaction of peripheral blood, serum concentration of tumor necrosis factor α , interleukin 6, C-reactive protein.

Soft tissues of the inflammatory focus, peripheral blood, femur bone marrow were used as material for the study.

Morphological examination of muscle tissue samples shows that, both in the natural course of inflammation and on the background of substance P blockade, primarily alternative and exudative reactions develop, followed by a change in phases of inflammation from exudation to proliferation - multiplication of cellular and tissue elements, inflammation becomes proliferative with the formation of granulomas. The process of organization begins with the peripheral areas, gradually replacing the entire focus of inflammation.

Morphological changes in both study groups are identical, develop in approximately the same time with a small difference in the intensity of the process. But the blockade of substance P accelerates the processes of proliferation and organization. Thus, neutrophilic leukocytes in inflammatory cell infiltration in the series of blockade of substance P are visually reduced in number in the observation period of the 2nd day, while in the group of natural course inflammatory cell infiltration still contains a significant number of neutrophilic leukocytes up to 7 days, thus, in the foci of inflammation, the number of fibroblastic cells and lymphomacrophage elements begin to increase. The process of collagen formation in the series of blockade of substance P is observed in the observation period on the 5th day, while in the group of natural inflammation - on the 7th day of observation. The appearance of granulomas in the series of blockade of substance P is observed on the 10th day of observation, and in the series of natural inflammation - only on the 21st day.

The study of the dynamics of changes in the cellular composition of the inflammatory focus revealed that the accumulation of neutrophilic, basophilic and eosinophilic leukocytes is detected in the observation period from 6 hours to 3rd day with peaks of their content: neutrophils and basophils - on the 2nd day; neutrophils - in the central parts of the inflammatory focus, basophils - in both zones (in the center and on the periphery) with a small predominance of the number of cells in the peripheral departments; eosinophils - on the 1st day and with a slight decrease on the 2nd day, as well as with their predominant location in peripheral areas. This picture of the cell composition

with the predominance of these cellular elements indicates the phase of exudation of the inflammatory process.

From the 3rd to the 5th day the cellular composition of the infiltrate is characterized by a predominance of lymphocytes, monocytes, macrophages, plasmocytes, tissue basophils, cells of the fibroblastic series (which on the background of substance P blockade in a single amount appear on the 2nd day). This indicates the development of the proliferation phase. The highest concentration of these elements is generally observed in the peripheral zones and prevails on the background of the substance P blockade, which, in turn, indicates the prevalence of proliferation and organization in peripheral areas.

It is shown that in the bone marrow in the dynamics of secondary chronic inflammation on the background of blockade of substance P in comparison with the natural course of inflammation significantly increases the number of myelokaryocytes on the 7th day (1.35 times, $p < 0.05$), blast cells (1.17 times, $p < 0.05$), mature neutrophils on the 5th day (1.39, $p < 0.05$), as well as lymphocytes on the 6th hour in 1.1 times, which indicates a decrease in the intensity of the inflammatory process on the background of the blockade of the substance P.

It is established that in the peripheral blood on the background of substance P blockade the number of leukocytes in the initial stages of inflammation increases up to the 5th day in comparison with the 10th day in the natural course of inflammation.

Concentrations of $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 in the blood in the case of substance P blockade change, and statistically significant differences are found in the concentration of IL-6 - after 10 days ($p = 0.04$). There are trends in the differences compared to the control detected for the concentration of $\text{TNF-}\alpha$ - after 1 day ($p = 0.08$), after 3 days ($p = 0.08$), after 7 days ($p = 0.08$), after 10 days ($p = 0.05$), after 14 days ($p = 0.05$); IL-6 concentrations - after 6 hours ($p = 0.08$), after 3 days ($p = 0.08$), after 5 days ($p = 0.08$), after 7 days ($p = 0.08$), after 14 days ($p = 0.05$). This finding requires a more thorough study with greater statistical power. The concentration of CRP in the blood in the case of substance P blockade changes, and statistical trends are detected. The tendencies of differences in comparison with control concerning concentration of C-reactive protein are

revealed - in 6 hours ($p = 0,08$), in 1 day ($p = 0,08$), in 2 days ($p = 0,08$), in 5 days $p = 0.08$), after 7 days ($p = 0.08$), after 14 days ($p = 0.05$).

Key words: chronic inflammation, hematopoiesis, peripheral blood, cytokines, tachykinins.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	15
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ РЕАКЦІЙ СИСТЕМИ КРОВІ ЗА ЗАПАЛЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	22
1.1. Значення тахікінінів у патогенезі запалення	22
1.2. Роль системи крові і субстанції Р у механізмах хронізації запалення	31
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	59
3.1. Реакції системи крові за природнього перебігу карагієнового вторинно хронічного запалення.....	59
3.1.1. Клітинно-тканинні реакції вогнища запалення	59
3.1.2. Клітинний склад вогнища запалення.....	66
3.1.3. Кістковомозкове кровотворення	75
3.1.4. Лейкоцитарна реакція периферичної крові.....	80
3.1.5. Концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 6 у сироватці крові.....	84
3.1.6. Концентрація С-реактивного білка у сироватці крові	85
3.2. Реакції системи крові за карагієнового вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р	87
3.2.1. Клітинно-тканинні реакції вогнища запалення	87
3.2.2. Клітинний склад вогнища запалення.....	99
3.2.3. Кістковомозкове кровотворення	109
3.2.4. Лейкоцитарна реакція периферичної крові.....	116
3.2.5. Концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 6, С-реактивного білка у сироватці крові.....	120

3.2.6. Концентрація С-реактивного білка у сироватці крові.....	122
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	125
ВИСНОВКИ.....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	150
ДОДАТКИ.....	181
	181

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- ВІЛ — вірус імунодефіциту людини
- ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор
- ЕКЕ-1 — ендотелін конвертуючий ензим 1
- ЕФРС — ендотеліальний фактор росту судин
- ЗКЛ — загальна кількість лейкоцитів
- ЗКМ-загальна кількість мієлокаріоцитів
- ІЛ — інтерлейкін
- КГПП — кальцитонін-ген пов'язаний пептид
- КМ — кістковий мозок
- ЛПС — ліпополісахариди
- ММП — матриксна металопротеїназа
- НК1Р — рецептор нейрокінінів 1
- НК2Р — рецептор нейрокінінів 2
- НК3Р — рецептор нейрокінінів 3
- НКА — нейрокінін А
- НФ- κ B — нуклеарний фактор каппа-бетта
- ППОЛ — продукти перекисного окислення ліпідів
- ПЯН — поліморфноядерний нейтрофіл
- РЧП — рецептори чутливі до протеїназ
- СГРБ — синдром гіперреактивності бронхів
- СРБ — С-реактивний білок
- СЯН — сегментоядерний нейтрофіл
- ТФР β — трансформуючий фактор росту бета
- ФНП- α — фактор некрозу пухлин альфа
- ФРН — фактор росту нервів
- ФХМ-1 — фактор хемотаксису моноцитів 1
- ХК-1 — хемокінін-1

ЦНС — центральна нервова система

ЦОГ — циклооксигеназа

5-HT_{1A} — 5-гідрокситриптамін тип 1 А (Hydroxytryptamine type 1 A)

Akt — протеїнкіназа В

ERK — позаклітинна сигнально-регульована кіназа (extracellular signal-regulated kinase)

H₂S — сульфід гідрогену

MRGX2 — Mas-related gene X2

mTOR — mammalian target of rapamycin

NO — оксид азоту

PI3K — фосфоїнозитид 3-кіназа

TACR1 — ген рецепторів нейрокінінів 1

TRP — транзиторийний рецепторний потенціал (transient receptor potential)

TRPA1 — транзиторийний рецепторний потенціал анкірин 1 (transient receptor potential ankyrin 1)

TRPV1 — транзиторийний рецепторний потенціал валіноїд 1 (transient receptor potential vanilloid subfamily member 1)

ВСТУП

Актуальність теми дослідження

Запалення — це типовий патологічний процес, який є основою більшості захворювань людини, актуальною проблемою медицини [1]. Воно становить собою ряд послідовних міжклітинних взаємодій, які регулюються медіаторами — модуляторами запалення. Істотний інтерес викликає питання про роль тахікінінів, а саме субстанція Р та нейрокініни у патогенезі запалення, що й дотепер недостатньо вивчено [1, 2, 3].

Серед усіх регуляторних пептидів, які беруть участь у формуванні нейрогенного запалення, особливий інтерес викликає субстанція Р та нейрокініни. Субстанція Р, крім нервової системи, де вона представлена в корі головного мозку, ретикулярній формації, чорній речовині, мозжечку, гіпоталамусі, спинному мозку, знаходиться майже у всіх тканинах організму в складі чутливих нейронів, периферичних нервів, а також в апудоцитах [3].

Доведено присутність рецепторів субстанції Р на мастоцитах, полінуклеарах, макрофагах і кератоцитах [4]. Встановлено, що нейропептидні рецептори були знайдені на клітинах кістковомозкового походження, лімфоцитах периферичної крові і моноцитах. Нейропептиди збільшують проникність судин, посилюють адгезію нейтрофілів к ендотелію венул, підвищують чутливість ноцицепторів, беруть участь у створенні запального болю [5].

Особливим критерієм наявності виду, перебігу запалення, ефективності протизапальних засобів і відповідної терапії є клітинна динаміка вогнища запалення і взаємопов'язані з нею зміни у всій системі крові, а також вивчення перебігу запалення за умов блокади або стимуляції субстанції Р та нейрокінінів, може дати інтегративні відповіді на питання про роль та рецепторні механізми участі тахікінінів в патогенезі запалення, що є безумовно актуальним на сьогоднішній день.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження проводилося на кафедрі загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету. Дисертаційне дослідження є фрагментом кафедральних науково-дослідних робіт на теми: «Патогенез ушкоджуючої дії на організм негативних екзогенних факторів у сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0115U000991) 2015–2017 рр., «Роль медіаторних механізмів в патогенезі хронізації запалення та обґрунтування принципів його профілактики» (номер державної реєстрації 01180000952) 2018–2020 рр., в яких здобувач був виконавцем та його власне дослідження стало фрагментом відповідних науково-дослідних робіт.

Тему дисертації затверджено на засіданні на засіданні Вченої ради ХНМУ від 21.09.2017 (протокол № 9).

Мета дослідження — з'ясувати роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні.

Для досягнення поставленої мети сформульовано наступні **завдання**:

1. Дослідити реакції системи крові при карагененовому вторинно хронічному запаленні:

- 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. Концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 6 у крові;
- 1.6. Концентрації С-реактивного білка у крові.

2. Вивчити вказані реакції крові за карагененового хронічного запалення на тлі пригнічення синтезу і ефектів субстанції Р.

Об'єкт дослідження: патогенез хронічного запалення.

Предмет дослідження: роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні.

Методи дослідження: патофізіологічні, гематологічні, імуноферментні, гістологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше встановлено, що на тлі введення блокатора субстанції Р - апрепітанту прискорюються процеси проліферації і організації сполучної тканини, так як кількість нейтрофілів зменшується на 2-гу добу в порівнянні з природним перебігом запалення кількість нейтрофілів достатньо була виражена ще на 7-му добу. Кількість клітин фібробластичного ряду, лімфоцитів, макрофагів, на тлі блокади субстанції Р збільшується на 5-ту добу, в порівнянні з природним перебігом запалення на 7-му добу. Поява гранульом на тлі блокади субстанції Р відмічається на 10-ту добу, тоді як за природнього перебігу запалення гранульоми з'являються на 2-гу добу.

Уперше встановлено, що на тлі блокади субстанції Р у клітинному складі вогнища запалення на 2-гу добу збільшується кількість лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазмоцитів, тканинних базофілів, клітин фібробластичного ряду в порівнянні з природним перебігом запалення (3-тя — 5-та доби), що свідчить про розвиток фази проліферації. Значна кількість клітин спостерігається в периферичних ділянках на тлі блокади субстанції Р у порівнянні з природним перебігом запалення, що свідчить про домінування процесів проліферації та організації в периферичних ділянках у порівнянні з центром вогнища запалення.

Уперше показано, що в кістковому мозку в динаміці вторинного хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р в порівнянні з природним перебігом запалення достовірно збільшується кількість мієлокаріоцитів на 7-му добу (в 1,35 рази $p < 0,05$), бластних клітин (в 1,17 рази $p < 0,05$), зрілих нейтрофілів на 5-ту добу (в 1,39 $p < 0,05$), а також лімфоцитів на 6-ту годину в 1,1 рази, що свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу на тлі блокади субстанції Р.

Уперше встановлено, що в периферичній крові на тлі блокади субстанції Р збільшується кількість лейкоцитів в початкові терміни запалення до 5-ої доби в порівнянні з 10-ою добою за природнього перебігу запалення.

Установлено, що концентрація в сироватці периферичної крові ФНП-а в динаміці вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р зменшується в початкові терміни запалення на 2-гу—5-ту доби в порівнянні з 7-ою добою за природнього перебігу запалення.

Показано, що концентрація в сироватці периферичної крові ІЛ-6 в динаміці вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р нижче на протязі всього дослідження, що свідчить про зменшення інтенсивності хронічного запалення.

Встановлено, що концентрація в сироватці периферичної крові С- реактивного білку в динаміці вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р нижче в початкові терміни запалення до 10-ї доби, що свідчить про зменшення хронізації запалення.

Практичне значення отриманих результатів

Дисертаційна робота належить до фундаментальних досліджень, одержані дані про роль тахікінінів у патогенезі запалення розширюють і поглиблюють існуючі уявлення про механізми даного процесу, що є важливим для розвитку загальної патології запалення і вдосконалення принципів і методів протизапальної терапії.

Розв'язання поставлених завдань дослідження надало змогу поглибити уявлення про значення субстанції Р в реакціях системи крові за запалення, що є підґрунтям для з'ясування медіаторних механізмів хронізації запалення.

Результати впроваджено у роботу профільних кафедр вищих навчальних закладів: кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедрою загальної та клінічної патофізіології ім. В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії, кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету, кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача

Автором спільно з науковим керівником обґрунтовано актуальність дослідження, визначено мету та завдання дослідження. Самостійно проаналізовано

наукову літературу з теми дисертації, проведено експеримент, опрацьовано отримані результати, здійснено їх аналіз та узагальнення, сформульовано висновки, написано і оформлено усі розділи рукопису дисертації.

Морфологічні дослідження було проведено на базі кафедри патологічної анатомії ХНМУ (в. о. зав. кафедри — д. мед. н., професор Сорокіна І. В.).

Лабораторні дослідження крові та кісткового мозку здійснено у Центральній науково-дослідній лабораторії ХНМУ (завідувач — к. фарм. н. Іваненко Т. О.).

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на наступних наукових форумах: XVI Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 28–29 березня 2019 р.); II Галицьких читаннях. XII Науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченій засновникам кафедри патофізіології ТДМІ проф. Бергеру Е.Н. і проф. Марковій О.О. (Тернопіль, Україна, 29–30 жовтня 2020 року).

Публікації

За темою дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць, з них 5 статей у наукових журналах медичного напрямку (5 у закордонних журналах Польщі, Чехії, Норвегії), 1 тези доповідей у матеріалах Всеукраїнської науково-практичної конференції.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається із анотації, вступу, аналітичного огляду наукової літератури, опису матеріали і методи дослідження, розділу результатів власних досліджень, який нараховує з два підрозділи, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Дисертацію викладено на 191 сторінці друкарського тексту; рукопис містить 13 таблиць, 40 рисунків (17 мікрофотографій і 23 діаграми). Бібліографія включає 267 джерел, із них кирилицею — 13, латиницею — 254.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ РЕАКЦІЙ СИСТЕМИ КРОВІ ЗА ЗАПАЛЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Значення тахікінінів у патогенезі запалення

Тахікініни — це група нейромедіаторів білкової природи, що синтезуються майже у всіх відділах нервової системи ссавців, у тканинах мезенхімального походження, і відіграють велику роль у процесах запалення тощо [5, 6]. Тахікініни та їх рецептори широко представлені у дихальній, серцевосудинній, ендокринній та імунних системах, а також у шкірі та шлунково-кишковому тракті і відіграють вагомую роль у імунозапальних процесах [7]. Найбільш дослідженими тахікінінами є субстанція Р, нейрокінін А (НКА), нейрокінін Б, нейропептид К, нейропептид γ, хемокінін-1 (ХК-1), кацитонін-ген пов'язаний пептид (КГПП) [5, 7, 8].

Серед тахікінінів, які беруть найбільш істотну участь у запальних процесах, субстанція Р є одним з найбільш досліджених на сьогодні. Вперше його екстракт був виділений у 1931 році з мозку і кишківника коня у вигляді порошку (powder) звідки і походить його назва [7, 24]. Структурно субстанція Р складається з 11 амінокислотних залишків, що синтезуються на рибосомах багатьох нейральних та позанейральних клітин, що включають імунні. Вважається, що субстанція Р відіграє певну роль в етіології запальних захворювань різної локалізації та захворювань ЦНС тощо [15].

Субстанція Р виділяється у міжклітинну речовину шляхом екзоцитозу у везікулах і має дуже швидкий період напіврозпаду, що складає від декількох секунд до десяти хвилин в залежності від фізико-хімічних умов [32]. Екзоцитоз відбувається тільки після підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію [33, 34], що надходить або через плазмалемні канали, або через канали мембрани мітохондрії.

Фізіологічний вплив тахікінінів на їх рецептори в аспекті участі у запаленні полягає в:

1) активації фосфоліпази C у нейронах, що вивільняє внутрішньоклітинні депо кальцію, та запускає процес активації протеїнкінази C знижуючи поріг збудження та підвищуючи чутливість нейрона до подразників, це корелює з больовими відчуттями під час запалення;

2) активації аденілатциклази у міоцитах, що сприяє накопиченню внутрішньоклітинного циклічного аденозінмонофосфату (цАМФ) та активації протеїнкінази A, результатом чого є розслаблення міоцитів та вазодилатація, які, зокрема, зумовлюють характерні гіперемію та набряк як компоненти запального процесу;

3) активації фосфоліпази A2 — попередника багатьох ліпідних внутрішньоклітинних запальних медіаторів у імунних клітинах, після чого фосфоліпаза A2 вивільняє арахідонову кислоту, що далі за участі циклооксигенази (ЦОГ) може трансформуватись у простагландини;

4) активації шляху мітоген-активованих протеїнкіназ (МАПК), що сприяє виділенню про- та протизапальних медіаторів [20, 21, 22, 23].

Саме рецептор субстанції P (NK1P, TACR1) вважається головним рецептором тахікінінів, що відіграє вагомую роль у запаленні [5]. Рецептор має дві форми, що відрізняються довжиною карбоксильного кінця пептида, а саме довгий рецептор (407 амінокислотних залишків) і усічений рецептор (311 амінокислотних залишків) [27, 28]. Однак, довга форма має у 10 разів більшу афінність до субстанції, порівняно з усіченою [28, 29]. Для стимуляції усіченої форми необхідні концентрації субстанції P у 10 раз вищі, ніж ті, що необхідні для стимуляції довгої форми [27]. Стимуляція довгого рецептора підвищувала експресію мікрорибонуклеїнової кислоти (мікроРНК) нуклеарного фактору каппа-бетта (НФ-к β) та мікроРНК ІЛ-8, а стимуляція усіченого рецептора не призводила до змін експресії мікроРНК НФ-к β і зменшувала експресію ІЛ-8 у дослідженнях тахікінінів [27, 30, 31]. Більше того, довгий рецептор швидше реагував на субстанцію P (протягом 1 хвилини), а усічений рецептор — повільніше (протягом 20 хвилин) [27]. Це відбивається і на типі запалення через переважання імунних реакцій негайного або уповільненого типів.

В умовах запалення за впливу високих концентрацій субстанції Р може зменшуватися кількість вільних бета-арестинів, що сприятиме лізису рецептора у ендосомах, який призводить до зменшення кількості рецепторів на зовнішній мембрані [35, 51]. За умови низьких концентрацій майже всі рецептори повертаються на мембрану у активній формі [35]. Зрозуміло, що цей фізіологічний процес запобігає гіперстимуляції рецепторів.

За запалення модифікація функцій рецептора може досягатися глікозіюванням рецептора. Так, глікозіювання N-кінця рецепторів субстанції Р може сприяти стабілізації рецепторів на поверхні клітини, водночас знижуючи секрецію ІЛ-8 [100]. Більше того, такий фактор, як ТФР β , може підвищувати активність субстанції Р, затримуючи комплекс на поверхні клітини [92]. Прозапальні медіатори в свою чергу можуть підвищувати експресію рецепторів нейрокінінів на зовнішню мембрану [92].

Якщо під час запалення взаємодії субстанції Р з її рецептором не було, позаклітинний фермент неприлісін ферментативно розчиняє субстанцію Р, зменшуючи фізіологічний вплив тахікініна [8, 35, 101]. За нормальних умов певна кількість тахікінінів постійно гідролізуються неприлісином [101]. За умови пов'язування субстанції Р у позаклітинному просторі з такими молекулами як фібрoneктин, швидкість розчинення субстанції Р зменшується [8]. Миші, в яких є недостатність неприлісіну, більш схильні до розвитку запалення, асоційованого з впливом субстанції Р [35, 101]. Нормальна активність неприлісіну має попереджувати розвиток патохімічних реакцій [101].

Іншою ваговою ланкою для розуміння патофізіології впливу тахікінінів на процес запалення є іонні канали транзитного рецепторного потенціалу (TRP), що беруть участь у процесах нейрогенного запалення та болю [35]. Дві важливі форми цих каналів, TRP валіноїд 1 (TRPV1) і TRP анкірин 1 (TRPA1), експресуються у сенсорних нервах, де вони інтегрують численні шкідливі подразники, а також у кератиноцитах, опасистих клітинах, дендритних клітинах та ендотеліальних клітинах, де вони також діють як ноцицептивні датчики і потенціюють запальний процес. Ці канали є чутливими до хімічних сполук (капсаїцин — агоніст TRPV1,

капсаїциноподібні сполуки — агоністи TRPA1), холоду, механічних чинників, великої кількості клітинних медіаторів [12, 34, 35, 36, 37, 38, 39,]. Фізіологічно ці канали мають різну температурну чутливість: TRPV1 діють за високих температур (34 °C і більше), а TRPA1 — за низьких (17 °C і нижче) [33]. Найважливіше, що активація зазначених каналів призводить до підвищення внутрішньоклітинного кальцію та синтезу субстанції Р, активних форм кисню, КГЗП [12, 20, 34, 35, 40, 41, 42, 43, 44].

Субстанція Р є основним тахікініном, що бере участь у реалізації процесів запалення, сприяючи екстравазції плазми, лейкоцитарній інфільтрації, ангіогенезу та генералізації запалення [25, 26].

Субстанція Р реагує і з іншими клітинами, що знаходяться у вогнищі запалення і може навіть виходити в циркуляцію, що сприяє генералізації процесу [35]. Було показано, що кератиноцити під час запалення починають експресувати фактор росту судин після взаємодії субстанції Р з рецептором НК [8]. Локально у шкірі субстанція Р відповідальна за пігментацію у фазі репарації епітелію після травми або запалення [177]. Ферментом, відповідальним за гіперпігментацію, є ендотелін-конвертуючий ензим 1 (ЕКЕ-1), що стимулює синтез ендотеліна 1, який в свою чергу активує меланогенез кератиноцитів [177]. За умови збільшення концентрації субстанції Р збільшується і концентрація ЕКЕ-1 для забезпечення належного рівня десенсибілізації НК1Р, і одним з побічних явищ цього синтезу є гіперпігментація шкіри на тлі та після запальної реакції. Виявилося, що активація НК1Р за допомогою субстанції Р та пептидів, пов'язаних з геном кальцитоніну, пригнічує меланогенез у клітинах меланоми [188]. Окрім активації НК1Р субстанцією Р, в процесі стрес-індукованого меланогенезу також беруть участь серотонінові 5-гідрокситриптамін тип 1 А (5-НТ1А) рецептори. Було доведено, що субстанція Р потенціює активацію 5-НТ1А рецепторів [195], і навпаки, антагоністи серотонінових рецепторів здатні блокувати субстанція Р-опосередковану загальноаферентну активацію, а НК1Р антагоністи блокують серотонін-індуковану відповідь [196]. Показано, що субстанція Р знижує експресію 5-НТ1А рецептора через НК1Р [197]. Отже, НК1Р та 5-НТ1А рецептори з їх сигнальними шляхами є

потенційними мішенями у лікуванні пов'язаних із запаленням гіпо- чи гіперпігментації шкіри.

Субстанція Р стимулює регенераторні процеси після запалення за рахунок стимуляції фактора росту епітелію [80]. Регенеративним процесам сприяє КГПП, який є пептидом, що виділяється поряд з субстанцією Р під час запалення [139]. *In vitro* виявлено, що гель на основі субстанція Р має антивікові властивості за рахунок підвищення рівня проколагену I типу, корельованого зі зниженням ММП-1, а також має протизапальні ефекти за рахунок зниження рівнів ІЛ-1 та ІЛ-6 та збільшення ІЛ-10 або ТФРβ в епідермальних кератиноцитах людини. Також відома роль ТФРβ у процесах синтезу колагену макрофагами внаслідок стимуляції субстанцією Р [198]. Більше того, гель із субстанцією Р показав високу поглинаючу здатність та відсутність побічного ефекту у вигляді пігментації шкіри [199].

У дослідженні впливу субстанції Р на регенерацію пігментних клітин сітківки, пов'язаних із запаленням, було встановлено, що регенеративні властивості субстанції Р можуть реалізовуватися через НК1Р шляхом, що бере участь у захисті клітин від ушкодження ППОЛ [161].

Стрес стимулює вивільнення субстанції Р та інших нейромедіаторів з периферичних нервів, що закінчуються на шкірі, та призводить до нейрогенного запалення, яке може гальмувати ріст волосся, викликати пігментацію, підвищену шкірну чутливість, свербіння та відчуття поколювання. В разі травматизації шкіри субстанція Р накопичується навколо ран і може ініціювати запалення за рахунок накопичення імунних факторів [188]. Стрес може індукувати загострення atopічного дерматиту саме через патогенетичний шлях нейрогенного запалення, що асоційоване з субстанцією Р [189]. У плазмі субстанція Р, на відміну від тканин, є досить стабільною сполукою, що має період напіврозпаду близько години [92]. Підтверджують збільшення концентрації субстанції Р у 5 разів у плазмі крові, а також рівнів CD14⁺ і CD8⁺ лейкоцитів та експресії НК1Р при atopічному дерматиті [190].

При пруріго (хронічному свербіжі) локальна експресія НК1Р є значуще підвищеною на ураженій шкірі порівняно зі здоровою, що підтверджує роль

периферичного нейрогенного запалення [193]. Місцеве застосування капсаїцину значно покращило симптоми захворювання [194].

У запаленні при псоріазі субстанція Р, на рівні з ІЛ-33, відіграє значну роль у стимуляції викиду ІЛ-1 β та ФНП- α тканинними макрофагами й кератиноцитами [119].

Порушенням тахікінінових регуляторних властивостей можуть супроводжуватися неопластичні процеси — із локальною гіперекспресією НК1Р у вогнищі пухлини [15], а їх блокада може подовжити очікувану тривалість життя пацієнтів [93, 200, 201]. Це пояснюється стимулюючим ефектом НК1Р на ріст пухлини, ангіогенез, проліферацію та метастазування [15, 93]. Злоякісні пухлини експресують саме усічену форму НК1Р статистично більше, ніж довгу [202].

Існує тісний взаємозв'язок між локальним вогнищем запалення та спинним та головним мозком. Так, при експериментальному переломі стегнової кістки у мишей, у задньому розі СМ збільшувалась активація мікроглії, що сприяло гіперсенситизації больових рецепторів [203]. Період напіврозпаду субстанції Р у тканинах є досить низьким та сягає десяти хвилин [92]. Периферична дія субстанції Р у вогнищі запалення має свій вплив на нервову провідність болю у спинному мозку [204]. Дія блокатора НК 1 рецепторів реалізується безпосередньо у вогнищі, а не у нервовій системі, бо введення ліків у інший регіон не призводило до зменшення болю [204].

Під час запалення габапентин і прегабалін можуть також діяти через шлях НК1Р зменшуючи активність НФ- $\kappa\beta$ та зменшуючи екзоцитоз ІЛ-6 та ІЛ-8, що було показано у дослідженні на культурі клітин астроцитами та гліоцитами [107].

В умовах запалення експресія НК1Р на нейроцитах підвищується під впливом ІЛ-1 [205]. Виділення субстанції Р нейроцитами може призводити до хемотаксису лімфоцитів, що збільшують інтенсивність запалення і рівень болю за рахунок місцевих механізмів [92, 206]. Стимуляція НК1Р на астроцитах може призводити до виділення гранулоцито-макрофагального фактору росту, ІЛ-6, ІЛ-8 [153, 205, 207]. Активується прокоагулянтний статус макрофагів, що починають виділяти тканинний фактор [207]. Мікроглія реагує подібним чином не тільки на субстанцію

P, а ще й на гістамін [208]. Однак, дія гістаміну може бути обумовлена сенситизацією TRPV1 і виділенням субстанції P [34, 209]. Застосування агоністу канабіоїдних рецепторів, що десенситизують TRPA1, підвищувало толерантність мишей до гістамін-індукованого свербіжу і запалення [210]. Важлива роль тахікінінів у цьому процесі підтверджується відомим фактом зниження їх синтезу внаслідок стимуляції TRPA1 за умови одночасного введення агоністів канабіоїдних рецепторів [211]. З іншого боку, стимуляція опастистих клітин субстанцією P може призводити до синтезу гістаміну [143]. Така індукція може бути частково обумовлена стимуляцією іншого класу рецепторів, а саме MRGX2 [145]. Топічне застосування агоністу канабіоїдних рецепторів у вигляді мазі зменшувало прояви свербіжу [212]. Наведені дані вимальовують порочне коло взаємодії медіаторів, і підкреслюють можливість застосування нових комбінованих препаратів для лікування запальних захворювань, у патогенезі яких беруть участь тахікініни та їх рецептори.

Стимуляція аферентних рецепторів бронхів капсаїцином призводила до інфільтрації вогнища нейрогенного запалення імунними клітинами, а абляція нервів у вогнищі зменшувала прояви як інфільтрації, так і гіперреактивності у іншому дослідженні [113]. Стосовно застосування низьких доз капсаїцину (0,5 мг/кг) підшкірно, то ефект полягав у збільшенні концентрацію субстанції P у дванадцятипалій кишці, що змінювало її гістохімічну будову та модифікувало функцію [114]. Ліки, що спрямовані на блокаду рецепторів аферентних нейронів розглядаються як препарати для лікування алергічних процесів.

За умови виникнення недиференційованого запалення, поряд з підвищенням рівнів основних неспецифічних медіаторів запалення, зростає експресія рецептора НК 1 як на нейроцитах, так і на імунних і стромальних клітинах [106, 178]. Після взаємодії метотрексату з 5-HT₃ рецепторами, поряд з гіперплазією ентерохромафінних клітин, збільшувалася міжклітинна концентрація субстанції P у гостру фазу запалення (до 24 годин) [213]. Активація серотонінових 5-HT₃ рецепторів холінергічних нервів також може стимулювати виділення ними ж субстанції P, що обумовлює активацію НК1Р на макрофагах [178].

Найбільш дослідженою системою, на яку впливають тахікініни, є респіраторна. Показано вагому роль субстанції Р у процесах алергічного запалення та синдромі гіперреактивності бронхів (СГРБ) [102, 103, 104], поліпозу носа та хронічному риносинуситі [115].

Внаслідок вдихання тютюнового диму виникає гіперекспресія TRPA1, що також є важливою для розвитку гіперсенситивізації як у дорослих, що курять самі або є пасивними курцями, навіть у немовлят, мати яких курили під час вагітності [108, 109, 110, 112].

Головною проблемою гіперсенситивізації бронхів на тлі запалення є патологічна реакція у вигляді кашлю, задишки та болю у відповідь на фізіологічні іританти [105], яка пояснюється гіперстимуляцією TRPV1, що підвищує чутливість бронхіальних нейронів до фізіологічних концентрацій тахікінінів й інших подразників [104, 105]. Було показано, що велика кількість подразників, медіатори запалення можуть взаємодіяти з TRPA/TRPV1 [29, 37, 38]. Це такі речовини, як пероксид водню та продукти перекисного окислення ліпідів (ППОЛ) та багато інших [29, 38, 64]. Ці рецептори, можуть реагувати і на зміни температури навколишнього середовища [22, 29, 106, 38]. Більше того, такі стимули, як «холодне повітря» та «артикуляція», що викликають епізоди кашлю, можуть навіть використовуватися як діагностичні критерії СГРБ [22]. У іншому дослідженні СГРБ і хронічного кашлю, лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби призвело до зменшення концентрації субстанції Р у харкотинні та зменшення симптомів гіперреактивності, що свідчить про роль не тільки безпосередньо TRPA1, а й субстанції Р у патогенезі зазначеного синдрому [107].

Однакові концентрації капсаїцину викликали більш виражені симптоми апное та брадікардії, що пов'язано з гіперекспресією TRPV1 ларінгеальними С-фібрилами [108]. Експериментальна деградація бронхіальних С-фібрил зменшувала концентрацію субстанції Р, рівень запалення, гіпертрофію м'язових клітин у мишей з СГРБ [104]. В умовах запалення встановлено гіперекспресію не тільки гену TRPV1, але й гену НК1Р на аферентних С-фібрилах у тварин після пренатальної стимуляції табачним димом [111]. Застосування капсаїцину у таких мишей

викликало епізоди апное, що були вкорочені одномоментним застосуванням специфічного блокатора НК1Р [111]. Так, є дані, що демонструють позитивну асоціацію між концентрацією субстанції Р у харкотинні пацієнтів з бронхіальною астмою [32]. Саме блокада рецептора НК 1 сприяла покращенню симптомів верхніх дихальних шляхів та зменшила алергічні прояви [102].

В умовах запалення нейрони задніх корінців спинного мозку здатні виділяти субстанцію Р, що провокує біль [35]. Біглікан, що є компонентом речовини диска СМ, може пригнічувати виділення субстанції Р нейронами дорзальних гангліїв [214]. При менінгіті субстанція Р також сприяє розширенню вогнища запалення за рахунок взаємодії з рецептором НК 1 [13]. Стовбурові нейрональні клітини спинного мозку реагують на субстанцію Р через НК1Р, що ініціює МАРК та гіперпроліферацією, а селективний інгібітор НК1Р значно зменшує вплив субстанції Р [215].

Тахікінінам відводиться вагома роль у процесах запалення у травній системі. Так, при гострому панкреатиті експресія субстанції Р та НК1Р також підвищена, застосування ж блокатору НК1Р зменшувало концентрацію лейкотрієну 4 у тканинах підшлункової залози і зменшувало прояви запалення [182].

У розвитку запалення кишківника беруть участь тахікініни, TRPV1 та НК2Р. Антагоністи НК2Р сприяють одужанню від коліту та запобігають розвитку реактивного гліозу, нейрозапалення та посилюють нейрональні скорочення [183]. Існують дані, що у TRPA1 - / - мишей запальні процеси у кишківнику були більш виражені, порівняно з контролем [184]. Активація TRPA1 та TRPV1 каналів сприяла прогресуванню запалення товстої кишки у мишачій моделі коліту. При цьому субстанція Р виявляла шкідливу дію, а КГПП був пов'язаний із захисними механізмами [179].

Стимуляція механорецепторів товстого кишківника може призводити до виділення субстанції Р нейронами мезентеріального сплетіння [35]. У дослідженні ролі тахікінінів та їх рецепторів при синдромі подразненого кишківника була знайдена гіперекспресія мікроРНК *Tarc1* і *Tarc2* преадіпоцитами товстого кишківника у хворих, а стимуляція преадіпоцитів субстанцією Р викликала

гіперпродукцію ІЛ-17 преадіпоцитами [185]. Запалення товстого кишківника може викликати продукцію субстанції Р та стимулювати НК1Р у люмбосакральному відділі спинного мозку [95]. Блокада НК1Р призводила до зменшення проявів болю, експресії рецептора і ступеню вісцеральної сенситизації [95]. При екзогенній стимуляції кишківника мишей з експериментальним колітом відбувалося збільшення проявів хвороби, а також концентрації ФНП- α та ІЛ-6 [186]. Це пояснюється перш за все виділенням везикул з мікроРНК-21 ендотеліальними клітинами [186, 31, 187].

1.2 Роль системи крові і субстанції Р у механізмах хронізації запалення

У кістковому мозку знайдено гени тахікінінів, що беруть найбільшу участь у регуляції гемопоезу — ген препратахікініна 1 (Тас1), що кодує субстанцію Р, і нейрокінін А у кістковому мозку, а також Тас4, що кодує хемокінін-1 (ХК-1) [162, 163, 164]. Таким чином, симпатична нервова система може бути залучена до регулювання ефективності мобілізації стовбурових гемопоетичних клітин з КМ [176].

Виявлено, що рецептори тахікінінів, особливо НК1Р, експресуються більшістю клітин КМ, включаючи нервові, кровотворні та стромальні [175, 30, 93]. Основним ефектом цих активації рецепторів є проліферативний [118, 163], що реалізується за рахунок індукції вироблення цитокінів, що стимулюють гемопоез: ІЛ-1, ІЛ-3, гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору (ГМ-КСФ) та фактору росту стовбурових клітин. Окрім того, цитокіни, індуковані субстанцією Р, можуть активувати КМ-клітини за допомогою аутокринного та / або паракринного механізму для виробки інших цитокінів із стимулюючим ефектом гематопоезу [165]. У дослідженнях *in vitro* під впливом субстанції Р відбувалася проліферація стромальних клітин КМ та утворення мієлоїдних та еритроїдних колоній, та цей ефект повністю скасовувався при застосуванні блокаторів НК1Р та антагоністів субстанції Р [16, 118, 169]. В той же час, додавання антитіл проти ІЛ-3 та гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору призвело до

зменшення ефекту субстанції Р, що вказує на те, що вплив субстанції Р на гемопоез опосередковується через ІЛ-3 та ГМ-КСФ [165]. Системні ін'єкції субстанції Р можуть стимулювати проліферацію стромальних клітин [118], а також експресію ІЛ-2 у мишачих попередників Т-клітин КМ, лімфоцитах периферичної крові та селезінки, а також CD4 + Т-клітинах [165].

Зростаюча кількість досліджень *in vitro* останнім часом описує такі позитивні ефекти, як посилення проліферації стовбурових клітин КМ, вирощених у присутності тахікінінів [16, 164]. А. Berger et al. (2013) вперше дослідили роль тахікінінів у біології стовбурових клітин *in vivo*. Виявилося, що у мишей TACR1 - / - з дефіцитом рецепторів нейрокініну-1, була знижена ефективність відновлення кісткового мозку, а саме дефіцит попередників В- і Т-клітин, порівняно до TACR1 + / + мишей. Аналогічне зниження популяцій В-і Т-клітин спостерігалось у селезінці мишей з дефіцитом НК1Р. Також дослідники вирішили з'ясувати, чи призведе дефіцит тахікінінів субстанції Р та/або ХК-1 (Tas4 - / -, Tas1 - / - та Tas1 - / - / Tas4 - / - миші) до подібного фенотипу. Виявилося, що лише дефіцит субстанції Р мав незначний або тимчасовий вплив на відновлення еритромієлоїдного ряду клітин. Різниця між мишами з дефіцитом пептиду та рецепторів вказує на паракринний та / або ендокринний механізм дії тахікінінів, а не на аутокринну сигналізацію, оскільки ці пептиди виробляються в організмі господаря [164].

На відміну від субстанції Р, НКА інгібує проліферацію попередників гранулоцитів/моноцитів, за рахунок взаємодії з НК2Р та стимуляції продукції стромальними клітинами КМ супресорів гемопоезу, макрофагових запальних протеїнів-1а та ТФРβ [167, 168, 169]. Такі контрастні ефекти НКА та субстанції Р на гемопоез сприяють захисту стовбурових клітин КМ від надмірної проліферації [165] і свідчать про те, що ген Tas1 може стимулювати та пригнічувати КМ через систему негативного зворотнього зв'язку [165, 170].

Більш того, при пухлинах кісткового мозку більша експресія субстанції Р сприяє гіршому прогнозу [61]. На злоякісних клітинах кісткового мозку експресія НК1Р значно підвищена, порівняно зі здоровими клітинами, і це робить блокатори НК1Р перспективним напрямком лікування цих пухлин, зважаючи на те, що блокада

НК1Р сприяє зменшенню проліферативних властивостей злоякісних клітин [61]. Однак, концентрації, які необхідні для зв'язування рецепторів на різних лініях клітин, є різними [61]. Цікаво, що на відміну від здорових стромальних клітин КМ, в яких експресуються як субстанція Р, так і НКА, лейкемічні клітини переважно виробляють субстанцію Р. Як наслідок, клітини не в змозі інгібувати свої проліферативні реакції через відсутність зворотнього зв'язку, регульованого НКА [16, 168].

Експресія гену ХК-1 Тас4 була виявлена переважно в гемопоетичних клітинах, на відміну від Тас1, що експресується у багатьох тканинах [171]. Через структурну подібність цього нейропептиду до субстанції Р, було показано, що ХК-1 може зв'язуватися з НК1Р, таким чином проявляючи біологічну активність, подібну до субстанції Р. Специфічні функції ХК-1 полягають у стимуляції проліферації попередників Т і В-клітин у КМ [172].

Стовбурові ж мезенхімальні клітини КМ під впливом субстанції Р синтезують ТФР β , що підвищує їхні імуносупресивні властивості [177]. Як вже було зазначено, ТФР β сповільнює десенситизацію НК1Р, і саме це може бути регуляторним механізмом, що стимулює синтез ІЛ-10. Тож, імовірно, за умови більш довгого зв'язку субстанції Р з рецептором НК1Р активується протизапальний каскад. Так, у дослідженні L. Neeb et al. (2016) на культурі клітин субстанція Р проявляла протизапальні властивості шляхом інгібування НФ- κ Б та індукції гемоксігенази-1, що сприяла трансформації М1-макрофагів у М2 та збільшенню синтезу ІЛ-4, ІЛ-10 та аргінази-1 [89]. На моделі декстран-сульфатного експериментального запалення кишківника субстанція Р також проявляла протизапальні властивості [178, 179, 180]. Дія була зумовлена активацією трансформації макрофагів у М2 тип і збільшенням кількості Т-регуляторних лімфоцитів у вогнищі запалення [89]. Однак, така теорія має бути досліджена більш ретельно.

Нейтрофіли під впливом субстанції Р виділяють супероксид та хемокіни, а також збільшують свої фагоцитарні властивості [8]. У дослідженні A. Ahluwalia et al. (1998) нейтрофіли, що були позбавлені рецептора НК 1, на 62 % слабше реагували на хемотаксис, індукований ІЛ-1 β [1533].

Еозинофіли також експресують НК1Р, проте у невеликій кількості, незалежно від наявності atopії, як було показано у дослідженні М. Raar et al. (2015) [154]. Однак, експресія НК2Р на еозинофілах є підвищеною у пацієнтів з atopією, порівняно зі здоровими [154]. Головними ефектами субстанції Р на еозинофіли були хемотаксис та інгібування апоптозу клітин [154]. Більш того, синергічна взаємодія ІЛ-3, що також відповідальний за апоптоз і хемотаксис еозинофілів, і субстанції Р збільшувала інтенсивність хемотаксису, порівняно з окремою дією медіаторів [154].

Натуральні кілери, що також містять НК1Р, під впливом субстанції Р більш активно синтезують інтерферон гамма, цитотоксичні молекули (перфорін, гранзим) і натуральні цитотоксичні рецептори (p46) [127, 144].

Т-лімфоцити також несуть на своїй поверхні НК1Р, стимуляція якого призводить перш за все до експресії NF- κ B та синтезу ІЛ-2, що подовжує час життя CD4 і CD8 клітин [14]. У фізіологічних умовах Т-лімфоцити стимулюються перш за все дендритичними клітинами, що розпалює процеси клітинної цитотоксичності [14]. Роль Т-лімфоцитів, як і макрофагів ширша: під впливом ІЛ-12, ІЛ-23 у цих клітинах може збільшуватися експресія НК1Р [135, 150]. ФНП у свою чергу збільшує тривалість зв'язку субстанції Р з її рецептором, що збільшує активність комплексу [150]. Ще одним ефектом субстанції Р на Т-лімфоцити є стимуляція продукції ІЛ-17 і інтерферону гамма, що інтенсифікує запалення [150]. Проліферація Т-лімфоцитів під впливом субстанції Р імовірно взаємопов'язана з дією ІЛ-2 [92].

Ефекти субстанції Р обумовлені перш за все синтезом таких прозапальних цитокінів, як інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α) під впливом субстанції Р [20, 35, 92, 116, 117]. Але найбільш важливим у взаємодії субстанції Р з імунними клітинами є міжцитокінна і міжрецепторна взаємодія, що модулює активність субстанції Р [118]. Так, ІЛ-10 і ТФР β зменшують експресію НК1Р, а ІЛ-12, ІЛ-18, ІЛ-4 та інтерферон гамма збільшують експресію рецептора [92]. У іншому дослідженні було виявлено, що одночасне застосування субстанції Р і ТФР β призводить до синтезу інтерферону гамма і ІЛ-17 Т-лімфоцитами [35]. Ізольована ж стимуляція зазначеними речовинами не має такого ефекту [35]. У

дослідженні А. Tarasanova et al. (2017) була досліджена синергетична взаємодія субстанції Р та ІЛ-33, що є представником сімейства ІЛ-1, на макрофагах [110]. Результатом комбінованої ін'єкції субстанції Р та ІЛ-33 у культуру клітин було значне (майже у 1000 разів) збільшення експресії гену ФНП- α та синтезу (у 4500 разів) самого ФНП- α макрофагами [119]. Цікаво, що окремо ін'єкції субстанції Р або ІЛ-33 не призводили до таких цифр ФНП- α [119]. Був зроблений висновок про взаємозв'язок між рецепторами, що робить дослідження взаємодії субстанції Р з іншими медіаторами дуже перспективним напрямком. Застосування інгібіторів тучних клітин метоксильотеоліну майже повністю ліквідувало зазначену взаємодію за рахунок блокування mTOR у макрофагах [120,121]. У дослідженні ІЛ-33 разом з субстанцією Р підвищували експресію і синтез ЕФРС, стимулюючи ангиогенез [118]. Однак, у іншому дослідженні ІЛ-33 відігравав протизапальну роль, зменшуючи прояви постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка за рахунок блокади p38 MAPK і NF- κ B шляхів [122]. Це частково підтверджується даними, що субстанція Р має антифібротичні властивості на серці [123].

Неактивовані макрофаги експресують саме усічену форму НК1Р, а після активації — обидві [125]. Усічена форма НК1Р виконує роль активатора сплячих макрофагів задля можливості реалізації функцій тахікінінів [125, 126]. Як було зазначено раніше, для стимуляції усіченого рецептора потрібно у 10 разів більша концентрація субстанції Р, ніж для стимуляції довгої форми [125, 126, 127]. Так, імовірно, що макрофаги приєднуються до процесу нейрогенного запалення лише за умови його сильної вираженості. Було виявлено, що макрофаги тканини легень курців експресували у 3 рази більше НК1Р, ніж макрофаги контрольної групи [128], а також була значимо збільшена їх кількість на макрофагах дрібних артерій м'якої мозкової оболонки [129]. Дослідники дійшли до висновків, що табачний дим викликає гіперекспресію НК1Р шляхом стимуляції нікотинових ацетилхолінових рецепторів, що було мінімізовано специфічним інгібітором [111]. З цього можна зробити висновок, що з усіченими НК1Р можуть взаємодіяти безпосередньо й інші фактори, результатом чого є патологічна експресія довгої форми НК1Р і патологічна сенсibiliзація до субстанції Р макрофагів і, можливо, інших клітин [125].

Зумовлена тахікінінами активація макрофагів може бути підсилена не тільки за умови збільшення концентрації самих тахікінінів, але й за умови збільшення експресії НК1Р або безпосередньо, або внаслідок сенситизації TRP [128]. Більш того, експресія НК1Р макрофагами та концентрація вільної субстанції Р збільшуються у вогнищі запалення під впливом ІЛ-12, що також може бути обумовлено дією на TRP канали [52].

Фактор хемотаксису моноцитів 1 (ФХМ-1) є ключовим хемокіном, що секретується багатьма клітинами у відповідь на підвищення рівнів прозапальних цитокінів, у тому числі субстанції Р, сприяючи міграції у вогнище запалення таких імунних клітин, як моноцити, макрофаги та НК-клітини. У дослідженні T. Ni et al. (2016) виявили, що субстанція Р підвищує рівень ФХМ-1 через НФ-к β у дозозалежній асоціації [68]. Інгібітор НФ-к β MG132 значимо зменшував транскрипцію ФХМ-1 шкірними фібробластами [68]. У дослідженні S. Spitsin et al. (2016) у хворих на ВІЛ з підвищеною концентрацією субстанції Р міграція макрофагів у ЦНС була підвищена саме за рахунок синтезу ФХМ-1, що призводило до розвитку важкої енцефалопатії та СНІД-асоційованої деменції [140]. M. V. Mouritzen et al. (2018) при дослідженні механізмів загоєння ран *in vitro* також виявили, що під впливом субстанції Р спостерігається тенденція до підвищення рівнів ФХМ-1 у шкірі [155]. Схожі результати, що субстанція Р збільшує експресію ФХМ-1 у запальній фазі загоєння ран були отримані у мишей [156] та на культурах тучних клітин [75]. E. C. Leal et al (2015) досліджували вплив субстанції Р на загоєння ран та пов'язане з ними хронічне запалення у діабетичних моделей мишей та крис. Виявилося, що дефіцит субстанції Р призводить до хронічного прозапального стану шкіри, що характеризується підвищенням рівнів ІЛ-6, ІЛ-8, ММП-9 та М1 макрофагів [156].

Активація НФ-к β у макрофагах в свою чергу супроводжується розвитком гіпертермічної реакції, що в експериментальних умовах досягається введенням бактеріальних ліпополісахаридів (ЛПС) [5, 9, 69, 70, 71]. Є дані, що ЛПС здатні активувати TRPA1 як безпосередньо, збільшуючи екзоцитоз тахікінінів, так і опосередковано через НФ-к β , збільшуючи секрецію рецептора [38, 65, 72, 73].

Цікаво, що при одномоментному застосуванні блокатора НК1Р зменшувалася активація НФ- κ B [74], а блокада TRPA1 призводила до значного зменшення продукції таких медіаторів запалення, як ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6, матрична металопротеїназа (ММП) 1, ММП-3 [73] у експериментальній моделі запалення.

У дослідженні на мишах E. Borbely et al. (2016) було показано, що суглобові TRPV1 відповідальні за вазодилатацію, а НК1Р за набряк і біль [127]. У іншому дослідженні була отримана позитивна кореляція між тяжкістю перебігу ревматоїдного артрити та концентрацією субстанції Р у сироватці крові, що наділяє субстанцію Р діагностичним потенціалом [131]. Дані підтверджуються іншим дослідженням, у якому була знайдена пряма кореляція між концентрацією внутрішньосуглобової субстанції Р та інтенсивністю болю [132]. Хоча блокатори НК1Р можуть відкладати час початку болі при ревматоїдному артриті та зменшувати інтенсивність експресії НК1Р, їхнє застосування не може зупинити прогресію захворювання [26].

У механічно чутливих хондроцитах дослідження показали, що НК1Р здатні відчувати механічну стимуляцію та реагувати через ендогенну регуляцію вироблення субстанції Р в хондроцитах. У мишачій моделі остеоартрозу і субстанція Р, і КГПП, та їх рецептори брали участь у механічній трансдукції макрофагів, сприяючи їх адгезію та підвищуючи активність реактивних форм кисню [133]. У процесі гетеротопічної осифікації Ахілова сухожилля після травматичного ушкодження провідну роль відіграє субстанція Р, а не КГПП [134]. Більш того, при одномоментній ін'єкції у сухожилля і субстанції Р і КГПП, гетеротопічний ефект субстанції Р пригнічувався [134].

Опасисті клітини експресують одразу 2 типи рецепторів до нейрокінінів, а саме НК1Р і НК2Р [142, 144]. У дослідженні було показано, що лише блокатор НК1Р є ефективним для попередження запальних змін, індукованих введенням субстанції Р або НКА [142]. Цікаво, що блокада НК2Р не зменшувала прозапальний статус клітин під впливом НКА [142]. Тож, дані підтверджують роль саме НК1Р у процесі нейрогенного запалення; більш того, виявлено, що НК1Р може бути стимульований не тільки субстанцією Р, а й іншими медіаторами [142]. Цікаво, що

опасисті клітини під впливом субстанції Р більш інтенсивно експресують рецептор до кортикотропін-релізінг гормону, що є значним індуктором дегрануляції [144, 149]. Після стимуляції опасистих клітин субстанцією Р введення кортикотропін-релізінг гормону сприяло синтезу ЕФРС, ФНП- α , ІЛ-8, що попереджалося завчасним введенням блокатору НК1Р, у дослідженні S. Asadi et al. (2012) [144]. ІЛ-33 може підвищувати експресію ЕФРС, доповнюючи дію субстанції Р, викликаючи локальний ангіогенез та проліферацію навколишніх клітин [137, 138, 139, 141, 142]. Однак, не тільки ЕФРС бере участь у ангіогенезі, а й інтенсивні процеси міграції лейкоцитів у тканини [92]. Ці процеси можуть бути частково обумовлені дією гістаміну, що виділяється опасистими клітинами у відповідь на стимуляцію субстанцією Р [143]. Окрім впливу на кровоносні судини, КГПП і субстанція Р є необхідними факторами для росту лімфатичних судин [42], а також стимуляції їх скорочення у вогнищі запалення [42, 139].

Штучна стимуляція НК1Р стимулює активацію актин-міозинового комплексу судин, що призводить до скорочення ендотеліоцитів, утворення щілин між ними та екстравазації плазми [30]. У моделі травматичного ураження мозку, штучне видалення субстанції Р значно зменшувало прояви екстравазації плазми, а штучне збільшення фізіологічної концентрації субстанції Р під час запалення у групі дослідження призводило до більш вираженого запалення, порівняно з контрольною групою [152].

Сьогодні велика увага дослідників приділяється ролі НК1Р у реалізації ВІЛ (вірусу імунодефіциту людини) / СНІДу (синдром набутого імунодефіциту), адже оболонка вірусу завдяки позаклітинній амінокислотній послідовності може імітувати нативну субстанцію Р. Таким чином, при інфікуванні НК1Р моноцитів і макрофагів господаря зливаються із зовнішньою оболонкою ВІЛ, забезпечуючи проникнення вірусу до клітин. Через таку взаємодію може розвинутихся резистентність до антиретровірусної терапії [151].

Поміж інших ефектів, субстанція Р відіграє роль у формуванні природженого імунітету: стимуляція НК1Р дендритних клітин знижувала вивільнення ІЛ-10, зберігаючи рівень ІЛ-12 [157]. У іншому дослідженні механізмів формування

первинної імунної відповіді, стимуляція Toll-подібних рецепторів у слизовій оболонці носа призводила до збільшення місцевої концентрації субстанції Р, яка в свою чергу збільшувала експресію тих самих рецепторів [158]. Важливо, що блокатори НК1Р мінімізували ефект [158].

Субстанція Р відіграє фундаментальну роль як регулятор синаптичної передачі в симпатичних пептидергічних нервових закінченнях. Ці пептидергічні нервові закінчення, забезпечуючи інервацію КМ, часто зустрічаються в безпосередній близькості до гемопоетичних та стромальних клітин [173], впливаючи на формування гемопоетичного середовища [174]. Не зрозуміло, як запальний процес, що супроводжується гіперекспресією субстанції Р може впливати на проліферативні властивості клітин кісткового мозку, і чи достатня концентрація фізіологічно постачаємого у системний кровообіг медіатора для модифікації процесів у кістковому мозку? Чи існує нейро-кістковомозковий зв'язок, що може модифікувати проліферацію через рецептори тахікінінів? Ці питання викликають інтерес у сучасних дослідників і потребують подальшого вивчення.

Дані сучасних досліджень дозволяють схвалити комплексний підхід до блокади різних стадій патофізіологічного каскаду, що викликається стимуляцією НК1Р [93]. Так зв'язування бета-арестинів може збільшити ефективність блокаторів НК1Р щодо їх проліферативних властивостей [93].

Існує широкий пул рецепторів тахікінінів [5, 7, 8, 9, 10]. Кожний з типів рецепторів може взаємодіяти з усіма видами тахікінінів, зважаючи концентрацію окремого тахікініна та характеристику навколишнього середовища [5].

Зазначені рецептори пов'язані з мембранними G білками [5, 7, 8] й обумовлюють широкий спектр фізіологічних функцій [5, 8, 10, 11]. Найбільша кількість рецепторів тахікінінів знаходиться на аферентних безмієлінових С-фібрилах, і саме вони запускають подальший каскад експресії рецепторів тахікінінів на інших типах клітин [12, 13, 14, 15] — не тільки у нервовій системі, але й в імунних клітинах, стромі кісткового мозку, сполучній тканині тощо [5, 12, 14, 16]. Окремі типи рецепторів проявляють найбільшу активність у гіпоталамусі [5, 17,

18], активація НК2Р супроводжується запальним фенотипом клітин й стимуляцією CD4 із експресією інтерферону γ [19].

Після реакції між НК1Р і субстанцією Р комплекс дезактивується шляхом ендцитозу [92, 93]. Реактивація рецептора можлива за участі двох механізмів: скороченим циклом за участю фосфатази протеїнів А2 (цей механізм менш значимий для реактивації рецептора), або ж повним циклом всередині клітини [94, 95]. Наявність субстанції Р у достатній кількості для зв'язування за рецептором НК 1 є критично важливим фактором для реалізації процесів фосфорилювання комплексу для ресенсиטיзації [11, 30, 92, 222]. Комплекс бета-арестину і НК1Р після інтерналізації може реалізовувати відстрочений і більш тривалий ефект, як активація усіченої форми НК1Р [93]. Ендотелін-конвертуючий ензим 1 (ЕКЕ-1), що від'єднує бета-арестин і субстанцію Р від рецептора у цитозолі, є також критичним для процесу ресенсиטיзації рецептора НК 1 [96, 97]. За умови блокади зазначеного фермента зменшується експресія рецептора НК 1 на 50 %, та підвищується інтенсивність екстравазації плазми, обумовленої субстанцією Р [18, 96, 98].

Головними рецепторами тахікінінів є рецептор нейрокінінів 1 (НК1Р), також відомий як рецептор тахікініну 1 (TACR1), що має найбільшу афінність до субстанції Р та ХК-1; рецептор нейрокінінів 2 (НК2Р, TACR2), що має найбільшу афінність до нейрокініну А, та рецептор нейрокінінів 3 (НК3Р, TACR3) — рецептор нейрокініна Б [5, 7, 8, 9, 10]. Однак, кожен з типів рецепторів може взаємодіяти з усіма видами тахікінінів, зважаючи концентрацію окремого тахікініна та характеристику навколишнього середовища. Так, за хронічних запальних процесів, хронічного стресу, гострого запалення експресія відповідних рецепторів може змінюватися, що модифікує вплив нейрокінінів на процес запалення [5].

Зазначені рецептори пов'язані з мембранними G білками [5, 7, 8]. Важливо зазначити, що у різних клітинах, та за різних умов, з G білками можуть бути пов'язані різні кінази, що й обумовлює широкий спектр фізіологічних функцій тахікінінових рецепторів [5, 8, 10, 11]. Рецептори тахікінінів відіграють таку ж важливу роль у процесі запалення, як і самі тахікініни. Найбільша кількість рецепторів тахікінінів знаходиться на аферентних безмієлінових С-фібрилах, і саме

вони запускають подальший каскад експресії рецепторів тахікінінів на інших типах клітин [12, 13, 14]. НК1Р широко експресуються як у центральній нервовій системі (ЦНС), так і в периферичній, тоді як НК2Р переважно експресуються на периферії. НК1Р містить 407 амінокислот, а НК2Р і НК3Р складаються з 398 і 465 амінокислот відповідно [15]. Важливо зазначити, що сучасні дані демонструють наявність тахікінінів та їх рецепторів не тільки у нервовій системі, але й в імунних клітинах, стромі кісткового мозку, сполучній тканині, тощо [5, 12, 14, 16]. НК2Р і НК3Р проявляють найбільшу активність у гіпоталамусі, і після їх ендоцитозу потрапляють у ядро клітини, де можуть або стимулювати транскрипцію своїх генів або ж пригнічувати її, в залежності від кількості ендоцитованих рецепторів [5, 17, 18]. Активація НК2Р, розташованого на дендритних клітинах, призводить до активізації запального фенотипу клітини, що в свою чергу збільшує рівні синтезованого CD4 клітинами інтерферону гамма [19].

Після реакції між НК1Р і субстанцією Р та після реалізації вгаданого механізму дії комплекс фосфорилується бета-аррестинами і дезактивується шляхом ендоцитозу [92, 93]. Бета-аррестини розцінюються як вторинні клітинні месенджери, що можуть інактивувати не тільки НК1Р, а й такі кінази як Е3 убіквітин лігази, PI3K-Akt NF- κ B [93]. Згідно з сучасними даними бета-аррестин є необхідною складовою реалізації ефекту НК1Р, а не тільки є фактором десенситизації рецептора [93]. Реактивація рецептора можлива за участі двох механізмів: скороченим циклом за участю фосфатази протеїнів А2 (цей механізм менш значимий для реактивації рецептора), або ж повним циклом всередині клітини [94, 95]. Перший механізм полягає у від'єднанні бета-аррестина від комплексу і руйнуванням субстанції Р за участю фосфатази протеїнів А2 на поверхні клітини [94]. Для функціонування наведеного механізму необхідна фізіологічна реактивація рецептора повним циклом (з ендоцитозом) [94]. Тож, фосфатаза протеїнів А2 може бути розцінена як додатковий фактор ресенситизації рецептора НК 1. Повний цикл включає в себе 4 стадії, та займає приблизно 30 хвилин: взаємодія субстанції Р з рецептором НК 1 і бета-аррестином, фосфорилування та ендоцитоз комплексу, внутрішньолізосомальне від'єднання бета-аррестину та субстанції Р від рецептора, та

експресія рецептора на поверхню клітини [5, 30]. Наявність субстанції Р у достатній кількості для зв'язування за рецептором НК 1 є критично важливим фактором для реалізації процесів фосфорилювання комплексу для ресенсиטיзації [92]. Так, було показано, що саме довга форма рецептора НК 1, а не усічена, може бути фосфорилювана бетта-арестинами, результатом чого є більш інтенсивні процеси десенсиטיзації і відповідно коротша тривалість реалізації фізіологічного ефекта порівняно з усіченою формою (1 хвилина порівняно з 30 хвилинами) [11, 30, 92, 222]. Однак, у сучасному дослідженні було показано, що комплекс бета-арестину і НК1Р після інтерналізації може реалізовувати відстрочений і більш тривалий ефект, як активація усіченої форми НК1Р [93]. До того ж, ендотелін-конвертуючий ензим 1 (ЕКЕ-1), що від'єднує бета-арестин і субстанцію Р від рецептора у цитозолі, є також критичним для процесу ресенсиטיзації рецептора НК 1 [96, 97]. За умови блокади зазначеного фермента зменшується експресія рецептора НК 1 на 50%, та підвищується інтенсивність екстравазації плазми обумовленої субстанцією Р [18, 96, 98].

Проаналізовано дані інших авторів за результатами досліджень зв'язку субстанції Р та цитокінів. Так, у дослідженні L. Kong et al. (2015) вимірювалися рівні тканинних запальних цитокінів перед та після застосування ікаріїну, що має протизапальний ефект. Результатом було зменшення рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, фактору хемотаксису макрофагів у відповідь на стимуляцію ФНП- α й інтерфероном гамма у дозозалежній прогресії [76].

Не тільки субстанція Р може сенситизувати TRP, а й широкий спектр інших цитокінів, таких як фактор росту нервів (ФРН) ФНП- α та інші [10, 34, 52]. Експресію генів субстанції Р та КГПП регулює ФРН [52, 53, 54], і введення антитіл до ФРН або ураження периферичних нервів викликає помітне зменшення синтезу цих нейропептидів [52, 54, 56]. У мишей після спинномозкової травми підвищена продукція ФРН індукує розвиток гіперактивного сечового міхура [57] за рахунок сенсibiliзації С-волоконних аферентних шляхів [58], місцеве його застосування для лікування виразки шкіри призводило до зменшення болю та швидкого загоєння [59].

Взаємодія вищезазначених форм рецепторів має досліджуватися більше для того, щоб визначити яким чином відбувається регуляція впливу субстанції Р на певну форму рецептора, та застосування відповідних антагоністів рецепторів.

Субстанція Р підвищувала експресію та синтез таких прозапальних медіаторів макрофагами, як ФНП- α , ендотеліальний фактор росту судин (ЕФРС), ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-17 [92, 110, 135, 136]. Значну роль у такій стимуляції відіграє ферментативний шлях mammalian target of rapamycin (mTOR) [121]. За ревматоїдного артрити синовіальні макрофаги дуже швидко реагували на субстанцію Р, виділяючи прозапальні медіатори, не даючи іншим клітинам бути стимульованими субстанцією Р [130]. Отже, за умови активації макрофагів, субстанція Р майже повністю поглинається останніми, що мінімізує її прямий вплив на стромальні клітини, але не виключає опосередкований вплив за участі активованих макрофагів. Це ще раз свідчить про необхідність попередньої активації макрофагів для реалізації функції субстанції Р макрофагами.

Підкреслюють безпосередню участь субстанції Р у процесі гіпертермічної реакції у відповідь на введення ФНП- α , ІЛ-6, ліпополісахаридів; специфічний антагоніст НК1Р зменшував прояви індукованої гіпертермії [70].

Пептидні антагоністи субстанції Р блокували фебрильну реакцію на введення ЛПС у морських свинок [75] та щурів [15]. У мишей з видаленим геном TACR1 (TACR1 - / -) відбувалося ослаблення лихоманки, спричиненої ЛПС [69]. Імовірно, це обумовлено частковою блокадою ЦОГ, результатом чого є зменшення утворення простагландину E2 [69, 70]. Зважаючи на те, що ЛПС взаємодіють з TRPA1 рецепторами, можна припустити, що їхні ефекти не пов'язані безпосередньо зі взаємодією з НК1Р, а активують їх за рахунок взаємодії з TRPA1 [73]. Однак, хоча TRPA1 і може гіперсенситизуватися за рахунок взаємодії ЛПС з Toll-подібними рецепторами, безпосередня взаємодія також має місце [38, 72]. Отже, механізм гіпертермічної реакції є системним ефектом дії тахікінінів, у якому відбувається багатокомпонентний каскад реакцій з активацією обох типів рецепторів.

Якщо стимуляція TRPV1/TRPA1 є дуже інтенсивною, це призводить до надлишкового виділення субстанції Р, яка в свою чергу діє на ці ж аферентні нерви

знижуючи поріг збудження клітини, що призводить до ще більшої інтенсивності виділення субстанції Р [20, 34, 35, 40, 46]. Механізми такої взаємодії опосередкованими дією протеїнази С і А, а також концентрацією внутрішньоклітинного кальцію [34]. Поряд з великою кількістю про- та протизапальних властивостей різних протеїназ, механізм гіперпродукції субстанції Р полягає в збільшенні концентрації внутрішньоклітинного кальцію рецепторами чутливими до протеїназ (РЧП) [34, 47, 48, 49]. Протеїнази можуть виявляти безпосередній вплив на TRP канали, не пов'язаний з кальцієм [50, 51].

У групі мишей стресові ураження слизової оболонки шлунка було викликано зануренням мишей у ванну з водою на 6 годин [63]. Після проведення процедури були досліджені експресія рецепторів TRPA1 і концентрація субстанції Р у дорзальних гангліях СМ на рівні Th8-Th11, у плазмі та у слизовій оболонці шлунка. Результатом було значуще збільшення всіх показників. Після селективної блокади TRPA1 специфічним антагоністом концентрація субстанції Р значно зменшилася у плазмі, гангліях та шлунку, що призвело до зменшення проявів стрес-індукованого ураження слизової оболонки шлунка. Після введення агоністу TRPA1 у шлунок зростала концентрація субстанції Р як локально, так і системно, що призводило до помірного враження слизової оболонки шлунка [63]. Активовані TRPA1 можуть бути також пероксидом водню безпосередньо або опосередковано, що пояснює гіперактивацію рецептора при запаленні [38, 60].

Подібні до субстанції Р фізіологічні ефекти чинить КГПП [42, 85, 86, 87, 88]. Блокада TRPA1 і КГПП зменшувала морфологічні прояви запалення у відповідь на стимуляцію везікантами [86]. Сульфід гідрогену (H₂S) разом з оксидом азоту (NO) можуть формувати нітроксил (HNO), що в свою чергу може стимулювати TRPA1, призводячи до екзоцитозу КГПП [87]. Головним результатом такої активації є вазодилатація та збільшення локального кровотоку [38, 87]. Системне введення NO разом з H₂S значно знижувало системний артеріальний тиск у мишей [87]. Застосування капсаїцину перед NO-H₂S виснажувало депо КГПП, що знижувало вазорелаксуючий ефект сполуки [87]. Інший центральний механізм синтезу КГПП – індукція нейроцитів під впливом ЦОГ-2 і простагладніну E₂ [89]. Застосування метілпреднізолону

призводило до зменшення концентрації КГПП за рахунок блокади шляху, пов'язаного з ЦОГ-2 [89].

Важливим є взаємозв'язок між рецепторами TRPV1 і TRPA1. Так, активація TRPV1 призводила до гіперсенситизації TRPA1; у свою чергу, TRPA1 може гіперсенситизувати TRPV1 за кальцій-пов'язаним механізмом [34]. Зворотні ефекти також були показані у дослідженнях: десенситизуючий вплив одного рецептора на інший; видалення гену TRPA1 обумовлювало легшу форму коліта [83].

Експериментальне запалення товстого кишківника було статистично більш виражене у мишей з наявними TRP на нейронах кишківника, порівняно з мишами без відповідних каналів [84]. Видалення каналів призводило до зменшення концентрації субстанції Р і вираженості запалення у нейронах під час спроби викликати запалення.

У реалізації прозапальної активності субстанції Р ключовою є взаємодія рецепторів TRPA1/TRPV1 та НК1Р. Субстанція Р стимулює через НК1Р синтез багатьох прозапальних медіаторів і може опосередковано впливати на TRP [212]. Результатом такої гіперсенситизації є надлишкове виділення субстанції Р і хронічний біль [212].

Не виключена й роль неасоційованої з субстанцією Р механізму гіперсенситизації, адже не для кожного запалення характерний підвищений рівень субстанції Р або НК1Р. Активація TRPA різними медіаторами призводить також до підвищення експресії великої кількості прозапальних генів, що також можуть гіперсенситизувати рецептор шляхом позитивного зворотнього зв'язку [34, 62]. Стимуляція як TRPV1, так і TRPA1 призводить не тільки до синтезу таких нейротрансмітерів, як субстанція Р та КГПП, а й безпосередньо бере участь у активації прозапального статусу [34, 63].

Обумовленою саме синтезом субстанції Р та її взаємодією з НК1Р може бути вазодилатація після стимуляції TRPA1 [45]. Холодова вазоконстрикція судин шкіри обумовлена безпосередньою активацією TRPA1. Змінюючи вазоконстрикцію вазодилатація може бути зумовлена саме тахікінінами, що виділяються тими ж TRPA-позитивними нейронами [43]. Був виявлений взаємозв'язок між TRPA1 і рецепторами НК 1 [66]. Так, за умови стимуляції рецепторів TRPA1, у бронхах в першу чергу виникала бронходилатація. Хоча стимуляція TRPA1 викликала очікувану бронхоконстрикцію за рахунок синтезу субстанції Р, однак бронходилатаційні

властивості TRPA1 були сильніші [66]. Це свідчить про окремі, не пов'язані з субстанцією Р, функції каналу.

При стимуляції довгого НК1Р відбувається підвищення експресії НФ-кβ, що у свою чергу, може стимулювати гіперекспресію тих самих рецепторів та TRP при різних запальних процесах на стромальних клітинах, нейронах та клітинах крові [35, 65, 67]. Тож, НФ-кβ може бути розцінений як фактор, що першим реагує на стимуляцію рецепторів тахікінінів і сприяє підвищенню чутливості клітин до тахікінінів. Стимуляція рецептора PAR4 призводила до свербіжу у мишей, обумовленого активацією TRP [47]. Однак, застосування специфічних блокаторів TRP або блокаторів НК1Р мінімізувало ефект, що свідчить про вагому роль саме субстанції Р для опосередкованої гіперсенситизації рецепторів за рахунок активації прозапального каскаду у тканині [47, 60]. Безпосередньо TRP не обумовлюють розвиток нейрогенного запалення [61]. Абляція нейронів, що містили TRP, зменшувала прояви нейрогенного запалення у мишачій моделі [61].

Шляхи p38-МАПК (мітоген-активовані протеїнкінази) і ERK1/2 (позаклітинно сигнально-регульовані кінази, extracellular signal-regulated kinase) вважаються найбільш вагомими у процесах розвитку запалення, зумовленого тахікінінами [76, 77]. Блокада НК1Р у міжхребцевих дисках призводила до зниження рівнів ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8 за рахунок зниження активності шляхів p38-МАПК і ERK [77]. Блокада рецептора НК 1 зменшує продукцію ППОЛ та інтенсивність запалення, що підтверджує наявність порочного кола між НК1Р та TRPA1/TRPV1 [64, 66, 78]. Капсаїцин може пригнічувати МАПК в інтерстиції пацієнтів з легеневою гіпертензією, зменшуючи симптоми гіпертензії [79]. У дослідженні впливу нейрокінінів на процес відновлення після ішемічного інсульту застосування селективних блокаторів НК1Р має більш вагомий терапевтичний потенціал, аніж застосування капсаїцину, що неселективно виснажує депо усіх видів тахікінінів [80]. Дані підтверджуються дослідженням, де була визначена роль НКА як тахікініна, що сповільнює активацію макрофагів [81]. Отже, застосування капсаїцину не може точно визначити роль субстанції Р, а тим більше роль цілої групи тахікінінів у процесі запалення [81].

Ефекти субстанції Р та її антагоністів не опосередковуються виключно через НК1Р та TRP. Так, у експерименті на мишачій моделі менінгоенцефаліту при комбінованому лікуванні антагоністами рецепторів НК2Р та НК3Р були зменшені ознаки нейрозапалення у мишей з видаленим геном НК1Р (TACR1 - / -) порівняно з аналогічно обробленими мишами TACR1 + / +, що доводить можливість взаємодії субстанції Р з іншими типами нейрокінінових рецепторів при генетичній відсутності рецепторів НК1Р [90]. У іншому дослідженні субстанція Р гальмувала секрецію бікарбонату підшлункової залози шляхом взаємодії з рецепторами НК2Р та НК3Р [91].

У хронічних запальних реакціях з участю субстанції Р може грати важливу роль рецептор Mas-related gene X2 (MRGX2), який має у 200 разів нижчу афінність [145, 146]. При таких захворюваннях, як хронічна кропив'янка, експресія зазначеного рецептора, так і концентрація субстанції Р є збільшеними, що збільшують імовірність активації рецептора MRGX2 [147]. Дані підтверджуються тим, що видалення гену рецептора у мишей призводить до значного зменшення проявів алергічних реакцій [147]. Сучасні дослідження спрямовані на розробку молекули, що зможе блокувати обидва рецептора і таким чином покращить ефект блокаторів НК1Р [148].

Для дослідження функцій субстанції Р широке застосування отримало застосування капсаїцину — природного алкалоїду, що чинить активуючий вплив на TRPV1 іонні канали. Капсаїцин спричиняє вивільнення тахікінінів з терміналів С-волокон. Важлива властивість капсаїцину — це стимуляція ноцицептивних нейронів і провокація нейрогенного запалення та болю [50]. Парадоксально, але капсаїцин може зменшувати прояви болю за рахунок виснаження аферентних нейронів та їх деградації [50]. Деструктивні властивості капсаїцину можуть бути зумовлені виділенням субстанції Р та її взаємодії з рецептором, активуючи незалежні від протеїнкінази механізми апоптозу [50, 216]. Важливим недоліком більшості вагомих досліджень нейрокінінів є дослідження штучної культури клітин, а не дослідження безпосередньо в організмі [5].

Довготривале підшкірне введення капсаїцину упродовж 3 днів викликає виділення усіх локальних запасів субстанції Р [217]. Накопичення достатньої кількості субстанції Р для виконання нею своєї фізіологічної ролі відбувається упродовж трьох тижнів після спустошення депо капсаїцином [217, 218]. Це пояснюють тим, що, по-перше,

виснажується депо субстанції Р у клітинах, і, по-друге, рецептор НК 1 не ресинтезується на поверхню мембрани після інтернізації, а натомість зв'язується з убіквітином і розчиняється у лізосомах [51].

Місцеве застосування капсаїцину зумовлює виражену міграцію лейкоцитів за рахунок збільшення експресії Е-селектину та ICAM-1 на посткапілярних венулах. Капсаїцинова дегенерація нервових клітин та блокада TRPV1 рецепторів мінімізувала ефект. Блокада НК1Р і КГПП мала схожі ефекти [219].

Досліди з визначення фізіологічної ролі НК1Р та субстанції Р у різних органах людини дозволяють винаходити високоселективні агоністи та антагоністи цього рецептора для лікування різних захворювань [15].

Після місцевого нанесення препарату субстанції Р на шкіру, вражену експериментальним атопічним дерматитом, зменшувалася експресія ФРН [192]. Експресія ФРН може здійснюватися під впливом нефізіологічно високих концентрацій субстанції Р [116]. За умови одномоментної стимуляції макрофагів субстанцією Р, ІЛ-1 β , 5-НТ агоністами експресія ФРН макрофагами також значно збільшувалася [116]. Важливо досліджувати взаємодію субстанції Р з іншими медіаторами, що може бути ключовим для підбору правильної стратегії мінімізації запалення. Клітини Лангерганса шкіри та дендритні клітини кісткового мозку експресують функціональні НК1Р і реагують на агоністи НК1Р, що призводить до підвищення їхньої виживаності та міграції до лімфатичних вузлів, що дренують шкіру [159, 160]. Ці імунологічні ефекти свідчать про те, що агоністи НК1Р можуть використовуватися як допоміжні речовини для підвищення ефективності вакцин на основі дендритних клітин.

Показано, що субстанція Р шляхом прямої активації шляху PI3K / Akt / mTOR / S6 кінази та індукції Arginase-1, CD163 та CD206 може викликати диференціацію прозапальних макрофагів в альтернативно активовані фагоцитарні M2 подібні макрофаги (M2SP), що сприяють відновленню ушкоджених тканин. Таким чином, вона може застосовуватися для лікування хронічних запальних захворювань або гострих травм [220].

Агоністи НК2Р мають потенціал як новий клас терапевтичних препаратів для стимуляції сечового міхура та ректального випорожнення «за вимогою» у пацієнтів з

порушенням добровільного контролю актів сечовипускання та дефекації. Здатність НКА та інших агоністів НК2Р скорочувати гладку мускулатуру сечового міхура та різних відділів товстого кишківника добре задокументована [221].

Є дослідження, що демонструють позитивний ефект блокаторів рецепторів нейрокінінів для лікування синдрому подразненого кишківника, хронічного болю, гіперрекативності бронхів, хронічного свербіжу, атопічного дерматиту, покращення симптомів ВІЛ інфекції, неопластичних захворювань [10, 80, 117, 152, 138, 192, 200, 201, 222, 223, 224].

Так, був продемонстрований позитивний ефект застосування нейротензину, що неспецифічно блокував рецептори тахікінінів та знижував інтенсивність запалення легеневої тканини [222].

На сьогодні застосування антагоністів рецепторів нейрокінінів не знайшло широкого розповсюдження у клінічній практиці через недостатню ефективність та необхідність подальшого дослідження останніх [5, 225, 226, 227]. Це зумовлено перш за все дослідженням антагоністів рецепторів НК на базі експериментально викликаного запалення, а не фізіологічного. Багато досліджень демонструють позитивні результати блокаторів рецепторів НК 1 після попередньої стимуляції рецепторів субстанцією Р [228]. Ці результати цілком зрозумілі: якщо штучно ввести хімічний медіатор, а тоді заблокувати основний шлях його дії, то результат буде позитивний. Однак, у клініці запальний процес часто зумовлений багатьма факторами, що взаємопов'язані між собою, і доцільно вивчити роль субстанції Р за умови різних типів запалення без безпосередньої індукції синтезу субстанції Р. І навіть якщо концентрація субстанції Р збільшена при певних патологічних станах, доцільно дослідити комплексну реакцію системи крові, щоб зрозуміти, яка частка впливу на патологічний процес припадає на субстанцію Р та інші тахікініни. Більш того, фармакологічна якість блокаторів рецепторів не є досконалою.

Існують дві принципово різні групи блокаторів рецепторів: пептидні, що з'єднуються, подібно до субстанції Р, з екстрацелюлярною частиною рецептора, та непептидні, що з'єднуються з внутрішньоклітинною частиною [226].

Інгібітор НК1Р апрепітант застосовується як препарат для комплексної терапії пухлин для зниження вираженості постхіміотерапевтичної нудоти й блювання [84, 206]. Однак, спектр можливостей цього класу препаратів стрімко розширюється. Так, апрепітант сприяє некрозу злоякісних пухлин, зменшує ангиогенез в пухлинах та міграцію злоякісних клітин [84, 118, 200, 229]. Апрепітант може затримувати злоякісну клітину в інтерфазі не даючи перейти до фаз мітотичного поділу [145, 200]. Апрепітант також може проявляти пряму цитопатичну дію на злоякісні клітини, що інтенсивно експресують НК1Р [145].

Хоча апрепітант широко застосовується у комплексі лікування поряд з хіміотерапією для профілактики нудоти та блювоти, досліджується його роль при інших запальних захворюваннях, при яких є гіперекспресія субстанції Р та її рецептора [163, 193, 224, 230]. Так, застосування фосапрепітанту у комплексі з морфіном сповільнило розвиток толерантності до морфіна і потенціювало антиноцицептивний ефект останнього у дослідженнях [231, 232]. Комбіноване застосування апрепітанту у комплексі з дексаметазоном, граністероном, та метоклопрамідом покращило ефективність останніх для контролю гострої блювоти, асоційованої з хіміотерапією [230].

Застосування апрепітанту у хворих на ВІЛ інфекцію супроводжувалося протизапальним ефектом, що характеризувалося зниженням рівнів ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , гранулоцитарного фактору росту [224]. Апрепітант також зменшував лейкоцитарну інфільтрацію тканин рогівки, гемангіо- та лімфангогенез у дослідженні [233].

Дослідження ефекту внутрішньооболонкового застосування апрепітанту у мавп з експериментально викликаним бореліозом показало, що блокада НК1Р зменшує експресію генів CCL2, CXCL13, ІЛ-17А, та ІЛ-6 клітинами дорзальних гангліїв спинного мозку і клітинами цереброспінальної рідини [234].

Субстанція Р може індукувати синтез колагена у сполучній тканині за рахунок активації трансформуючого фактору росту бета 1 й фактору росту сполучної тканини 2 [198]. Так, застосування апрепітанту покращило клінічну та ехокардіографічну картину у мишей з експериментальним міокардитом [235]. Однак є дані, що свідчать про можливі антифібротичні ефекти субстанції Р: зменшення синтезу колагену серцевими

макрофагами у відповідь на стимуляцію ангіотензином 2 при системному застосуванні субстанції Р [122]. Більш того, застосування апрепітанту зменшило антифібротичний ефект [122].

Застосування селективного блокатору рецепторів НК 1 апрепітанту є дуже перспективним напрямком для лікування хронічного свербіжу [10, 163, 224, 228, 231]. Хоча блокатор НК1Р апрепітант не зміг повністю нівелювати свербіж, в той час як блокатор TRPA1 майже повністю ліквідував цей симптом [236]. Більш імовірно, що фармакологічна дія апрепітанту не може повністю інактивувати дію тахікінінів, і молекула потребує вдосконалення

Серлопітант — новий антагоніст НК1Р, що продемонстрував гарну переносимість та зменшення свербіжу у пацієнтів із хронічним свербінням, нодулярним пруріго та псоріатичною сверблячкою у контрольованих клінічних дослідженнях [237, 238]. Ефективність блокаторів рецепторів НК для лікування хронічного свербіжу також має бути розглянута з боку їх антинеопластичного ефекту [239].

Важливою перевагою є дія блокаторів НК1Р як на периферичну, так і на центральну ланку рефлекторної дуги [240]. У дослідженні впливу блокаторів на запальні захворювання респіраторної системи застосування блокатору НК1Р орвепітанту в дозі 30 мг на добу значно зменшило як об'єктивні, так і суб'єктивні прояви хронічного кашлю у дорослих пацієнтів з СГРБ [240]. Хоча в іншому дослідженні блокатор НК1Р маропітант не зменшував прояви експериментально викликанної бронхіальної астми у котів [130].

Застосування ж блокатора НК1Р маропітанта у мишачої моделі гострого панкреатиту зменшило рівні амілази крові, ІЛ-6 та інфільтрацію вогнища імунними клітинами [179]. В іншому дослідженні на моделі післяопераційної непрохідності кишечника маропітант не зменшував прояви запалення і знижував моторику кишечника [25]. Однак, на патофізіологічному рівні можуть бути виражені зміни, що потребує подальшого дослідження інгібіторів тахікінінових рецепторів для підбору ефективних схем їх блокади або стимуляції.

Дигідроавенантрамід D є препаратом, що зменшує прозапальну активність макрофагів і кератиноцитів у клітинних колоніях, які стимулювалися субстанцією Р і

нейрокініном А, за рахунок блокади саме рецептора НК 1, зменшуючи синтез ІЛ-6 [142]. Дегрануляція тучних клітин також була зменшена під впливом блокатора [142].

Інший інгібітор рецепторів НК CJ-12,255 сприяв підвищенню виживаності мишей (79 % проти 54 %) з сепсисом, зменшуючи системні концентрації запальних медіаторів [241].

N-ацетил-L-триптофан (NAT) — антагоніст рецептора НК 1, після застосування на моделі травматичного ураження мозку якого через 30 хвилин зменшилися прояви нейрогенного запалення, а саме екстравазація плазми, дегенерація нейронних аксонів, та покращилися моторні властивості мишей [152]. NAT також зменшує швидкість прогресування хвороби Альцгеймера за рахунок блокування нейрогенного запалення зумовленого субстанцією Р [245].

Застосування інгібіторів TRPV1, субстанції Р може бути корисним у лікуванні атопічного дерматиту [191]. Існують дані, що після місцевого нанесення препарату субстанції Р на шкіру, що уражена експериментальним атопічним дерматитом, зменшувалися прояви останнього [192].

Блокатори КГПП на сьогодні не є ефективними ні у дослідженнях, ні в клініці, щоб зменшити прояви запалення та болю [198]. Це пояснюється низькою активністю специфічних блокаторів, адже блокада TRPA1 мала кращий ефект знижуючи активність рецепторів КГПП, ніж блокада самих КГПП [64]. Існує теорія значної ролі ендосомальних комплексів рецептора з бета-арестином, блокада ендосом КГПП та його рецепторів може значно покращити роль ізольованої блокади рецепторів до КГПП [42].

Дослідження, спрямовані на створення нового покоління блокаторів, є необхідними для використання препаратів не лише в експериментальних, а й клінічних умовах. Так нові синтетичні блокатори рецепторів НК 1 показали більшу ефективність та безпечність порівняно з базовим препаратом аперітантом [226]. Нова молекула, що блокує як НК1Р, так і MRGPRX2 тучних клітин є перспективною для покращення ефективності блокаторів НК1Р [148].

Все викладене вище свідчить про ряд нерозв'язаних питань щодо цієї проблеми та підкреслює її актуальність. В якості перспективних напрямків

дослідження слід визнати встановлення ролі тахікінінів у реакціях системи крові в умовах запалення.

Зокрема, доцільним є дослідити клітинні реакції вогнища запалення, охарактеризувати кістковомозкове кровотворення, визначити лейкоцитарну реакцію периферичної крові, встановити закономірності концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 6, С-реактивного білка у крові за карагіненового вторинно хронічного запалення, зокрема, на блокади субстанції Р.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальне дослідження проведено на 132 дорослих щурах-самцях лінії WAG масою тіла 180–200 г, яких розподілено на серії експерименту відповідно поставленим завданням дослідження (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл тварин за серіями експерименту відповідності до задач дослідження

№ п/п	Серії експериментів	Кількість тварин
1.	Реакції системи крові без попереднього викликання запалення	6
2.	Реакції системи крові на тлі введення блокатора субстанції Р апрепітанта	6
3.	Реакції системи крові за карагієнового вторинно хронічного запалення	60
4.	Реакції системи крові за карагієнового вторинно хронічного запалення на тлі введення блокатора субстанції Р апрепітанта	60

Контролем для природнього перебігу були інтактні тварини. Для запалення на тлі введення блокатора субстанції Р — щури, яким вводили препарат з подальшим викликанням запалення.

Стратифікацію тварин по окремих серіях здійснено у кількості 6 особин, що відповідає стандартним принципам визначення мініміально достатнього обсягу вибіркової сукупності у експериментальних дослідженнях для забезпечення належної статистичної потужності.

Щурів утримували у віварії по 10–12 особин в клітці в стандартних умовах на звичайному харчовому режимі з вільним доступом до води. Для виключення впливу

природних циркадіанних ритмів на показники експеримент проводили в осінньо-зимовий період стандартизовано у першій половині дня.

Всі маніпуляції над тваринами здійснювали у відповідності до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000), Статуту Української асоціації з біоетики, норм GLP (1992), типового положення з питань етики, регламентованого наказом МОЗ України від 23 вересня 2009 р. № 690.

Проведення дослідження схвалено комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (наказ № 370 від 6 вересня 2017 р.).

Модель запалення. Вторинно хронічне запалення викликали введенням 10 мг α -карагінену (Sigma, США) у 1 мл фізіологічного розчину [245].

Для пригнічення синтезу і ефектів субстанції Р застосовували інгібітор НК-1 рецепторів апрепітант, який вводили інтраперитонеально у дозі 10 мг, розчиненого у 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, щодня протягом усього експерименту [251].

У динаміці вторинно хронічного карагіненового запалення а також на тлі блокади субстанції Р на 6-ту годину; 1-шу; 2-гу; 3-тю; 4-ту; 5-ту; 7-му; 14-ту; 21-шу; 28-му доби досліджували реакції системи крові: клітинно-тканинну динаміку, клітинний склад вогнища запалення, кістковомозкове кровотворення, лейкоцитарну реакцію периферичної крові, сироваткової концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 6, С-реактивного білка.

У якості матеріалу для дослідження використовували м'які тканини вогнища запалення, периферичну кров, кістковий мозок стегнової кістки.

Умертвляли тварин шляхом вдихання високих концентрацій вуглекислого газу (CO_2) і подальшою декапітації.

Для мікроморфологічного дослідження м'які тканини вирізали з локусу експериментального запалення і піддавали стандартній процедурі підготовки мікропрепаратів: фіксували у 10 % розчині забуференого нейтрального формаліну, проводили через спирти зростаючої концентрації, рідину Нікіфорова, хлороформ, парафінізували тощо. Серійні зрізи робили товщиною 4–5 мкм.

Клітинно-тканинні реакції та клітинний склад вогнища запалення. Для морфологічного дослідження вогнища запалення в м'язовій тканині стегна експериментальних тварин з місця введення використовуваних в експерименті розчинів вирізали шматочки м'яких тканин, які фіксували в 10 % розчині забуферованого (нейтрального) формаліну, потім піддавали стандартній проводці через спирти зростаючої концентрації, рідини Никифорова (96 % спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ, після чого заливали парафіном. З приготованих таким чином блоків робили серійні зрізи товщиною $4\text{--}5 \times 10^{-6}$ м. У всіх випадках використовували традиційне гістологічне забарвлення гематоксиліном і еозином, а також забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном. Кожен досліджуваний випадок піддавали оглядовій мікроскопії, під час якої оцінювали морфологічні ознаки фаз запалення, ступінь вираженості і поширеність запального процесу. У препаратах, фарбованих гематоксиліном і еозином, у кожному випадку також проводили підрахунок клітин запального ряду в центрі і на периферії вогнища запалення у полі зору площею $1,6 \times 10^{-9}$ м². За допомогою методу фарбування за ван Гізоном оцінювали стан сполучної тканини і колагеноутворення в ході запального процесу.

Мікропрепарати вивчали на мікроскопі «Olympus BX-41» з подальшою обробкою з використанням програми «Olympus DP-soft version 3.1» і Microsoft Excel [242], за допомогою яких проводили цитометричне дослідження.

Динаміку ходу запального процесу в досліджуваних серіях також вивчали методом підрахунку запальних клітинних елементів в обмеженому полі зору ($1,6 \times 10^{-9}$ м²):

- у контрольних серіях: у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон;

- у серіях моделювання запалення: у запальних інфільтратах у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон — у центрі і на периферії; за наявності осередків некрозу і крововиливів, гранульом — поза ними.

Гістологічні та гістохімічні методики виконувалися за прописами, викладеними у керівництвах з гістологічної техніки та гістохімії [246, 247, 248, 249].

Кістковомозкове кровотворення. Оцінку кістковомозкового кровотворення здійснювали за характеристиками клітинного складу кісткового мозку стегнової кістки. Кістковий мозок отримували шляхом виокремлення стегнової кістки щура, препарування від м'яких тканин, промивання кістковомозкового каналу розчином оцтової кислоти 3 % — 1 мл, підготовки мазків-мікропрепаратів. Підрахунок клітин здійснювали у камері Горяєва. Мазки кісткового мозку готували шляхом його витискання з дистального кінця відпрепарованої стегнової кістки на предметне скло і розведення гомогенною сироваткою із подальшою фіксацією у етиловому спирті та фарбування азуром II-еозином за Романовським-Гімзе [250].

Лейкоцитарна реакція периферичної крові. Забір крові проводили після умертвіння, з хвостової вени, обережно зливаючи її через воронку у суху центрифужну пробірку та готуючи мазки для оцінки гемограми.

Параметри гемограми визначали шляхом підрахунку 100 клітин у мазках, фарбованих азур-2-еозином за Романовським-Гімзе за допомогою оптичного мікроскопу МЛ-2 (ЛОМО, Росія) у звичайному світловому спектрі [250].

Концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 6, С-реактивного білка у сироватці крові. З метою отримання сироватки кров центрифугували 15 хвилин при 1,5 тис. оборотах за хвилину. Сироватку відбирали в сухі чисті пробірки і за необхідності зберігали в умовах температури -20°C [250]. Концентрацію у крові визначали за допомогою стандартного імуноферментного аналізу із застосуванням тест-систем для щурів (Sigma-Aldrich GmbH, Німеччина): RAB0479 (для фактора некрозу пухлин α), RAB0311 (інтерлейкіну 6), RAB0097 (С-реактивного білка).

Логіко-статистичні методи аналізу застосовано з урахуванням характеру розподілу ознак.

Якщо характер розподілу кількісних ознак, оцінений графічним способом, був близький до нормального, це дозволило застосовувати параметричні методи статистики [243]. Опис центральної закономірності здійснено за допомогою середньої арифметичної величини (M), варіативність ознаки характеризували з обчисленням стандартної похибки середньої (m). Вірогідність відмінності вибірок за кількісними показниками обчислювали за допомогою t -критерія Стьюдента.

Якщо попередня оцінка характеру розподілу показників візуальним методом та із застосуванням критерію Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk W test) виявила, що він істотно відрізняється від нормального; це спонукало в подальшому використовувати засоби непараметричної статистики [243]. Тоді для аналізу кількісних показників для характеристики центральної закономірності та варіабельності ознак у групах обстежених осіб обчислювали медіану (Me) та міжквартильний інтервал із наведенням значень нижнього, 25 % квартиля (LQ) та верхнього, 75 % квартиля (UQ), результат для стислості виражали у вигляді $Me [LQ; UQ]$. Вірогідностей відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U -критерія Манна-Уїтні (Mann-Whitney).

У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості p обрано 0,05 [243]. У випадку множинних порівнянь застосовували поправку Бонфероні (за критичне значення p брали добуток порогового значення p 0,05 та кількості зіставлень) [244].

Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, частотну характеристику ознак, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (ліцензія № 00201-10554-16848-AA351) [242], усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862D175437Q) [244].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Реакції системи крові за природнього перебігу карагієнового вторинно хронічного запалення

3.1.1. Клітинно-тканинні реакції вогнища запалення. За мікроскопічного дослідженні зразків м'язів стегна щурів групи контролю виявляється нормальна будова скелетної м'язової тканини з дифузним помірно вираженим набряком інтерстицію (ендомізію і перимізію) і прошарків пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон

За допомогою фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном колагенові волокна виявляються в зонах пухкої волокнистої і неоформленої сполучної тканини (між пучками м'язових волокон, ендо- та перимізію).

У місці введення карагієну на 6-ту годину у м'язовій тканині стегна щурів у прошарках набряклої пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон виявляється дифузна, місцями помірна, місцями виражена запальна клітинна інфільтрація, представлена переважно нейтрофільними (здебільшого сегментоядерними), а також еозинофільними лейкоцитами, і наявністю базофільних лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів (рис. 3.1).

Дана інфільтрація проникає у м'язову тканину між м'язових волокон, які перебувають в стані паренхіматозної дистрофії зі зникненням поперечної смугастості і воскоподібними некрозами частини міоцитів. Кровоносні судини місцями спазмовані, місцями дилатовані, нерівномірно кровонаповнені. У препаратах, забарвлених пікрофуксином за Ван Гізоном, колагенові волокна виявляються у відповідних зонах розташування пухкої волокнистої і неоформленої сполучної тканини.

На 1-шу добу спостереження в умовах природнього перебігу запалення запальний інфільтрат зберігає клітинний склад, виявлений у попередньому терміні спостереження (6-та година).

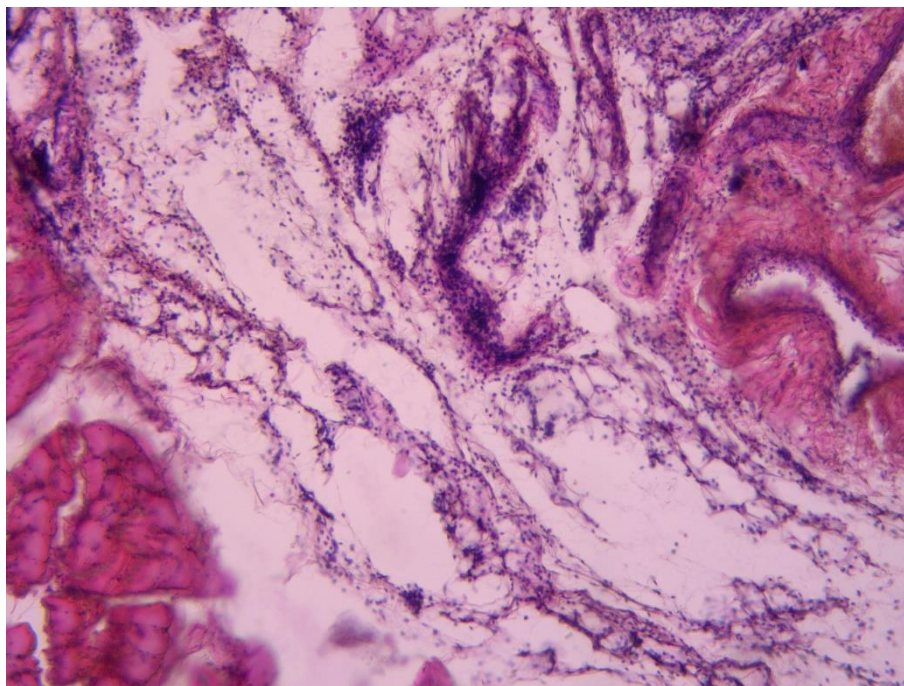


Рис. 3.1. Виражена запальна, переважно лейкоцитарна, інфільтрація в прошарках набряклої пухкої волокнистої сполучної тканини на 6-ту годину за вторинно хронічного запалення. Фарбування гематоксиліном і еозином, $\times 100$

Однак, крім густої інфільтрації в прошарках набряклої, з явищами дезорганізації, пухкої волокнистої сполучної тканини (рис. 3.2), місцями виявляються геморагічні осередки, а також виражена дифузна запальна клітинна інфільтрація і в набряклому перимізії, і в ендомізії. Міоцити дистрофічні.

У препаратах, пофарбованих 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 (рис. 3.3).

На 2-гу добу спостереження за природнього перебігу запалення, у порівнянні з попереднім терміном, виявляється не тільки виражена дифузна, переважно лейкоцитарна, інфільтрація (місцями з геморагічними осередками) в прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон (місцями з геморагічними осередками), перимізії і ендомізії, але і руйнування вище названих і дистрофічно змінених м'язових волокон.

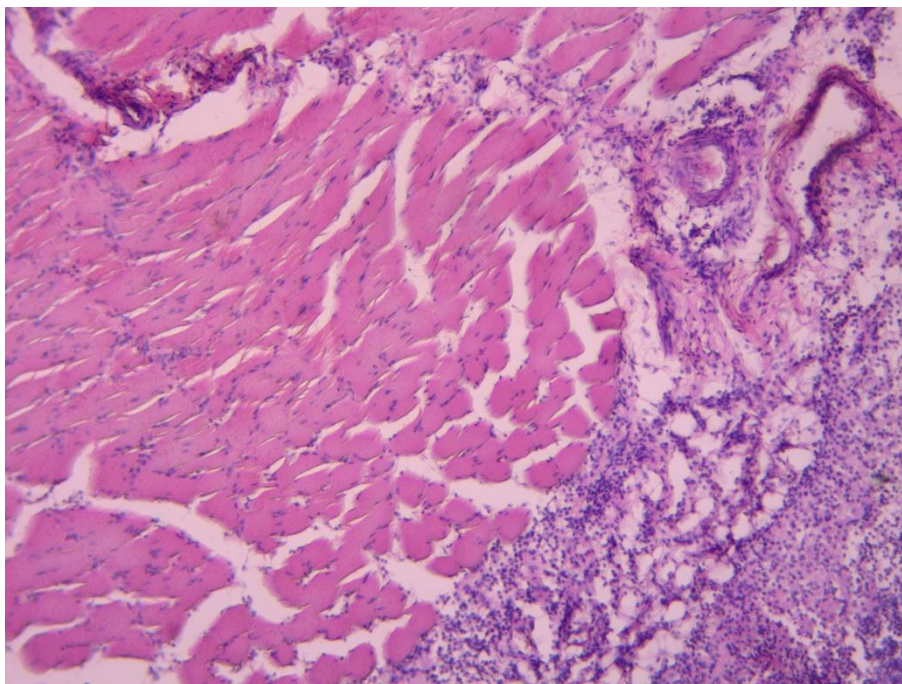


Рис. 3.2. Виражена запальна переважно лейкоцитарна інфільтрація в прошарках набряклої пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон; набряк інтерстицію на 1-шу добу за вторинно хронічного запалення. Фарбування гематоксиліном і еозином, $\times 100$

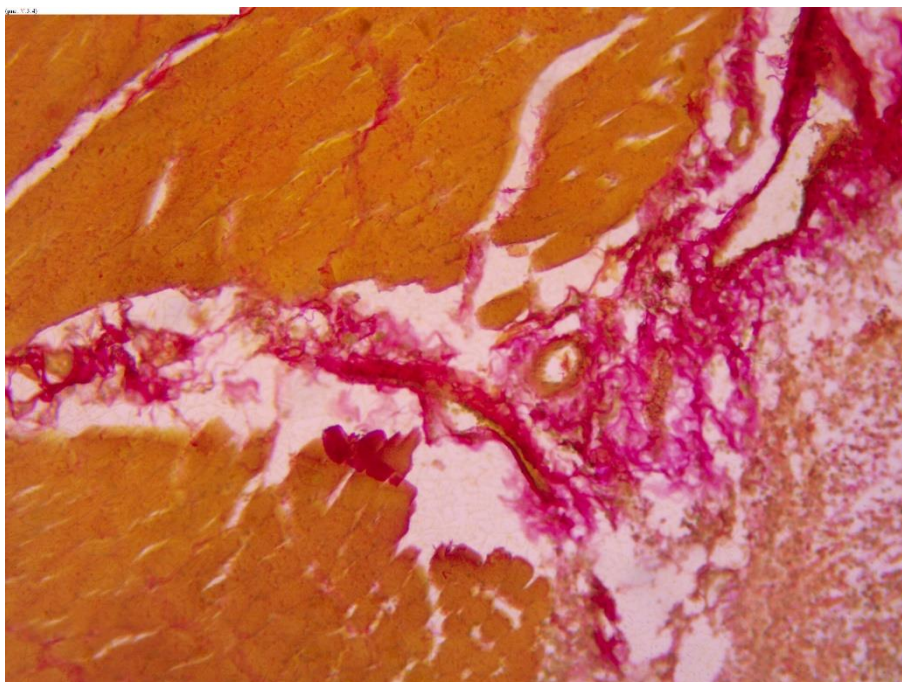


Рис. 3.3. Колагенові волокна в інфільтрованій клітинами запального ряду сполучній тканині між пучками м'язових волокон вони стоншені і вкорочені, місцями відсутні на 1-шу добу за вторинно хронічного запалення. Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном, $\times 100$

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

На 3-тю добу за природнього перебігу запалення у прошарках дезорганізованої пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон на тлі дифузної запальної клітинної інфільтрації місцями виявляється певне розрідження щільності інфільтрату, множинні осередкові крововиливи.

В інтерстиції виявляється виражена лейкоцитарно-лімфоцитарна інфільтрація. У цей термін у складі запальної інфільтрації з'являються поодинокі клітини фібробластичного ряду. В одному випадку на тлі описаної картини спостерігалось скупчення нейтрофільних лейкоцитів і формування мікроабсцесу.

У препаратах, пофарбованих пікрофуксином за Ван Гізоном, колагенові волокна у відповідних місцях їх розташування ще більш стоншені і вкорочені, відсутні на значних ділянках, але у деяких зонах на периферії запального інфільтрату виявляються новоутворені судини (рис. 3.4).

На 5-ту добу спостереження за природнього перебігу запалення у прошарках дезорганізованої пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон місцями продовжує збільшуватися кількість лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів, макрофагів, базофілів, подекуди начебто оточуючи ділянки, де спостерігається розрідження запального інфільтрату.

У двох випадках спостерігалось формування осередків некрозу. В інтерстиції виявляється виражена дифузна лейкоцитарно-лімфоцитарна інфільтрація. У цей термін спостереження в складі запальної інфільтрації виявляються нечисленні клітини фібробластичного ряду.

Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном дозволило встановити, що колагенові волокна у відповідних місцях їх розташування все так же різко стоншені і вкорочені, відсутні на значних ділянках. У окремих зонах на периферії запального інфільтрату виявляються новоутворені судини (рис. 3.5).

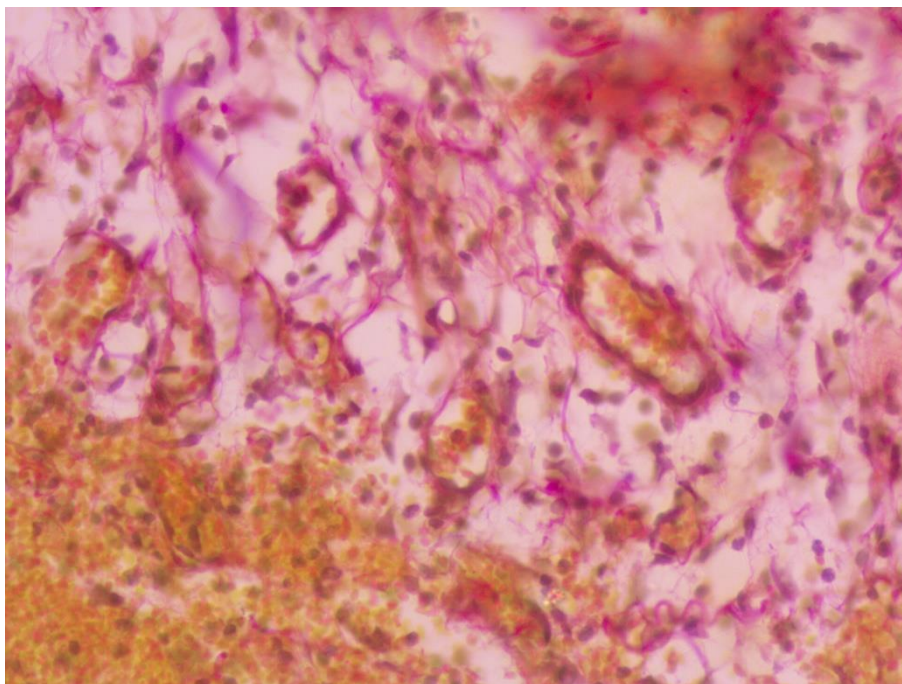


Рис. 3.4. Різке стоншення і вкорочення колагенових волокон у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон, новоутворені судини на периферії запального інфільтрату на 3-тю добу за вторинно хронічного запалення. Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном, $\times 400$

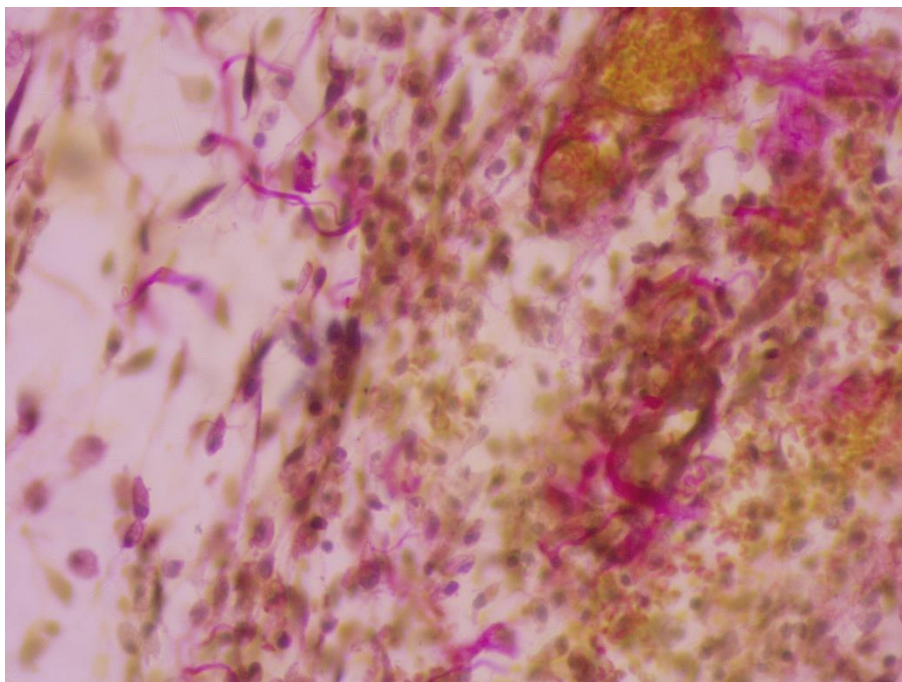


Рис. 3.5. Різке стоншення і вкорочення колагенових волокон у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон, наявні малочислені новоутворені судини на 5-ту добу за вторинно хронічного запалення. Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном, $\times 400$

Мікроскопічне дослідження зразків тканини у серії природнього перебігу запалення на 7-му добу виявило місцями морфологічну картину, ідентичну попередньому терміну спостереження, місцями у вогнищах з ущільненою лімфомакрофагальноклітинною периферією виявляються осередкові крововиливи (переважно у центрах). В інтерстиції виявляється виражена дифузна, переважно лімфомакрофагальна (із великою кількістю макрофагів), інфільтрація з явною присутністю клітин фібробластичного ряду. При забарвленні пікрофуксином за Ван Гізоном колагенові волокна по периферії описаних вогнищ і в ендо- та перимізії потовщуються і подовжуються. У зонах ущільненого запального інфільтрату виявляються новоутворені судини.

На 10-ту добу спостереження мікроскопічна картина м'язової тканини в місці введення карагінену подібна до описаної у попередньому терміні, але, на відміну від нього, у даному терміні виявляється збільшення кількості клітин фібробластичного ряду між лімфомакрофагальних елементів. Однак, у одному з досліджуваних випадків цієї групи в центрі клітинного інфільтрату з типовими для цього терміну морфологічними змінами виявляється осередок некрозу.

У препаратах, пофарбованих пікрофуксином за Ван Гізоном, колагенові волокна по периферії описаних вогнищ все більш потовщуються і подовжуються.

На 14-ту добу мікроскопічна картина зразків тканини за природнього перебігу запалення так само подібна до попередніх двох термінів спостереження, також продовжує посилюватися колагеноутворення по периферії інфільтратів у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон і в ендо- та перимізії, що підтверджує фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном.

У трьох випадках у центрі клітинного інфільтрату з типовими для цього терміну морфологічними змінами виявляються осередки некрозу з нагноєнням і склеротичними змінами навколо них.

На 21-шу добу спостереження за природнього перебігу запалення у клітинному складі інфільтрату, переважно на периферії осередків, виявляється збільшення кількості макрофагів зі злиттям деяких з них у одному з випадків та утворенням гігантських багатоядерних клітин і формуванням макрофагально-

гігантоклітинних гранульом. У іще одному випадку в інтерстиційному інфільтраті виявляється одиночне дрібне більш щільне скупчення клітин запального ряду з переважною кількістю макрофагів і з гістолізом у центрі — моноцитарно-макрофагальна гранульома. На цьому фоні все так же виявляються в центрах осередки крововиливів. У препаратах, пофарбованих пікрофуксином за Ван Гізоном, колагенові волокна виявляються дифузно помірно виражено на периферії запальних вогнищ, в оточуючих їх ділянках, а також в ендо- та перимізії.

На 28-му добу, у порівнянні з попереднім терміном спостереження, в запальному інфільтраті виявляється значне збільшення кількості макрофагів на периферії і між запальних вогнищ у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон, зі злиттям деяких макрофагів у одному з випадків та утворенням гігантських багатоядерних клітин і формуванням структур, подібних на гранульому. В двох випадках у інфільтраті виявляються одиночні дрібні більш щільні скупчення клітин запального ряду з переважною кількістю макрофагів і з гістолізом у центрі — моноцитарно-макрофагальна гранульома (рис. 3.6).

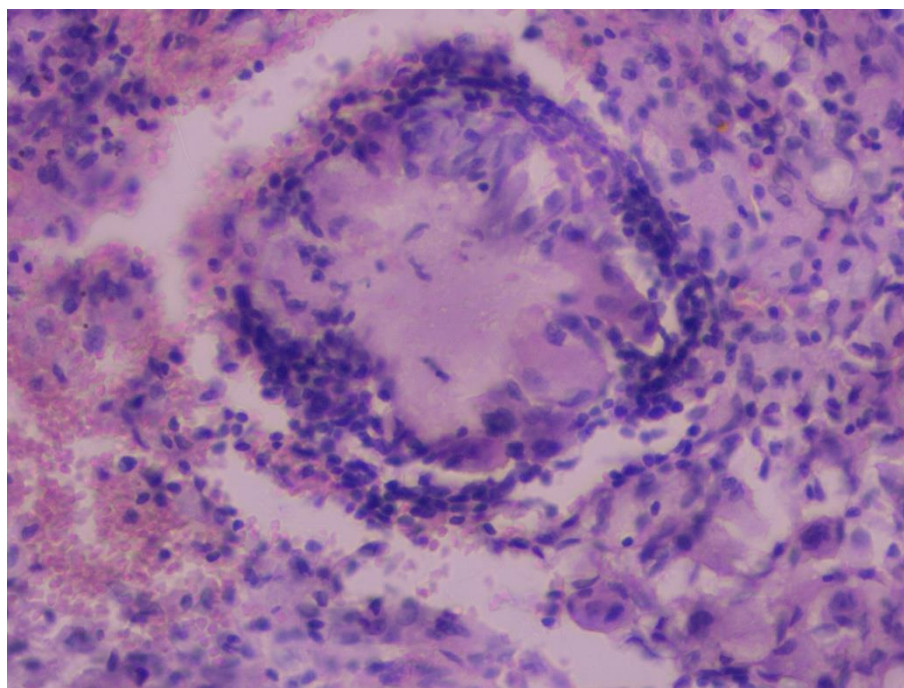


Рис. 3.6. Моноцитарно-макрофагальна гранульома з гістолізом у центрі в оточенні осередків крововиливу на 28-му добу за вторинно хронічного запалення. Фарбування гематоксиліном і еозином, $\times 400$

На цьому фоні продовжують виявлятися осередки крововиливів, в ендотелії та перимізії виявляються помірні або виражені склеротичні зміни (рис. 3.7).

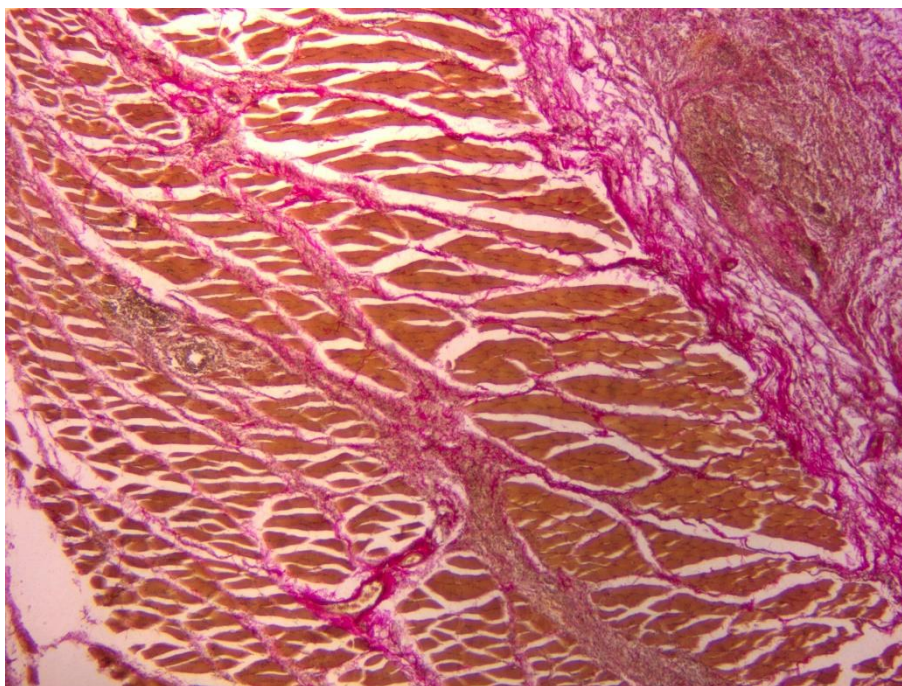


Рис. 3.7. Виражені склеротичні зміни на периферії запального вогнища і в інтерстиції на 28-му добу за вторинно хронічного запалення. Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном, $\times 40$

3.1.2. Клітинний склад вогнища запалення. Досліджено клітинну динаміку запального процесу у запальному інфільтраті м'язової тканини стегна в центрі та периферії вогнища запалення.

У центрі вогнища порівняно з контролем за природнього перебігу запалення статистично значимо ($p < 0,05$) уже з 6-ої години збільшувалося абсолютне число нейтрофілів, базофілів, еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів та плазмоцитів, з 1-ої доби — тканинних базофілів, з 2-ої доби — макрофагів, з 3-ої доби — фібробластів.

Пікових величин на 1-шу добу сягала кількість еозинофілів, на 2-гу добу — нейтрофілів та базофілів, на 5-ту добу — плазмоцитів, на 7-му добу — лімфоцитів, на 10-ту добу — моноцитів, на 14-ту добу — макрофагів та тканинних базофілів, на 28-му добу — фібробластів.

Тривало це зростання чисельності окремих популяцій клітин відносно контролю протягом різних термінів: до 14-ої доби — нейтрофілів, базофілів, еозинофілів; до 21-ої доби — лімфоцитів, моноцитів; до 28-ої доби — плазмоцитів, макрофагів, тканинних базофілів та фібробластів (табл. 3.1).

Так, кількість нейтрофілів порівняно з контролем за природнього перебігу запалення в центрі вогнища значимо ($p < 0,05$) збільшилася: на 2-гу добу — у 37 разів, на 3-тю добу — у 29 разів, на 5-ту добу — у 23 рази, на 7-му добу — у 13 разів, на 10-ту добу — у 11 разів, на 14-ту добу — у 8 разів, на 21-шу добу — у 2 рази.

Чисельність базофілів відносно контролю в умовах природнього перебігу запалення у центрі вогнища статистично значимо ($p < 0,05$) зросла: на 6-ту годину — у 20 разів, на 1-шу добу — у 25 рази, на 2-гу добу — у 31 раз, на 3-тю добу — у 28 разів, на 5-ту добу — у 19 разів, на 7-му добу — у 8 разів, на 10-ту добу — у 7 разів.

Кількість еозинофілів щодо контролю за природнього перебігу запалення у центрі вогнища підвищилася ($p < 0,05$): на 6-ту годину — у 15 разів, на 1-шу добу — у 28 разів, на 2-гу добу — у 27 разів, на 3-тю добу — у 24 рази, на 5-ту добу — у 13 разів, на 7-му добу — у 8 разів, на 10-ту добу — у 6 разів.

Кількість еозинофілів щодо контролю за природнього перебігу запалення у центрі вогнища підвищилася ($p < 0,05$): на 6-ту годину — у 15 разів, на 1-шу добу — у 28 разів, на 2-гу добу — у 27 разів, на 3-тю добу — у 24 рази, на 5-ту добу — у 13 разів, на 7-му добу — у 8 разів, на 10-ту добу — у 6 разів.

Абсолютне число лімфоцитів порівняно з контролем за природнього перебігу запалення у центрі вогнища зросло і статистично значимо ($p < 0,05$) було більшим протягом усіх термінів спостереження: на 6-ту годину — у 8 разів, на 1-шу добу — у 10 разів, на 2-гу добу — у 13 разів, на 3-тю добу — у 14 рази, на 5-ту добу — у 10 разів, на 7-му добу — у 5 разів, на 10-ту добу — у 4 разів, на 14-ту добу — у 5 разів, на 21-шу та 28-му доби — у 2 рази.

Таблиця 3.1

**Динаміка змін клітинного складу центру вогнища запалення за вторинно хронічного запалення
(абсолютне число клітин на $1,6 \times 10^{-9} \text{ м}^2$), $M \pm m$, (n=6)**

Терміни дослідження	Нейтрофіли	Базофіли	Еозинофіли	Лімфоцити	Моноцити	Плазмоцити	Макрофаги	Тканинні базофіли	Фібробласти
Контроль	0,31±0,42	0,28±0,40	0,33±0,44	0,61±0,54	0,58±0,49	0,22±0,35	0,19±0,31	0,28±0,40	—
6 годин	7,86±1,82*	5,50±1,69*	5,08±1,77*	5,06±1,29*	4,61±1,20*	4,83±1,46*	1,19±0,31	0,89±0,49	—
1 доба	10,33±2,26*#	6,92±1,70*	9,19±1,80*	6,28±1,50*	5,97±1,53*	7,69±1,73*	1,56±0,62	1,22±0,54*	—
2 доба	11,58±1,53*	8,78±1,23*	8,97±1,31*	8,03±1,42*	6,94±1,12*	8,28±1,33*	1,92±0,66	1,56±0,67*	—
3 доба	9,06±1,24*	7,86±1,15*	7,86±0,99*	8,44±0,94*	7,58±0,93*	8,97±0,98*	3,06±0,80*#	2,28±0,77*	0,25±0,38*
5 доба	7,28±1,46*	5,44±1,14*	4,25±1,04*	6,19±1,27*	8,47±1,50*	9,64±1,21*	4,14±1,45*	2,53±0,97*	0,33±0,44*
7 доба	4,17±0,67*	2,28±0,84*	2,53±0,86*	3,03±0,87*	4,36±1,75*	4,56±1,27*	5,31±1,19*	3,03±0,92*	1,58±0,58*
10 доба	3,53±1,25*	1,89±0,54*	2,11±0,55*	2,64±0,96*	4,64±1,53*	3,94±2,05*	6,06±1,39*	4,42±1,25*	3,06±0,74*
14 доба	2,53±0,80*	1,56±0,64*	1,78±0,76*	2,81±0,75*	4,92±1,49*	2,53±0,86*	6,53±1,94*	3,67±1,41*	4,33±1,17*
21 доба	0,69±0,42#	0,78±0,35#	0,64±0,46#	1,22±0,65*	3,57±1,48*	1,86±0,67*	5,14±1,16*	2,28±0,86*	5,17±0,98*
28 доба	0,53±0,50	0,39±0,48	0,44±0,49	1,11±0,60	1,03±0,43#	1,03±0,43*	4,47±1,08*	1,69±0,66*	5,89±1,13*

Примітка. * — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем; # — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з попереднім терміном.

Аналогічно, чисельність моноцитів за природнього перебігу запалення у центрі вогнища перевищувала перевищувало контрольні значення ($p < 0,05$) за кожного з термінів спостереження: на 6-ту годину — у 8 разів, на 1-шу добу — у 10 разів, на 2-гу добу — у 12 разів, на 3-тю добу — у 13 разів, на 5-ту добу — у 15 разів, на 7-му, 10-ту та 14-ту доби — у 8 разів, на 21-шу добу — у 6 разів, на 28-му добу — у 5 разів.

Подібно до описаних вище, кількість плазмоцитів відносно інтактного контролю за природнього перебігу запалення у центрі вогнища встановлено підвищеною ($p < 0,05$) за усіх термінів експерименту: на 6-ту годину — у 22 рази, на 1-шу добу — у 35 разів, на 2-гу добу — у 38 разів, на 3-тю добу — у 41 раз, на 5-ту добу — у 44 рази, на 7-му добу — у 21 раз, на 10-ту добу — у 18 разів, на 14-ту добу — у 12 разів, на 21-шу добу — у 8 разів, на 28-му добу — у 5 разів.

На відміну від попередньо описаних популяцій клітин, абсолютна кількість макрофагів у порівнянні з інтактним контролем в умовах природнього перебігу запалення в центрі вогнища зросла і залишалася підвищеною ($p < 0,05$) тільки з 2-ої доби до 28-ої доби. Так, вона збільшилася: на 2-гу добу — у 10 разів, на 3-тю добу — у 16 разів, на 5-ту добу — у 22 рази, на 7-му добу — у 28 разів, на 10-ту добу — у 32 разів, на 14-ту добу — у 34 разів, на 21-шу добу — у 27 разів, на 28-му добу — у 24 разів.

Кількість тканинних базофілів в центрі вогнища в умовах природнього перебігу запалення у порівнянні з інтактним контролем зросла і залишалася підвищеною ($p < 0,05$) тільки з 1-ої до 28-ої доби: на 1-шу добу — у 4 рази, на 2-гу добу — у 6 разів, на 3-тю добу — у 8 разів, на 5-ту добу — у 9 разів, на 7-му добу — у 11 разів, на 10-ту добу — у 16 разів, на 14-ту добу — у 13 разів, на 21-шу добу — у 8 разів, на 28-му добу — у 6 разів.

У порівнянні з попереднім терміном статистично значимі зміни кількісної характеристики клітинного складу центру вогнища запалення за його природнього перебігу були нечисленні. Так, у центрі вогнища запалення за природнього перебігу запальної реакції кількість нейтрофілів на 1-шу добу

порівняно з 6-ою годиною збільшилася у 1,3 разів ($p < 0,05$), на 21-шу добу порівняно з 14-ою добою — зменшилася у 4 рази. Кількість макрофагів стрімко зросла на 3-тю добу порівняно з 2-ою у 1,6 разів ($p < 0,05$). Чисельність решти клітин змінювалася значну частину періоду спостереження поступово і значимі стрибкоподібні зміни відносно попереднього терміну встановлено щодо базофілів — зменшення на 21-шу добу у 2 рази ($p < 0,05$); еозинофілів — зменшення на 21-шу добу у 3 рази ($p < 0,05$); моноцитів — зменшення на 28-му добу у 4 рази ($p < 0,05$).

На периферії вогнища запалення в умовах його природнього перебігу порівняно з контролем статистично значимо ($p < 0,05$) уже з 6-ої години збільшувалося абсолютне число нейтрофілів, базофілів, еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів та плазмоцитів, з 1-ої доби — тканинних базофілів, з 2-ої доби — макрофагів, з 3-ої доби — фібробластів.

Пікових величин на 1-шу добу сягала кількість еозинофілів, на 2-гу добу — нейтрофілів та базофілів, на 5-ту добу — плазмоцитів, на 7-му добу — лімфоцитів, на 10-ту добу — моноцитів, на 14-ту добу — тканинних базофілів, на 28-му добу — макрофагів та фібробластів (табл. 3.2).

Так, кількість нейтрофілів порівняно з контролем за природнього перебігу запалення на периферії вогнища значимо ($p < 0,05$) збільшилася: на 6-ту годину — у 24 рази, на 1-шу добу — у 31 раз, на 2-гу добу — у 35 разів, на 3-тю добу — у 29 разів, на 5-ту добу — у 22 рази, на 7-му добу — у 15 разів, на 10-ту добу — у 13 разів, на 14-ту добу — у 10 разів, на 21-шу добу — у 4 рази.

Чисельність базофілів відносно контролю в умовах природнього перебігу запалення на периферії вогнища статистично значимо ($p < 0,05$) зросла: на 6-ту годину — у 20 разів, на 1-шу добу — у 25 разів, на 2-гу добу — у 33 рази, на 3-тю добу — у 29 разів, на 5-ту добу — у 18 разів, на 7-му добу — у 13 разів, на 10-ту добу — у 12 разів, на 14-ту добу — у 11 разів, на 21-шу добу — у 4 рази.

Таблиця 3.2

**Динаміка змін клітинного складу периферії вогнища запалення за вторинно хронічного запалення
(абсолютне число клітин на $1,6 \times 10^{-9} \text{ м}^2$), $M \pm m$, (n=6)**

Терміни дослідження	Нейтрофіли	Базофіли	Еозинофіли	Лімфоцити	Моноцити	Плазмоцити	Макрофаги	Тканинні базофіли	Фібробласти
Контроль інтактний	0,31±0,42	0,28±0,40	0,33±0,44	0,61±0,54	0,58±0,49	0,22±0,35	0,19±0,31	0,28±0,40	—
6 годин	7,31±1,90*	5,61±1,24*	5,47±1,58*	5,14±1,59*	4,86±1,33*	5,06±1,56*	1,36±0,48	1,72±0,68	—
1 доба	9,69±1,55*	7,11±1,69*	9,89±2,23*	6,42±1,38*	6,14±1,17*	7,53±1,83*	1,78±0,69	2,03±0,87*	—
2 доба	10,97±1,42*	9,31±1,23*	9,47±1,52*	9,06±1,35*	7,33±1,30*	7,92±1,11*	2,28±0,52*#	2,28±0,69*	—
3 доба	8,86±1,15*	8,03±1,15*	7,56±0,98*	11,61±2,42*	10,22±2,04*	9,42±1,26*	5,83±0,86*#	4,03±0,98*	0,42±0,49*
5 доба	6,94±1,29*	5,14±1,23*	4,75±1,10*	15,33±3,04*	11,58±1,77*	10,31±1,40*	6,69±1,40*	5,03±1,37*	2,53±0,83*#
7 доба	4,58±0,85*	3,69±0,82*	4,03±0,76*	16,89±3,99*	12,03±1,59*	8,61±1,72*	11,03±1,09*#	6,22±1,38*	2,72±0,77*
10 доба	4,03±0,81*	3,47±0,78*	3,56±1,11*	15,97±3,59*	12,58±1,96*	9,11±1,14*	11,58±1,94*	6,64±1,39*	8,17±1,85*#
14 доба	3,03±0,70*	2,97±0,98*	3,03±0,92*	15,56±3,14*	11,94±2,06*	8,22±1,38*	13,97±1,64*	7,06±1,74*	10,22±1,30*
21 доба	1,11±0,50*	1,19±0,45*	1,17±0,47*#	14,94±3,12*	9,03±0,87*	7,28±1,56*	14,89±2,01*	6,22±1,41*	12,47±1,19*
28 доба	0,42±0,49	0,33±0,44	0,56±0,49	15,03±2,47*	8,11±0,98*	6,58±1,78*	15,31±2,25*	6,53±1,59*	13,06±1,52*

Примітка. * — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем; # — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з попереднім терміном.

Кількість еозинофілів щодо контролю за природнього перебігу запалення на периферії вогнища підвищилася ($p < 0,05$): на 6-ту годину — у 17 разів, на 1-шу добу — у 30 разів, на 2-гу добу — у 29 разів, на 3-тю добу — у 23 рази, на 5-ту добу — у 14 разів, на 7-му добу — у 12 разів, на 10-ту добу — у 11 разів, на 14-ту добу — у 9 разів, на 21-шу добу — 4 рази.

Абсолютне число лімфоцитів порівняно з контролем за природнього перебігу запалення на периферії вогнища зросло і статистично значимо ($p < 0,05$) було більшим протягом усіх термінів спостереження: на 6-ту годину — у 8 разів, на 1-шу добу — у 11 разів, на 2-гу добу — у 15 разів, на 3-тю добу — у 19 разів, на 5-ту добу — у 25 разів, на 7-му добу — у 28 разів, на 10-ту та 14-ту доби — у 26 разів, на 21-шу добу — у 24 рази, на 28-му добу — у 25 разів.

Аналогічно, чисельність моноцитів за природнього перебігу запалення на периферії вогнища перевищувала контрольні значення ($p < 0,05$) за кожного з термінів спостереження: на 6-ту годину — у 8 разів, на 1-шу добу — у 7 разів, на 2-гу добу — у 13 разів, на 3-тю добу — у 18 разів, на 5-ту добу — у 20 разів, на 7-му добі — у 21 раз, на 10-ту добу — у 22 рази, на 14-ту добу — у 21 раз, на 21-шу добу — у 16 разів, на 28-му добу — у 14 разів.

Подібно до описаних вище, кількість плазмоцитів відносного інтактного контролю за природнього перебігу запалення на периферії вогнища встановлено підвищеною ($p < 0,05$) за усіх термінів експерименту: на 6-ту годину — у 23 рази, на 1-шу добу — у 34 разів, на 2-гу добу — у 36 разів, на 3-тю добу — у 43 рази, на 5-ту добу — у 47 рази, на 7-му добу — у 39 разів, на 10-ту добу — у 41 раз, на 14-ту добу — у 37 разів, на 21-шу добу — у 33 рази, на 28-му добу — у 30 разів.

На відміну від попередньо описаних популяцій клітин, абсолютна кількість макрофагів у порівнянні з інтактним контролем в умовах природнього перебігу запалення на периферії вогнища зросла і залишалася підвищеною ($p < 0,05$) тільки з 2-ої до 28-ої доби. Так, вона збільшилася: на 2-гу добу — у 12 разів, на 3-тю добу — у 31 раз, на 5-ту добу — у 35 разів, на 7-му добу — у 58 разів, на 10-ту добу — у 61 раз, на 14-ту добу — у 74 разів, на 21-шу добу — у 78 разів, на 28-му добу — у 81 раз.

Кількість тканинних базофілів на периферії вогнища в умовах природнього перебігу запалення у порівнянні з інтактним контролем зросла і залишалася підвищеною ($p < 0,05$) тільки з 6-ої години до 28-ої доби: на 6-ту годину — у 6 разів, на 1-шу добу — у 7 разів, на 2-гу добу — у 8 разів, на 3-тю добу — у 14 разів, на 5-ту добу — у 18 разів, на 7-му добу — у 22 рази, на 10-ту добу — у 24 разів, на 14-ту добу — у 25 разів, на 21-шу добу — у 22 разів, на 28-му добу — у 23 рази.

У порівнянні з попереднім терміном статистично значимі зміни кількісної характеристики клітинного складу периферії вогнища запалення за його природнього перебігу були вкрай нечисленні.

Так, на периферії вогнища запалення за природнього перебігу запальної реакції кількість еозинофілів на 21-шу добу порівняно з 14-ою добою зменшилася у 3 рази ($p < 0,05$). Кількість макрофагів стрімко спочатку на 2-гу добу порівняно з 1-ою добою зросла у 1,3 разів ($p < 0,05$), потім на 3-тю добу порівняно з 2-ою іще збільшилася у 3 рази ($p < 0,05$), і іще одне стрімке зростання виявлено на 7-му добу порівняно з 5-ою добою у 2 рази ($p < 0,05$). Кількість фібробластів спочатку на 5-ту добу порівняно з 3-ою добою збільшилася у 6 разів ($p < 0,05$), потім іще збільшилася на 10-ту добу порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$). Чисельність решти клітин змінювалася протягом періоду спостереження помірно.

Отже, узагальнюючи зміни клітинного складу вогнища запалення в умовах природнього перебігу запалення, встановлено такі тенденції.

У запальному інфільтраті м'язової тканини стегна кількість нейтрофільних лейкоцитів, у порівнянні з контролем, вже на 6-ту годину різко збільшується, як в центрі, так і на периферії вогнища запалення, на 1-шу добу спостереження наростає і в серії природнього перебігу досягає свого піку на 2-гу добу.

У наступні терміни спостережень відзначається поступове зниження вмісту нейтрофілів з 3-ої доби за природнього перебігу запалення. В терміни спостереження 6 год – 5 діб кількість нейтрофілів в центрі вогнища незначно перевищує їх кількість на периферії, а в наступні терміни — навпаки, менше, що пояснюється як зміною якісного клітинного складу, так і розрідженням запального інфільтрату в центральних відділах.

Динаміка змін вмісту базофільних лейкоцитів у вогнищах запалення досліджуваних груп також характеризується його наростанням з 6-ої години спостереження, досягаючи максимуму за природнього перебігу запалення на 2-гу добу, і відповідним зниженням, починаючи з 3-ої доби.

Відмічається незначне переважання рівня базофілів на периферії запального інфільтрату в обох групах в терміни спостереження 6-та година. –5-та доба, і досить суттєве в терміни 7-ма–14-та доба, що також можна пояснити розрідженням клітинного складу в центральних відділах запального інфільтрату.

Піком підвищення кількості еозинофільних лейкоцитів є термін спостереження 1-ша доба. У наступні терміни кількість еозинофілів поступово знижується, в усі терміни (за винятком 3-ої доби спостереження за природнього перебігу запалення) еозинофіли переважно розташовуються на периферії вогнища запалення.

Динаміка змін вмісту лімфоцитів відрізняється від описаного вище: кількість лімфоцитів за природнього перебігу до 3-ої доби і в центрі, і на периферії запальних інфільтратів поступово наростає, а з 5-ої доби в центрах вогнищ спостерігається поступове їх зниження, в периферичних же відділах кількість лімфоцитів наростає, досягаючи максимуму на 7-му добу з подальшим незначним поступовим зниженням, починаючи з 10-ої доби спостереження.

Динаміка змін вмісту моноцитів дещо нагадує динаміку зміни вмісту лімфоцитів, однак, максимуму кількість підрахованих клітин у центрі вогнищ досягає на 5-ту добу спостереження з досить різким зниженням на 7-гу добу і подальшим доволі однаковим вмістом у терміни 10-та–14-та доби, з 21-ої доби спостерігається поступове зниження.

На периферії кількість моноцитів на 3-тю добу і в наступні терміни спостереження значно перевищує кількість їх у центрі, максимальний їх вміст доводиться на 10-ту добу і поступово знижується з 14-ої доби.

Динаміка змін рівня вмісту плазмоцитів подібна до динаміки зміни вмісту лімфоцитів і моноцитів, однак, на 1-шу й 3-тю доби за природнього перебігу

запалення кількість підрахованих клітин у центрі вогнищ незначно вище, ніж на периферії.

Максимальну кількість плазмоцитів у центрах запальних інфільтратів за природнього перебігу запалення досягає на 5-ту добу, з подальшим різким зниженням їх рівня з 7-ої доби (за рахунок розрідження клітинного інфільтрату). У периферичних ділянках максимум рівня плазмоцитів доводиться на 5-ту добу з поступовим нерівномірним їх зниженням. З 7-ої доби до останнього терміну спостереження 28-ма доба спостерігається значне переважання кількості плазмоцитів на периферії.

У динаміці змін рівня вмісту макрофагів виявляється синхронне поступове наростання підрахованих клітин як в центрі, так і на периферії запальних інфільтратів до 2-ої доби.

На 3-тю добу, за триваючого поступового збільшення кількості макрофагів у центральних відділах (до 14-ої доби, з подальшим поступовим їх зниженням), у периферичних відділах спостерігається досить різке і прогресуюче наростання кількості підрахованих елементів з максимумом на 28-му добу.

Тканинні базофіли також виявляються в усі терміни спостереження в обох групах із переважним їх розташуванням по периферії запального вогнища, з поступовим їх наростанням здебільшого в периферичних відділах запальних інфільтратів, кількість тканинних базофілів у центральних відділах суттєвих перепадів не зазнає.

Клітини фібробластичного ряду починають з'являтися за природнього перебігу запалення з 3-ої доби, поступово наростаючи і в центральних, і в периферичних відділах запальних вогнищ до 7-ої доби, на 10-ту добу в периферичних зонах спостерігається різке збільшення кількості підрахованих елементів із подальшим поступовим їх зростанням і максимумом у термін 28 діб.

3.1.3. Кістковомозкове кровотворення. За природнього перебігу запалення загальна кількість мієлокаріоцитів (ЗКМ) у кістковому мозку змінювалася хвилеподібно (табл. 3.3). Перша хвиля спостерігається з 6-ої години до

3-ої доби з піком на 6-ту годину, друга — з 5-ої до 10-ої доби з піком на 5-ту добу; третя — з 14-ї до 28-ої доби з піком на 28-у добу.

На 6-ту годину спостерігається значиме збільшення ЗКМ у порівнянні з контролем в 1,4 разів ($p=0,01$). На 1-шу і 2-гу доби відмічається тенденція до зменшення ЗКМ, перевищуючи контроль відповідно у 1,18 і 1,26 разів, $p<0,10$. Значиме збільшення їх кількості у порівнянні з контролем спостерігається з 3-ої, 5-ої, 7-ої доби, із перевищенням контролю відповідно у 1,17; 1,56 і 1,55 разів ($p<0,05$). З 10-ої до 21-ої доби відмічається тенденція збільшення ЗКМ.

Порівняння ЗКМ за кожного терміну із попереднім продемонструвало статистично значимі відмінності на 3-тю і 5-ту доби (зростання у 1,3 разів, $p=0,045$), а також на 7-му і 10-ту доби (зниження в 1,3 разів, $p=0,045$), що вказує на критичні зрушення саме у ці строки за природнього перебігу запалення, а також тенденцію ($p=0,16$) до зростання між 1-ою та 2-ою добами.

Хвилеподібне збільшення ЗКМ може бути пов'язане спочатку із первинною нейтрофільною реакцією [260], у подальшому — з активацією гемопоезу як відображення хронізації запалення [259, 261], і обумовлює доцільність детального аналізу клітинного складу червоного кісткового мозку.

Кількість мегакаріоцитів відносно *контролю* була статистично значимо більшою на 1-шу добу (у 2,4 разів, $p=0,03$), на 3-тю добу (у 2,4 разів, $p<0,01$), на 5-ту добу (2,4 разів, $p=0,02$). У порівнянні з попереднім терміном моделювання запалення за його природнього перебігу кількість мегакаріоцитів у червоному кістковому мозку між 6-ою годиною та 1-ою добою значимо зросла (у 5,5 разів, $p<0,01$); між термінами 1 і 2 доби — знизилася (у 2,5 разів, $p<0,01$); між строками 2 і 3 доби знову зросла (у 2,6 разів, $p=0,03$).

Таблиця 3.3

**Загальна кількість мієлокаріоцитів та мієлограма щурів ($\times 10^6$ /стегно)
у динаміці вторинно хронічного запалення (Me [LQ; UQ], (n=6))**

Терміни дослідження	Мієлокаріоцити	Мегакаріоцити	Бластні клітини	Нейтрофіли		Еозинофіли	Лімфоцити	Моноцити	Еритроцитарний паросток
				зрілі	незрілі				
Контроль	84,0 [70,0; 91,0]	1,4 [0,9; 1,6]	4,2 [3,9; 5,9]	26,9 [19,6; 29,1]	7,4 [6,3; 9,7]	1,9 [1,8; 2,1]	28,5 [25,6; 29,6]	4,3 [3,9; 4,8]	12,1 [11,1; 14,5]
6 годин	115,5 [104,0; 127,0] [*]	0,6 [0,5; 0,9] [#]	7,5 [7,2; 8,3] [*]	32,7 [31,1; 34,8] [*]	13,7 [12,0; 18,4] [*]	3,3 [2,8; 4,5] [*]	39,8 [34,8; 45,1] [*]	0,1 [0,1; 0,6] [*]	15,9 [14,5; 21,6]
1 доба	99,5 [92,0; 124,0]	3,3 [1,7; 3,7] ^{**}	6,0 [4,1; 6,2]	25,8 [22,8; 40,8]	12,0 [9,7; 19,8] [*]	3,5 [1,7; 6,1]	33,0 [25,8; 37,7]	0,1 [0,1; 0,5] [*]	16,0 [14,3; 16,3]
2 доба	106,0 [85,0; 134,0]	1,3 [1,1; 1,8] [#]	4,9 [4,4; 5,4]	28,8 [21,3; 34,8]	11,6 [9,5; 13,8] [*]	2,2 [1,4; 2,7]	44,7 [37,7; 54,3] [*]	0,1 [0,1; 0,2] [*]	14,4 [10,6; 22,8]
3 доба	98,5 [93,0; 118,0] [*]	3,4 [1,8; 5,1] ^{**}	4,8 [3,7; 5,9]	29,7 [27,0; 31,2]	11,6 [10,2; 14,4] [*]	1,5 [1,3; 1,8]	35,7 [31,7; 42,9]	0,1 [0,1; 0,5] [*]	17,8 [12,2; 23,6]
5 доба	131,0 [117; 177,0] ^{**}	3,4 [2,3; 4,4] [*]	8,0 [4,1; 11,9]	40,8 [34,2; 44,8] ^{**}	18,9 [14,7; 24,0] ^{**}	2,9 [2,3; 6,7] ^{**}	43,9 [43,4; 62,4] [*]	0,1 [0,1; 0,2] [*]	16,5 [14,7; 17,7] [*]
7 доба	130,5 [114,0; 145,0] [*]	2,1 [1,1; 2,5]	7,7 [7,2; 10,3] [*]	38,2 [32,5; 41,8] [*]	14,0 [13,7; 17,8] [*]	2,3 [1,7; 2,9]	45,5 [42,2; 46,6] [*]	0,1 [0,1; 2,1] [*]	17,2 [14,3; 18,6]
10 доба	98,0 [88,0; 110,0] [#]	1,5 [1,3; 1,7]	5,3 [4,8; 5,8] [#]	30,8 [25,7; 34,1]	12,4 [10,0; 14,0] [*]	1,8 [1,3; 2,5]	37,5 [34,8; 40,7] ^{**}	0,1 [0,1; 0,2] [*]	11,9 [10,0; 13,8] [#]
14 доба	95,0 [70,0; 122,0]	1,0 [0,7; 1,8]	6,4 [4,7; 8,3]	27,2 [19,8; 40,9]	11,1 [9,4; 15,8] [*]	1,5 [1,0; 2,6]	27,4 [24,5; 48,8]	0,1 [0,0; 0,5] [*]	11,6 [7,6; 19,5]
21 доба	89,5 [82,0; 114,0]	0,8 [0,7; 1,0]	6,7 [4,5; 8,6] [*]	25,8 [22,6; 31,9]	10,9 [10,0; 14,9] [*]	1,1 [0,5; 1,6] [*]	32,2 [30,8; 45,6]	0,1 [0,1; 0,2] [*]	11,8 [10,0; 16,2]
28 доба	132,0 [109,0; 162,0] [*]	0,9 [0,7; 1,2]	9,0 [4,9; 9,4] [*]	37,7 [31,6; 45,4] [*]	14,1 [9,8; 17,8] [*]	2,3 [1,4; 4,1]	49,4 [41,4; 67,2] [*]	8,6 [6,0; 9,4] [*]	19,0 [14,2; 19,8]

Примітка. * — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем; # — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з попереднім терміном.

Чисельність бластів у червоному кістковому мозку за природнього перебігу запалення відносно контролю статистично більша на 6-ту годину (у 1,8 разів, $p=0,02$); на 7-му добу (у 1,8 разів, $p<0,01$); на 21-шу добу (у 1,6 разів, $p=0,045$); на 28-му добу (у 2,1 разів, $p=0,03$). У порівнянні з попереднім терміном кількість бластних клітин у червоному кістковому мозку значимо зменшилася між термінами 7-ма та 10-та доба (у 1,5 разів, $p=0,045$).

Кількість зрілих нейтрофілів у порівнянні з контролем статистично значимо зросла на 6-ту годину (у 1,2 разів, $p=0,045$); на 5-ту добу (у 1,5 разів, $p<0,01$); на 7-му добу (у 1,4 разів, $p=0,02$); на 28-му добу (у 1,4 разів, $p=0,045$).

Між послідовними серіями (термінами запалення за природнього перебігу) кількість зрілих нейтрофілів статистично значимо збільшилася між термінами 3-тя і 5-тя доби (у 1,4 разів, $p<0,01$).

Динаміка коливань кількості незрілих нейтрофілів може свідчити про фази їх підсиленого виходу з червоного кісткового мозку у циркулюючу кров, гіперплазії червоного кісткового мозку, хронізації запалення.

У порівнянні з контролем чисельність незрілих нейтрофілів була значимо більшою за усіх термінів — на 6-ту годину (у 1,9 разів, $p<0,01$); на 1-шу добу (у 1,6 разів, $p=0,03$); на 2-гу добу (у 1,6 разів, $p=0,045$); на 3-тю добу (у 1,6 разів, $p=0,01$); на 5-ту добу (у 2,6 разів, $p<0,01$); на 7-му добу (у 1,9 разів, $p=0,01$); на 10-ту добу (у 1,7 разів, $p=0,02$); на 14-ту добу (у 1,5 разів, $p=0,03$); на 21-шу добу (у 1,5 разів, $p=0,02$); на 28-му добу ($p=0,02$).

Кількість незрілих нейтрофілів у червоному кістковому мозку в порівнянні з попередніми термінами була значимо більшою тільки у порівнянні між термінами 3-тя і 5-та доби (у 1,6 разів, $p=0,01$).

Підсилення проліферації еозинофілів описано як неспецифічну реакцію за різних патологічних станів [264]. Кількість еозинофілів за природнього перебігу порівняно із контролем значимо зросла на 6-ту годину (1,7 разів, $p=0,02$); на 5-ту добу (у 1,5 разів, $p=0,045$) та була меншою на 21-шу добу (у 1,7 разів, $p=0,02$).

У послідовному порівнянні в кожній серії з попереднім терміном встановлено збільшення кількості еозинофілів у червоному кістковому мозку лише між на 3-тю та 5-ту доби (у 1,9 разів, $p < 0,01$).

Кількість лімфоцитів за природнього перебігу у порівнянні з контролем значимо зросла на 6-ту годину (у 1,4 разів, $p = 0,01$); на 2-гу добу (у 1,6 разів, $p = 0,02$); на 5-ту добу (у 1,5 разів, $p = 0,01$); на 7-му добу (у 1,6 разів, $p < 0,01$); на 10-ту добу (у 1,3 разів, $p = 0,02$); на 28-му добу (у 1,7 разів, $p = 0,03$).

Чисельність лімфоцитів порівняно з попереднім терміном значимо зменшилася між серіями моделювання запалення за природнього перебігу 7-ма та 10-та доби (у 1,2 разів, $p = 0,045$).

Для класичної динаміки чисельності клітинних компонентів макрофагально-моноцитарної системи в умовах запалення характерне її збільшення [262]. Чисельність моноцитів за природнього перебігу запалення порівняно з контролем значимо зросла на 28-му добу (у 2 рази, $p < 0,01$), коливаючись за різних термінів запалення на вкрай низьких значеннях.

Порівняно з контролем за природнього перебігу запалення значиме зростання кількості клітин еритроцитарного ростка встановлено на 5-ту добу (у 1,4 разів, $p = 0,045$).

Відносно попереднього терміну чисельність відповідних складових еритроїдних клітинних субпопуляцій за природнього перебігу на ранніх термінах запалення статистично значимо між серіями не відрізнялася; значимо зменшилася між термінами 7-ма та 10-та доби (у 1,4 разів, $p = 0,03$).

Зміна кількості клітин еритроїдного ряду протягом запального процесу характеризується неспецифічними змінами на початку запалення і тенденцією до зменшення — в динаміці хронізації [259, 263].

Отже, за даними мієлограми за природнього перебігу запалення встановлено хвилеподібну динаміку загальної кількості мієлокаріоцитів та їх субпопуляцій: з 6-ої години до 3-ої доби з піком на 6-ту годину; з 5-ої до 10-ої доби з піком на 5-ту добу; з 14-ї до 28-ої доби з піком на 28-у добу.

3.1.4. Лейкоцитарна реакція периферичної крові.

За природного перебігу запалення спостерігаються хвилеподібні зміни ЗКЛ (табл. 3.4).

Перший пік відмічається з 2-ої до 3-ої доби, а другий — 7-ої до 21-ої доби з максимумом на 10-ту добу. На 6-ту годину спостерігається тенденція до зменшення кількості лейкоцитів, що може свідчити про розвиток транзиторної лейкопенії, яка може бути пов'язана з еміграцією лейкоцитів у вогнище запалення, в той час як з кісткового мозку ще не надходить достатня кількість лейкоцитів. За природнього перебігу запалення на 1-шу добу щодо ЗКЛ спостерігається тенденція до збільшення як відносно контролю ($p=0,17$), так і у порівнянні з попереднім терміном ($p=0,15$). Статистично значиме збільшення ЗКЛ у порівнянні з контролем відмічено на 2-гу добу (у 1,45 разів, $p<0,01$) та на 3-тю добу (у 1,37 разів, $p=0,01$). На 5-ту добу істотних змін порівняно з контролем також з попереднім періодом не спостерігається.

У терміни з 7-ої до 21-ої доби порівняно з контролем спостерігається значиме збільшення ЗКЛ з її піком на 10-ту добу. Збільшення відбулося на 7-му добу (у 1,2 разів, $p=0,02$); на 10-ту добу (у 1,9 разів, $p=0,03$); на 14-ту добу (у 1,4 разів, $p=0,01$); на 21-шу добу (у 1,4 разів, $p=0,01$), що відповідає другій фазі підвищення чисельності лейкоцитів у крові під час вторинно хронічного запалення.

Також спостерігається тенденція до збільшення ЗКЛ на 10-ту добу у порівнянні з попереднім терміном ($p=0,07$). На 28-му добу у порівнянні з контролем залишається тенденція до збільшення ЗКЛ у 1,3 разів ($p=0,17$).

За природнього перебігу запалення порівняно з контролем на 6-ту годину та 1-шу, 3-тю, 5-ту, 10-ту, 14-ту доби спостерігається тенденція до зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів у 2 рази, а в інші терміни їх кількість не відрізняється від контролю.

Таблиця 3.4

**Лейкоцитарна реакція периферичної крові щурів ($\times 10^9/\text{л}$)
у динаміці вторинно хронічного запалення (Me [LQ; UQ], (n=6))**

Терміни дослідження	Загальна кількість лейкоцитів	Паличкоядерні нейтрофіли	Сегментоядерні нейтрофіли	Еозинофіли	Лімфоцити	Моноцити
Контроль	7,7 [6,7; 8,3]	0,2 [0,1; 0,2]	1,6 [1,2; 2,0]	0,1 [0,1; 0,2]	5,9 [4,0; 6,1]	0,3 [0,1; 0,4]
6 годин	6,6 [5,6; 7,2]	0,1 [0,1; 0,3]	3,1 [3,0; 4,1] [*]	0,2 [0,1; 0,2]	3,1 [2,5; 3,7] [*]	0,2 [0,1; 0,2]
1 доба	9,2 [6,8; 12]	0,1 [0,1; 0,1]	4,5 [3,4; 5,0] [*]	0,3 [0,1; 0,3] [*]	4,1 [3,5; 5]	0,1 [0,1; 0]
2 доба	11,2 [9,5; 13,6] [*]	0,2 [0,1; 0,4]	4,2 [2,9; 4,6] [*]	0,4 [0,3; 0,5] [*]	6,9 [5,6; 8,2] [#]	0,4 [0,2; 0,7]
3 доба	10,6 [8,9; 11,4] [*]	0,1 [0,1; 0,2]	2,5 [2,0; 3,4] [#]	0,2 [0,1; 0,3] ^{*#}	7,8 [6,4; 8,4] [*]	0,4 [0,3; 0,6]
5 доба	8,8 [7,4; 13,8]	0,1 [0,1; 0,1]	1,9 [1,5; 3,2]	0,2 [0,1; 0,3] [*]	5,4 [5,1; 10,2]	0,5 [0,3; 0,7]
7 доба	9,5 [9,3; 11,4] [*]	0,2 [0,1; 0,2]	4,2 [2,3; 4,5] ^{*#}	0,2 [0,1; 0,4] [*]	5,6 [4,9; 6,5]	0,3 [0,2; 0,4]
10 доба	14,7 [14,3; 20,0] [*]	0,1 [0,1; 0,2]	5,4 [3,6; 6,8] [*]	0,6 [0,5; 0,7] [*]	9,4 [6,6; 12,0] [*]	0,6 [0,3; 1,0]
14 доба	10,4 [9,6; 11,0] [*]	0,1 [0,1; 0,1]	3,2 [2,8; 5,3] [*]	0,3 [0,2; 0,4] [*]	6,4 [5,4; 7,1]	0,4 [0,2; 0,7]
21 доба	10,8 [9,1; 11,6] [*]	0,2 [0,1; 0,2]	1,6 [1,5; 2,3] [#]	0,2 [0,1; 0,3] [*]	8,1 [7,2; 8,5] [*]	0,3 [0,2; 0,6]
28 доба	9,6 [7,6; 11,3]	0,2 [0,1; 0,4]	3,2 [2,4; 4,4] ^{*#}	0,3 [0,2; 0,4] [*]	5,5 [4,5; 7,3] [#]	0,2 [0,2; 0,4]

Примітка. * — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем; # — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з попереднім терміном.

За природнього перебігу запалення кількість сегментоядерних нейтрофілів на 6-ту годину в порівнянні з контролем була значимо підвищеною (у 1,9 разів, $p < 0,01$). На 1-шу добу у порівнянні з контролем їх кількість була максимальною на протязі всього експерименту (у 2,8 разів, $p = 0,01$), що відповідає загальній тенденції до лейкоцитозу у цей період. На 2-у та 3-тю доби мало місце значиме збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів у порівнянні з контролем відповідно у 2,6 разів ($p < 0,01$). У той же час, значимим було зменшення на 3-тю добу порівняно з попереднім періодом (у 1,1 рази, $p = 0,045$). На 5-ту добу відмічається тенденція ($p = 0,20$) до збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів порівняно з контролем у 1,2 разів. З 7-ої до 14-ої доби спостерігаємо повторне значиме збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів порівняно з контролем відповідно у 2,6 разів ($p < 0,01$), у 3,38 разів ($p < 0,01$), у 2,0 рази ($p < 0,01$). На 21-шу добу кількість сегментоядерних нейтрофілів значимо зменшилася у порівнянні з попереднім терміном у 2,0 рази ($p < 0,05$), наближаючись до контрольного значення. На 28-му добу кількість сегментоядерних нейтрофілів значимо збільшена у 2,0 рази ($p < 0,01$) порівняно як з контролем, так і з попереднім терміном експерименту ($p = 0,02$).

За природнього перебігу запалення на 1-шу добу спостерігається тенденція до збільшення кількості еозинофілів у 3 рази порівняно з контролем. На 2-гу добу сталося значиме збільшення кількості еозинофілів у 4 рази ($p < 0,01$) порівняно з контролем. На 3-тю добу спостерігається тенденція до збільшення кількості еозинофілів у 2,0 рази порівняно з контролем та значиме зменшення їх кількості у 2 рази ($p < 0,01$) у порівнянні з попереднім терміном. На 5-ту та 7-му доби порівняно з контролем відзначається значиме збільшення кількості еозинофілів у 2 рази ($p < 0,05$), на 10-ту добу — у 6 разів ($p < 0,01$), на 14-ту добу — у 3 рази ($p < 0,01$), на 21-шу добу — у 2 рази ($p < 0,05$) та на 28-му добу — у 3 рази ($p < 0,05$). Також на 10-ту добу у порівнянні з попереднім терміном спостерігається значиме збільшення кількості еозинофілів у 3 рази ($p < 0,01$).

За природнього перебігу запалення на 6-ту годину у порівнянні з контролем кількість лімфоцитів в крові була значимо менше (у 1,9 рази, $p=0,02$). На 1-шу добу порівняно з контролем спостерігається тенденція до їх зменшення у 1,4 разів ($p=0,09$), на 3-тю добу — значиме збільшення у 1,3 разів ($p=0,03$). При цьому на 2-гу добу кількість лімфоцитів значимо перевищує величини попереднього терміну у 1,7 разів ($p<0,03$). На 10-ту добу відмічено пік лімфоцитарної реакції, порівняно з контролем спостерігається значиме збільшення кількості лімфоцитів (у 1,6 разів, $p=0,03$), порівняно з попереднім терміном спостерігали тенденцію до підвищення (у 1,7 разів, $p=0,07$). На 14-ту добу порівняно з контролем спостерігається тенденція до збільшення кількості лімфоцитів у 1,6 разів ($p=0,13$). На 21-шу добу у порівнянні з контролем відмічено значиме збільшення кількості лімфоцитів у 1,4 разів ($p<0,01$). До того ж на 21-шу добу порівняно з попереднім терміном кількість лімфоцитів мала тенденцію до збільшення у 1,3 разів ($p=0,08$). На 28-му добу порівняно з попереднім терміном залишалось значиме зменшення кількості лімфоцитів (у 1,3 разів, $p<0,045$), яке наближалось до контрольних значень.

За природнього перебігу запалення спостерігалася тенденція до зменшення кількості моноцитів на 6-ту годину та 1-шу добу. За природнього перебігу запалення на 2-гу добу порівняно з попереднім періодом встановлено тенденцію до збільшення (у 4 рази, $p=0,17$). На 5-ту добу порівняно з контролем спостерігалася тенденція до зменшення кількості моноцитів до $0,5 [0,3; 0,7] \times 10^9/\text{л}$, тобто у 1,5 разів ($p=0,17$). На 10-ту добу кількість моноцитів має тенденцію до збільшення у 2 рази відносно контролю, $p=0,08$). Також на 10-ту добу у порівнянні з попереднім терміном відмічено значиме збільшення кількості моноцитів у 2 рази ($p=0,09$). На 14-ту добу порівняно з контролем спостерігається тенденція до збільшення кількості моноцитів у 1,3 разів ($p=0,23$), а на 21-шу добу їх кількість наближається до контрольних значень, із подальшою тенденцією до зниження на 28-му добу.

3.1.5. Концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну-6 у сироватці крові.

За природнього перебігу запалення загальною тенденцією є сплескоподібне підвищення концентрації кожного із досліджуваних гуморальних показників запалення на 1-шу–3-тю доби та поступове зниження — у подальшому (табл. 3.5). Відносно попередньої тривалості моделювання запалення за природнього перебігу запалення статистично значимі відмінності не встановлено щодо жодного з досліджуваних показників (ФНП- α , ІЛ-6).

Таблиця 3.5

Динаміка концентрації у сироватці крові фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну-6 за вторинно хронічного запалення (n=6)

Терміни дослідження	ФНП- α , пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
Контроль	4,03 [3,96; 4,85]	7,93 [7,42; 8,11]
6 годин	5,27 [5,25; 5,31]	8,57 [8,49; 8,65]
1 доба	6,11 [6,07; 6,22]	9,18 [9,12; 9,21]
2 доба	8,65 [8,56; 8,79]	9,00 [8,93; 9,05]
3 доба	9,91 [9,83; 10,02]	10,69 [10,53; 11,00]
5 доба	8,08 [7,25; 8,24]	8,91 [8,47; 8,99]
7 доба	7,00 [6,53; 7,05]	7,97 [7,89; 8,12]
10 доба	4,15 [3,98; 4,21]	7,33 [7,25; 7,36]*
14 доба	4,05 [3,96; 4,12]	7,97 [7,89; 8,11]
21 доба	3,64 [3,57; 3,75]	7,72 [7,54; 7,88]
28 доба	3,93 [3,88; 4,05]	8,05 [7,93; 8,11]

Примітка. * — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем.

Тенденції відносно контролю визначено щодо концентрації ФНП- α — збільшення на 6-ту годину (у 1,3 разів, $p=0,08$), на 1-шу добу (у 1,5 разів, $p=0,08$), на 2-гу добу (у 2,1 разів, $p=0,08$), на 3-тю добу (у 2,5 разів, $p=0,08$), на 5-ту добу (у 2 рази, $p=0,05$), на 7-му добу (у 1,7 разів, $p=0,08$), зменшення на 21-шу добу (у 1,1 разів, $p=0,08$).

Тенденцію відносно попередньої серії тривалості запалення визначено щодо концентрації ФНП- α — збільшення між 6-ю годиною та 1-ою добою (у 1,5 разів, $p=0,08$), між 1-ою та 2-ою добами ($p=0,08$), між 2-ою та 3-ою добами ($p=0,08$); зменшення між 3-ою та 5-ою добами ($p=0,05$), між 7-ою та 10-ою добами ($p=0,08$), між 14-ою та 21-ою добами ($p=0,08$), між 21-ою та 28-ою добами ($p=0,05$). Аналогічну тенденцію відносно контролю встановлено щодо концентрації ІЛ-6 — збільшення на 6-ту годину (у 1,1 разів, $p=0,08$), на 1-шу добу (у 1,2 разів, $p=0,08$), на 3-тю добу (у 1,3 разів, $p=0,08$); зменшення на 5-ту добу (у 1,1 разів, $p=0,11$), зменшення на 10-ту добу (у 1,1 разів, $p=0,08$).

Щодо попереднього терміну концентрація ІЛ-6 мала тенденцію до збільшення між 6-ою годиною та 1-ою добою (у 1,1 разів, $p=0,08$), між 1-шою та 2-ою добами ($p=0,08$), між 2-ою та 3-ою добами ($p=0,08$), між 3-ою та 5-ою добами ($p=0,05$); зменшення між 7-ою та 10-ою добами ($p=0,08$); збільшення між 10-ою та 14-ою добами ($p=0,08$), зменшення між 14-ою та 21-ою добами ($p=0,08$).

3.1.6. Концентрація С-реактивного білка у сироватці крові.

За природнього перебігу запалення встановлено сплескоподібне підвищення концентрації С-реактивного протеїну на 1-шу–3-тю доби та поступове зниження — у подальшому (табл. 3.6).

Відносно попередньої тривалості моделювання запалення за природнього перебігу запалення статистично значимі відмінності концентрації С-реактивного білка не встановлено.

Тенденцію до зростання концентрації С-реактивного протеїну відносно контролю встановлено на 6-ту годину (у 1,1 разів, $p=0,08$), на 1-шу добу (у 1,7 разів, $p=0,08$), на 2-гу добу (у 1,8 разів, $p=0,08$), на 3-тю добу (у 1,7 разів, $p=0,08$), на 5-ту добу (у 1,2 разів, $p=0,05$), на 7-му добу (у 1,1 разів, $p=0,08$); зменшення на 28-му добу (у 1,1 разів, $p=0,05$).

Відносно попереднього періоду концентрація С-реактивного протеїну мала тенденцію до збільшення між 6-ою годиною та 1-ою добою (у 1,1 разів, $p=0,08$), між 1-ою та 2-ою добами ($p=0,08$), між 2-ою та 3-ою добами ($p=0,08$); зменшення між 3-ою та 5-ою добами ($p=0,05$), між 7-ою та 10-ою добами ($p=0,08$).

Таблиця 3.6

**Динаміка концентрації у сироватці крові С-реактивного за
вторинно хронічного запалення (n=6)**

Терміни дослідження	СРБ, МЕ/л
Контроль	2,00 [1,89; 2,07]
6 годин	2,21 [2,17; 2,29]
1 доба	3,34 [3,29; 3,40]
2 доба	3,51 [3,47; 3,63]
3 доба	3,36 [3,28; 3,45]
5 доба	2,44 [2,37; 2,51]
7 доба	2,28 [2,19; 2,37]
10 доба	1,45 [1,42; 2,00]
14 доба	1,92 [1,88; 1,98]
21 доба	1,94 [1,65; 2,00]
28 доба	1,81 [1,78; 1,85]

3.2. Реакції системи крові за карагіненового вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р

3.2.1. Клітинно-тканинні реакції вогнища запалення. Мікроскопічне дослідження зразків м'язової тканини стегна щурів серії контролю із введенням антипрепітанту виявило нормальну будову скелетної м'язової тканини з дифузним помірним або різко вираженим набряком інтерстицію (ендомізію і перимізію) і прошарків пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон з осередково-розповсюдженою слабо, місцями помірно, вираженою поліморфноклітинною інфільтрацією клітинами запального ряду: лімфоцитами, моноцитами, макрофагами, плазмоцитами, поліморфноядерними лейкоцитами з домішкою еозинофілів.

Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном виявляє колагенові волокна у зонах пухкої волокнистої і неоформленої сполучної тканини (між пучками м'язових волокон, ендо- та перимізію).

На 6-ту добу при внутрішньом'язовому введенні в стегно щурів карагінену з апрепітантом в м'язовій тканині виявляється морфологічна картина, подібна до такої у відповідний термін без введення апрепітанту: в прошарках набряклої пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон виявляється дифузна, місцями помірна, місцями виражена запальна клітинна інфільтрація, представлена головним чином нейтрофільними (у переважній більшості сегментоядерними), а також еозинофільними лейкоцитами, і наявністю базофільних лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів.

Інфільтрація починає поширюватися між м'язовими волокнами, розсуваючи їх. М'язові волокна в стані паренхіматозної дистрофії зі зникненням поперечної смугастості і подекуди з воскоподібними некрозами. Судини місцями спазмовані, місцями ділятовані, нерівномірно кровонаповнені. При забарвленні пікрофуксином за ван Гізоном колагенові

волокна виявляються у відповідних зонах розташування пухкої волокнистої і неоформленої сполучної тканини.

На 1-шу добу спостереження серії запалення на тлі блокади субстанції Р клітинний склад інфільтрату, розташованого в прошарках набряклої, з явищами дезорганізації пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон, зберігається, проте, в порівнянні з попереднім терміном спостереження, місцями виявляються геморагічні осередки (рис. 3.8).

Виражена дифузна інфільтрація виявляється і в набряклому перимізії, і ендомізії. Міоцити в стані паренхіматозної дистрофії, місцями зі зникненням поперечної смугастості і воскоподібними некрозами.

Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном виявляє колагенові волокна у відповідних зонах розташування пухкої волокнистої і неоформленої сполучної тканини, проте, в інфільтрованій клітинами запального ряду сполучної тканини між пучками м'язових волокон вони стоншені і вкорочені, місцями відсутні (рис. 3.9).

На 2-гу добу спостереження у серії запалення на тлі блокади субстанції Р гістологічна більш подібна щодо такої на 3 добу спостереження серії природнього перебігу запалення: в інфільтраті загалом зменшена кількість нейтрофільних лейкоцитів у порівнянні з таким же терміном спостереження за природнього перебігу запалення і виявляється осередкове розрідження клітинної щільності в центральних ділянках запального інфільтрату в прошарках дезорганізованої пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон, одиничні осередкові крововиливи. В інтерстиції виявляється виражена лейкоцитарно-лімфоцитарна інфільтрація. Проте, в запальній інфільтрації кількість лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів, макрофагів, тканинних базофілів у порівнянні з попереднім терміном трохи вище, з'являються поодинокі клітини фібробластичного ряду. У периферичних зонах запальних інфільтратів в прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон лімфомакрофагальні елементи розташовуються більш щільно.

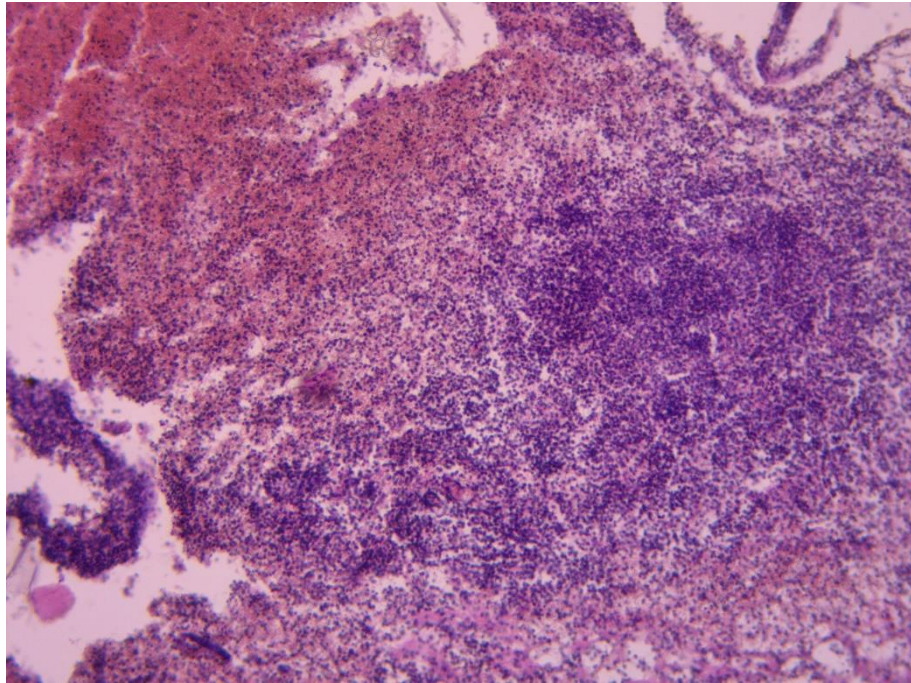


Рис. 3.8. Виражена запальна інфільтрація в прошарку набряклої пухкої волокнистої сполучної тканини з геморагічним осередком на 1-шу добу на тлі блокади субстанції Р. Фарбування гематоксиліном і еозином, $\times 100$

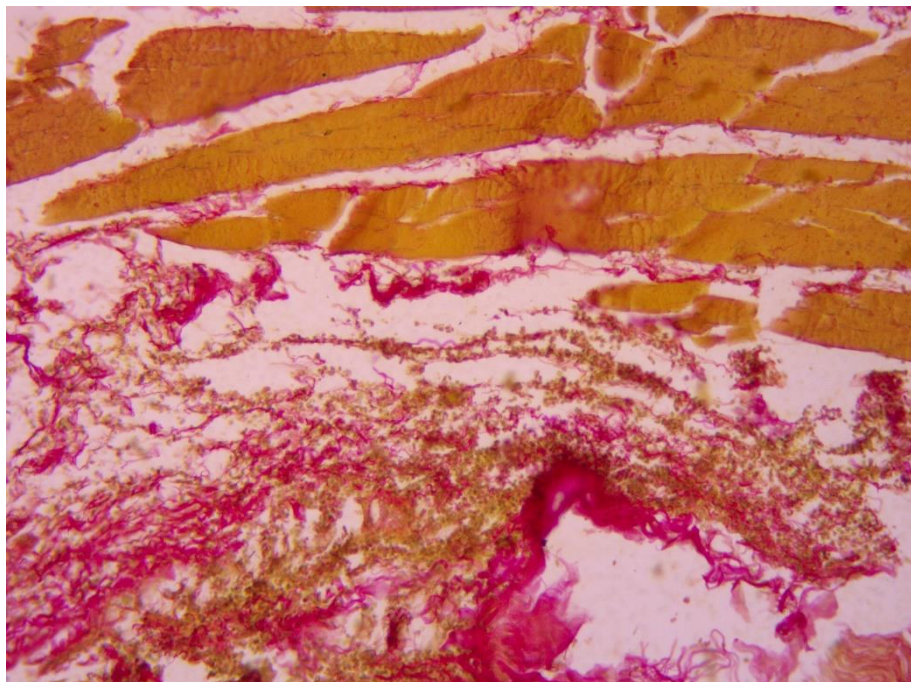


Рис. 3.9. Колагенові волокна в інфільтрованій клітинами запального ряду сполучній тканині між пучками м'язових волокон вони стоншені і вкорочені, місцями відсутні на 1-шу добу на тлі блокади субстанції Р. Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном, $\times 100$

У двох випадках на тлі описаної картини спостерігалось скупчення нейтрофільних лейкоцитів і формування мікроабсцесів (рис. 3.10).

У препаратах, пофарбованих пікрофуксином за Ван Гізоном, колагенові волокна в відповідних місцях їх розташування стоншені і вкорочені, місцями відсутні.

На 3-тю добу спостереження на тлі блокади субстанції Р продовжує виявлятися зменшення кількості нейтрофільних лейкоцитів і збільшення макрофагальних елементів, зменшення клітинної щільності подекуди в центральних, місцями в периферичних ділянках запального інфільтрату в прошарках дезорганізованої пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон, осередковими крововиливами.

В інтерстиції виявляється виражена щільна лімфомакрофагальна інфільтрація з домішкою нейтрофільних лейкоцитів і збільшенням кількості макрофагів, з'являються поодинокі клітини фібробластичного ряду.

Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном виявило колагенові волокна у відповідних місцях їх розташування — іще більш стоншені і вкорочені, відсутні на значних ділянках, але у деяких зонах на периферії запального інфільтрату виявляються новоутворені судини (рис. 3.11).

На 5-ту добу спостереження у серії запалення на тлі блокади субстанції Р виявляється гістологічна картина, подібна до такої в групі природнього перебігу запалення цього ж терміну спостереження: кількість лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів, макрофагів, базофілів в прошарках дезорганізованої пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон місцями продовжує збільшуватися і цей клітинний інфільтрат немов би оточує ділянки, де спостерігається зменшення щільності запального інфільтрату і у двох випадках формування осередків некрозу з нагноєнням.

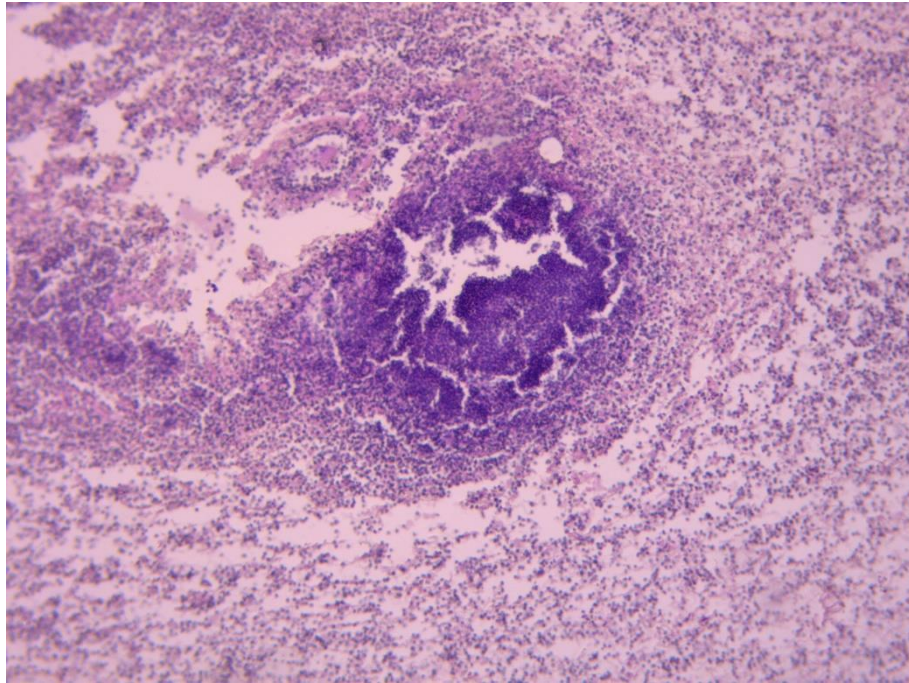


Рис. 3.10. Скупчення нейтрофільних лейкоцитів і формування мікроабсцесу на тлі дифузної запальної клітинної інфільтрації на 2-гу добу на тлі блокади субстанції Р. Фарбування гематоксилином і еозином, $\times 100$

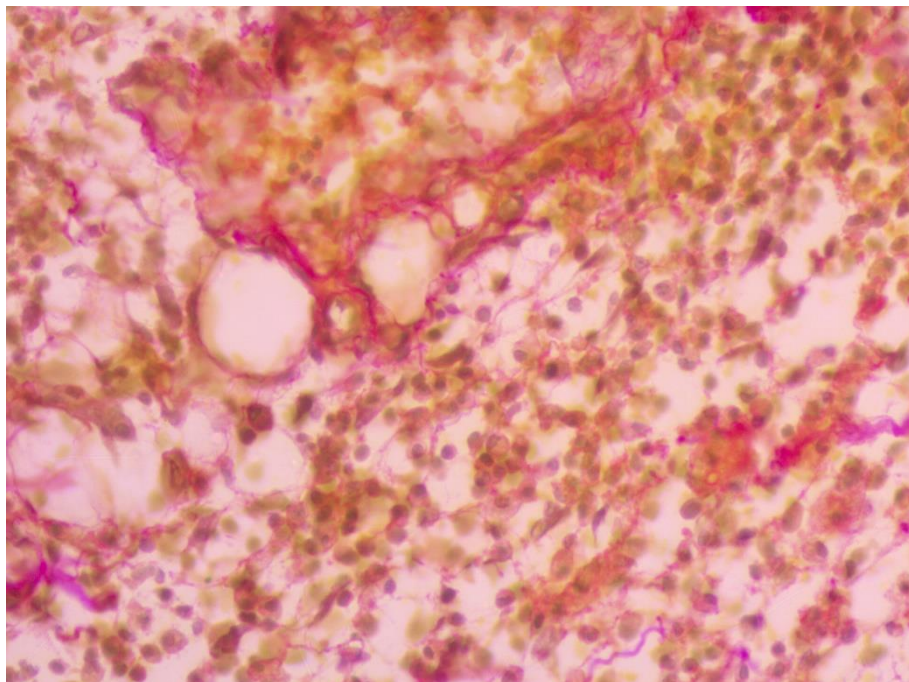


Рис. 3.11. Новоутворені судин на периферії запального інфільтрату на 3-тю добу на тлі блокади субстанції Р. Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном, $\times 400$

В інтерстиції виявляється виражена дифузна лімфомакрофагальна інфільтрація з домішкою нейтрофільних лейкоцитів. У цей термін у складі запальної інфільтрації виявляються нечисленні клітини фібробластичного ряду.

При фарбуванні пікрофуксином за Ван Гізоном колагенові волокна по периферії описаних осередків і в ендо- та перимізії потовщуються і подовжуються. У деяких зонах ущільненого запального інфільтрату виявляються нечисленні новоутворені судини.

Гістологічна картина, яка виявляється під час мікроскопічного дослідження зразків тканини у серії запалення на тлі блокади субстанції Р в термін спостереження 7-ма доба подібна до такої у цьому ж терміні спостереження серії природнього перебігу запалення, яка також ідентична попередньому терміну спостереження (5-та доба), де переважно в центральних відділах вогнищ з ущільненою лімфомакрофагальноклітинною периферією виявляються осередкові крововиливи.

В інтерстиції визначається помірно виражена дифузна, переважно лімфомакрофагальна (зі значною кількістю макрофагів) інфільтрація з явною наявністю клітин фібробластичного ряду.

Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном показало, що за запалення на тлі блокади субстанції Р колагенові волокна по периферії описаних вогнищ і в ендо- та перимізії потовщуються і подовжуються. У зонах ущільненого запального інфільтрату виявляються численні новоутворені судини.

На 10-ту добу спостереження в досліджуваній у серії запалення на тлі блокади субстанції Р мікроскопічна картина м'язової тканини подібна мікроскопічній картині в групі природнього перебігу запалення у цьому ж терміні. Відповідно, мікроскопічна картина м'язової тканини схожа з описаними вище в попередній термін спостереження змінами, проте, спостерігається збільшення кількості клітин фібробластичного ряду в

лімфомакрофагальній інфільтрації. Проте, у двох випадках у центрі клітинного інфільтрату з типовими для цього терміну морфологічними змінами спостерігалися осередки некрозу. В одному випадку у інтерстиційному інфільтраті з осередковими крововиливами виявляються одиночні дрібні більш щільні скупчення клітин запального ряду з переважною кількістю макрофагів і з гістолізом у центрі одного формування — моноцитарно-макрофагальні гранульоми.

В одному з препаратів виявляється лімфатичний вузол з явищами гіперплазії лімфоїдної тканини — реактивна гіперплазія лімфатичних вузлів, які дренують запальне вогнище. У препаратах, пофарбованих пікрофуксином за Ван Гізоном, колагенові волокна по периферії вогнищ все так же більше потовщуються і подовжуються.

У препаратах серії запалення на тлі блокади субстанції Р на 14-ту добу спостереження мікроскопічна картина також подібна попереднім двом термінам спостереження цієї ж групи і мікроскопічній картині серії природнього перебігу запалення цього ж терміну спостереження. Також продовжує посилюватися колагеноутворення по периферії інфільтратів у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон і в ендो- та перимізії. Однак, у порівнянні з групою природнього перебігу, колагеноутворення більш виражене, що підтверджує забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном. У одному з досліджуваних випадків цієї серії у центрі клітинного інфільтрату з типовими для цього терміну морфологічними змінами виявляється осередок некрозу з нагноєнням і процесами організації навколо нього. У іншому препараті виявляється лімфатичний вузол з явищами гіперплазії лімфоїдної тканини — реактивна гіперплазія лімфатичних вузлів, які дренують запальне вогнище.

На 21-шу добу спостереження в досліджуваній групі, як і в групі природнього перебігу запалення у цьому ж терміні дослідження, у клітинному складі інфільтрату, переважно по периферії вогнищ,

виявляється збільшення кількості макрофагів з злиттям деяких з них у двох випадках та утворенням гігантських багатоядерних клітин і формуванням структур, подібним макрофагально-гігантоклітинній гранульомі (рис. 3.12).

У трьох випадках в інтерстиційному інфільтраті виявляються одиночні дрібні більш щільні скупчення клітин запального ряду з переважною кількістю макрофагів і з гістолізом у центрі — моноцитарно-макрофагальні гранульоми (рис. 3.13). На цьому тлі все так же виявляються в центрах осередки крововиливів (рис. 3.14).

Шляхом фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном колагенові волокна виявляються дифузно помірно виражено, переважно по периферії запальних вогнищ, в оточуючих їх ділянках, а також в ендо- та перимізії (рис. 3.15).

На 28-му добу спостереження у серії запалення на тлі блокади субстанції Р, як і в попередньому терміні спостереження цієї ж серії, і в аналогічному терміні спостереження за природнього перебігу запалення, однак, більш виражене.

В запальному проліфераті виявляється збільшення кількості макрофагів по периферії і між запальними вогнищами у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон, зі злиттям деяких макрофагів у одному з випадків та утворенням гігантських багатоядерних клітин і формуванням структур, подібних на макрофагально-гігантоклітинну гранульому.

У двох випадках у інфільтраті виявляються одиночні дрібні більш щільні скупчення клітин запального ряду з переважною кількістю макрофагів. Гістоліз у центрі — моноцитарно-макрофагальні гранульоми (рис. 3.16).

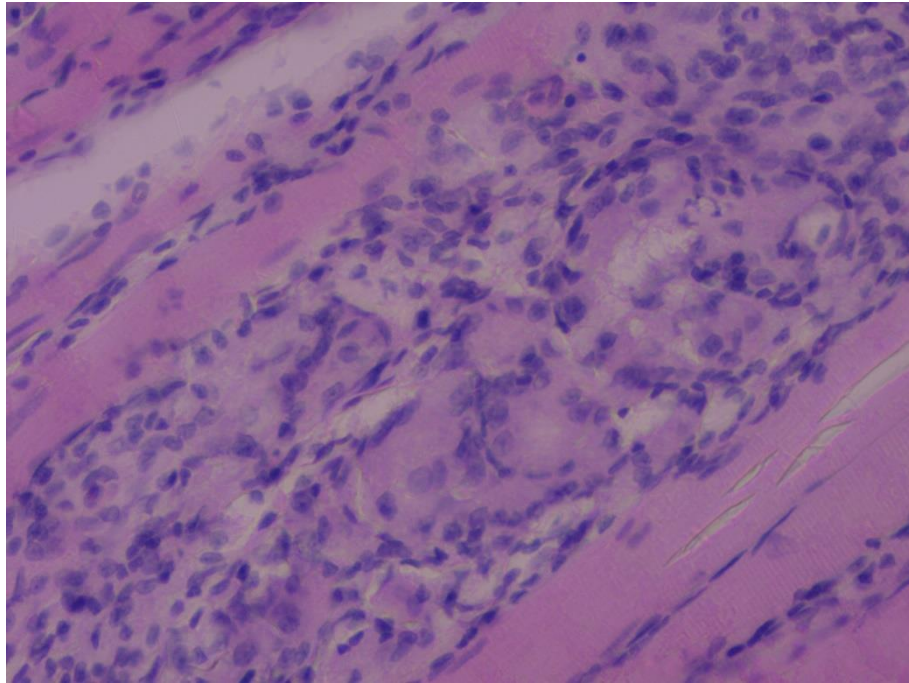


Рис. 3.12. Скупчення макрофагів з їх злиттям та утворенням гігантських багатоядерних клітин і формуванням структури подібної на макрофагально-гігантоклітинну гранульому на 21-шу добу на тлі блокади субстанції Р. Фарбування гематоксиліном і еозином, $\times 400$

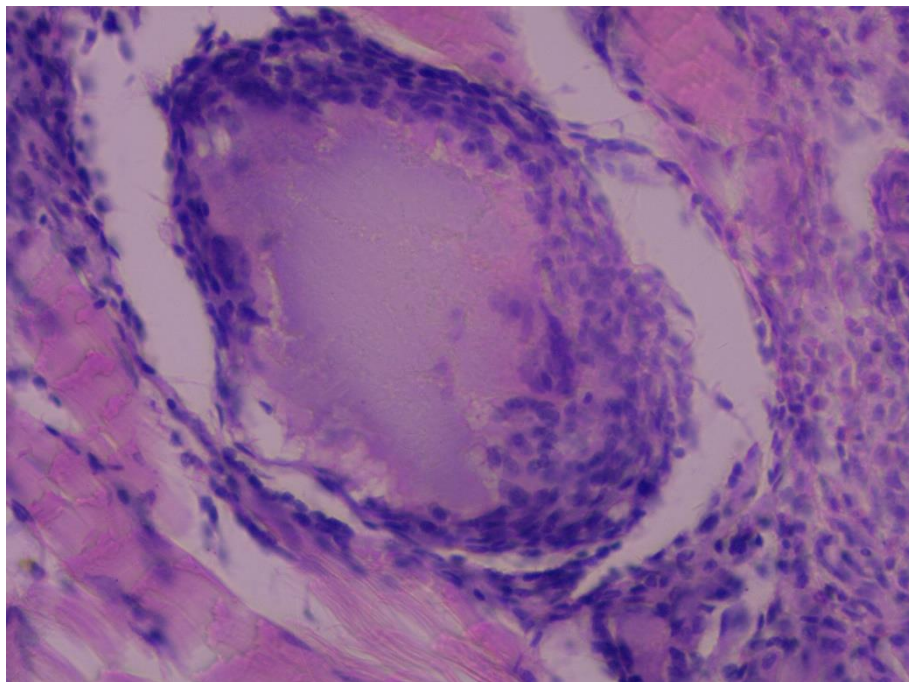


Рис. 3.13. Моноцитарно-макрофагальна гранульома з гістолізом у центрі на 21-шу добу на тлі блокади субстанції Р. Фарбування гематоксиліном і еозином, $\times 400$

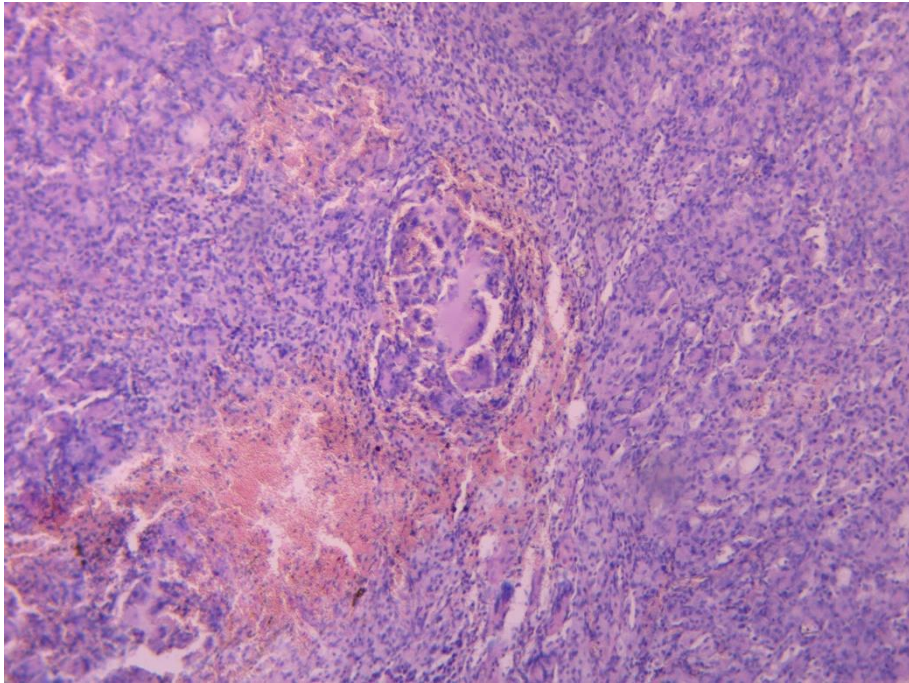


Рис. 3.14. Моноцитарно-макрофагальна гранульома в центрі клітинного запального інфільтрату в оточенні осередків крововиливу на 21-шу добу на тлі блокади субстанції Р. Фарбування гематоксилином і еозином, $\times 100$

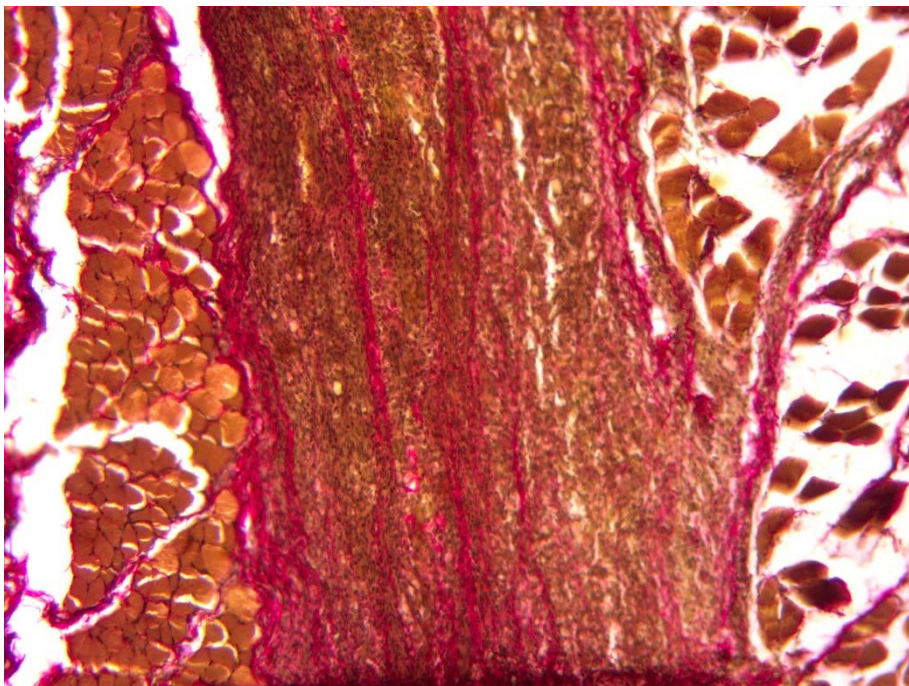


Рис. 3.15. Виразене колагеноутворення у запальному вогнищі, в ендометрії та перимізії на 21-шу добу на тлі блокади субстанції Р. Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном, $\times 100$

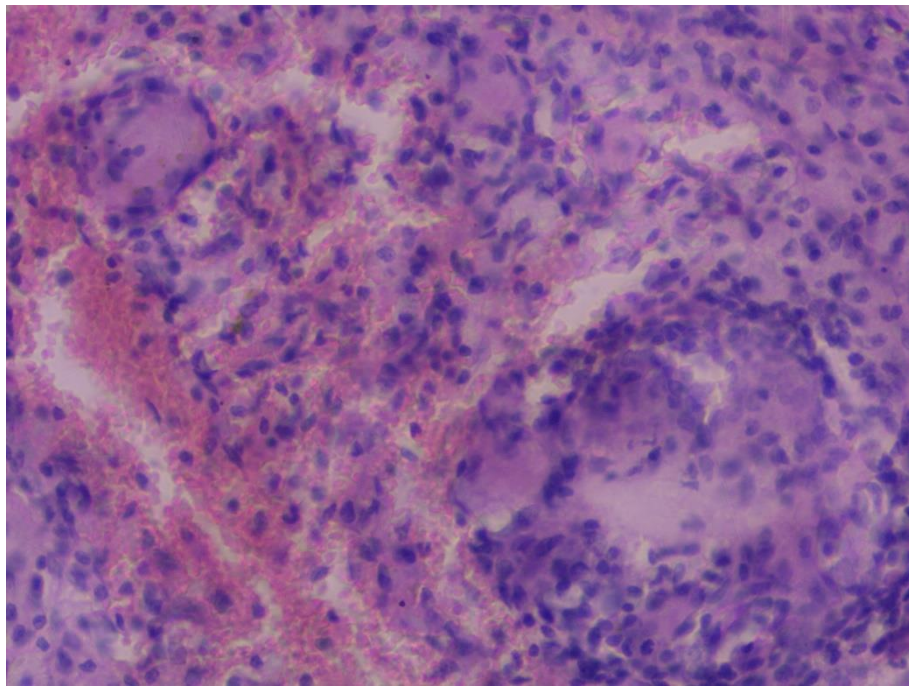


Рис. 3.16. Моноцитарно-макрофагальні гранульоми з гістолізом у центрі в оточенні осередків крововиливу на 28-му добу на тлі блокади субстанції Р. Фарбування гематоксиліном і еозином, $\times 400$

На цьому фоні, як і в попередньому терміні досліджуваної групи і аналогічному терміні за природнього перебігу запалення, продовжують виявлятися осередки крововиливів.

У вогнищах запальної інфільтрації і в ендо- та перимізії виявляються помірні або виражені склеротичні зміни (рис. 3.17).

Морфологічне дослідження зразків м'язової тканини показує, що, як за природнього перебігу запалення, так і за запалення на тлі блокади субстанції Р, розвиваються спочатку альтеративні і ексудативні реакції, услід за якими настає зміна фаз запалення з ексудації на проліферацію — мультиплікацію клітинних і тканинних елементів, і запалення набуває характеру проліферативного з формуванням гранульом. Процес організації починається з периферійних ділянок, поступово заміщуючи усе вогнище запалення.

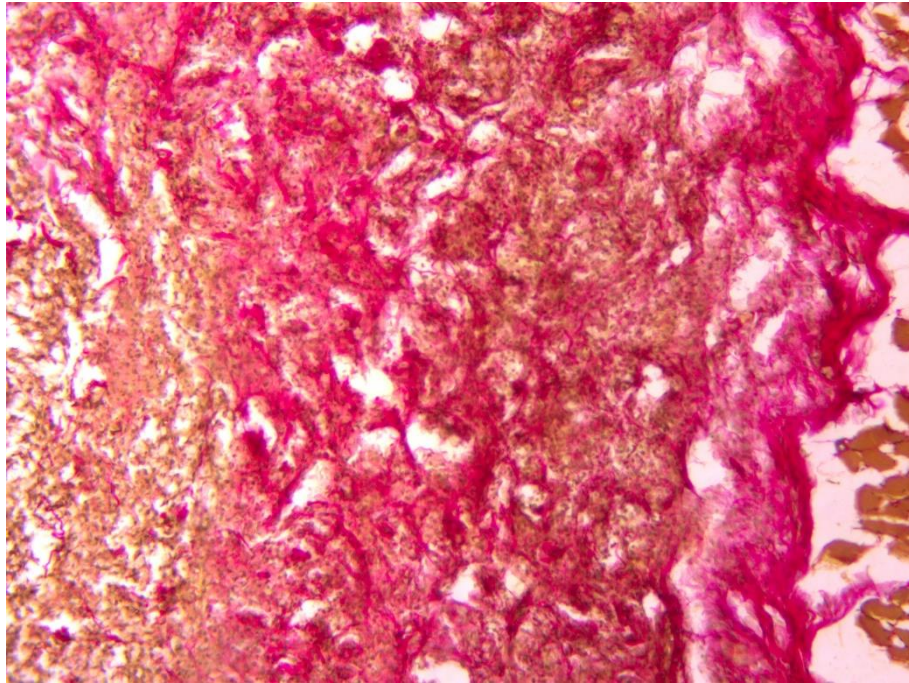


Рис. 3.17. Виражені склеротичні зміни навколо запального вогнища в прошарку пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон на 28-му добу на тлі блокади субстанції Р. Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном, $\times 100$

Морфологічні зміни в обох досліджуваних групах ідентичні, розвиваються приблизно в одні і ті ж терміни з невеликою різницею в інтенсивності процесу. Але блокада субстанції Р прискорює процеси проліферації і організації. Так, нейтрофільні лейкоцити за запальної клітинної інфільтрації у серії блокади субстанції Р візуально вже зменшуються у кількості у терміні спостереження 2-гу добу, тоді як у групі природнього перебігу запальна клітинна інфільтрація містить ще достатньо значну кількість нейтрофільних лейкоцитів до 7-ої доби, разом з цим відповідно у вогнищах запалення починає збільшуватись кількість клітин фібробластичного ряду та лімфомакрофагальних елементів; процес колагеноутворення у серіях блокади субстанції Р відмічається у термін спостереження 5-та доба, тоді як у групі природнього перебігу запалення — на 7-му добу спостереження; поява гранульом у серії блокади субстанції Р

відмічається вже на 10-ту добу спостереження, а у серії природнього перебігу запалення — лише на 21-шу добу.

3.2.2. Клітинний склад вогнища запалення. Оцінено клітинну динаміку у серіях запалення на тлі блокади субстанції Р у запальному інфільтраті м'язової тканини стегна в центрі та на периферії вогнища запалення.

У центрі вогнища запалення порівняно з контролем на тлі блокади субстанції Р статистично значимо ($p < 0,05$) уже з 6-ої години збільшувалося абсолютне число нейтрофілів, базофілів, еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів та плазмоцитів, з 2-ої доби — тканинних базофілів, з 3-ої доби — макрофагів та фібробластів.

Пікових величин на 1-шу добу сягала кількість нейтрофілів та еозинофілів, на 2-гу добу — базофілів, на 3-тю добу — лімфоцитів та плазмоцитів, на 5-ту добу — моноцитів, на 10-ту добу — тканинних базофілів, на 14-ту добу — макрофагів, на 28-му добу — фібробластів (табл. 3.7).

Тривало це зростання чисельності окремих популяцій клітин відносно контролю протягом різних термінів: до 10-ої доби — еозинофілів, до 14-ої доби — нейтрофілів, базофілів, лімфоцитів; до 21-ої доби — плазмоцитів; до 28-ої доби — моноцитів, макрофагів, тканинних базофілів та фібробластів.

Так, кількість нейтрофілів порівняно з контролем на тлі блокади субстанції Р в центрі вогнища запалення значимо ($p < 0,05$) збільшилася: на 6-ту годину — у 17 разів, на 1-шу добу — у 22 рази, на 2-гу добу — у 18 разів, на 3-тю добу — у 16 разів, на 5-ту добу — у 12 разів, на 7-му добу — у 9 разів, на 10-ту добу — у 8 разів, на 14-ту добу — у 4 рази.

Чисельність базофілів відносно контролю на тлі блокади субстанції Р у центрі вогнища запалення статистично значимо ($p < 0,05$) зросла: на 6-ту годину — у 21 раз, на 1-шу добу — у 26 разів, на 2-гу добу — у 29 разів, на

3-тю добу — у 28 разів, на 5-ту добу — у 17 разів, на 7-му добу — у 9 разів, на 10-ту добу — у 7 разів, на 14-ту добу — у 4 рази.

Кількість еозинофілів щодо контролю на тлі блокади субстанції Р у центрі вогнища запалення підвищилася ($p<0,05$): на 6-ту годину — у 9 разів, на 1-шу добу — у 14 разів, на 2-гу та 3-тю доби — у 12 разів, на 5-ту добу — у 6 разів, на 7-му добу — у 4 рази, на 10-ту добу — у 3 рази, на 14-ту добу — у 2 рази.

Абсолютне число лімфоцитів порівняно з контролем на тлі блокади субстанції Р у центрі вогнища запалення зросло і статистично значимо ($p<0,05$) було більшим протягом усіх термінів спостереження: на 6-ту годину — у 6 разів, на 1-шу добу — у 7 разів, на 2-гу добу — у 9 разів, на 3-тю добу — у 10 разів, на 5-ту добу — у 6 разів, на 7-му добу — у 5 разів, на 10-ту та 14-ту доби — у 3 рази, на 21-шу та 28-му доби — у 2 рази.

Аналогічно, чисельність моноцитів на тлі блокади субстанції Р у центрі вогнища запалення перевищувала контрольні значення ($p<0,05$) за кожного з термінів спостереження: на 6-ту годину — у 6 разів, на 1-шу добу — у 7 разів, на 2-гу добу — у 9 разів, на 3-тю добу — у 10 разів, на 5-ту добу — у 11 разів, на 7-му, 10-ту та 14-ту доби — у 5 разів, на 21-шу добу — у 4 рази, на 28-му добу — у 2 рази.

Подібно до описаних вище, кількість плазмоцитів відносно контролю на тлі блокади субстанції Р у центрі вогнища запалення встановлено підвищеною ($p<0,05$) за усіх термінів експерименту: на 6-ту годину — у 11 разів, на 1-шу добу — у 17 разів, на 2-гу добу — у 18 разів, на 3-тю добу — у 20 разів, на 5-ту добу — у 19 разів, на 7-му добу — у 11 разів, на 10-ту добу — у 10 разів, на 14-ту добу — у 6 разів, на 21-шу добу — у 4 рази.

Таблиця 3.7

**Динаміка змін клітинного складу центру вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р
(абсолютне число клітин на $1,6 \times 10^{-9} \text{ м}^2$), $M \pm m$, (n=6)**

Серії тварин	Нейтрофіли	Базофіли	Еозинофіли	Лімфоцити	Моноцити	Плазмоцити	Макрофаги	Тканинні базофіли	Фібробласти
Контроль	0,44±0,49	0,28±0,40	0,69±0,50	0,89±0,54	0,83±0,56	0,47±0,50	0,44±0,49	0,42±0,49	-
6 годин	7,61±1,50*	5,89±1,19*	6,03±1,53*	5,53±1,36*	4,69±1,21*	4,94±1,56*	1,22±0,35	0,92±0,31	-
1 доба	9,72±1,97*	7,31±1,43*	9,64±1,71*	6,33±1,37*	6,08±1,48*	7,78±1,29*	1,61±0,58	1,31±0,56	-
2 доба	7,75±1,10*	8,22±1,37*	8,53±1,48*	8,42±1,25*	7,67±1,59*	8,36±1,35*	2,28±0,81*	2,17±0,56*	0,19±0,31
3 доба	7,06±1,28*	7,94±1,34*	8,06±1,34*	8,92±1,40*	8,28±1,14*	9,33±1,37*	3,61±1,10*	3,19±1,00*	0,33±0,44*
5 доба	5,39±1,17*	4,67±1,43*	3,97±1,10*	5,61±1,24*	9,03±1,42*	9,03±1,03*	5,03±1,76*	4,14±1,22*	1,50±0,58*
7 доба	4,03±0,65*	2,56±0,83*	2,47±0,86*	4,03±1,09*	4,53±1,33*	4,97±1,26*	5,53±1,19*	3,53±1,48*	1,72±0,68*
10 доба	3,42±1,00*	2,08±0,62*	2,03±0,49*	3,03±0,81*	5,03±1,26*	4,53±1,44*	6,56±1,24*	4,97±1,75*	3,25±0,83*#
14 доба	1,97±0,71*	1,06±0,47*	1,11±0,20	2,42±0,71*	4,53±1,22*	2,97±0,93*	6,94±1,51*	4,03±1,59*	6,06±1,13*#
21 доба	0,58±0,49#	0,81±0,40	0,53±0,50#	1,53±0,78	3,72±1,20*	2,03±0,54*	5,36±1,14*	2,47±0,83*	6,81±1,14*
28 доба	0,47±0,50	0,53±0,50	0,39±0,48	1,33±0,74	2,03±0,65*	1,42±0,49	4,28±1,09*	2,03±0,65*	6,89±1,29*

Примітка. * — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем; # — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з тим же терміном природнього запалення.

На відміну від попередньо описаних популяцій клітин, абсолютна кількість макрофагів у порівнянні з контролем в умовах блокади субстанції Р в центрі вогнища зросла і залишалася підвищеною ($p < 0,05$) тільки з 2-ої доби до 28-ої доби. Так, вона збільшилася: на 2-гу добу — у 5 разів, на 3-тю добу — у 8 разів, на 5-ту добу — у 11 разів, на 7-му добу — у 13 разів, на 10-ту добу — у 15 разів, на 14-ту добу — у 16 разів, на 21-шу добу — у 12 разів, на 28-му добу — у 10 разів.

Кількість тканинних базофілів в центрі вогнища в умовах блокади субстанції Р у порівнянні з контролем зросла і залишалася підвищеною ($p < 0,05$) тільки з 2-ої до 28-ої доби: на 2-гу добу — у 5 разів, на 3-тю добу — у 8 разів, на 5-ту добу — у 10 разів, на 7-му добу — у 8 разів, на 10-ту добу — у 12 разів, на 14-ту добу — у 10 разів, на 21-шу добу — у 6 разів, на 28-му добу — у 5 разів.

У порівнянні з попереднім терміном статистично значимі зміни кількісної характеристики клітинного складу центру вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р були нечисленні. Чисельність усіх клітин зростала значну частину періоду спостереження поступово і значимі стрибкоподібні зміни відносно попереднього терміну встановлено щодо лише деяких популяцій, переважно у вигляді зниження. Так, у центрі вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р кількість нейтрофілів на 21-шу добу порівняно з 14-ою добою зменшилася у 3 рази ($p < 0,05$); еозинофілів — зменшилася на 21-шу добу у 2 рази ($p < 0,05$); фібробластів — зросла на 10-ту добу відносно 7-ої у 2 рази ($p < 0,05$), на 14-добу відносно 10-ої — у 2 рази ($p < 0,05$), табл. 3.8.

На периферії вогнища запалення в умовах блокади субстанції Р порівняно з контролем статистично значимо ($p < 0,05$) уже з 6-ої години збільшувалося абсолютне число нейтрофілів, базофілів, еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів та плазмоцитів, з 1-ої доби — тканинних базофілів, з 2-ої доби — макрофагів, з 5-ої доби — фібробластів.

Пікових величин на 1-шу добу сягала кількість нейтрофілів, еозинофілів, на 2-гу добу — базофілів, на 5-ту добу — плазмоцитів, на 7-му добу — лімфоцитів,

на 10-ту добу — моноцитів, на 14-ту добу — тканинних базофілів, на 28-му добу — макрофагів та фібробластів.

Тривала збільшена чисельність окремих популяцій клітин відносно контролю протягом різних термінів: до 14-ої доби — нейтрофілів, базофілів, еозинофілів; до 28-ої доби — лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів, макрофагів, тканинних базофілів та фібробластів

Так, кількість нейтрофілів порівняно з контролем на тлі блокади субстанції Р на периферії вогнища значимо ($p < 0,05$) збільшилася: на 6-ту годину — у 17 разів, на 1-шу добу — у 21 раз, на 2-гу добу — у 16 разів, на 3-тю добу — у 15 разів, на 5-ту добу — у 11 разів, на 7-му добу — у 10 разів, на 10-ту добу — у 9 разів, на 14-ту добу — у 6 разів.

Чисельність базофілів відносно контролю в умовах блокади субстанції Р на периферії вогнища статистично значимо ($p < 0,05$) зросла: на 6-ту годину — у 22 рази, на 1-шу добу — у 27 разів, на 2-гу добу — у 31 раз, на 3-тю добу — у 30 разів, на 5-ту добу — у 18 разів, на 7-му добу — у 13 разів, на 10-ту добу — у 12 разів, на 14-ту добу — у 7 разів.

Кількість еозинофілів щодо контролю на тлі блокади субстанції Р на периферії вогнища підвищилася ($p < 0,05$): на 6-ту годину — у 9 разів, на 1-шу добу — у 15 разів, на 2-гу добу — у 13 разів, на 3-тю добу — у 12 разів, на 5-ту та 7-му доби — у 6 разів, на 10-ту добу — у 5 разів, на 14-ту добу — у 4 рази.

Абсолютне число лімфоцитів порівняно з контролем на тлі блокади субстанції Р на периферії вогнища зросло і статистично значимо ($p < 0,05$) було більшим протягом усіх термінів спостереження: на 6-ту годину — у 6 разів, на 1-шу добу — у 7 разів, на 2-гу добу — у 11 разів, на 3-тю добу — у 14 разів, на 5-ту добу — у 18 разів, на 7-му добу — у 20 разів, на 10-ту та 14-ту доби — у 18 разів, на 21-шу та 28-му доби — у 17 разів.

Таблиця 3.8

Динаміка змін клітинного складу периферії вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р
(абсолютне число клітин на $1,6 \times 10^{-9} \text{ м}^2$), $M \pm m$, (n=6)

Серії тварин	Нейтрофіли	Базофіли	Еозинофіли	Лімфоцити	Моноцити	Плазмоцити	Макрофаги	Тканинні базофіли	Фібробласти
Контроль	0,44±0,49	0,28±0,40	0,69±0,50	0,89±0,54	0,83±0,56	0,47±0,50	0,44±0,49	0,42±0,49	0,44±0,49
6 годин	7,53±1,69*	6,11±1,62*	6,42±1,65*	5,69±1,21*	4,81±1,44*	5,08±1,22*	1,39±0,50	1,78±0,65	—
1 доба	9,39±1,71*	7,56±1,39*	10,03±1,92*#	6,56±1,39*	6,36±1,58*	7,92±1,26*	1,81±0,58	2,22±0,83*	—
2 доба	7,25±1,31*	8,67±1,63*	8,86±1,46*	9,47±1,44*	7,94±1,13*	8,06±1,23*	2,64±0,71*	2,39±0,71*	0,31±0,42
3 доба	6,67±1,19*	8,28±1,39*	8,22±1,14*	12,06±1,85*	11,06±2,12*#	9,31±1,76*	6,22±1,10*#	4,11±1,14*#	0,5±0,5
5 доба	4,94±1,29*	5,03±1,31*	4,22±1,31*	16,19±2,69*	12,03±1,81*	10,14±1,53*	9,39±2,22*	6,11±1,13*	2,94±0,90*#
7 доба	4,39±1,09*	3,53±0,94*	3,94±0,85*	17,39±2,79*	12,53±2,00*	9,03±1,26*	11,56±1,91*	6,56±1,69*	3,31±0,73*
10 доба	3,94±1,06*	3,31±0,73*	3,33±0,83*	16,47±2,75*	13,03±2,47*	9,94±1,56*	12,08±2,04*	7,03±1,31*	9,14±1,55*#
14 доба	2,53±0,94*	2,06±0,58*	2,47±0,74*	15,78±3,02*	12,08±1,76*	9,08±1,72*	14,53±2,11*	6,92±1,44*	12,14±1,17*
21 доба	1,03±0,32	1,22±0,56	1,06±0,37	15,28±2,48*	10,03±1,25*	10,06±1,40*	15,06±1,51*	6,53±1,14*	13,22±1,69*
28 доба	0,39±0,48#	0,31±0,42#	0,44±0,49#	15,14±3,35*	9,03±1,04*	6,97±1,91*	15,69±2,38*	6,42±1,32*	14,17±1,44*

Примітка. * — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем; # — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з попереднім терміном.

Аналогічно, чисельність моноцитів на тлі блокади субстанції Р на периферії вогнища перевищувала контрольні значення ($p < 0,05$) за кожного з термінів спостереження: на 6-ту годину — у 6 разів, на 1-шу добу — у 8 разів, на 2-гу добу — у 10 разів, на 3-тю добу — у 13 разів, на 5-ту добу — у 14 разів, на 7-му добу — у 15 разів, на 10-ту добу — у 16 разів, на 14-ту добу — у 15 разів, на 21-шу добу — у 12 разів, на 28-му добу — у 11 разів.

Подібно до описаних вище, кількість плазмоцитів відносного контролю на тлі блокади субстанції Р на периферії вогнища встановлено підвищеною ($p < 0,05$) за усіх термінів експерименту: на 6-ту годину — у 11 разів, на 1-шу та 2-гу доби — у 17 разів, на 3-тю добу — у 20 разів, на 5-ту добу — у 22 рази, на 7-му добу — у 19 разів, на 10-ту добу — у 21 раз, на 14-ту добу — у 19 разів, на 21-шу добу — у 21 раз, на 28-му добу — у 15 разів.

На відміну від попередньо описаних популяцій клітин, абсолютна кількість макрофагів у порівнянні з контролем в умовах блокади субстанції Р на периферії вогнища запалення зросла і залишалася підвищеною ($p < 0,05$) тільки з 2-ої до 28-ої доби. Так, вона збільшилася: на 2-гу добу — у 6 разів, на 3-тю добу — у 14 разів, на 5-ту добу — у 21 раз, на 7-му добу — у 26 разів, на 10-ту добу — у 27 разів, на 14-ту добу — у 33 рази, на 21-шу добу — у 34 разів, на 28-му добу — у 36 раз.

Кількість тканинних базофілів на периферії вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р у порівнянні з контролем зросла і залишалася підвищеною ($p < 0,05$) тільки з 1-ої до 28-ої доби: на 1-шу добу — у 5 разів, на 2-гу добу — у 6 разів, на 3-тю добу — у 10 разів, на 5-ту добу — у 15 разів, на 7-му добу — у 16 разів, на 10-ту добу — у 17 разів, на 14-ту та 21-шу доби — у 16 разів, на 28-му добу — у 15 разів.

Чисельність фібробластів на периферії вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р у порівнянні з контролем зросла і залишалася підвищеною ($p < 0,05$) з 5-ої до 28-ої доби: на 5-ту добу — у 7 разів, на 7-му добу — у 8 разів, на 10-ту добу — у 21 раз, на 14-ту добу — у 28 разів, на 21-шу добу — у 30 разів, на 28-му добу — у 32 рази.

У порівнянні з попереднім терміном статистично значимі зміни кількісної характеристики клітинного складу периферії вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р були вкрай нечисленні.

Так, на периферії вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р на 28-му добу порівняно з 21-ою добою значимо зменшилася кількість: нейтрофілів — у 3 рази ($p < 0,05$); базофілів — у 4 рази ($p < 0,05$); еозинофілів — у 2 рази ($p < 0,05$). Стрімко зросли кількості моноцитів на 3-тю добу відносно 2-ої доби — у 2 рази ($p < 0,05$); макрофагів та тканинних базофілів на 3-тю добу порівняно з 2-ою добою — у 2 рази ($p < 0,05$); фібробластів спочатку на 5-ту добу порівняно з 3-ою добою збільшилася у 6 разів ($p < 0,05$), потім іще збільшилася на 10-ту добу порівняно з 7-ою добою у 3 рази ($p < 0,05$). Чисельність решти клітин змінювалася протягом періоду спостереження помірно.

Отже, узагальнюючи зміни клітинного складу вогнища запалення в умовах блокади субстанції Р, встановлено такі тенденції.

У запальному інфільтраті м'язової тканини стегна на тлі блокади субстанції Р кількість нейтрофільних лейкоцитів, у порівнянні з відповідними серіями контролю вже на 6-ту годину різко збільшується, як в центрі, так і на периферії вогнища запалення, на 1 добу спостереження наростає і в групі блокади субстанції Р максимальне значення рівня нейтрофілів доводиться на 1-шу добу.

У наступні терміни спостережень відзначається поступове зниження вмісту нейтрофілів: з 2-ої доби — на тлі блокади субстанції Р (на відміну від природнього перебігу запалення, за якого зниження відбувається з 1-ої доби).

У терміни спостереження 6-та година – 5-та доба кількість нейтрофілів в центрі вогнища незначно перевищує їх кількість на периферії, а в наступні терміни — навпаки, менше, що пояснюється як зміною якісного клітинного складу, так і розрідженням запального інфільтрату в центральних відділах.

Динаміка змін вмісту базофільних лейкоцитів у вогнищах запалення досліджуваних груп також характеризується його наростанням з 6-ої години

спостереження, досягаючи максимуму на тлі блокади субстанції Р на 2-гу добу, і відповідним зниженням, починаючи з 3-ої доби.

На тлі блокади субстанції Р відмічається незначне переважання рівня базофілів на периферії запального інфільтрату в обох групах в терміни спостереження 6-та година – 5-та доба, і досить суттєве в терміни на 7-му – 14-ту доби, що також можна пояснити розрідженням клітинного складу в центральних відділах запального інфільтрату.

Піком підвищення кількості еозинофільних лейкоцитів є термін спостереження 1-ша доба. У наступні терміни кількість еозинофілів поступово знижується, в усі терміни (за винятком 3-ої доби спостереження за природнього перебігу запалення) еозинофіли переважно розташовуються на периферії вогнища запалення.

Динаміка змін вмісту лімфоцитів відрізняється від вище описаного: кількість лімфоцитів на тлі блокади субстанції Р до 3-ої доби і в центрі, і на периферії запальних інфільтратів поступово наростає, а з 5-ої доби в центрах вогнищ спостерігається поступове їх зниження, в периферичних же відділах кількість лімфоцитів наростає, досягаючи максимуму на 7-му добу з подальшим незначним поступовим зниженням, починаючи з 10-ої доби спостереження. Крім того, практично в усі терміни спостереження виявляється переважання вмісту лімфоцитів на тлі блокади субстанції Р.

Динаміка змін вмісту моноцитів дещо нагадує динаміку зміни вмісту лімфоцитів, однак, максимуму кількість підрахованих клітин у центрі вогнищ досягає на 5-ту добу спостереження з досить різким зниженням на 7-му добу і подальшим доволі однаковим вмістом у терміни 10-та – 14-та доби, з 21-ої доби спостерігається поступове зниження.

На периферії кількість моноцитів на 3-тю добу і в наступні терміни спостереження значно перевищує кількість їх у центрі, максимальний їх вміст доводиться на 10-ту добу і поступово знижується з 14-ої доби.

Динаміка змін рівня вмісту плазмоцитів подібна до динаміки зміни вмісту лімфоцитів і моноцитів, однак, на 3-тю добу на тлі блокади субстанції

Р кількість підрахованих клітин у центрі вогнищ незначно вище, ніж на периферії.

Максимуму кількість плазмоцитів у центрах запальних інфільтратів на тлі блокади субстанції Р досягає на 3-тю добу, з подальшим різким зниженням їх рівня з 7-ої доби (за рахунок розрідження клітинного інфільтрату). У периферичних ділянках максимум рівня плазмоцитів доводиться на 5-ту добу з поступовим нерівномірним їх зниженням. З 7-ої доби до останнього терміну спостереження 28-ма доба спостерігається значне переважання кількості плазмоцитів на периферії. І все так же, як лімфоцити і моноцити, плазмоцити в більшій кількості виявляються на тлі блокади субстанції Р.

У динаміці змін рівня вмісту макрофагів виявляється синхронне поступове наростання підрахованих клітин як в центрі, так і на периферії запальних інфільтратів до 2-ої доби.

На тлі блокади субстанції Р в усі терміни спостереження кількість макрофагів велика. На 3-гу добу, за триваючого поступового збільшення кількості макрофагів у центральних відділах (до 14-ої доби, з подальшим поступовим їх зниженням), у периферичних відділах спостерігається досить різке і прогресуюче наростання кількості підрахованих елементів з максимумом на 28-му добу.

Тканинні базофіли також виявляються в усі терміни спостереження в обох групах із переважним їх розташуванням по периферії запального вогнища, з поступовим їх наростанням здебільшого в периферичних відділах запальних інфільтратів, кількість тканинних базофілів у центральних відділах суттєвих перепадів не зазнає. Однак, їх вміст, як у центрі, так і на периферії запальних інфільтратів, на тлі блокади субстанції Р високий.

Клітини фібробластичного ряду починають з'являтися на тлі блокади субстанції Р з 2-ої доби спостереження, поступово наростаючи і в центральних, і в периферичних відділах запальних вогнищ до 7-ої доби, на 10-ту добу в периферичних зонах спостерігається різке збільшення кількості

підрахованих елементів із подальшим поступовим їх зростанням і максимумом на 28-му добу.

Клітини фібробластичного ряду, як і описані вище лімфоїдно-макрофагальні елементи, у великій кількості виявляються на тлі блокади субстанції Р.

3.2.3. Кістковомозкове кровотворення. На тлі блокади субстанції Р перебіг запалення характеризувався певними особливостями даних мієлограми, які переважно полягали у менш інтенсивній нейтрофільній реакції та розвитку лімфоцитарного компоненту на більш ранніх термінах запалення (табл. 3.8).

Порівняно з контролем ($50,0 [28,0; 72,0] \times 10^6$) на тлі блокади субстанції Р встановлено зростання ЗКМ, яке може бути пов'язане із активацією гемопоезу на тлі запалення [259, 260, 261].

Так, відносно контролю на 6-ту годину чисельність мієлокаріоцитів значимо збільшилася до $111,0 [90,0; 126,0] \times 10^6$, тобто у 2,2 разів ($p=0,01$); на 1-шу добу — до $98,0 [88,0; 142,0] \times 10^6$, тобто у 2 рази ($p=0,03$); на 2-гу добу — до $107,0 [98,0; 123,0] \times 10^6$, тобто у 2,1 разів ($p=0,01$); на 5-ту добу — до $106,5 [97,0; 117,0] \times 10^6$, тобто у 2,1 разів ($p=0,01$).

На 7-му добу відносно контролю чисельність мієлокаріоцитів значимо збільшилася до $175,5 [149,0; 200,0] \times 10^6$, тобто у 3,5 разів ($p<0,01$); на 14-ту добу — до $150,0 [96,0; 154,0] \times 10^6$, тобто у 3 рази ($p=0,01$); на 28-му добу — до $142,5 [128,0; 156,0] \times 10^6$, тобто у 2,9 разів ($p<0,01$).

Таблиця 3.8

**Загальна кількість каріоцитів та мієлограма щурів ($\times 10^6$ /стегно)
у динаміці вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р (Me [LQ; UQ], (n=6))**

Терміни досліджу	Мієлокаріоцити	Мегакаріоцити	Бластні клітини	Нейтрофіли		Еозинофіли	Лімфоцити	Моноцити	Еритроцитарний паросток
				зрілі	незрілі				
Контроль	50,0 [28,0; 72,0]	0,6 [0,2; 0,8]	3,0 [1,5; 3,8]	15,5 [8,3; 23,4]	5,6 [3,4; 6,5]	0,7 [0,3; 1,4]&	19,6 [11,2; 28,4]&	2,2 [1,3; 3,7]	5,7 [3,3; 8,6]
6 годин	111,0 [90,0; 126,0]*	1,2 [0,8; 1,8]	6,1 [5,7; 6,7]*	30,2 [23,8; 34,0]*	11,8 [10,6; 12,0]*&	3,0 [2,5; 3,7]*	43,5 [37,4; 52,3]*&	0,1 [0,1; 0,2]*	17,7 [11,0; 20,7]*
1 доба	98,0 [88,0; 142,0]*	1,6 [1,4; 1,8]*	5,1 [4,3; 6,6]*	25,3 [10,9; 32,3]	12,0 [10,6; 16,0]*	4,5 [3,1; 5,7]*#	36,7 [31,5; 46,2]*	0,1 [0,1; 0,8]*	16,5 [15,9; 22,7]*
2 доба	107,0 [98,0; 123,0]*	1,5 [1,4; 1,8]*	6,5 [5,0; 6,9]*	39,9 [29,9; 47,9]*&#	13,0 [10,6; 15,2]*	1,7 [1,0; 3,4]*#	32,2 [29,6; 36,3]&	0,1 [0,1; 0,2]*	16,1 [15,4; 22,4]*
3 доба	85,0 [68,0; 121,0]	1,3 [0,8; 1,5]*&	5,2 [2,4; 5,5]	24,0 [18,7; 35,1]	9,9 [7,5; 14,5]	2,7 [1,0; 3,7]*	33,9 [27,8; 51,4]*	0,1 [0,1; 0,2]*	10,1 [9,0; 11,1]*
5 доба	106,5 [97,0; 117,0]*	2,0 [1,3; 3,4]*	7,1 [6,8; 9,4]*#	33,8 [31,6; 36,5]*	13,3 [11,0; 15,8]*	2,4 [1,9; 2,8]*	28,4 [24,0; 34,5]*#	0,1 [0,1; 0,5]*	20,0 [15,8; 31,6]*
7 доба	175,5 [149,0; 200,0]*&	2,5 [1,8; 4,3]*	9,0 [7,6; 10,6]*&#	47,9 [42,5; 57,0]*	19,7 [17,8; 25,5]*	3,7 [2,5; 4,7]*	66,4 [59,2; 77,0]*#	0,1 [0,1; 0,2]*	22,1 [20,9; 23,6]*
10 доба	77,5 [57,0; 114,0]*#	0,5 [0,3; 1,2]	4,9 [2,9; 6,7]	26,0 [20,2; 33,9]*&#	7,6 [5,9; 12,0]	1,3 [0,9; 1,8]	27,3 [20,3; 39,3]	0,1 [0,1; 0,2]*	10,2 [6,2; 14,5]
14 доба	150,0 [96,0; 154,0]*	0,9 [0,8; 1,4]	9,8 [5,3; 11,8]*	42,7 [30,7; 48,5]*	17,0 [11,9; 18,2]*	2,5 [0,7; 2,9]	57,4 [33,0; 63,8]*	0,1 [0,1; 0,2]*	15,7 [13,4; 19,3]*
21 доба	82,0 [62,0; 97,0]	0,9 [0,5; 1,1]	5,1 [2,5; 6,3]	21,3 [16,7; 30,6]	8,7 [6,8; 10,7]	0,9 [0,5; 1,1]	33,0 [28,2; 36,4]	0,1 [0,1; 0,2]*	11,1 [7,8; 13,8]
28 доба	142,5 [128,0; 156,0]*	0,8 [0,8; 1,0]*#	10,5 [9,4; 11,3]*#	39,2 [38,9; 42,1]*	17,2 [14,2; 24,2]*	2,5 [2,3; 3,5]*	51,4 [44,2; 62,4]*	9,7 [9,1; 10,9]*	18,4 [18,1; 19,5]*

Примітка. * — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем; # — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з попереднім терміном; & — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з тим же терміном природнього запалення.

Тенденцію до збільшення мала кількість мієлокаріоцитів на 3-тю добу ($p=0,07$). У порівнянні з попереднім терміном на тлі блокади субстанції Р встановлено значиме зменшення кількості мієкаріоцитів на 10-ту добу ($77,5 [57,0; 114,0] \times 10^6$ проти $175,5 [149,0; 200,0] \times 10^6$, тобто у 1,6 разів ($p<0,01$). Відносно природнього перебігу запалення на тлі блокади субстанції Р виявлено значимо більшу чисельність мієлокаріоцитів на 7-му добу ($175,5 [149,0; 200,0] \times 10^6$ проти $130,5 [114,0; 145,0] \times 10^6$, тобто у 1,4 разів, $p<0,01$; тенденцію до зниження — на 5 добу ($p=0,11$).

Збільшення кількості мегакаріоцитів відносно контролю ($0,6 [0,2; 0,8] \times 10^6$) встановлено на 1-шу добу (до $1,6 [1,4; 1,8] \times 10^6$, тобто у 2,7 разів, $p<0,01$); на 2-гу добу (до $1,5 [1,4; 1,8] \times 10^6$, тобто у 2,5 разів, $p<0,01$); на 3 добу (до $1,3 [0,8; 1,5] \times 10^6$, тобто у 2,2 разів, $p=0,03$); на 5-ту добу (до $2,0 [1,3; 3,4] \times 10^6$, тобто у 3,3 разів, $p=0,03$); на 7-му добу (до $2,5 [1,8; 4,3] \times 10^6$, тобто у 4,2 разів, $p<0,01$). Відносно контролю виявлено тенденцію до збільшення кількості мегакаріоцитів на 6-ту годину ($p=0,07$), на 14-ту добу ($p=0,06$), на 21-шу добу ($p=0,15$), на 28-ту добу ($p=0,09$). Кількість мегакаріоцитів у червоному кістковому мозку на тлі блокади субстанції Р значимо знизилася між 21-ою і 28-ою добами ($p=0,04$).

Кількість бластів на тлі блокади субстанції Р значимо зросла між 3-ою і 5-ою добами ($p=0,03$), знизилася — між 5-ою і 7-ою добами ($p=0,03$), зросла — між 21-ою і 28-ою добами ($p<0,01$).

Чисельність зрілих нейтрофілів на тлі блокади субстанції Р значимо зросла між 1-ою і 2-об добами ($p=0,01$) та між 7-ою і 10-ою добами ($p<0,01$); знизилася між 10-ою та 14-ою добами ($p<0,01$).

Кількість еозинофілів на тлі блокади субстанції Р значимо зросла між 10-ою і 14-ою добами ($p=0,045$), 21-ою і 28-ою добами ($p=0,04$); значимо знизилася між 7-ою і 10-ою добами ($p=0,03$).

Кількість лімфоцитів на тлі блокади субстанції Р значимо зросла між 6-ою годиною і 1-ою добою ($p=0,045$), знизилася між 1-ою і 2-ою добами ($p=0,03$).

Кількість моноцитів на тлі блокади субстанції Р значимо зросла між 2-ою і 3-ою добами ($p=0,03$), знизилася між 3-ою і 5-ою добами ($p<0,01$), далі зросла між 5-ою і 7-ою добами ($p<0,01$).

Кількість клітин еритроїдного ростка на тлі блокади субстанції Р значимо збільшилася між 6-ою годиною і 1-ою добою ($p=0,049$), знизилася між 1-ою і 2-ою добами ($p=0,02$ та $p=0,045$), між 2-ою і 3-ою добами зменшилася ($p<0,01$) та збільшилася ($p=0,045$), між 3-ою і 5-ою добами зросла ($p<0,01$), збільшилася між 21-ою і 28-ою добами ($p<0,01$).

Порівняно із серією контролю — за введення препарату у червоному кістковому мозку в динаміці карагіненового вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р отримано порівняльні результати, основні з яких описано нижче.

Закономірну статистично значиму відмінність встановлено у таких популяціях клітин.

На 6-ту годину виявлено більшу чисельність мієлокаріоцитів ($p=0,01$), бластів ($p=0,02$), зрілих нейтрофілів ($p=0,03$), незрілих нейтрофілів ($p=0,03$), еозинофілів ($p=0,01$), лімфоцитів ($p=0,02$), еритроїдних клітин ($p<0,01$) та зменшення кількості моноцитів аж до їх повної відсутності ($p<0,01$).

На 1-шу добу визначено більшу кількість мієлокаріоцитів ($p=0,03$), мегакаріоцитів ($p<0,01$), бластів ($p=0,03$), незрілих нейтрофілів ($p=0,02$), еозинофілів ($p<0,01$), лімфоцитів ($p=0,03$), моноцитів ($p=0,01$), субпопуляцій еритроїдного ростку ($p<0,01$).

На 2-гу добу встановлено більшу кількість мієлокаріоцитів ($p=0,01$), мегакаріоцитів ($p<0,01$), бластів ($p=0,01$), зрілих нейтрофілів ($p=0,01$), незрілих нейтрофілів ($p=0,02$), еозинофілів ($p=0,04$), клітин еритроїдного ряду ($p<0,01$); меншу моноцитів ($p<0,01$).

На 3-тю добу в результаті дослідження показано більшу кількість мегакаріоцитів ($p=0,03$), еозинофілів ($p=0,03$), лімфоцитів ($p=0,045$), клітин еритроїдного ростку ($p=0,03$); меншу чисельність моноцитів ($p<0,01$).

На 5-ту добу виявлено більшу кількість мієлокаріоцитів ($p=0,01$), мегакаріоцитів ($p=0,03$), бластів ($p<0,01$), зрілих нейтрофілів ($p<0,01$), незрілих нейтрофілів ($p=0,01$), еозинофілів ($p<0,01$), клітин еритроїдної субпопуляції ($p<0,01$); меншу чисельність моноцитів ($p<0,01$).

На 7-му добу визначено більшу кількість мієлокаріоцитів ($p<0,01$), мегакаріоцитів ($p<0,01$), бластів ($p<0,01$), зрілих нейтрофілів ($p<0,01$), незрілих нейтрофілів ($p<0,01$), еозинофілів ($p<0,01$), лімфоцитів ($p<0,01$), клітин еритроїдної субпопуляції ($p<0,01$); меншу чисельність моноцитів ($p<0,01$).

На 10-ту добу мала місце менша чисельність моноцитів ($p<0,01$).

На 14-ту добу виявлено більшу кількість мієлокаріоцитів ($p=0,01$), бластів ($p=0,01$), зрілих нейтрофілів ($p=0,01$), незрілих нейтрофілів ($p<0,01$), лімфоцитів ($p=0,01$), еритроїдних субпопуляцій ($p<0,01$), меншу чисельність моноцитів ($p<0,01$).

На 21-шу добу встановлено меншу кількість моноцитів ($p<0,01$).

На 28-му добу виявлено більшу кількість мієлокаріоцитів ($p<0,01$), бластів ($p<0,01$), зрілих нейтрофілів ($p<0,01$), незрілих нейтрофілів ($p<0,01$), еозинофілів ($p<0,01$), лімфоцитів ($p<0,01$), моноцитів ($p<0,01$), клітин еритроїдного ряду ($p<0,01$).

Тенденцію ($p\leq 0,10$) порівняно із серією контролю із введенням препарату, у червоному кістковому мозку у динаміці карагіненового вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р виявлено на 6-ту годину — до більшої кількості мегакаріоцитів ($p=0,07$); на 20-гу добу — до меншої кількості лімфоцитів ($p=0,07$); на 3-тю добу — до більшої кількості мієлокаріоцитів ($p=0,07$), зрілих нейтрофілів ($p=0,09$), незрілих нейтрофілів ($p=0,09$); на 5-ту добу — до більшої кількості лімфоцитів ($p=0,10$); на 10-ту добу — до більшої кількості сегментоядерних нейтрофілів ($p=0,20$); до меншої чисельності нейтрофільних промієлоцитів ($p=0,13$), еритробластних пронормоцитів ($p=0,15$); на 21-шу добу — до більшої кількості клітин

еритропоетичного ряду ($p=0,09$); на 28-му добу — до більшої кількості мегакаріоцитів ($p=0,09$).

Динаміка представленості окремих субпопуляцій клітин крові у червоному кістковому мозку в умовах блокади субстанції Р закономірно відрізняється від такої за природнього запалення [258].

На тлі блокади субстанції Р, у зіставленні із серіями природнього перебігу карагіненового вторинно хронічного запалення, звертають на себе увагу різні темпи виходу нейтрофілів у циркулюючу кров, активізації гемопоєзу та хронізації запалення. Отримано наступні порівняльні результати: у серіях контролю — більшу кількість лімфоцитів ($p=0,045$); меншу чисельність еозинофілів ($p=0,045$), клітин еритроїдного ростку ($p=0,03$); на 6-ту годину — більшу кількість лімфоцитів ($p<0,01$); меншу чисельність зрілих нейтрофілів ($p=0,03$); на 1-шу добу — статистично значимих відмінностей не встановлено; на 2-гу добу — більшу кількість зрілих нейтрофілів ($p=0,02$; $p=0,045$); меншу чисельність лімфоцитів ($p<0,01$); на 3-тю добу — більшу кількість еритроїдних клітин ($p=0,045$); меншу чисельність мегакаріоцитів ($p=0,045$), субпопуляцій еритроцитарного ряду ($p=0,02$); на 5-ту добу — меншу чисельність лімфоцитів ($p<0,01$); на 7-му добу — меншу чисельність бластних клітин ($p=0,04$); на 10-ту добу — більшу кількість зрілих нейтрофілів ($p=0,03$); меншу чисельність незрілих нейтрофілів ($p=0,02$); на 14-ту добу — статистично значимих відмінностей не встановлено; на 21-шу добу — більшу кількість мегакаріоцитів ($p=0,045$); на 28-му добу — більшу кількість клітин еритроцитарної ланки ($p=0,02$).

Таким чином, встановлено особливості кісткомозкового кровотворення за карагіненового вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р, які полягають у ознаках менш виразної запальної реакції. На ранніх етапах — 6-та година, 2-га доба — встановлено меншу ($p<0,05$) кількість нейтрофілів, мегакаріоцитів. Це цілком укладається в концепцію зв'язку блокади НК1 рецепторів субстанції Р та зниження її активуючого впливу на гемопоєз [173, 174].

Більший вміст клітинної популяції лімфоцитарного ростку кровотворення, який встановлено за різних термінів запалення тривалістю до 5-ої доби включно, можна трактувати як компенсаторну реакцію імунної системи із перерозподілом субпопуляцій клітин-ефекторів з неспецифічної ланки імунітету на користь специфічної.

Являло інтерес здійснити порівняльну характеристику особливостей динаміки окремих клітинних популяцій у червоному кістковому мозку по мірі зростання тривалості запалення за його природнього перебігу і на тлі блокади субстанції Р.

Відносна кількість бластів у червоному кістковому мозку щурів за природнього перебігу запалення значимо знизилася між 7-ою та 10-ою добами ($p=0,045$) і зросла — між 10-ою і 14-ою діб ($p=0,04$); на тлі блокади субстанції Р значимо зросла між 3-ою і 5-ою добами ($p=0,03$), знизилася — між 5-ою і 7-ою добами ($p=0,03$), зросла — між 21-ою і 28-ою добами ($p<0,01$).

Відносна кількість нейтрофільних промієлоцитів у червоному кістковому мозку щурів за природнього перебігу запалення значимо знизилася між 1-ою та 2-ою добами ($p=0,045$); на тлі блокади субстанції Р значимо зросла між серіями 21-ша і 28-ма доби ($p=0,04$).

Відносна кількість нейтрофільних мієлоцитів у червоному кістковому мозку щурів за природнього перебігу запалення статистично значимо між послідовними серіями не відрізнялася на тлі блокади субстанції Р значимо зросла між серіями на 10-ту і 14-ту доби ($p=0,045$).

Відносна кількість нейтрофільних метамієлоцитів у червоному кістковому мозку щурів за природнього перебігу запалення статистично значимо між послідовними серіями не відрізнялася, а на тлі блокади субстанції Р значимо знизилася між серіями 7-ма і 10-та доби ($p=0,03$).

Відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів у червоному кістковому мозку щурів статистично значимо між послідовними серіями не відрізнялася.

Відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів у червоному кістковому мозку щурів за природнього перебігу статистично значимо між послідовними серіями не відрізнялася, а на тлі блокади субстанції Р значимо зросла між серіями 1-ша і 2-га доби ($p=0,01$) та між серіями 7-ма і 10-та доби ($p<0,01$); знизилася між серіями 10-та і 14-та доби ($p<0,01$).

Відносна кількість сегментоядерних еозинофілів у червоному кістковому мозку щурів за природнього перебігу значимо зросла між серіями 3-тя і 5-та доби ($p=0,03$), а на тлі блокади субстанції Р значимо зросла між серіями 6-та година і 1-ша доба ($p=0,045$), знизилася між серіями 1 –ша і 2-га доби ($p=0,03$).

Відносна кількість лімфоцитів у червоному кістковому мозку щурів за природнього перебігу значимо зросла між серіями 1-ша і 2-га доби ($p=0,03$), знизилася між серіями 2-га і 3-тя доби ($p=0,03$), а на тлі блокади субстанції Р значимо зросла між серіями 2-га і 3-тя доби ($p=0,03$), знизилася між серіями 3-тя і 5-та доби ($p<0,01$), далі зросла між серіями 5-та і 7-ма доби ($p<0,01$).

Відносна кількість мегакаріоцитів у червоному кістковому мозку щурів за природнього перебігу значимо зросла між серіями 6-та година і 1-ша доба ($p<0,01$), між серіями 2-га і 3-тя доби ($p<0,01$), а на тлі блокади субстанції Р значимо знизилася між серіями 21-ша і 28-ма доби ($p=0,04$).

3.2.4. Лейкоцитарна реакція периферичної крові.

За запалення на тлі блокади субстанції Р на 6-ту годину в щурів відбувалося значиме зменшення ЗКЛ у 1,65 разів ($p<0,05$) порівняно з контролем.

Подальші зміни клітинного складу периферичної крові при блокаді рецепторів субстанції Р мали подібну динаміку до таких при природньому перебігу запалення. На 1-шу добу спостерігалось значиме збільшення ЗКЛ у 1,85 разів ($p<0,05$) порівняно до попереднього терміну (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Лейкоцитарна реакція периферичної крові щурів ($\times 10^9/\text{л}$)
у динаміці вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р (Me [LQ; UQ], (n=6))**

Терміни дослідження	Загальна кількість лейкоцитів	Паличкоядерні нейтрофіли	Сегментоядерні нейтрофіли	Еозинофіли	Лімфоцити	Моноцити
Контроль	7,9 [6,4; 9,3]	0,2 [0,1; 0,2]	2,2 [1,2; 3,4]	0,1 [0,1; 0,2]	5,3 [4,6; 5,7]	0,4 [0,3; 0,4]
6 годин	4,8 [4,6; 6,2]	0,1 [0,1; 0,1]	2,9 [2,6; 3,4]	0,2 [0,1; 0,2]	2,1 [1,8; 2,3]	0,1 [0,1; 0,2]
1 доба	8,8 [5,0; 12,3]	0,1 [0,1; 0,3]	3,9 [2,1; 5,0]	0,3 [0,2; 0,3] [*]	4,5 [2,9; 6,6]	0,2 [0,2; 0,4]
2 доба	10,8 [9,8; 13,0]	0,3 [0,2; 0,3]	3,4 [3,2; 4,5]	0,4 [0,3; 0,5] [*]	6,6 [6,1; 7,6]	0,5 [0,3; 0,7]
3 доба	10,3 [7,3; 12,8]	0,1 [0,1; 0,2]	3,6 [2,0; 4,3]	0,2 [0,1; 0,2] ^{*#}	6,2 [4,8; 7,8]	0,5 [0,2; 0,6]
5 доба	11,7 [7,8; 14,0]	0,1 [0,1; 0,2]	2,5 [1,7; 3,1]	0,2 [0,1; 0,3] [*]	7,5 [5,9; 9,5]	0,4 [0,2; 0,6]
7 доба	8,6 [6,3; 10,4]	0,1 [0,1; 0,2]	2,1 [1,8; 3,2]	0,2 [0,2; 0,4] [*]	6,2 [4,1; 6,6]	0,4 [0,2; 0,5]
10 доба	11,1 [9,8; 16,0]	0,2 [0,1; 0,2]	4,2 [3,7; 4,6]	0,6 [0,5; 0,7] [*]	6,6 [5,8; 10,7]	0,3 [0,3; 0,5]
14 доба	9,6 [6,9; 11,3]	0,1 [0,1; 0,1]	2,9 [1,9; 3,7]	0,3 [0,2; 0,3] [*]	5,0 [4,8; 7,2]	0,2 [0,2; 0,3]
21 доба	7,9 [7,2; 11,0]	0,1 [0,1; 0,2]	2,5 [2,1; 3,0]	0,2 [0,2; 0,3] [*]	5,9 [4,3; 7,3]	0,2 [0,2; 0,5]
28 доба	10,8 [8,9; 12,6]	0,3 [0,2; 0,4]	4,4 [2,9; 5,1]	0,3 [0,2; 0,4] [*]	5,8 [4,7; 6,9]	0,5 [0,5; 0,6]

Примітка. ^{*} — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем; [#] — відмінність значима ($p < 0,05$) у порівнянні з у порівнянні з тим же терміном природнього запалення.

На 2-гу добу кількість ЗКЛ значимо збільшилася у 1,37 разів ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем. На 3-тю та 5-ту добу спостерігалася тенденція до збільшення ЗКЛ у 1,29 рази та 1,32 рази відповідно порівняно з контролем.

На 7-му добу відмічаємо тенденцію до зменшення ЗКЛ у 1,04 рази у порівнянні з контролем. З 10-ої до 21-ої доби спостерігається тенденція до збільшення ЗКЛ порівняно з контролем відповідно у 1,38 рази, 1,13 рази та 1,04 рази відповідно.

Також відмічаємо значиме збільшення ЗКЛ на 10-ту добу у 1,29 рази ($p < 0,05$) в порівнянні з попереднім терміном. На 28-му добу залишається тенденція до збільшення ЗКЛ порівняно з контролем у 1,23 рази.

За запалення на тлі введення блокатору рецепторів субстанції Р на 6-у годину ЗКЛ значимо була меншою у 1,28 рази ($p < 0,05$) порівняно з природним перебігом запалення.

Подальші зміни клітинного складу периферичної крові при блокаді субстанції Р мали хвилеподібний характер і значимо не відрізнялися від природнього перебігу запалення.

На 6-ту годину порівняно до природнього перебігу запалення спостерігається тенденція до зменшення ЗКЛ у 1,38 рази, а на 5-ту добу — до збільшення ЗКЛ у 1,33 рази. З 7-ої до 21-ої доби відмічаємо повторну тенденцію до зменшення ЗКЛ порівняно з такими ж термінами природнього перебігу запалення відповідно у 1,1 рази, 1,32 рази, 1,1 рази та 1,37 рази.

На 28-му добу навпаки порівняно з природним перебігом запалення спостерігається тенденція до збільшення ЗКЛ у 1,13 рази.

На 1-шу добу на тлі блокади субстанції Р порівняно з контролем спостерігається тенденція до збільшення кількості СЯН у 1,77 рази. На 2-гу добу відбулося значиме збільшення кількості СЯН порівняно з контролем у 1,54 рази. На 3-тю добу експерименту спостерігається тенденція до збільшення кількості СЯН у 1,63 рази порівняно з контролем. На 5-ту добу відмічаємо повторне значиме збільшення кількості СЯН у порівнянні з контролем у 1,14 рази. На 7-му добу кількість нейтрофілів відповідає контрольному значенню, а

на 10-у добу відбувається пік кількості СЯН, що значимо перевищує значення контролю у 1,9 рази, а також значення попереднього терміну у 1,9 рази. На 14-ту та 28-му добу порівняно з контролем спостерігається тенденція до збільшення кількості СЯН відповідно у 1,32 рази та 2,0 рази.

На тлі блокади субстанції Р кількість СЯН значимо не відрізнялася від природнього перебігу запалення і спостерігалася хвилюподібна тенденція до зменшення кількості СЯН порівняно з природнім перебігом запалення на 6-ту годину, 1-шу, 2-гу, 3-тю добу відповідно у 1,15 рази, 1,19 рази, 1,11 рази та 1,07 рази, та тенденція до збільшення їх кількості на 5-ту добу у 1,17 рази.

На 7-му та 10-ту доби порівняно з природнім перебігом запалення знову спостерігається тенденція до зменшення кількості СЯН відповідно у 2,0 рази та 1,22 рази. На 21-шу та 28-му доби порівняно з природнім перебігом запалення відмічається тенденція до збільшення кількості СЯН відповідно 1,56 рази і 1,38 рази.

На тлі блокади субстанції Р на 1-шу добу порівняно з контролем спостерігається тенденція до збільшення кількості еозинофілів у 3 рази.

З 2-ої до 5-ої доби порівняно з контролем спостерігається значиме збільшення кількості еозинофілів у 4 рази ($p < 0,05$). На 10-ту добу спостерігається тенденція до збільшення кількості еозинофілів у 6 разів порівняно з контролем. На тлі введення блокатору рецепторів субстанції Р порівняно з природнім перебігом запалення кількість еозинофілів на 10-ту добу була значимо зменшена у 3 рази ($p < 0,05$). В інші терміни не спостерігалася достовірних відмінностей від природнього перебігу запалення. Проте тенденція до збільшення кількості еозинофілів була помічена тільки на 3-тю та 5-ту добу у 1,5 рази, а в інші терміни спостерігалася хвилюподібна тенденція до зменшення їх кількості порівняно з природнім перебігом запалення: на 3-тю добу — у 1,5 рази, на 7-му, 14-ту та 21-шу доби — у 2 рази, на 28-му добу — у 3 рази.

На тлі блокади субстанції Р на 6-ту годину порівняно з контролем спостерігається тенденція до зменшення кількості моноцитів у 4 рази. На 2-гу

та 3-тю добу порівняно з контролем спостерігається тенденція до збільшення кількості моноцитів у 1,25 рази. На 7-му добу показник значимо відповідав контролю ($p < 0,05$).

На 10-ту добу порівняно з контролем спостерігається тенденція до зменшення кількості моноцитів у 1,33 рази, а на 14-ту добу — значиме зменшення у 1,33 рази. На 21-шу добу кількість моноцитів зменшується, а на 28-му добу кількість моноцитів була збільшена у 1,25 рази порівняно з контролем.

На тлі блокади рецепторів субстанції Р на 6-ту годину порівняно з контролем спостерігається значиме зменшення кількості лімфоцитів у 2,52 рази. На 1-шу добу порівняно з контролем відмічаємо тенденцію до зменшення кількості лімфоцитів у 1,18 рази, а потім з 2-ої до 7-ої доби — тенденцію до збільшення їх кількості відповідно у 1,25 рази; 1,17 рази; 1,42 рази.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що в природних умовах запалення субстанція Р стимулює лейкоцити крові, а також пролонгує запальну реакцію.

3.2.5. Концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну-6 у сироватці крові.

Відносно контролю на тлі блокади субстанції Р статистично значимі відмінності встановлено щодо концентрації ІЛ-6 — на 10-ту добу ($p = 0,04$), табл. 3.11.

Тенденції відмінностей відносно контролю визначено щодо:

- концентрації ФНП- α — на 1-шу добу ($p = 0,08$), на 3-тю добу ($p = 0,08$), на 7-му добу ($p = 0,08$), на 10-ту добу ($p = 0,05$), на 14-ту добу ($p = 0,05$);
- концентрації ІЛ-6 — на 6-ту годину ($p = 0,08$), на 3-тю добу ($p = 0,08$), на 5-ту добу ($p = 0,08$), на 7-му добу ($p = 0,08$), на 14-ту добу ($p = 0,05$).

Відносно попередньої тривалості моделювання запалення за природнього перебігу запалення статистично значимі відмінності встановлено щодо

концентрації ФНП- α — між 7-ою та 10-ою добами ($p=0,04$), між 10-ою та 14-ою добами ($p=0,02$); концентрації ІЛ-6 — між 7-ою та 10-ою добами ($p=0,04$)

Таблиця 3.11

Динаміка концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 6 в сироватці крові на тлі блокади субстанції Р (n=6)

Термін дослідження	ФНП- α , мкг/мл	ІЛ-6, мкг/мл
Контроль	4,11 [4,00; 4,29]	8,05 [7,88; 8,12]
6 годин	3,88 [3,79; 4,90]	6,81 [6,75; 7,00]
1 доба	5,00 [4,97; 5,03]	8,00 [7,92; 8,07]
2 доба	4,16 [4,00; 4,33]	7,83 [7,72; 9,00]
3 доба	5,32 [5,29; 5,51]	7,05 [6,94; 7,12]
5 доба	4,07 [4,05; 4,11]	7,34 [7,29; 7,42]
7 доба	4,51 [4,49; 4,60]	5,59 [4,55; 5,65]
10 доба	3,44 [3,42; 3,49] [#]	6,45 [6,39; 6,51] ^{#&}
14 доба	3,01 [2,94; 3,07] [#]	6,98 [6,91; 7,01]
21 доба	3,69 [3,51; 4,00]	7,63 [7,44; 7,93]
28 доба	3,98 [3,95; 4,04]	7,96 [7,87; 8,04]

Примітка. [#] — відмінність значима ($p<0,05$) у порівнянні з попереднім терміном; [&] — відмінність значима ($p<0,05$) у порівнянні у порівнянні з тим же терміном природнього запалення

Тенденції відносно попередньої серії тривалості запалення визначено щодо:

- концентрації ФНП- α — між 6-ою годиною та 1-ою добою ($p=0,08$), між 1-ою та 2-ою добами ($p=0,08$), між 2-ою та 3-ою добами ($p=0,08$), між 3-ою та 5-ою добами ($p=0,08$), між 5-ою та 7-ою добами ($p=0,08$), між 14-ою та 21-ою добами ($p=0,05$),

- концентрації ІЛ-6 — між 6-ою годиною та 1-ою добою ($p=0,08$), між 2-ою та 3-ою добами ($p=0,08$), між 3-ою та 5-ою добами ($p=0,08$), між 5-ою та 7-ою добами ($p=0,08$), між 14-ою та 21-ою добами ($p=0,05$). Здійснено зіставлення досліджуваних показників (ФНП- α , ІЛ-6) за блокування субстанції Р порівняно із природним перебігом запалення.

Тенденцію до меншого вмісту ФНП- α на тлі блокади субстанції Р встановлено на 6-ій годині ($p=0,08$), 1-ій добі ($p=0,08$), 2-ій добі ($p=0,08$), 3-ій добі ($p=0,08$), 5-ій добі ($p=0,05$), 7-ій добі ($p=0,08$), 10-ій добі ($p=0,07$), 14-ій добі ($p=0,05$).

Аналогічно, тенденцію до меншої концентрації ІЛ-6 на тлі блокади субстанції Р встановлено на 6-ій годині ($p=0,08$), 1-ій добі ($p=0,08$), 3-ій добі ($p=0,08$), 5-ій добі ($p=0,05$), 7-ій добі ($p=0,08$), 10-ій добі ($p=0,04$), 14-ій добі ($p=0,05$).

3.2.6. Концентрація С-реактивного білка у сироватці крові

Тенденції відмінностей відносно контролю визначено щодо концентрації С-реактивного протеїну — на 6-ту годину ($p=0,08$), на 1-шу добу ($p=0,08$), на 2-гу добу ($p=0,08$), на 5-ту добу ($p=0,08$), на 7-му добу ($p=0,08$), на 14-ту добу ($p=0,05$).

Тенденції відносно попередньої серії тривалості запалення визначено щодо концентрації С-реактивного протеїну — між 6-ою годиною та 1-ою добою ($p=0,08$), між 1-ою та 2-ою добами ($p=0,08$), між 2-ою та 3-ою добами ($p=0,08$), між 3-ою та 5-ою добами ($p=0,08$), між 5-ою та 7-ою добами ($p=0,08$), між 14-ою та 21-ою добами ($p=0,08$).

Встановлено тенденцію до нижчих величин СРБ на 6-ій годині ($p=0,08$), 1-ій добі ($p=0,08$), 2-ій добі ($p=0,08$), 3-ій добі ($p=0,08$), 5-ій добі ($p=0,05$), 7-ій добі ($p=0,08$), 14-ій добі ($p=0,05$) (табл. 3.12).

Здійснено зіставлення СРБ за блокування субстанції Р порівняно із природним перебігом запалення.

Таблиця 3.12

**Динаміка концентрації С-реактивного білка в сироватці крові
у динаміці вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р
(n=6)**

Термін дослідження	СРБ, МЕ/л
Контроль	1,93 [1,85; 2,05]
6 годин	1,69 [1,62; 1,77]
1 доба	1,17 [1,11; 1,25]
2 доба	1,79 [1,68; 1,84]
3 доба	1,97 [1,88; 2,00]
5 доба	1,82 [1,79; 1,82]
7 доба	1,55 [1,49; 1,60]
10 доба	1,62 [1,35; 1,97]
14 доба	1,69 [1,65; 1,75]
21 доба	1,83 [1,77; 1,92]
28 доба	1,77 [1,72; 1,85]

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Shevchenko O. M. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation // Journal of Education, Health and Sport. — 2019. — Vol. 9, No. 11. — P. 419–432. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2019.09.11.039>

2. Shevchenko O. M. Dynamics of inflammatory mediators in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Norwegian Journal of development of the International Science. — 2020. — No. 52. — P. 35–39. — DOI: 10.24412/3453-9875-2020-52-1-35-39.

3. Shevchenko O. M. Tissue reactions of the inflammatory focus in carrageenan secondary-chronic inflammation on the background of the substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Scientific Discussion. — 2020. — Vol. 1, No. 52. — P. 5–13.

4. Shevchenko O. M. Dynamics of C-reactive protein in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):245-251. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.023>

5. Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on bone marrow hematopoiesis in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. — 2020. — Vol. 10, No. 2. — P. 353–367. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.040>

6. Шевченко О. М. Кістковомозкове кровотворення за вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р / О. М. Шевченко, В. О. Сич // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е. Н. і 90-річчю проф. Маркової О. О. (Галицькі читання II), 29-30 жовтня 2020 року, м. Тернопіль. — Тернопіль : ТНМУ імені І. Я. Горбачевського, 2020. — С. 112–113.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На моделі вторинно хронічного запалення досліджували реакції системи крові: клітинно-тканинну динаміку та клітинний склад центру і периферії вогнища запалення, кістковомозкове кровотворення, лейкоцитарну реакцію периферичної крові, концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 6, С-реактивного білка у сироватці крові за природнього перебігу карагієнового вторинно хронічного запалення та на тлі блокади субстанції Р.

Встановлено, що в результаті морфологічного дослідження зразків м'язової тканини за природнього перебігу запалення, так і запалення на тлі блокади субстанції Р, розвиваються спочатку альтеративні і ексудативні реакції, а потім настає зміна фаз запалення з ексудації на проліферацію — мультиплікацію клітинних і тканинних елементів. Запалення набуває характеру проліферативного з формуванням гранульом.

Процес організації починається з периферійних ділянок, поступово заміщуючи усе вогнище запалення, так як відновлення місця пошкодження відбувається з периферії в напрямку до центру.

Морфологічні зміни як за природнього перебігу запалення, так і на тлі блокади субстанції Р ідентичні, розвиваються приблизно в одні і ті ж терміни з невеликою різницею в інтенсивності процесу.

Але запалення на тлі блокади субстанції Р прискорює процеси проліферації і організації. Так, нейтрофільні лейкоцити за запальної клітинної інфільтрації на тлі блокади субстанції Р візуально вже зменшуються у кількості на 2-гу добу, тоді як за природнього перебігу запальна клітинна інфільтрація містить ще достатньо значну кількість нейтрофільних лейкоцитів до 7-ої доби, разом з цим відповідно у вогнищах запалення починає збільшуватися кількість клітин фібробластичного ряду та лімфомакрофагальних елементів. Процес колагеноутворення на тлі блокади субстанції Р відмічається на 5-ту добу, тоді як за природнього перебігу запалення — на 7-му добу спостереження. Поява

гранульом на тлі блокади субстанції Р відмічається вже на 10-ту добу спостереження, а за природнього перебігу запалення — лише на 21-шу добу.

Під час вивчення динаміки змін клітинного складу запального вогнища спостерігаємо, що накопичення нейтрофільних, базофільних і еозинофільних лейкоцитів на 6-ту годину — 3-тю добу з піками їх вмісту: нейтрофілів і базофілів — на 2-гу добу. Пік нейтрофілів спостерігається у центральних відділах вогнищу запалення, базофілів — в обох зонах (у центрі й на периферії) з невеликим переважанням кількості клітин у периферичних відділах; еозинофілів — на 1-шу добу і з незначним зниженням на 2-гу добу, і так само з переважним їх розташуванням у периферичних зонах. Дана картина клітинного складу з переважанням названих клітинних елементів свідчить про фазу ексудації запального процесу.

З 3-ої до 5-ої доби клітинний склад інфільтрату характеризується переважанням лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазмоцитів, тканинних базофілів, клітин фібробластичного ряду (які на тлі субстанції Р в одиничній кількості з'являються вже на 2-гу добу), що вказує на розвиток фази проліферації. Найбільша концентрація цих елементів у цілому спостерігається в периферичних зонах і переважає на тлі блокади субстанції Р, що, в свою чергу, свідчить про превалювання процесів проліферації та організації в периферичних ділянках [265, 266, 267].

У запальному інфільтраті м'язової тканини стегна за природнього перебігу запалення і на тлі блокади субстанції Р кількість нейтрофільних лейкоцитів, відповідно до контролю, вже на 6-ту годину різко збільшується, як в центрі, так і на периферії вогнища запалення. На 1-шу добу спостереження наростає і за природнього перебігу запалення досягає свого піку на 2-гу добу, на тлі блокади субстанції Р максимальне значення рівня нейтрофілів постерігається на 1-шу добу (рис. 4.1).

У наступні терміни спостережень відзначається поступове зниження вмісту нейтрофілів: відповідно з 3-ої доби за природнього перебігу запалення і з 2-ої доби — на тлі блокади субстанції Р.

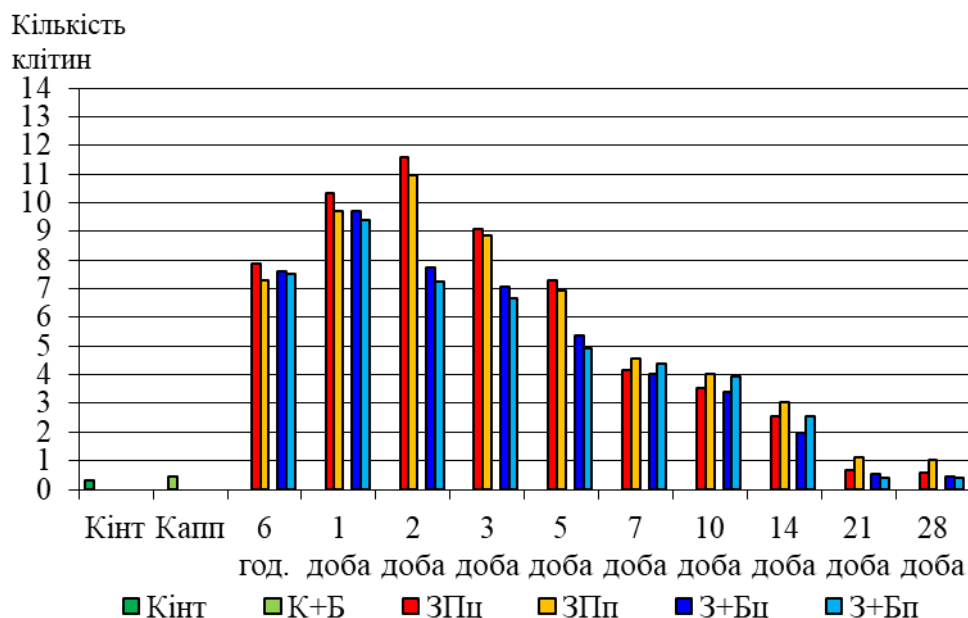


Рис. 4.1. Динаміка змін кількості нейтрофільних лейкоцитів у центрі і на периферії вогнища запалення в залежності від терміну спостереження

Примітка. Кілт — контроль інтактний; К+Б — контроль на тлі блокади субстанції Р без моделювання запалення; ЗПц — центр вогнища запалення за його природнього перебігу; ЗПп — периферія вогнища запалення за його природнього перебігу; З+Бц — центр вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р; З+Бп — периферія вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р.

При цьому, в обох групах у терміни спостереження з 6-ої години до 5-ої доби кількість нейтрофілів у центрі вогнища незначно перевищує їх кількість на периферії, а в наступні терміни — навпаки, менше, що пояснюється і зміною якісного клітинного складу, і розрідженням запального інфільтрату в центральних відділах.

У центрі вогнища на тлі блокади субстанції Р порівняно з природнім перебігом запалення статистично значимо ($p < 0,05$) меншим було абсолютне число нейтрофілів: на 2-гу добу — у 1,5 разів, на 5-ту добу — у 1,4 разів.

Динаміка змін вмісту базофільних лейкоцитів у вогнищах запалення також характеризується наростанням їх рівня з 6-ої години спостереження, досягаючи максимуму в обох групах на 2-гу добу і відповідним зниженням,

починаючи з 3-ї доби. При цьому відмічається незначне переважання рівня базофілів на периферії запального інфільтрату як за природнього перебігу запалення, так і на тлі блокади субстанції Р, в терміни спостереження з 6-ої години до 5-ої доби, і досить суттєве в терміни 7-ма–14-та доби, що також можна пояснити розрідженням клітинного складу в центральних відділах запального інфільтрату. Чисельність базофілів на тлі блокади субстанції Р відносно природнього перебігу запалення у центрі вогнища була меншою: на 14-ту добу — у 1,5 разів ($p < 0,05$). На периферії вогнища чисельність базофілів на тлі блокади субстанції Р відносно природнього перебігу запалення була меншою на 14-ту добу — у 1,4 разів ($p < 0,05$) (рис. 4.2).

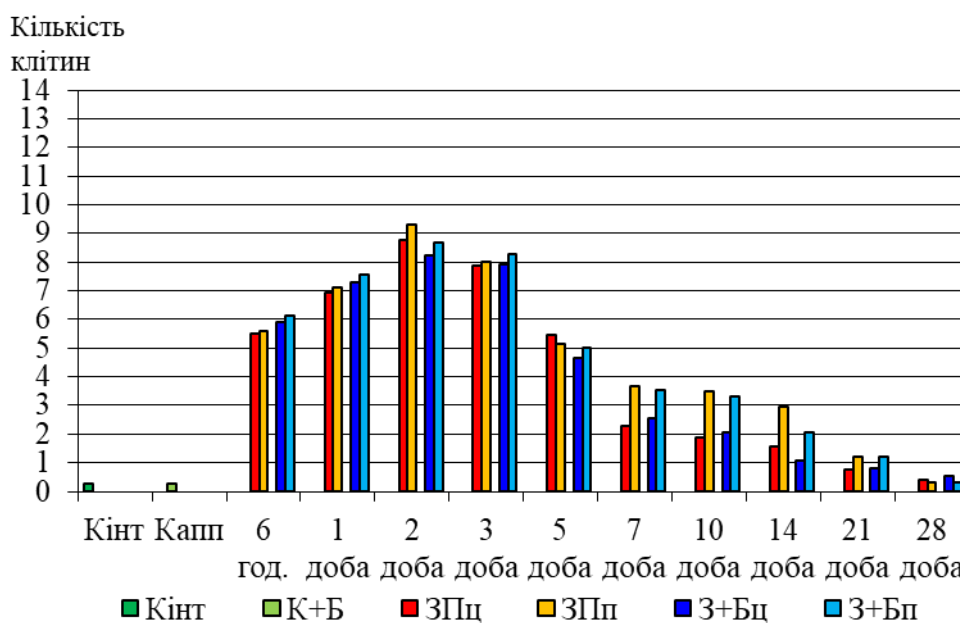


Рис. 4.2. Динаміка змін кількості базофільних лейкоцитів у центрі і на периферії вогнища запалення в залежності від терміну спостереження

Примітка. Кінт — контроль інтактний; К+Б — контроль на тлі блокади субстанції Р без моделювання запалення; ЗПц — центр вогнища запалення за його природнього перебігу; ЗПп — периферія вогнища запалення за його природнього перебігу; З+Бц — центр вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р; З+Бп — периферія вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р.

Пік підвищення кількості еозинофільних лейкоцитів за природнього перебігу запалення та на тлі блокади субстанції Р настає на 1-шу добу

спостереження. У наступні терміни кількість еозинофілів поступово знижується, при цьому в усі терміни (за винятком 3-ої доби спостереження за природнього перебігу запалення) еозинофіли переважно розташовуються на периферії вогнища запалення. Кількість еозинофілів на тлі блокади субстанції Р щодо природнього перебігу запалення у центрі вогнища менша на 14-ту добу — у 1,6 рази ($p < 0,05$). На периферії вогнища кількість еозинофілів на тлі блокади субстанції Р щодо природнього перебігу запалення була меншою на 14-ту добу — у 1,2 разів ($p < 0,05$) (рис. 4.3).

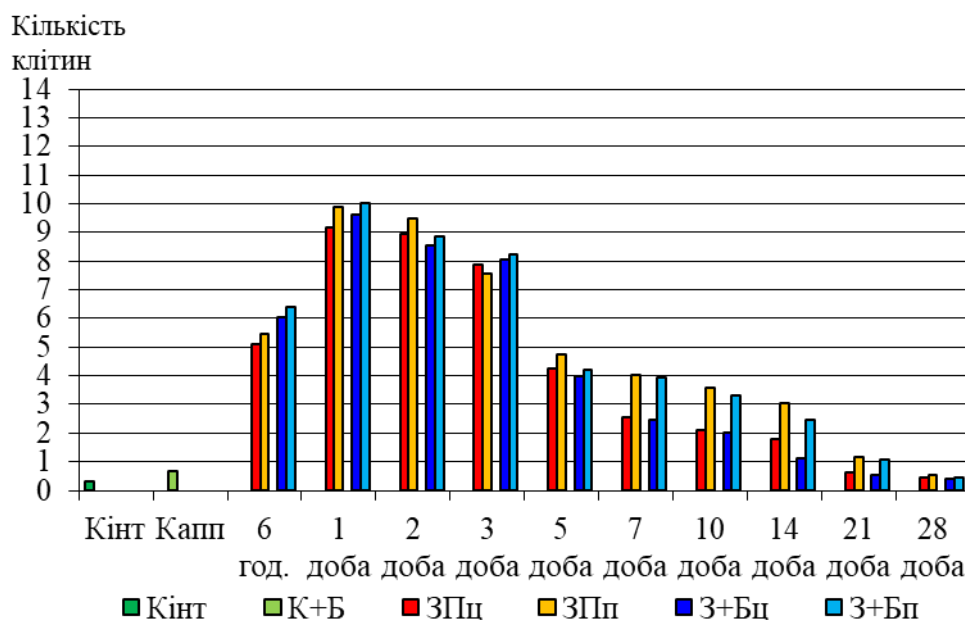


Рис. 4.3. Динаміка змін кількості еозинофільних лейкоцитів у центрі і на периферії вогнища запалення в залежності від терміну спостереження

Примітка. Кінт — контроль інтактний; К+Б — контроль на тлі блокади субстанції Р без моделювання запалення; ЗПц — центр вогнища запалення за його природнього перебігу; ЗПп — периферія вогнища запалення за його природнього перебігу; З+Бц — центр вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р; З+Бп — периферія вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р.

Кількість лімфоцитів за природнього перебігу та на тлі блокади субстанції Р до 3-ої доби як у центрі, так і на периферії запальних інфільтратів поступово наростає, а з 5-ої доби в центрах вогнищ спостерігається поступове її зниження. На периферії відділах кількість лімфоцитів наростає, досягаючи

максимуму на 7-му добу з подальшим незначним поступовим зниженням, починаючи з 10-ої доби спостереження (рис. 4.4).

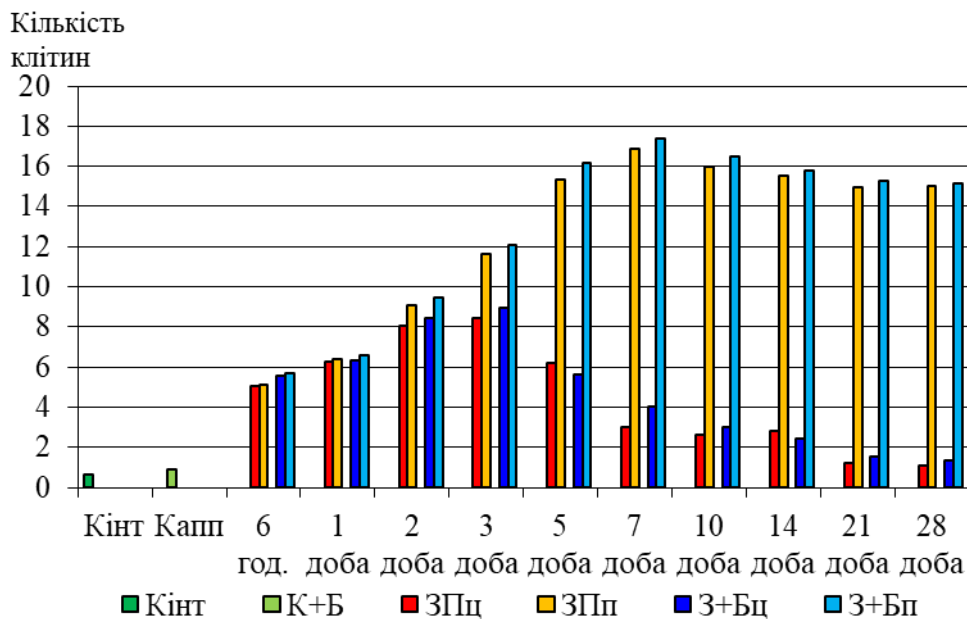


Рис. 4.4. Динаміка змін кількості лімфоцитів у центрі і на периферії вогнища запалення в залежності від терміну спостереження

Примітка. Кінт — контроль інтактний; К+Б — контроль на тлі блокади субстанції Р без моделювання запалення; ЗПц — центр вогнища запалення за його природнього перебігу; ЗПп — периферія вогнища запалення за його природнього перебігу; З+Бц — центр вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р; З+Бп — периферія вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р.

Практично в усі терміни спостереження виявляється переважання вмісту лімфоцитів на тлі блокади субстанції Р. Абсолютне число лімфоцитів на тлі блокади субстанції Р порівняно з природнім перебігом запалення як у центрі вогнища, так і на периферії мало тенденцію до більших значень протягом усіх термінів спостереження.

Динаміка змін рівня вмісту моноцитів дещо нагадує динаміку зміни вмісту лімфоцитів, однак, максимальну кількість підрахованих клітин у центрі вогнищ досягає на 5-ту добу спостереження з досить різким зниженням на 7-му добу і подальшим доволі рівнозначним вмістом у терміни з 10-ої до 14-ої доби, з 21-ої доби спостерігається поступове зниження вмісту моноцитів (рис. 4.5).

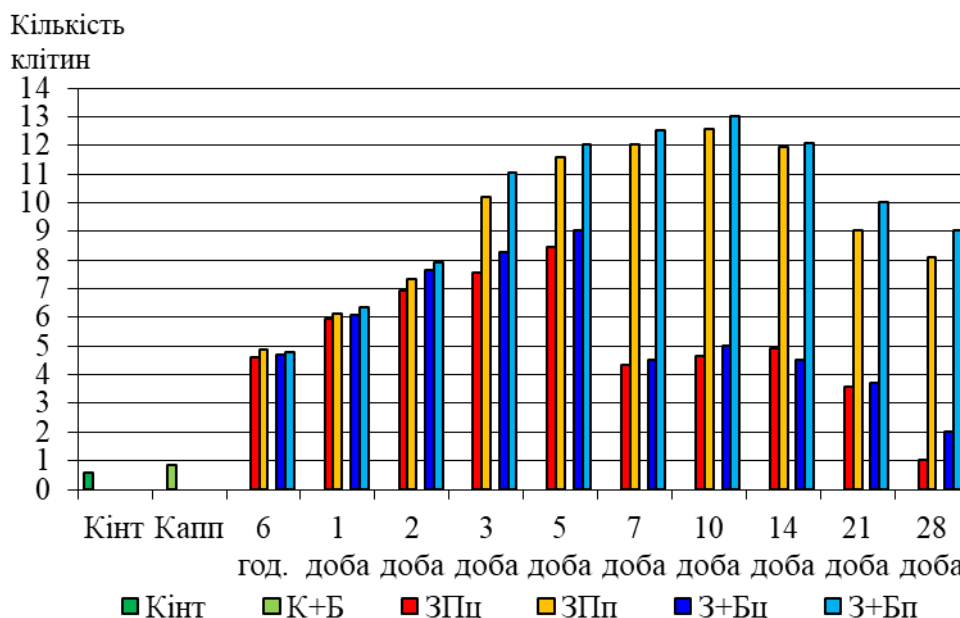


Рис. 4.5. Динаміка змін кількості моноцитів у центрі і на периферії вогнища запалення в залежності від терміну спостереження

Примітка. Кінт — контроль інтактний; К+Б — контроль на тлі блокади субстанції Р без моделювання запалення; ЗПц — центр вогнища запалення за його природнього перебігу; ЗПп — периферія вогнища запалення за його природнього перебігу; З+Бц — центр вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р; З+Бп — периферія вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р.

На периферії кількість моноцитів на 3-тю добу і в наступні терміни спостереження значно перевищує кількість їх у центрі. Максимальний їх вміст спостерігається на 10-ту добу і поступово знижується з 14-ої доби. І так само, як і лімфоцити, кількість моноцитів вища на тлі блокади субстанції Р.

Чисельність моноцитів на тлі блокади субстанції Р порівняно з природнім перебігом запалення у центрі вогнища мала тенденцію до більших значень за кожного з термінів спостереження.

На периферії вогнища запалення чисельність моноцитів на тлі блокади субстанції Р порівняно з природнім перебігом запалення статистично більша ($p < 0,50$) на 1-шу добу, у решті термінів мала тенденцію до більших значень.

Динаміка змін рівня вмісту плазмоцитів деякою мірою схожа з динамікою зміни вмісту лімфоцитів і моноцитів, однак, на 1-шу добу за природнього

запалення і на 3-тю добу на тлі блокади субстанції Р кількість підрахованих клітин у центрі вогнищ незначно більша, ніж на периферії (рис. 4.6).

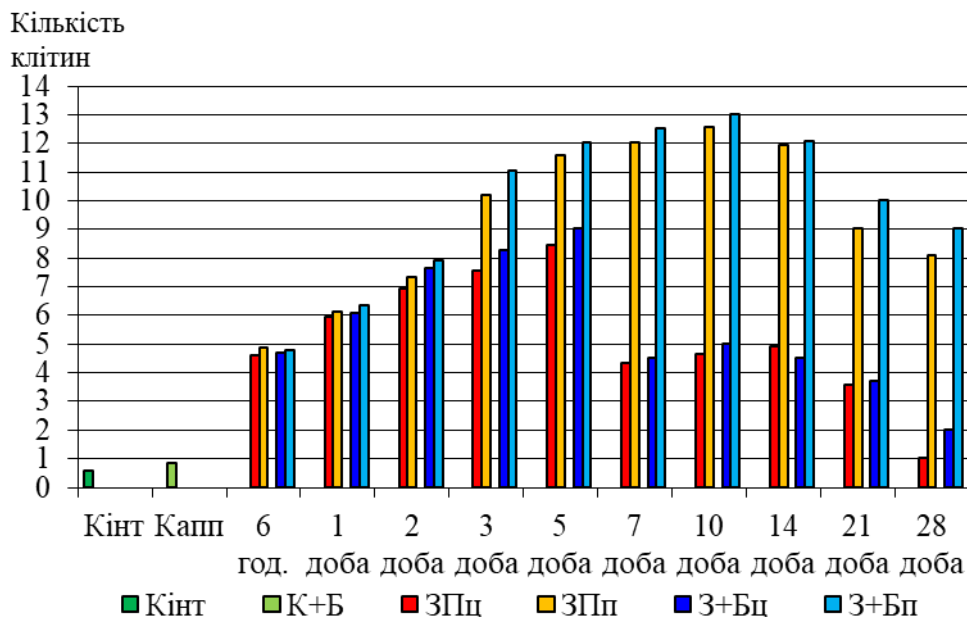


Рис. 4.6. Динаміка змін кількості плазмоцитів у центрі і на периферії вогнища запалення в залежності від терміну спостереження

Примітка. Кінт — контроль інтактний; К+Б — контроль на тлі блокади субстанції Р без моделювання запалення; ЗПц — центр вогнища запалення за його природнього перебігу; ЗПп — периферія вогнища запалення за його природнього перебігу; З+Бц — центр вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р; З+Бп — периферія вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р.

Максимальну кількість плазмоцитів у центрах запальних інфільтратів за природнього перебігу запалення досягає на 5-ту добу, а на тлі блокади субстанції Р — на 3-тю, з подальшим з 7-ої доби різким зниженням їх рівня (за рахунок розрідження клітинного інфільтрату).

У периферичних ділянках максимум рівня плазмоцитів доводиться на 5-ту добу з подальшим поступовим нерівномірним їх зниженням.

З 7-ої доби до завершення експерименту спостерігається значне переважання кількості плазмоцитів на периферії. Як лімфоцити і моноцити, плазмоцити в більшій кількості виявляються переважно на тлі блокади субстанції Р. Так, подібно до описаних вище, кількість плазмоцитів на тлі

блокади субстанції Р відносно природнього перебігу запалення у центрі вогнища мала тенденцію до більших значень за усіх термінів експерименту. На периферії вогнища запалення кількість плазмоцитів на тлі блокади субстанції Р відносно природнього перебігу запалення була значимо ($p < 0,05$) більшою на 21-шу добу у 1,3 разів.

У динаміці змін рівня вмісту макрофагів виявляється синхронне поступове наростання підрахованих клітин як в центрі, так і на периферії запальних інфільтратів до 2-ої доби (рис. 4.7).

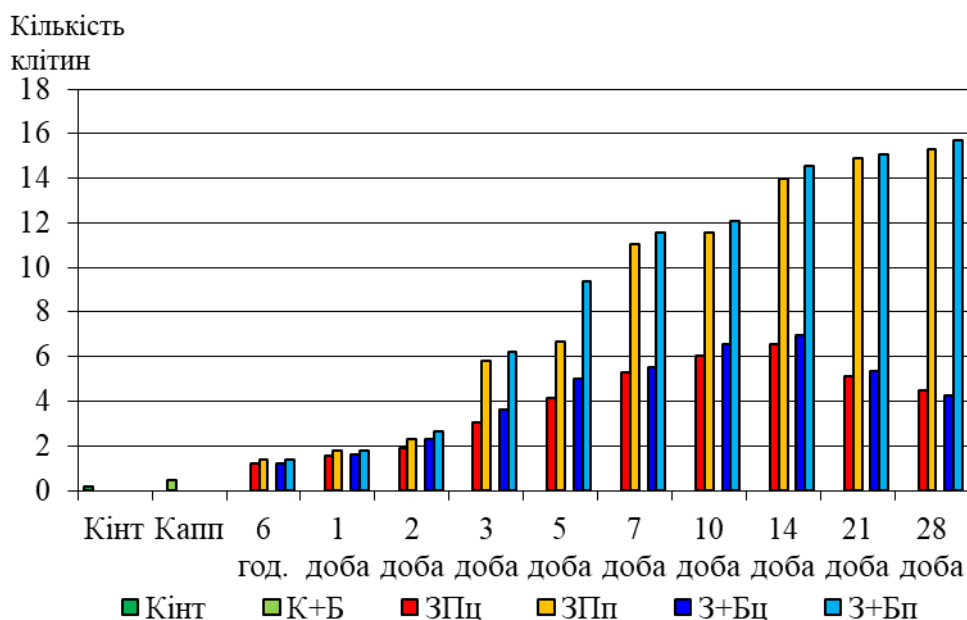


Рис. 4.7. Динаміка змін кількості макрофагів у центрі і на периферії вогнища запалення в залежності від терміну спостереження

Примітка. Кінт — контроль інтактний; К+Б — контроль на тлі блокади субстанції Р без моделювання запалення; ЗПц — центр вогнища запалення за його природнього перебігу; ЗПп — периферія вогнища запалення за його природнього перебігу; З+Бц — центр вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р; З+Бп — периферія вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р.

На 3-тю добу, за триваючого поступового збільшення кількості макрофагів у центральних відділах (до 14-ої доби, з подальшим поступовим їх зниженням), у периферичних відділах спостерігається досить різке і прогресуюче наростання кількості клітинних елементів з максимумом на 28-му

добу. При цьому, загалом на тлі блокади субстанції Р в усі терміни спостереження кількість макрофагів більша, ніж за природнього перебігу запалення. Так, абсолютна кількість макрофагів на тлі блокади субстанції Р у порівнянні з природнім перебігом запалення в центрі вогнища мала тенденцію до більших величин на 28-му добу. На периферії вогнища запалення абсолютна кількість макрофагів на тлі блокади субстанції Р у порівнянні з природнім перебігом запалення значимо більша ($p < 0,05$) на 5-ту добу.

Тканинні базофіли також виявляються в усі терміни спостереження із переважним їх розташуванням по периферії запального вогнища, з поступовим їх наростанням здебільшого в периферичних відділах запальних інфільтратів. Кількість тканинних базофілів у центральних відділах суттєво не відрізняється між термінами дослідження.

Однак, загалом вміст тканинних базофілів як у центрі, так і на периферії запальних інфільтратів на тлі блокади субстанції Р вищий, ніж за природнього перебігу запалення (рис. 4.8).

Клітини фібробластичного ряду починають з'являтися за природнього перебігу запалення з 3-ої, а на тлі блокади субстанції Р — з 2-ої доби спостереження, поступово наростаючи і в центральних, і в периферичних відділах запальних вогнищ до 7-ої доби, на 10-ту добу в периферичних зонах спостерігається різке збільшення кількості клітинних елементів із подальшим поступовим їх зростанням і максимумом на 28-му добу.

Клітини фібробластичного ряду, як і вище описані лімфоїдно-макрофагальні елементи, так само в більшій кількості виявляються на тлі блокади субстанції Р. Так, абсолютне число фібробластів у центрі вогнища на тлі блокади субстанції Р порівняно з природнім перебігом запалення мала тенденцію до більших значень. На периферії вогнища запалення абсолютне число фібробластів на тлі блокади субстанції Р порівняно з природнім перебігом запалення була більша з 3-ої до 14-ої доби у 1,2 рази, а на 21-шу і 28-му доби відповідно у 1,1 рази (рис. 4.9).

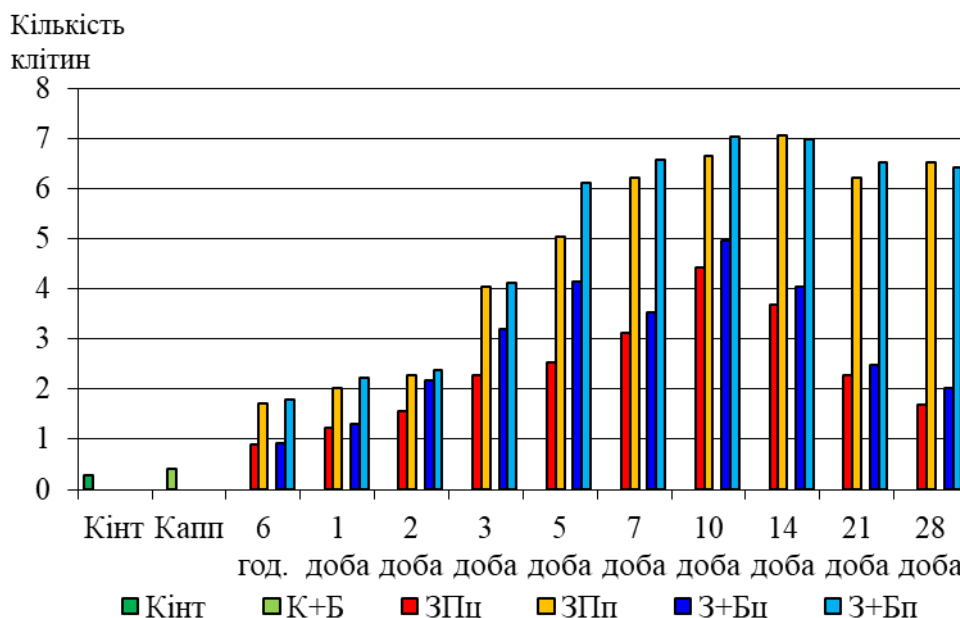


Рис. 4.8. Динаміка змін кількості тканинних базофілів у центрі і на периферії вогнища запалення в залежності від терміну спостереження

Примітка. Кінт — контроль інтактний; К+Б — контроль на тлі блокади субстанції Р без моделювання запалення; ЗПц — центр вогнища запалення за його природнього перебігу; ЗПп — периферія вогнища запалення за його природнього перебігу; З+Бц — центр вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р; З+Бп — периферія вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р.

Отже, вивчення динаміки змін клітинного складу запального вогнища виявило, що накопичення нейтрофільних, базофільних і еозинофільних лейкоцитів виявляється в терміни спостереження з 6-ої години до 3-ої доби з піками їх вмісту: нейтрофілів і базофілів — на 2-гу добу, при цьому нейтрофілів — у центральних відділах вогнища запалення, базофілів — у обох зонах (в центрі та на периферії) з невеликим переважанням кількості клітин у периферичних відділах, еозинофілів — на 1-шу добу із незначним зниженням на 2-гу, і так само з переважним їх розташуванням у периферичних зонах. Дана картина клітинного складу з переважанням названих клітинних елементів свідчить про фазу ексудації запального процесу.

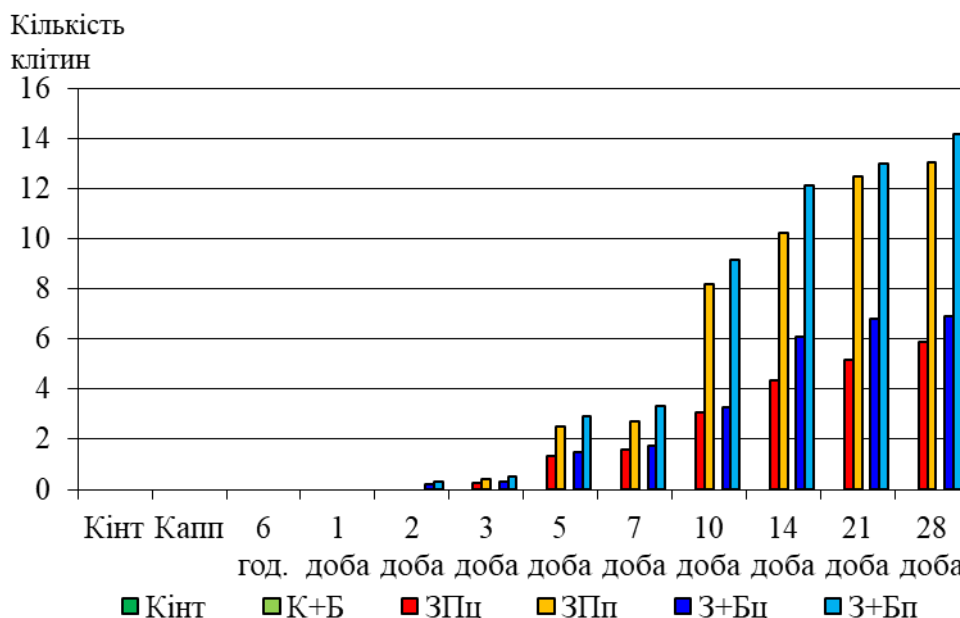


Рис. 4.9. Динаміка змін кількості фібробластів у центрі і на периферії вогнища запалення в залежності від терміну спостереження

Примітка. Кінт — контроль інтактний; К+Б — контроль на тлі блокади субстанції Р без моделювання запалення; ЗПц — центр вогнища запалення за його природнього перебігу; ЗПп — периферія вогнища запалення за його природнього перебігу; З+Бц — центр вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р; З+Бп — периферія вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р.

З 3-ої та 5-ої діб клітинний склад інфільтрату характеризується переважанням лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазмоцитів, тканинних базофілів, клітин фібробластичного ряду (які на тлі блокади субстанції Р в одиничній кількості з'являються вже на 2-гу добу), що вказує на перехід у розвиток фази проліферації. Найбільша концентрація цих елементів у цілому спостерігається в периферичних зонах і переважає на тлі блокади субстанції Р, що, в свою чергу, свідчить про превалювання процесів проліферації та організації в периферичних ділянках у більшій мірі саме в умовах застосування апрепітанту.

Зумовлена тахікінінами активація макрофагів може бути підсилена не тільки за умови збільшення концентрації самих тахікінінів, але й за умови

збільшення експресії НК1Р або безпосередньо, або внаслідок сенситизації TRP [128]. Експресія НК1Р макрофагами та концентрація вільної субстанції Р збільшуються у вогнищі запалення [52].

Фактор хемотаксису моноцитів 1 (ФХМ-1) є ключовим хемокіном, що секретується багатьма клітинами у відповідь на підвищення рівнів субстанції Р, сприяючи міграції у вогнище запалення таких імунних клітин, як моноцити, макрофаги та НК-клітини. Субстанція Р підвищує рівень ФХМ-1 через НФ-к β у дозозалежній асоціації [68, 140, 155, 156]. Інгібітор НФ-к β MG132 значимо зменшував транскрипцію ФХМ-1 шкірними фібробластами [68].

Загальна кількість мієлокаріоцитів за запалення на тлі блокади субстанції Р у порівнянні з природним перебігом запалення були достовірно вище на 7-му добу в 1,34 рази, що відповідає піку кількості мієлокаріоцитів (рис. 4.10).

Кількість зрілих нейтрофілів у кістковому мозку на тлі блокади субстанції Р достовірно було вищою на 2-гу добу у 1,39 рази, а також достовірно нижче в порівнянні з природним перебігом запалення на 10-ту добу в 1,18 рази (рис.4.11).

Кількість незрілих нейтрофілів на тлі блокади субстанції Р було менше на 6-ту годину в 1,16 рази в порівнянні з природним перебігом запалення, що свідчить про зменшення інтенсивності запалення (рис. 4.12).

Спостерігається тенденція збільшення кількості еозинофілів на тлі блокади субстанції Р на 1-шу добу в 1,29 рази, а також на 7-му добу в 1,60 рази і 14-ту добу 1,7 рази в порівнянні з природним перебігом запалення, що відповідає хвилеподібним змінам їх кількості (рис 4.13).

Спостерігається тенденція зниження кількості моноцитів у кістковому мозку на тлі блокади субстанції Р на 28-му добу в 1,13 рази в порівнянні з природним перебігом запалення (рис. 4.14).

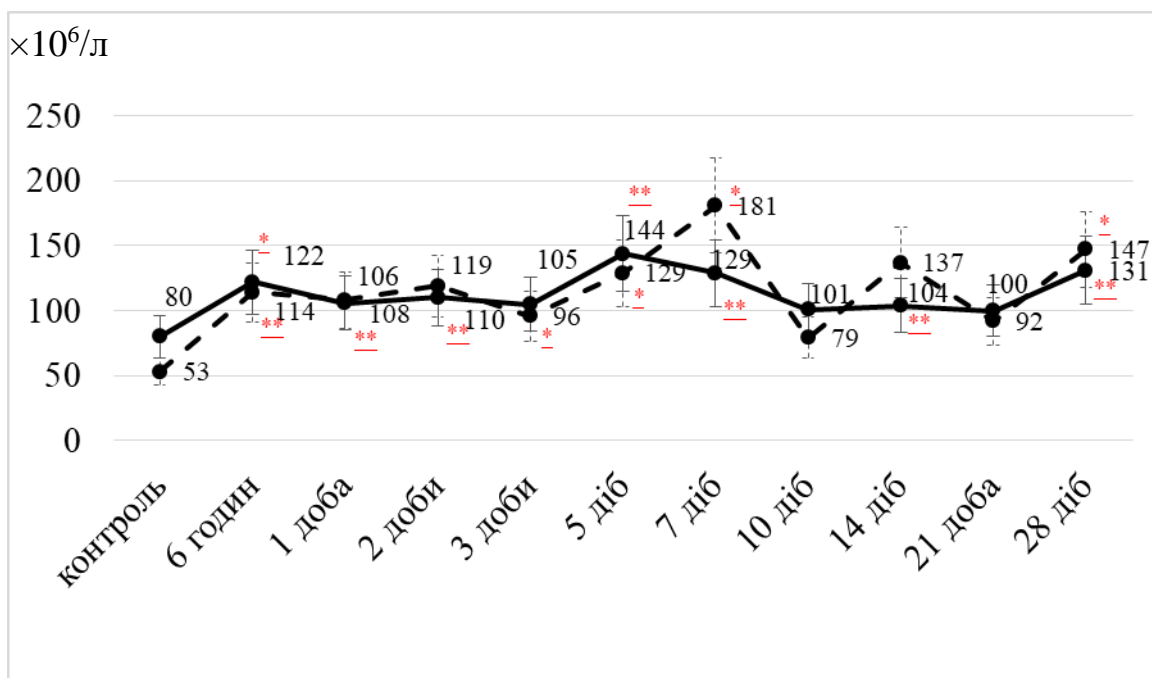


Рис. 4.10. Загальна кількість міелокаріоцитів у кістковому мозку в динаміці природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади рецепторів субстанції Р (пунктирна лінія)

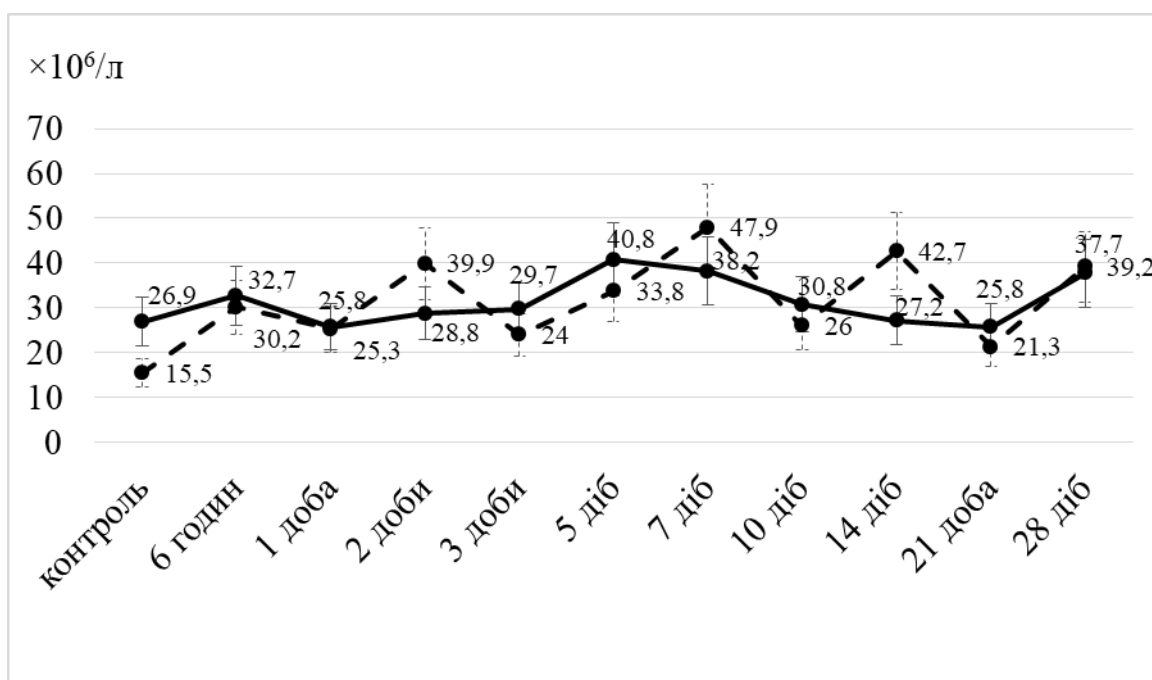


Рис. 4.11. Загальна кількість зрілих нейтрофілів у кістковому мозку в динаміці природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади рецепторів субстанції Р (пунктирна лінія).

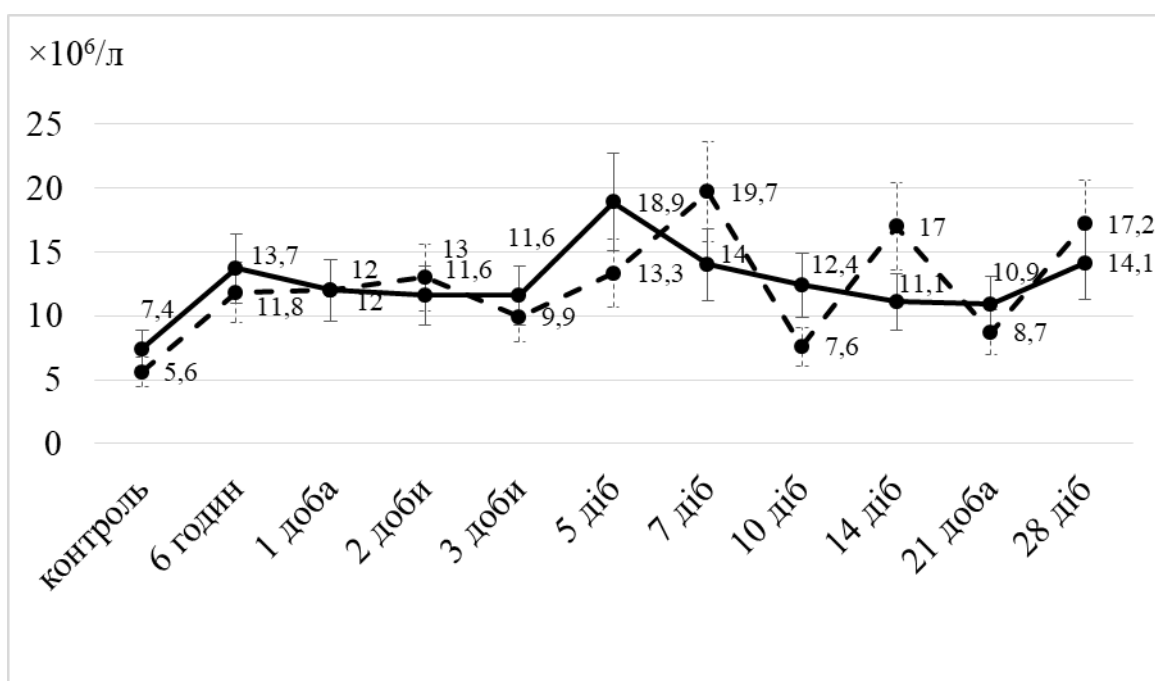


Рис. 4.12. Загальна кількість незрілих нейтрофілів у кістковому мозку в динаміці природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади рецепторів субстанції Р (пунктирна лінія)

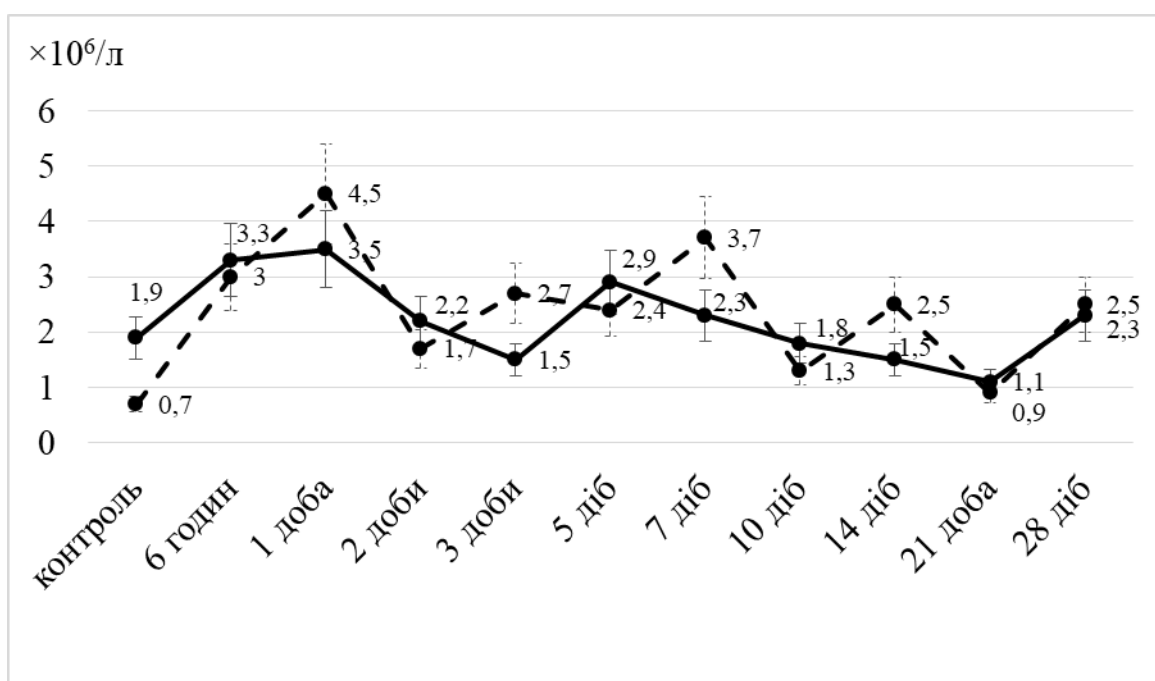


Рис. 4.13. Загальна кількість еозинофілів у кістковому мозку в динаміці природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади рецепторів субстанції Р (пунктирна лінія)

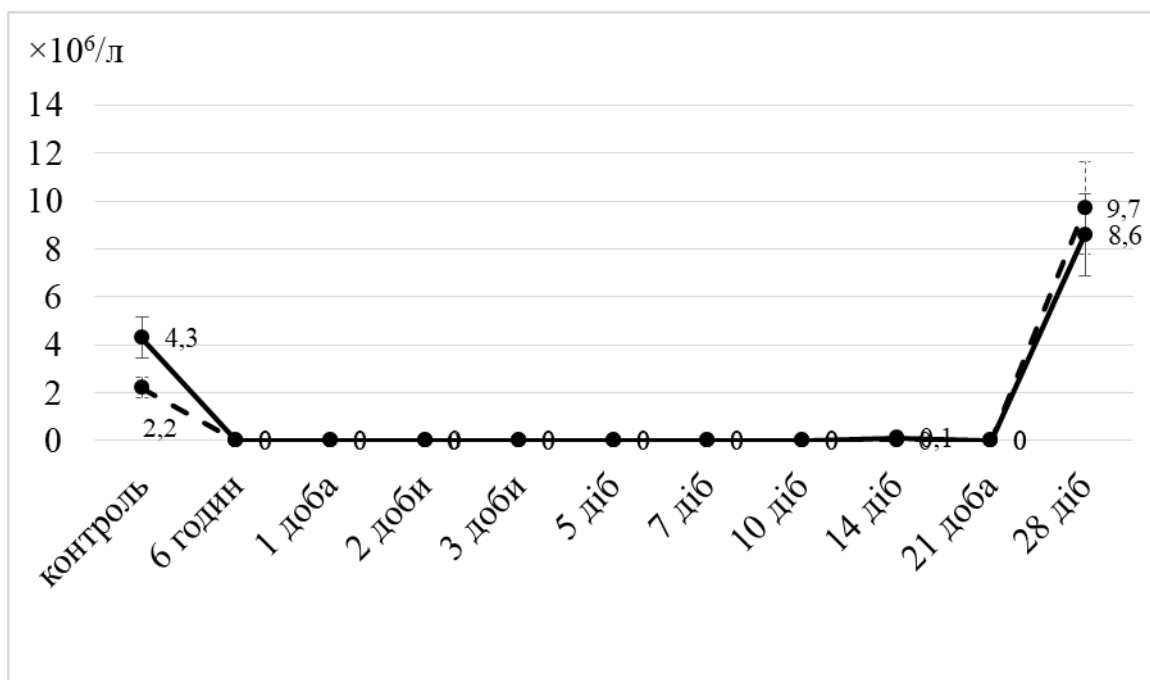


Рис. 4.14. Загальна кількість моноцитів у кістковому мозку в динаміці природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади рецепторів субстанції Р (пунктирна лінія)

Спостерігається збільшення кількості лімфоцитів у початкові терміни запалення на тлі блокади субстанції Р, зокрема на 6-ту годину в 1,1 рази, а також зменшення їх кількості на 2-гу добу в 1,39 рази і 5-ту добу в 1,55 рази в порівнянні з природнім перебігом запалення, що свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу (рис.4.15).

Аналіз даних літератури щодо ролі субстанції Р у кістковомозковому кровотворенні дозволив виявити, що ін'єкції капсаїцину новонародженим мишам зменшили рівень субстанції Р та збільшили кількість лейкоцитів у КМ дорослих на 28 %, а також збільшили загальну кількість циркулюючих нейтрофілів на 54 % [162]. На думку авторів, дегенерація чутливих С-фібрил внаслідок ін'єкцій капсаїцину призводить до підвищення експресії рецепторів до тахікінінів та стимулює проліферацію лейкоцитів у кістковому мозку [162].

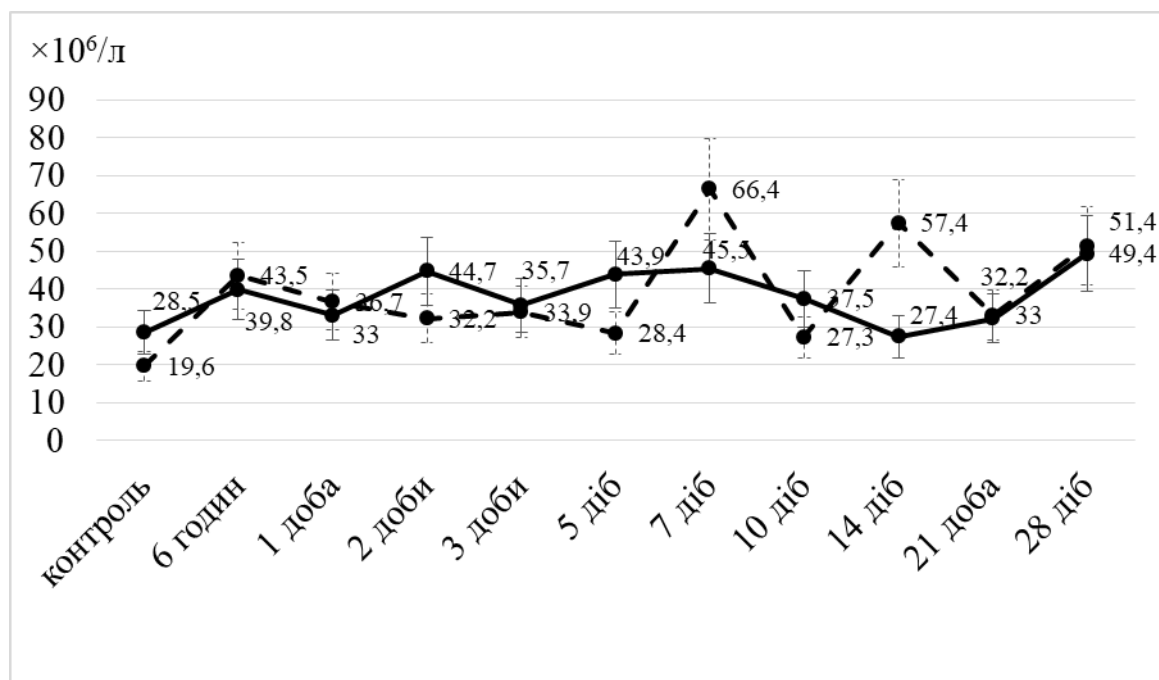


Рис. 4.15. Загальна кількість лімфоцитів у кістковому мозку в динаміці природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади рецепторів субстанції Р (пунктирна лінія)

Спостерігається тенденція зменшення ЗКЛ майже на протязі всього експерименту на тлі блокади субстанції Р як в початкові терміни запалення, так і починаючи з 7-ї доби до 21-ої доби (відповідно в 1,1 рази; 1,32 рази; 1,1 рази; 1,37 рази) в порівнянні з природним перебігом запалення, що також свідчить про зменшення інтенсивності запалення на тлі блокади субстанції Р (рис. 4.16).

Також спостерігається тенденція зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів на протязі всього експерименту на тлі блокади субстанції Р, що співпадає з динамікою ЗКЛ. Суттєве зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів спостерігається з 7-ої до 14-ої доби (відповідно в 2,0 рази; 1,3 рази; 1,1 рази) (рис. 4.17).

Кількість паличкоядерних нейтрофілів було не суттєво підвищено на 2-гу добу на тлі блокади субстанції Р перевищуючи їх кількість за природнього запалення у 1,5 рази, на 7-му добу їх кількість зменшується в 2,5 рази в порівнянні з природним перебігом запалення, а на 10-ту добу збільшується у 2 рази в порівнянні з вторинно хронічним запаленням.

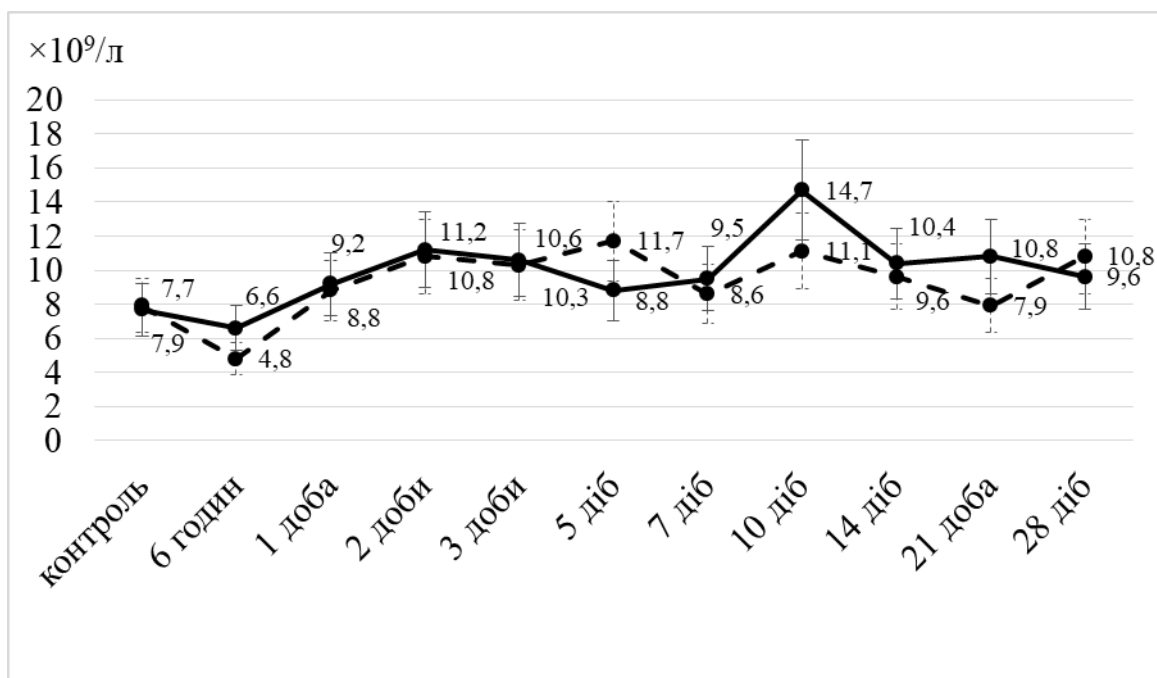


Рис. 4.16. Загальна кількість лейкоцитів в периферичній крові щурів в динаміці природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади рецепторів субстанції Р (пунктирна лінія)

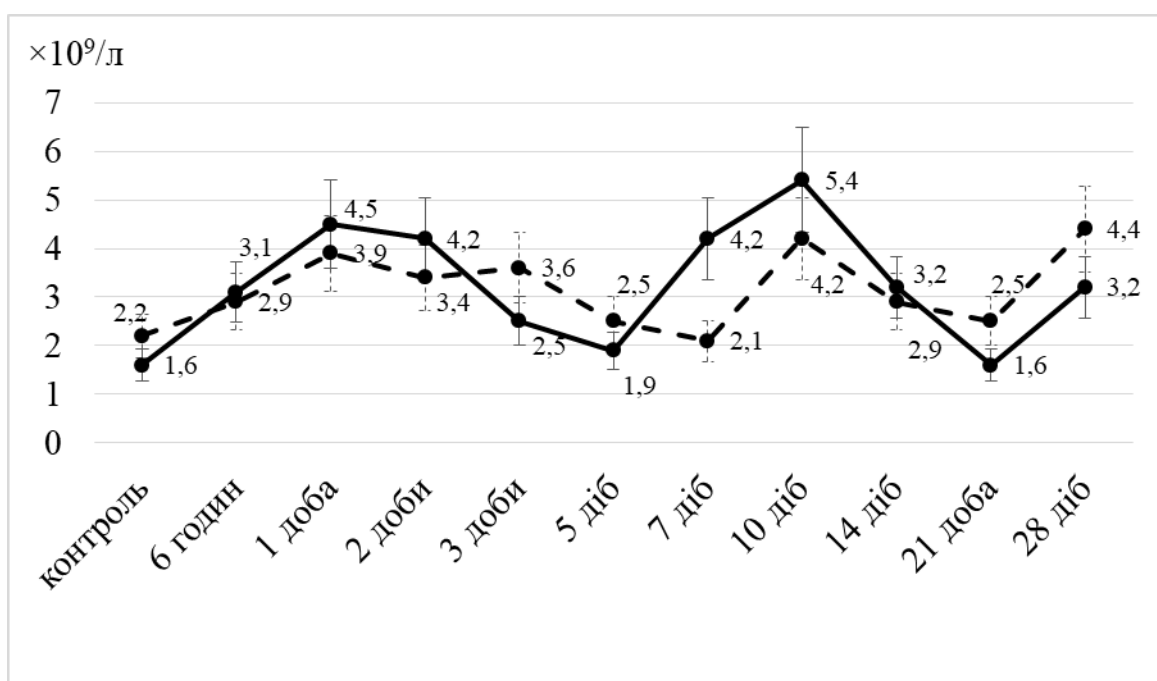


Рис. 4.17. Кількість сегментоядерних нейтрофілів у периферичній крові щурів в динаміці природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади рецепторів субстанції Р (пунктирна лінія)

На 28-му добу кількість паличкоядерних нейтрофілів має тенденцію до збільшення в 1,5 рази за запалення на тлі блокади субстанції Р у порівнянні з природним перебігом запалення (рис. 4.18).

Спостерігається тенденція зменшення кількості моноцитів на 10-ту добу у 2,0 рази за запалення на тлі блокади субстанції Р, у порівнянні з природним перебігом запалення. Подібна тенденція зменшення спостерігається на 14-ту і 21-шу доби (відповідно в 2,0 рази і 1,5 рази). На 28-му добу кількість моноцитів на тлі блокади субстанції Р була вищою в 2,5 рази, що свідчить про завершення запальної реакції (рис.4.19).

Спостерігається тенденція зменшення кількості лімфоцитів на 10-ту добу в 1,42 рази за запалення на тлі блокади субстанції Р в порівнянні з природним перебігом запалення. На 14-ту і 21-шу доби, також спостерігається тенденція зменшення кількості лімфоцитів (відповідно в 1,28 рази і 1,37 рази). На 28-му добу за запалення на тлі блокади субстанції Р спостерігається тенденція збільшення кількості лімфоцитів у 1,1 рази (рис.4.20).

Спостерігається тенденція зменшення концентрації ФНП- α на протязі всього експерименту за запалення на тлі блокади субстанції Р, в порівнянні з природним перебігом запалення, що свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу. На 2-гу — 7-му доби концентрація ФНП- α в сироватці крові була нижче (відповідно в 2,1 рази; 1,86 рази; 1,99 рази; 1,55 рази) (рис. 4.21).

Спостерігається також тенденція зменшення концентрації ІЛ-6 в сироватці крові на тлі блокади субстанції Р на протязі всього експерименту в порівнянні з природним перебігом запалення. Максимальне зниження концентрації ІЛ-6 спостерігається на 3-тю і 7-му доби (відповідно в 1,52 рази і 1,43 рази) (рис.4.22).

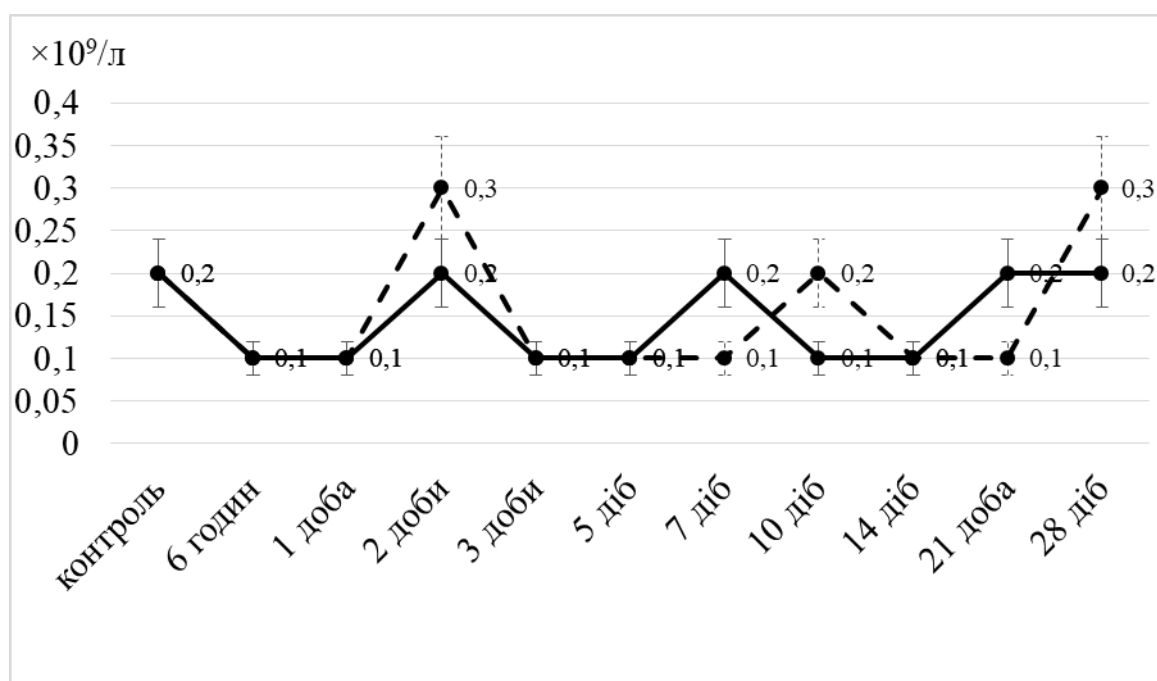


Рис. 4.18. Кількість паличкоядерих нейтрофілів у периферичній крові щурів в динаміці природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади рецепторів субстанції Р (пунктирна лінія)

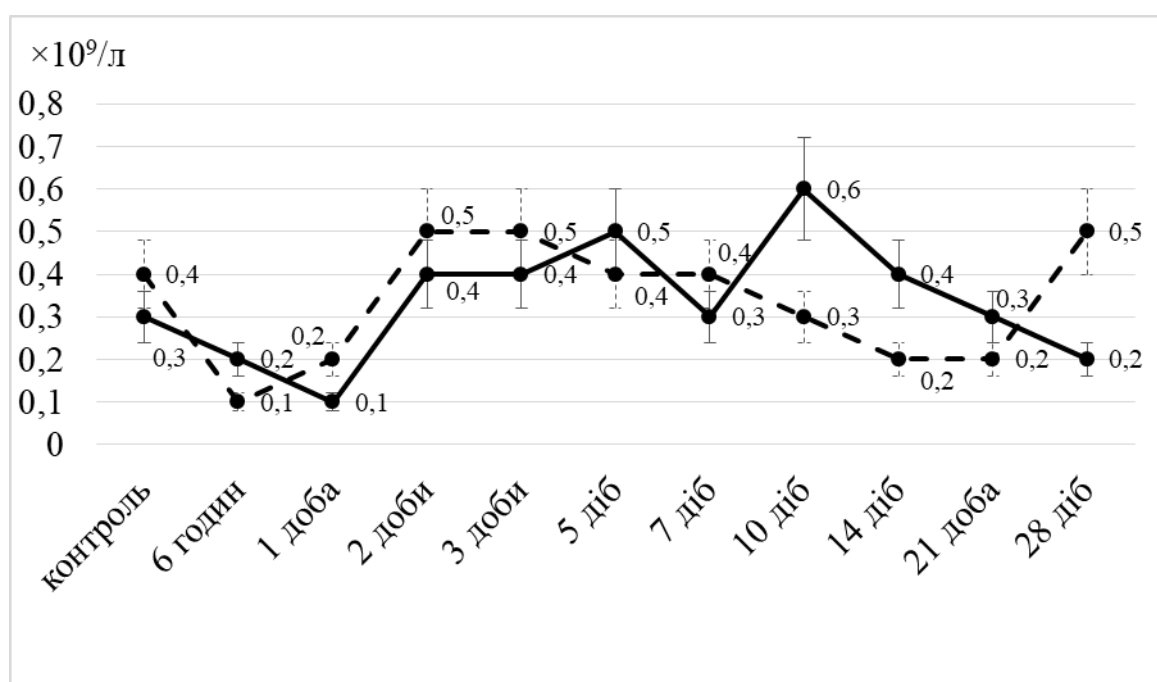


Рис. 4.19. Кількість моноцитів у периферичній крові щурів в динаміці природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади рецепторів субстанції Р (пунктирна лінія)

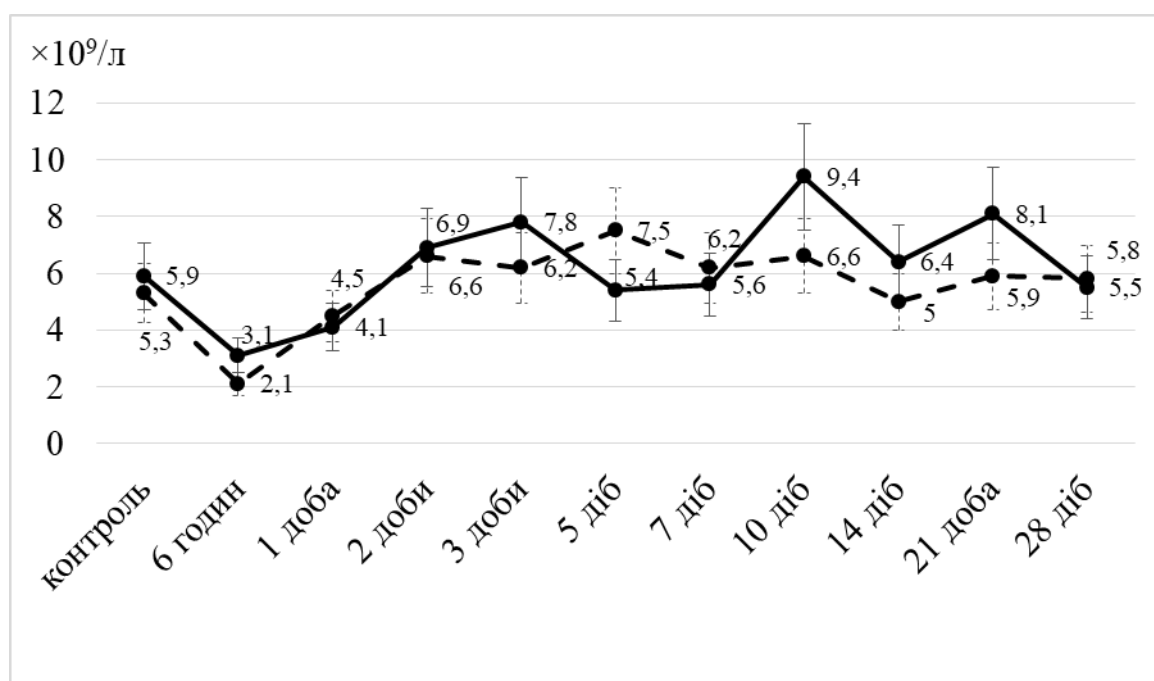


Рис. 4.20. Кількість лімфоцитів у периферичній крові щурів в динаміці природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади рецепторів субстанції Р (пунктирна лінія)

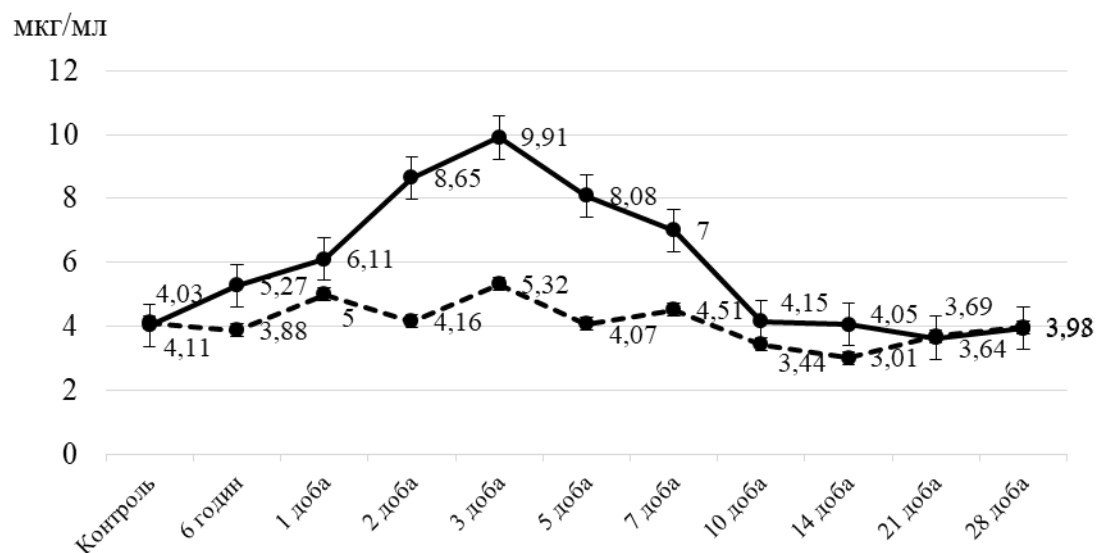


Рис. 4.21. Динаміка концентрації фактора некрозу пухлин α в сироватці крові за природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади субстанції Р (пунктирна лінія)

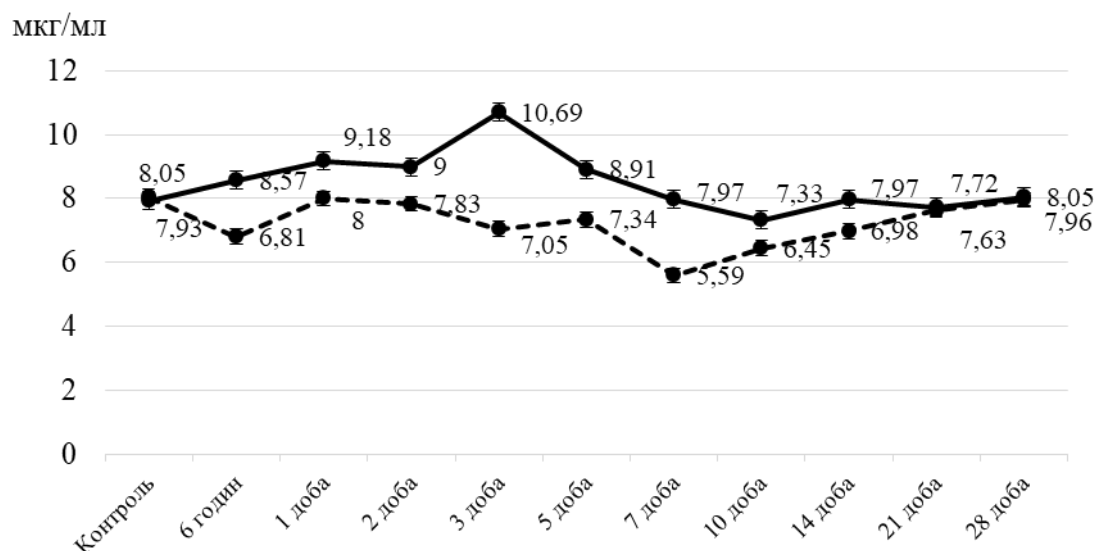


Рис. 4.22. Динаміка концентрації інтерлейкіну 6 в сироватці крові за природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади субстанції Р (пунктирна лінія)

Спостерігається також тенденція зменшення концентрації С-реактивного білку на протязі всього експерименту на тлі блокади субстанції Р, в порівнянні з природнім перебігом. Суттєве зниження спостерігається в початкові терміни запалення з 1-ої доби до 7-ої доби (відповідно в 2,85 рази; 1,96 рази; 1,71 рази; 1,34 рази; 1,48 рази), що також свідчить про зменшення хронізації запалення на тлі блокади субстанції Р (рис.4.23).

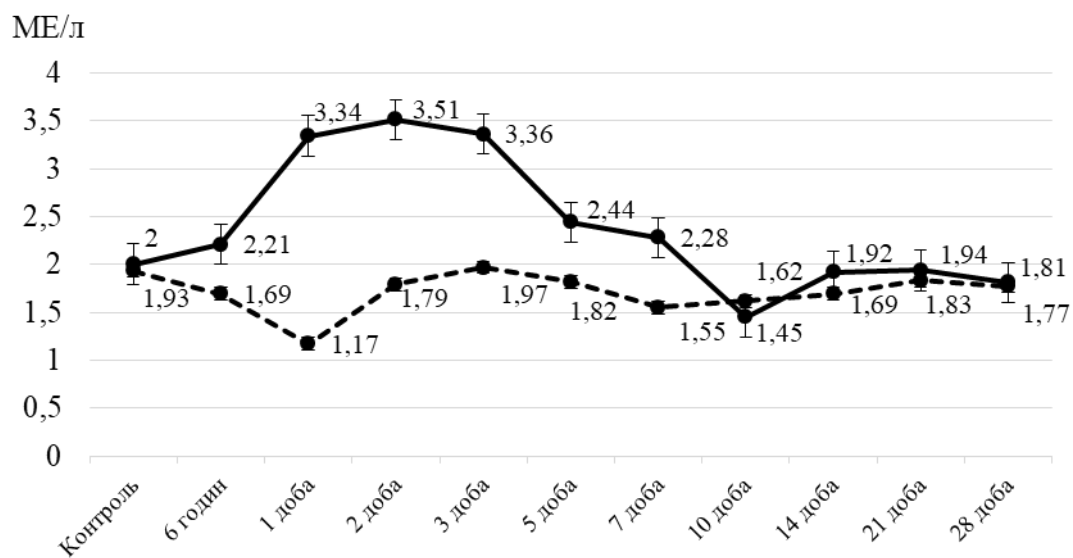


Рис. 4.23. Динаміка концентрації С-реактивного білка в сироватці крові за природнього перебігу запалення (суцільна лінія) та на тлі блокади субстанції Р (пунктирна лінія)

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне узагальнення і розв'язання актуального наукового завдання — з'ясування ролі тахікінінів у реакціях системи крові за запалення. На моделі вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р шляхом дослідження клітинно-тканинної динаміки та клітинного складу вогнища запалення, кістковомозкового кровотворення, лейкоцитарної реакції периферичної крові, концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 6, С-реактивного білка у сироватці крові показано, що блокатор субстанції Р-апрепітант — зменшує інтенсивність хронічного запалення.

1. Установлено, що на тлі введення блокатора субстанції Р - апрепітанту прискорюються процеси проліферації і організації сполучної тканини, так як кількість нейтрофілів зменшується на 2-гу добу в порівнянні з природним перебігом запалення — кількість нейтрофілів достатньо була виражена ще на 7-му добу. Кількість клітин фібробластичного ряду, лімфоцитів, макрофагів, на тлі блокади субстанції Р збільшується на 5-ту добу, в порівнянні з природним перебігом запалення на 7-му добу. Поява гранульом на тлі блокади субстанції Р відмічається на 10-ту добу, тоді як за природнього перебігу запалення гранульоми з'являються на 21-шу добу.

2. З'ясовано, що на тлі блокади субстанції Р в клітинному складі вогнища запалення на 2-гу добу збільшується кількість лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазмоцитів, тканинних базофілів, клітин фібробластичного ряду при порівнянні з природним перебігом запалення (3-тя — 5-та доби), що свідчить про розвиток фази проліферації. Значна кількість клітин спостерігається в периферичних ділянках на тлі блокади субстанції Р в порівнянні з природним перебігом запалення, що свідчить про домінування процесів проліферації та організації в периферичних ділянках у порівнянні з центром вогнища запалення.

3. Показано, що в кістковому мозку в динаміці вторинного хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р в порівнянні з природним перебігом запалення достовірно збільшується кількість клітин мієлокаріоцитів на 7-му добу (в 1,35 рази $p < 0,05$), бластних клітин (в 1,17 рази $p < 0,05$), зрілих нейтрофілів на 5-ту добу (в 1,39 $p < 0,05$), а також лімфоцитів на 6-ту годину в 1,1 рази, що свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу на тлі блокади субстанції Р.

4. Установлено, що в периферичній крові на тлі блокади субстанції Р збільшується кількість лейкоцитів в початкові терміни запалення до 5-ої доби в порівнянні з (10-ю добою) за природнього перебігу запалення.

5. Установлено, що концентрація в сироватці периферичної крові ФНП- α в динаміці вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р зменшується в початкові терміни запалення 2-га 5-та доби в порівнянні з 7-ю добою за природнього перебігу запалення.

6. Показано, що концентрація в сироватці периферичної крові ІЛ-6 в динаміці вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р нижче на протязі всього дослідження, що свідчить про зменшення хронічного запалення.

7. Встановлено, що концентрація в сироватці периферичної крові С-реактивного білку в динаміці вторинного хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р нижче в початкові терміни запалення до 10-ї доби, що свідчить про зменшення хронічного запалення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

0.

1. Acute Inflammation and Metabolism / M. L. Varela, M. Mogildea, I. Moreno, A. Lopes // *Inflammation*. — 2018. — Vol. 41, No. 4. — P. 1115–1127.— doi: 10.1007/s10753-018-0739-1.

2. Immune Cytokines and Their Receptors in Inflammatory Pain / A. D. Cook, A. D. Christensen, D. Tewari et al. // *Trends Immunol.* — 2018. — Vol. 39, No. 3.— P. 240–255. — doi: 10.1016/j.it.2017.12.003.

3. Yaksh T. L. Complexity of systems and actions underlying neurogenic inflammation / T. L. Yaksh, A. Di Nardo // *Semin. Immunopathol.* — 2018. — Vol. 40, No. 3. — P. 225–228. — doi: 10.1007/s00281-018-0683-z.

4. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain / M. Matsuda, Y. Huh, R. R. Ji RR. // *J. Anesth.* — 2019. — Vol. 33, No. 1. — P. 131–139. — doi: 10.1007/s00540-018-2579-4.

5. Navratilova E. Substance P and Inflammatory Pain: Getting It Wrong and Right Simultaneously / E. Navratilova, F. Porreca // *Neuron*. — 2019. — Vol. 101, No. 3. — P. 353–355. — doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.034.

6. Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family / J. N. Pennefather, A. Lecci, M. L. Candenas [et al.] // *Life Sci.* — 2004. — Vol. 74, No. 12. — P. 1445–1663.

7. Substance P and neurotensin in the limbic system: Their roles in reinforcement and memory consolidation / L. Lénárd, K. László, E. Kertes [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2018. — Vol. 85. — P. 1–20— doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.003.

8. Suvas S. Role of substance P neuropeptide in inflammation, wound healing, and tissue homeostasis // *J. Immunol.* — 2017. — Vol. 199, No. 5. — P. 1543–1552.

9. Mantyh P. W. Neurobiology of substance P and the NK1 receptor / *J. Clin. Psychiatry* // 2002. — Vol. 63, Suppl 11. — P. 6–10.

10. Pereira M. P. Neurokinin-1 receptor antagonists: promising agents in the treatment of chronic pruritus / M. P. Pereira, S. Ständer // *Curr. Derm. Rep.* — 2017. — Vol. 6, No. 4. — P. 273–278.
11. Characterization of G-protein coupled receptor kinase interaction with the neurokinin-1 receptor using bioluminescence resonance energy transfer / R. Jorgensen, N. D. Holliday, J. L. Hansen, M. Vrecl [et al.] // *Mol. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 73, No. 2. — P. 349–358.
12. Yang H. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) channel and neurogenic inflammation in pathogenesis of asthma / H. Yang, S. Z. Li // *Med. Sci. Monit.* — 2016. — Vol. 22. — P. 2917–2923.
13. Human microglia and astrocytes constitutively express the neurokinin-1 receptor and functionally respond to substance P / A. R. Burmeister, M. B. Johnson, V. S. Chauhan [et al.] // *J. Neuroinflammation.* — 2017. — P. 14. — doi: 10.1186/s12974-017-1012-5.
14. The neurokinin 1 receptor and its agonists recruited at the DC-T cell synapse are necessary to promote the survival of activated T cells in vivo / A. T. Larregin, T. L. Sumpter, D. M. Rojas [et al.] // *J. Immunol.* — 2017. — Vol. 198, Suppl. 1. — P. 220.
15. Majkowska-Pilip A. The Significance of NK1 Receptor Ligands and Their Application in Targeted Radionuclide Tumour Therapy / A. Majkowska-Pilip, P. K. Halik, E. Gniazdowska // *Pharmaceutics.* — 2019. — Vol. 11, No. 9. — pii: E443 — doi: 10.3390/pharmaceutics11090443.
16. Neurological regulation of the bone marrow niche / F. Aerts-Kaya, B. Ulum, A. Mammadova [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2019. — doi: 10.1007/5584_2019_398.
17. Expression of the nuclear transport protein importin β -1 and its association with the neurokinin 3 receptor in the rat hypothalamus following acute hyperosmotic challenge / D. D. Jensen, K. Sundstrom, F. W. Flynn // *Neuroscience.* — 2010. — Vol. 170, No. 4. — P. 1020–1027.

18. Neurokinin 3 receptor forms a complex with acetylated histone H3 and H4 in hypothalamic neurons following hyperosmotic challenge/ F. W. Flynn, D. D. Jensen, A. Thakar [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2011. — Vol. 301, No. 3. — P. 822–831.

19. Neuropeptide signaling activates dendritic cell-mediated type 1 immune responses through neurokinin-2 receptor / H. Kitamura, M. Kobayashi, D. Wakita, T. Nishimura // *J. Immunol.* — 2012. — Vol. 188, P. 9. — P. 4200–4208.

20. Substance P released by TRPV1-expressing neurons produces reactive oxygen species that mediate ethanol-induced gastric injury / D. Gazzieri, M. Trevisani, J. Springer [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* — 2007. — Vol. 43, No. 4. — P. 581–589.

21. Substance P regulates natural killer cell interferon-gamma production and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* infection / S. Lighvani, X. Huang, P. P. Trivedi [et al.] // *Eur. J. Immunol.* — 2005. — Vol. 35, No. 51567-75.

22. Substance P promotes diabetic corneal epithelial wound healing through molecular mechanisms mediated via the neurokinin-1 receptor / L. Yang, G. Di, X. Qi [et al.] // *Diabetes.* — 2014. — P. 63, No. 12. — P. 4262–4274.

23. TRPA1 activation by cinnamaldehyde as target engagement biomarker: unraveling the involvement of secondary mediators / L. Buntinx, V. Joyce, L. Chang [et al.] // *Conference EUFEMED* — 2017. — Vol. 2017. — A62.00015.

24. Euler U. S. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts / U.S. Euler, J.H Gaddum // *J. Physiol.* — 1931. — Vol. 72. — P. 74–87.

25. Anti-emetic drug maropitant induces intestinal motility disorder but not anti-inflammatory action in mice / S. Mikava, S. Yamamoto, S. Islam [et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* — 2015. — Vol. 77, No. 10. — P. 1195–1199.

26. Neurogenic modulation by neurokinin-1 receptor antagonist, CP-96,345 to inhibit rheumatoid arthritis development in adjuvant induced arthritis rat model / Y. Wirasasmita, M. Rahmadi, I. Susilo, J. Khotib // *Fol. Med. Indones.* — 2016. — Vol. 52, No. 2. — doi: 10.20473/fmi.v52i2.5216.

27. Differences in the length of the carboxyl terminus mediate functional properties of neurokinin-1 receptor / J. P. Lai, S. Lai, F. Tuluc [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105, No. 34. — P. 12605–12610.

28. Douglas S. D. Neurokinin-1 receptor: functional significance in the immune system in reference to selected infections and inflammation / S. D. Douglas, S. E. Leeman // *Ann. N Y Acad. Sci.* — 2011. — Vol. 1217. — P. 83–95.

29. Differential activation of intracellular effector by two isoforms of human neurokinin-1 receptor / T. M. Fong, S. A. Anderson, H. Yu [et al.] // *Mol Pharmacol.* — 1992. — Vol. 41, No. 1. — P. 24–30.

30. Inflammation in acute CNS injury: a focus on the role of substance P / F. Corrigan, R. Vink, R. J. Turner // *Br. J. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 173, No. 4. — P. 703–715.

31. MicroRNAs as modulators and biomarkers of inflammatory and neuropathic pain conditions / H. H. Andersen, M. Duroux, P. Gazerani // *Neurobiol. Dis.* — 2014. — Vol. 71. — P. 159–168.

32. Cough hypersensitivity in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome / C. Shi, S. Liang, X. Xu [et al.] // *Sleep Breath.* — 2018. — doi: 10.1007/s11325-018-1641-7.

33. Reciprocal regulation of substance P and IL-12/IL-23 and the associated cytokines, IFN γ /IL-17: a perspective on the relevance of this interaction to multiple sclerosis / J. Vilisaar, K. Kawabe, M. Braitch [et al.] // *J. Neuroimmune Pharmacol.* — 2015. — Vol. 10, No. 3. — P. 457–467.

34. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization / O. Gouin, L. L'Herondelle, N. Lebonva [et al.] // *Prot. Cell.* — 2017. — Vol. 8, No. 9. — P. 644–661.

35. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease / M. S. Steinhoff, B. von Mentzer, P. Geppetti [et al.] // *Physiol. Rev.* — 2014. — Vol. 94, No. 1. — P. 265–301.

36. TRPA1 and substance P mediate colitis in mice / M. A. Engel, A. Leffler, F. Niedermirtl [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141, No. 4. — P. 1346–1358.
37. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment / S. Benemei, C. Fusi, G. Trevisan, P. Geppetti // *Br. J. Pharmacol.* — 2014. — Vol. 171, No. 10. — P. 2552–2567.
38. Viana F. TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage. // *J. Physiol.* — 2016. — Vol. 594, No. 15. — P. 4151–4169.
39. TRP channels and traffic-related environmental pollution-induced pulmonary disease / A. N. Akopian, E. R. Fanick ER, Brooks EG. // *Semin Immunopathol.* — 2016. — Vol. 38, No. 3. — P. 331–338.
40. Neurokinin-1 receptor enhances TRPV1 activity in primary sensory neurons via PKCepsilon: a novel pathway for heat hyperalgesia / H. Zhang, C. L. Cang, Y. Kawasaki [et al.] // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27, No. 44. — P. 12067–12077.
41. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology / I. M. Chiu, C. A. von Hehn, C. J. Woolf // *Nat. Neurosci.* — 2012. — Vol. 15. — P. 1063–1067.
42. Endosomal signaling of the receptor for calcitonin gene-related peptide mediates pain transmission / R. E. Yarwood, W. L. Imlach, T. M. Lieu [et al.] // *PNAS*. — 2017. — Vol. 114, No. 46. — P. 12309–12314.
43. TRPA1 is essential for the vascular response to environmental cold exposure / A. A. Aubdool, R. Graepel, X. Kodji [et al.] // *Nat. Commun.* — 2014. — Vol. 5. — doi: 10.1038/ncomms6732.
44. The insulin receptor is colocalized with the TRPV1 nociceptive ion channel and neuropeptides in pancreatic spinal and vagal primary sensory neurons / L. Bence András, J. Gábor, O. Orsolya [et al.] // *Pancreas*. — 2018. — Vol. 47, No. 1. — P. 110–115.

45. Localized TRPA1 channel Ca^{2+} signals stimulated by reactive oxygen species promote cerebral artery dilation / M. N. Sullivan, A. L. Gonzales, P. W. Pires [et al.] // *Sci Signal*. — 2015. — Vol. 8, No. 358, — doi: 10.1126/scisignal.2005659.
46. N-Arachidonoyl dopamine modulates acute systemic inflammation via nonhematopoietic TRPV1 / S. K. Lawton, F. Xu, A. Tran [et al.] // *J. Immunol*. — 2017. — Vol. 199, No. 4. — P. 1465–1475.
47. Mechanisms underlying the scratching behavior induced by the activation of proteinase-activated receptor-4 in mice / E. S. Patricio, R. Costa, C. P. Figueiredo [et al.] // *J. Invest. Dermatol*. — 2015. — Vol. 135, No. 10. — P. 2484–2491.
48. Proteinases and their receptors in inflammatory arthritis: an overview / K. Oikonomopoulou, E. P. Diamandis, M. D. Hollenberg, V. Chandran // *Nat. Rev. Rheumatol*. — 2018. — Vol. 14, No. 3. — P. 170–180.
49. Vergnolle N. Protease-activated receptors as drug targets in inflammation and pain / *Pharmacol. Ther.* // 2009. — Vol. 123, No. 3. — P. 292–309.
50. Dray A. Neuropharmacological mechanisms of capsaicin and related substances // *Biochem Pharm*. — 1992. — Vol. 44, No. 4. — P. 611–615.
51. G. S. Cottrell, B. Padilla, S. Pikios [et al.]. Ubiquitin-dependent down-regulation of the neurokinin-1 receptor / *J. Biol. Chem*. — 2006. — Vol. 281, No. 38. — P. 27773–27783.
52. Nerve growth factor (NGF) regulates adult rat cultured dorsal root ganglion neuron responses to the excitotoxin capsaicin / J. Winter, C. A. Forbes, J. Sternberg, R. M. Lindsay // *Neuron*. — 1988. — Vol. 1, No. 10. — P. 973–981.
53. Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials / M. L. Rocco, M. Soligo, L. Manni, L. Aloe // *Curr Neuropharmacol*. — 2018. — Vol. 16, No. 10. — P. 1455–1465— doi: 10.2174/1570159X16666180412092859.
54. Differential regulation of calcitonin gene-related peptide and substance P in cultured neonatal rat vagal sensory neurons / D. B. MacLean, B. Bennett, M. Morris, F. B. Wheeler // *Brain Res*. — 1989. — Vol. 478, No. 2. — P. 349–355— doi: 10.1016/0006-8993(89)91515-1.

55. Lindsay R.M. Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons / R. M. Lindsay, A. J. Harmar // *Nature*. — 1989. — Vol. 337, No. 6205. — P. 362-364— doi: 10.1038/337362a0.

56. Kessler J. A. Nerve growth factor stimulates the development of substance P in sensory ganglia / J. A. Kessler, I. B. Black // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1980. — Vol. 77, No. 1. — P. 649-652— doi: 10.1073/pnas.77.1.649.

57. The effect of neutralization of nerve growth factor (NGF) on bladder and urethral dysfunction in mice with spinal cord injury / N. Wada, T. Shimizu, N. Shimizu [et al.] // *Neurourol. Urodyn*. — 2018. — Vol. 37, No. 6. — P. 1889-1896— doi: 10.1002/nau.23539.

58. Effects of nerve growth factor neutralization on TRP channel expression in laser-captured bladder afferent neurons in mice with spinal cord injury / N. Shimizu, N. Wada, T. Shimizu [et al.] // *Neurosci. Lett*. — 2018. — Vol. 683. — P. 100-103— doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.049.

59. NGF, a useful tool in the treatment of chronic vasculitic ulcers in rheumatoid arthritis / M. Tuveri, S. Generini, M. Matucci-Cerinic, L. Aloe // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356, No. 9243. — P. 1739-1740— doi: 10.1016/S0140-6736(00)03212-8.

60. Hypoxia-induced sensitisation of TRPA1 in painful dysesthesia evoked by transient hindlimb ischemia/reperfusion in mice / K. So, Y. Tei, M. Zhao [et al.] // *Sci Rep*. — 2016. — Vol. 6. — 23261. — doi: 10.1038/srep23261.

61. Population of sensory neurons essential for asthmatic hyperreactivity of inflamed airways / D. Tränkner, N. Hahne, K. Sugino [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. — 2014. — Vol. 111, No. 31. — P. 11515–11520.

62. The ion channel TRPA1 is required for chronic itch / S. R. Wilson, A. M. Nelson, L. Batia [et al.] // *J. Neurosci*. — 2013. — Vol. 33, No. 22. — P. 9283–9294.

63. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 and Substance P mediate the development of gastric mucosal lesions in a water immersion restraint stress rat model / Y. Xu, J. Jia, C. Xie [et al.] // *Digestion*. — 2018. — Vol. 97. — P. 228-239.

64. The role of TRPA1 in muscle pain and mechanical hypersensitivity under inflammatory conditions in rats / J. Asgar, Y. Zhang, J. L. Saloman [et al.] // *Neuroscience*. — 2015. — Vol. 310. — P. 206–215.
65. Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1 α) switches on transient receptor potential ankyrin repeat 1 (TRPA1) gene expression via a hypoxia response element-like motif to modulate cytokine release / N. Hatano, Y. Itoh, H. Suzuki [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 287, No. 38. — P. 31962–31972.
66. Effects of TRPA1 agonists on murine airways / G. Haider, S. Wiegand, E. Spies [et al.] // *Pneumonologie*. — 2016. — Vol. 70. — P46.
67. Martinez A. N. Substance P and antagonists of the neurokinin-1 receptor in neuroinflammation associated with infectious and neurodegenerative diseases of the central nervous system / A. N. Martinez, M. T. Philipp // *J. Neurol. Neuromedicine*. — 2016. — Vol. 1, No. 2. — P. 29–36.
68. Substance P induces monocyte chemoattractant protein-1 production in skin fibroblasts from genetically-diabetic mice via activation of NF- κ B / T. Ni, Z. Jia, F. Gao [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* — 2016. — Vol. 9, No. 7. — P. 6683–6693.
69. The neurokinin-1 receptor contributes to the early phase of lipopolysaccharide-induced fever via stimulation of peripheral cyclooxygenase-2 protein expression in mice / E. Pakai, V. Tekus, C. Zsiboras [et al.] // *Front. Immunol.* — 2018. — doi: 10.3389/fimmu.2018.00166.
70. Evidence of substance P autocrine circuitry that involves TNF- α , IL-6, and PGE2 in endogenous pyrogen-induced fever / H. O. Brito, F. L. Barbosa, R. C. dos Reis [et al.] // *Neuroimmunol.* — 2016. — Vol. 293. — P. 187. — doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.01.016.
71. Garami A. Fever and hypothermia in systemic inflammation / A. Garami, A. A. Steiner, A. A. Romanovsky // *Handb. Clin. Neurol.* — 2018. — Vol. 157. — P. 565-597— doi: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00034-3.
72. TRPA1 channels mediate acute neurogenic inflammation and pain produced by bacterial endotoxins / V. Meseguer, Y. A. Alpizar, E. Luis [et al.] // *Nat. Commun.* — 2014. — Vol. 5. — doi: 10.1038/ncomms4125.

73. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) mediates lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory responses in primary human osteoarthritic fibroblast-like synoviocytes / S. Yin, P. Wang, R. Xing et al. — *Inflamm.* — 2018. — Vol. 41, No. 2. — P. 700–709.

74. Cellular and behavioral effects of lipopolysaccharide treatment are dependent upon neurokinin-1 receptor activation / H. D. Fulenwider, B. M. Smith, A. S. Nichenko [et al.] // *J. Neuroinflammation* — 2015. — Vol. 15, No. 60. — doi: 10.1186/s12974-018-1098-4.

75. Stimulation of CCL2 (MCP-1) and CCL2 mRNA by substance P in LAD2 human mast cells / M. L. Castellani, J. Vecchiet, V. Salini [et al.] // *Transl. Res.* — 2009. — Vol. 154, No. 1. — P. 27-33.

76. Icariin inhibits TNF- α /IFN- γ induced inflammatory response via inhibition of the substance P and p38-MAPK signaling pathway in human keratinocytes / L. Kong, J. Liu, J. Wang [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* — 2015. — Vol. 29, No. 2. — P. 401–407.

77. Substance P receptor antagonist suppresses inflammatory cytokine expression in human disc cells / C. K. Kepler, D. Z. Markova, J. D. Koerner [et al.] // *Spine.* — 2015. — Vol. 40, No. 16. — P. 1261–1269.

78. Neurokinin-1 receptor activation induces reactive oxygen species and epithelial damage in allergic airway inflammation / J. Springer, D. A. Groneberg, Q. T. Dinh [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* — 2007. — Vol. 37, No. 12. — P. 1788–1797.

79. Capsaicin pretreatment reversed pulmonary arterial hypertension by alleviating inflammation via p38 MAPK pathway / X. Ying, G. Qin, Q. Chen // *Exp. Lung. Res.* — 2017. — Vol. 43. — P. 8–18.

80. Tuner R. J. NK1 tachykinin receptor treatment is superior to capsaicin pre-treatment in improving functional outcome following acute ischemic stroke / R. J. Tuner, R. Vink // *Neuropeptides.* — 2014. — Vol. 48, No. 5. — P. 26772.

81. Neurokinin A reduces Fc ϵ RI-triggered inflammation mediated by cutaneous mast cells / T. L. Sumpter, O. Tkacheva, L. D. Faló, A. T. Larregina // *J Immunol.* — 2016. — Vol. 196, Suppl. 1. — P. 123.10.

82. The cannabinoid TRPA1 agonist cannabichromene inhibits nitric oxide production in macrophages and ameliorates murine colitis / B. Romano, F. Borrelli, I. Fasolino [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 169, No. 1. — P. 213–229.

83. The TRPA1 ion channel is expressed in CD4⁺ T cells and restrains T-cell-mediated colitis through inhibition of TRPV1 / S. Bertin, Y. Aoki-Nonaka, J. Lee [et al.] // *Gut*. — 2015. — doi:10.1136/gutjnl2015-310710.

84. Potential role of transient receptor potential vanilloid 1 and ankyrin 1 in colonic inflammation in dextran sulfate sodium (DSS)-induced murine colitis / D. Utsumi, K. Matsumoto, T. Tsukahara [et al.] // *FASEB*. — 2017. — A1049.5.

85. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review / W. S. Schou, S. Ashina, F. Amin [et al.] // *J. Headache Pain*. — 2017. — Vol. 18, No. 34. — doi: 10.1186/s10194-017-0741-2.

86. TRPA1 and CGRP antagonists counteract vesicant-induced skin injury and inflammation / S. Achanta, N. R. Chintagari, M. Brackmann [et al.] // *Toxicol. Lett.* — 2018. — Vol. 10. — doi: 10.1016/j.toxlet.2018.03.007.

87. H₂S and NO cooperatively regulate vascular tone by activating a neuroendocrine HNO–TRPA1–CGRP signalling pathway / M. Eberhardt, M. Dux, B. Namer [et al.] // *Nat. Commun.* — 2014. — Vol. 5. — doi: 10.1038/ncomms5381.

88. Calcitonin gene-related peptide inhibits chemokine production by human dermal microvascular endothelial cells / J. Huang, L. L. Stohl, X. Zhou [et al.] // *Brain Behav. Immun.* — 2011. — Vol. 25, No. 4. — P. 787–799.

89. Methylprednisolone blocks interleukin 1 beta induced calcitonin gene related peptide release in trigeminal ganglia cells / L. Neeb, P. Hellen, J. Hoffmann [et al.] // *J. Headache Pain*. — 2016. — Vol. 17. — P. 19. — doi: 10.1186/s10194-016-0609-x.

90. Clinical and neuroinflammatory responses to meningoencephalitis in substance P receptor knockout mice / P. G. Kennedy, J. Rodgers, B. Bradley [et al.] // *Brain*. — 2003. — Vol. 126. — P. 1683–1690— doi: 10.1093/brain/awg160.

91. Substance P inhibits pancreatic ductal bicarbonate secretion via neurokinin receptors 2 and 3 in the guinea pig exocrine pancreas / L. V. Kemeny, P.

Hegyí, Z. Rakonczay [et al.] // *Pancreas*. — 2011. — Vol. 40. — P. 793–795— doi: 10.1097/MPA.0b013e3182161d05.

92. Neuropeptide substance P and the immune response / A. Mashaghi, A. Marmalidou, M. Tehrani [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* — 2016. — Vol. 73, No. 22. — P. 4249–4263.

93. β -Arrestin 1 has an essential role in neurokinin-1 receptor-mediated glioblastoma cell proliferation and G2/M phase transition / Y. X. Zhang, X. F. Li, G. Q. Yuan et al. // *J. Biol. Chem.* — 2017. — Vol. 292. — P. 8933–8947.

94. Protein phosphatase 2A mediates resensitization of the neurokinin 1 receptor / J. E. Murphy, D. Roosterman, G. S. Cottrell [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2011. — Vol. 301, No. 4. — P. 780–791.

95. Acute colitis induces neurokinin 1 receptor internalization in the rat lumbosacral spinal cord / M. M. Zhang, W. Ji, L. Y. Pei [et al.] — *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, No. 3. — e59234.

96. Endothelin-converting enzyme-1 regulates trafficking and signalling of the neurokinin 1 receptor in endosomes of myenteric neurones / J. C. Pelayo, D. P. Poole, S. Steinhoff [et al.] // *J. Physiol.* — 2011. — Vol. 589, Pt. 21. — P. 5213–5230.

97. Endothelin-converting enzyme 1 and β -arrestins exert spatiotemporal control of substance P-induced inflammatory signals / D. D. Jensen, M. L. Halls, J. E. Murphy [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2015. — Vol. 289. — P. 20283–20294.

98. Whyteside A. R. Endothelin-converting enzyme-1 (ECE-1) is post-transcriptionally regulated by alternative polyadenylation / A. R. Whyteside, A. J. Turner, D. W. Lambert // *PLoS One*. — 2014. — doi: 10.1371/journal.pone.0083260.

99. GPCR-G Protein- β -arrestin super-complex mediates sustained G protein signaling / A. R. B. Thomsen, B. Plouffe, T. J. 3rd Cahill [et al.] // *Cell*. — 2016. — Vol. 166, No. 4. — P. 907–919.

100. Tansky M. F. Functional consequences of alteration of N-linked glycosylation sites on the neurokinin 1 receptor / M. F. Tansky, C. Pothoulakis, S. E.

Leeman // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007. — Vol. 104, No. 25. — P. 10691–10696.

101. Profound loss of neprilysin accompanied by decreased levels of neuropeptides and increased CRP in ulcerative colitis / Z. G. Sargin, N. Erin, G. Tazegul [et al.] // *PLoS One.* — 2017. — doi: 10.1371/journal.pone.0189526.

102. Selective nasal allergen provocation induces substance P-mediated bronchial hyperresponsiveness / G. Hens, U. Raap, J. Vanoirbeek [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2011. — Vol. 44, No. 4. — Vol. 517–523.

103. Gastroesophageal reflux disease and airway hyperresponsiveness: mechanisms and mediators involved GERD and Asthma / G. Spaziano, G. Tartaglione, T. P. Russo [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 6, No. 5. — doi: 10.4172/2161-1459.1000218.

104. Roles of Bronchopulmonary C-fibers in airway Hyperresponsiveness and airway remodeling induced by house dust mite / Z. Yang, J. Zhuang, L. Zhao [et al.] // *Resp. Res.* — 2017. — Vol. 18. — doi: 10.1186/s12931-017-0677-8.

105. Spina D. Regulating cough through modulation of sensory nerve function in the airways / D. Spina, C. P. Page — *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 26, No. 5. — P. 486–490.

106. Substance P and the neurokinin-1 receptor expression in dog ileum with and without inflammation / G. Polidoro, F. Giancola, F. Fracassi [et al.] // *Res. Vet. Sci.* — 2017. — Vol. 114. — P. 297–307.

107. Anti-inflammatory actions of gabapentin and pregabalin on the substance P-induced mitogen-activated protein kinase activation in U373 MG human glioblastoma astrocytoma cells / K. Yamaguchi, S. Kumakura, A. Someya [et al.] // *Mol. Med. Rep.* — 2017. — Vol. 16, No. 5. — P. 6109–6115.

108. Prenatal nicotinic exposure prolongs superior laryngeal C-fiber-mediated apnea and bradycardia through enhancing neuronal TRPV1 expression and excitation / X. Gao, L. Zhao, J. Zhuang [et al.] // *FASEB.* — 2017. — Vol. 31, No. 10. — doi: 10.1096/fj.201700163R.

109. Cigarette smoke extract (CSE) induces transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) expression via activation of HIF1 α in A549 cells / Y. Nie, C. Huang, S. Zhong, M. A. Wortley et al. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2016. — Vol. 99. — P. 498–507.

110. Cigarette smoke-induced neurogenic inflammation is mediated by α,β -unsaturated aldehydes and the TRPA1 receptor in rodents / E. André, B. Campi, S. Materazzi [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 118, No. 7. — P. 2574–2582.

111. Prenatal nicotinic exposure upregulates pulmonary C-fiber HK1P expression to prolong pulmonary C-fiber-mediated apneic response / L. Zhao, J. Zhuang, N. Zang [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 290. — P. 107–115.

112. Nagarajan Y. Modulation of TRP channel activity by hydroxylation and its therapeutic potential / Y. Nagarajan, G. Y. Rychkov, D. J. Peet // *Pharmaceuticals*. — 2017. — Vol. 10, No. 2. — doi: 10.3390/ph10020035

113. Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation / S. Talbot, R. E. Abdulnour, P. R. Burkett [et al.] // *Neuron*. — 2015. — Vol. 87. — P. 341–354.

114. The effects of low dose capsaicin on substance P expression in rat duodenum / C. G. Ozguden Akkoc, T. Ilhan, S. Peker, B. Zik // *Ankara Univ. Vet. Fak. Derg.* — 2017. — Vol. 64. — P. 31–36.

115. Substance P and hemokinin 1 in nasal lavage fluid of patients with chronic sinusitis and nasal polyposis / A. Lonergan, T. Theoharides, E. Tsilioni, E. Rebeiz // *OTO Open*. — 2019. — Vol. 3, No. 3. — 2473974X1987507.

116. Substance P-induced nerve growth factor release is down-regulated by serotonin in serum-free cultured osteoarthritis macrophage-like synovial cells / M. F. Seidel, B. L. Fiebich, K. Lieb [et al.] // *Synergy*. — 2017. — Vol. 5 (Part A). — P. 9–12.

117. Randomised clinical trial: the clinical effects of a novel neurokinin receptor antagonist, DNK333, in women with diarrhoea-predominant irritable bowel

syndrome / S. Zakko, G. Barton, E. Weber [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33, No. 12. — P. 1311–1321.

118. Neuropeptide SP activates the WNT signal transduction pathway and enhances the proliferation of bone marrow stromal stem cells / G. Mei, L. Xia, J. Zhou [et al.] // Cell Biol. Int. — 2013. — Vol. 37, No. 11. — P. 1225–1232.

119. Taracanova A. Substance P and IL-33 synergistically stimulate mast cells to release IL-1 β and TNF- α implicated in psoriasis; inhibition by the flavonoid methoxyluteolin (THER2P.960) / A. Taracanova, T. Theoharides // J. Immunol. — 2015. — Vol. 194, Suppl. 1.

120. SP and IL-33 together markedly enhance TNF synthesis and secretion from human mast cells mediated by the interaction of their receptors / A. Taracanova, M. Alevizos, A. Karagkouni [et al.] // PNAS. — 2017. — doi: 10.1073/pnas.1524845114.

121. Patel A. B. Methoxyluteolin inhibits neuropeptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells / A. B. Patel, T. C. Theoharides // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2017. — Vol. 361, No. 3. — P. 462–471.

122. IL-33 attenuates cardiac remodeling following myocardial infarction via inhibition of the p38 MAPK and NF- κ B pathways / H. Yin, P. Li, H. Hu [et al.] // Mol. Med. Rep. — 2014. — Vol. 9, No. 5. — P. 1834–1838.

123. Substance P inhibits the collagen synthesis of rat myocardial fibroblasts induced by Ang II. / Z. Yang, X. Zhang, N. Guo [et al.] // Med. Sci. Monit. — 2016. — Vol. 22. — P. 4937–4946.

124. Basu S. Immunological role of neuronal receptor vanilloid receptor 1 expressed on dendritic cells / S. Basu, P. Srivastava // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. — 2005. — Vol. 102, No. 14. — P. 5120–5125.

125. Full-length and truncated neurokinin-1 receptor expression and function during monocyte/macrophage differentiation / J. P. Lai, W. Z. Ho, L. E. Kilpatrick [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. — 2006. — Vol. 103, No. 20. — P. 7771–7776.

126. Spitsin S. Truncation of neurokinin-1 receptor—Negative regulation of substance P signaling / S. Spitsin, V. Pappa, S. D. Douglas // *J. Leukoc. Biol.* — 2018. — doi: 10.1002/JLB.3MIR0817-348R.

127. Role of capsaicin-sensitive nerves and tachykinins in mast cell tryptase-induced inflammation of murine knees / É. Borbély, K. Sándor, A. Markovics [et al.] // *Inflamm. Res.* — 2016. — Vol. 65, No. 9. — P. 725–736.

128. Rameshwar P. Hematopoietic modulation by the tachykinins / P. Rameshwar, P. Gascón // *Acta Haematol.* — 1997 — Vol. 98, No. 2. — P. 59–64.

129. Effects of chronic tobacco smoking on the distribution of tachykinin receptors in rat pial arteries / N. V. Zakharchuk, V. M. Chertok, V. A. Nevzorova, E. Y. Gonchar // *Bull Exp Biol Med.* — 2017. — Vol. 163, No. 3. — P. 313–316.

130. The dual regulation of substance P-mediated inflammation via human synovial mast cells in rheumatoid arthritis / Y. Okamurae, S. Mishimae, J. Kashiwakuraf [et al.] // *Allergol. Int.* — 2017. — Vol. 66. — P. 9–20.

131. Serum substance P: an indicator of disease activity and subclinical inflammation in rheumatoid arthritis / R. E. Barbosa-Cobos, G. Lugo-Zamudio, J. Flores-Estrada [et al.]. // *Clin. Rheumatol.* — 2017. — doi: 10.1007/s10067-017-3929-6.

132. Lisowska B. Substance P and chronic pain in patients with chronic inflammation of connective tissue / B. Lisowska, A. Lisowski, K. Siewruk // *PLoS One.* — 2015. — doi: 10.1371/journal.pone.0139206.

133. Sensory Neuropeptides and their Receptors Participate in Mechano-Regulation of Murine Macrophages / D. Muschter, A. S. Beiderbeck, T. Späth T [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2019. — Vol. 20, No. 3. — pii: E503. — doi: 10.3390/ijms20030503.

134. Crosstalk between substance P and calcitonin gene-related peptide during heterotopic ossification in murine Achilles tendon / C. Tuzmen, K. Verdelis, L. Weiss, P. Campbell // *J. Orthopaed. Res.* — 2018. — doi: 10.1002/jor.23833.

135. Interleukin-12 (IL-12) and IL-23 induction of substance P synthesis in murine T cells and macrophages is subject to IL-10 and transforming growth factor β

regulation / A. Blum, T. Setiawan, L. Hang [et al.] // *Infect. Immun.* — 2008. — Vol. 76, No. 8. — P. 3651–3656.

136. Takashima A. Harnessing DCs by substance P // *Blood.* — 2013. — Vol. 121, No. 15. — P. 2815–2816.

137. Angiogenic mechanisms of human dental pulp and their relationship with substance P expression in response to occlusal trauma / J. Caviedes-Bucheli, J. F. Gomez-Sosa, M. M. Azuero-Holguin [et al.] // *Int. Endodont. J.* — 2017. — Vol. 50, No. 4. — P. 339–351.

138. Corsetti M. Targeting tachykinin receptors for the treatment of functional gastrointestinal disorders with a focus on irritable bowel syndrome / M. Corsetti, F. Akyuz, J. Tack // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2015. — Vol. 27, No. 10. — P. 1354–1370.

139. Nociceptor sensory neuron–immune interactions in pain and inflammation / F. A. Pinho-Ribeiro, W. A. Verri Jr, I. M. Chiu / *Trends Immunol.* — 2017. — Vol. 38, No. 1. — 43586.

140. Substance P-mediated chemokine production promotes monocyte migration / S. Spitsin, J. Meshki, A. Winters [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2016. — Vol. 101, No. 4. — P. 967–973.

141. Expression of functional NK1 receptors in human alveolar macrophages: superoxide anion production, cytokine release and involvement of NF-kappaB pathway / C. Bardelli, G. Gunella, F. Varsaldi [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 145, No. 3. — P. 385–396.

142. Dihydroavenanthramide D inhibits mast cell degranulation and exhibits anti-inflammatory effects through the activation of neurokinin-1 receptor / T. Lotts, K. Agelopoulos, N. Q. Phan [et al.] // *Exp. Dermatol.* — 2017. — Vol. 26, No. 8. — P. 739–742.

143. Substance P induces degranulation of mast cells and leukocyte adhesion to venular endothelium / H. Suzuki, S. Miura, Y. Y. Liu [et al.] // *Peptides.* — 1995. — Vol. 16, No. 8. — P. 1447–1452. — doi: 10.1016/0196-9781(95)02050-0

144. Substance P (SP) induces expression of functional corticotropin-releasing hormone receptor-1 (CRHR-1) in human mast cells / S. Asadi, K. D. Alysandratos, A. Angelidou [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2012. — Vol. 132, No. 2. — P. 324–329.

145. Lu L. Peptide-mediated mast cell activation: ligand similarities for receptor recognition and protease-induced regulation / L. Lu, M. Kulka, L. D. Unsworth // *J. Leukoc. Biol.* — 2017. — Vol. 102, No. 2. — P. 237–251.

146. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria / D. Fujisawa, J. Kashiwakura, H. Kita [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2014. — Vol. 134, No. 3. — P. 622–633.

147. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions / B. D. McNeil, P. Pundir, S. Meeker [et al.] // *Nature*. — 2015. — Vol. 519. — P. 237–241.

148. Dual action of neurokinin-1 antagonists on Mas-related GPCRs / E. Azimi, V. B. Reddy, K. C. Shade [et al.] // *JCI Insight*. — 2016. — Vol. 1, No. 16. — e89362.

149. Frontline Science: Corticotropin-releasing factor receptor subtype 1 is a critical modulator of mast cell degranulation and stress-induced pathophysiology / S. Ayyadurai, A. J. Gibson, S. D'Costa [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2017. — Vol. 102, No. 6. — P. 1299–1312.

150. Weinstock J. V. Substance P and the regulation of inflammation in infections and inflammatory bowel disease // *Acta. Physiol. (Oxf)*. — 2015. — Vol. 213, No. 2. — P. 453–461.

151. Muñoz M. The involvement of the substance P/neurokinin 1 receptor system in viral infection: focus on the gp120 fusion protein and homologous dipeptide domains / M. Muñoz, R. Coveñas, M. Kramer // *Acta Virol.* — 2019. — Vol. 63, No. 3. — P. 253–260— doi: 10.4149/av_2019_302.

152. A substance P antagonist improves outcome in female Sprague Dawley rats following diffuse traumatic brain injury / F. Corrigan, A. Leonard, M. Ghabriel [et al.] // *CNS Neurosci. Ther.* — 2012. — Vol. 18, No. 6. — 513–515.

153. Impaired IL-1 β -induced neutrophil accumulation in tachykinin NK1 receptor knockout mice / A. Ahluwalia, C. De Felipe, J. O'Brien [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 124, No. 6. — P. 1013–1015.

154. Substance P activates human eosinophils / M. Raap, U. Rüdrich, S. Ständer [et al.] // *Exp. Dermatol.* — 2015. — Vol. 24, No. 7. — P. 557–559.

155. Neurotensin, substance P, and insulin enhance cell migration / M. V. Mouritzen, S. Abourayale, R. Ejaz [et al.] // *J. Pept. Sci.* — 2018. — Vol. 24, No. 7. — P. e3093— doi: 10.1002/psc.3093.

156. Substance P promotes wound healing in diabetes by modulating inflammation and macrophage phenotype / E. C. Leal, E. Carvalho, A. Tellechea [et al.] // *Am. J. Pathol. Jun.* — 2015. — Vol. 185, No. 6. — P. 1638-1648.

157. Neurokinin-1 receptor agonists bias therapeutic dendritic cells to induce type 1 immunity by licensing host dendritic cells to produce IL-12 / B. M. Janeloins, T. L. Sumpter, O. A. Tkacheva [et al.] // *Blood.* — 2013. — Vol. 121, No. 15. — 2923-2933— doi: 10.1182/blood-2012-07-446054.

158. Substance P represents a novel first-line defense mechanism in the nose / O. Larsson, L. Tengroth, Y. Xu [et al.] // *J. Allerg. Clin. Immunol.* — 2018. — Vol. 141, No. 1. — P. 128–136.

159. In vivo signaling through the neurokinin 1 receptor favors transgene expression by Langerhans cells and promotes the generation of Th1- and Tc1-biased immunepatr responses / A. R. Mathers, O. A. Tckacheva, B. M. Janeloins [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, No. 11. — P. 7006–7017.

160. Proinflammatory tachykinins that signal through the neurokinin 1 receptor promote survival of dendritic cells and potent cellular immunity / B. M. Janeloins, A. R. Mathers, O. A. Tckacheva [et al.] // *Blood.* — 2009. — Vol. 113, No. 13. — P. 3017-3026.

161. Substance P promotes the recovery of oxidative stress-damaged retinal pigmented epithelial cells by modulating Akt/GSK-3 β signaling / S. M. Baek, S. Y. Yu, Y. Son, H. S. Hong. — *Mol. Vis.* — 2016. — Vol. 22. — P. 1015–1023.

162. Effects of neonatal capsaicin treatment in the neutrophil production, and expression of preprotachykinin-I and tachykinin receptors in the rat bone marrow / C. F. Franco-Penteado, I. A. De Souza, C. S. Lima [et al.] // *Neurosci. Lett.* — 2006. — Vol. 407, No. 1. — P. 70–73.

163. Antileukemic effects of neurokinin-1 receptor inhibition on hematologic malignant cells: a novel therapeutic potential for aprepitant / S. Bayati, E. Razani, D. Bashash [et al.] // *Anticancer Drugs.* — 2018. — doi: 10.1097/CAD.0000000000000591.

164. Neurokinin-1 receptor signalling impacts bone marrow repopulation efficiency / A. Berger, C. Frelin, D. K. Shah [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, No. 3. — e58787— doi: 10.1371/journal.pone.0058787.

165. Rameshwar P. In vitro stimulatory effect of substance P on hematopoiesis / P. Rameshwar, D. Ganea, P. Gascon // *Blood.* — 1993. — Vol. 81, No. 2. — P. 391–398.

166. Rameshwar P. Stimulation of IL-2 production in murine lymphocytes by substance P and related tachykinins / P. Rameshwar, D. Ganea, P. Gascon // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 151, No. 5. — P. 2484–2496.

167. Tachykinins and hematopoiesis / K. Liu, M. D. Castillo, R. G. Murthy // *Clin. Chim. Acta.* — 2007. — Vol. 385, No. 1–2. — P. 28–34— doi: 10.1016/j.cca.2007.07.008.

168. Nowicki M. Substance P—a potent risk factor in childhood lymphoblastic leukaemia / M. Nowicki, B. Miskowiak // *Leukemia.* — 2003. — Vol. 17, No. 6. — P. 1096–1099— doi: 10.1038/sj.leu.2402920.

169. Nowicki M. Detection of substance P and its mRNA in human blast cells in childhood lymphoblastic leukaemia using immunocytochemistry and in situ hybridisation / M. Nowicki, B. Miskowiak, D. Ostalska-Nowicka // *Folia Histochem. Cytobiol.* — 2003. — Vol. 41, No. 1. — P. 33–36.

170. Klassert T. E. Tachykinins and Neurokinin Receptors in Bone Marrow Functions: Neural-Hematopoietic Link / T. E. Klassert, S. A. Patel, P. Rameshwar // *J. Receptor Ligand Channel Res.* — 2010. — Vol. 2010, No. 3. — P. 51–61.

171. Hemokinin is a hematopoietic-specific tachykinin that regulates B lymphopoiesis / Y. Zhang, L. Lu, C. Furlonger et al. // *Nat. Immunol.* — 2000. — Vol. 1, No. 5. — P. 392-397.

172. Tachykinins and hematopoietic stem cell functions: implications in clinical disorders and tissue regeneration / R. G. Murthy, B. Y. Reddy, J. E. Ruggiero, P. Rameshwar // *Front. Biosci.* — 2007. — Vol. 12. — P. 4779-4787.

173. Stead R. H. Neuropeptide regulation of mucosal immunity / R. H. Stead, J. Bienenstock, A. M. Stanisiz // *Immunol. Rev.* — 1987. — Vol. 100. — P. 333-359.

174. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid organs / S. Y. Felten, D. L. Felten, D. L. Bellinger, J. A. Olschowka // *Chem. Immunol.* — 1992. — Vol. 52. — P. 25-48.

175. The significance of substance P in physiological and malignant haematopoiesis / M. Nowicki, D. Ostalska-Nowicka, B. Kondraciuk, B. Miskowiak // *J. Clin. Pathol.* — 2007. — Vol. 60, No. 7. — P. 749-755— doi: 10.1136/jcp.2006.041475.

176. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow / Y. Katayama, M. Battista, W. M. Kao [et al.] // *Cell.* — 2006. — Vol. 124, No. 2. — P. 407-421— doi: 10.1016/j.cell.2005.10.041.

177. Jin Y. Substance P enhances mesenchymal stem cells-mediated immune modulation / Y. Jin, H. S. Hong, Y. Son // *Cytokine.* — 2015.—Vol. 71, No. 2. — P. 145-153.

178. 5-HT3 receptors promote colonic inflammation via activation of substance P/neurokinin-1 receptors in dextran sulphate sodium-induced murine colitis / D. Utsumi, K. Matsumoto, K. Amagase [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 173, No. 11. — P. 1835-1849.

179. Substance P alleviates dextran sulfate sodium-induced intestinal damage by suppressing inflammation through enrichment of M2 macrophages and regulatory T cells / H. S. Hong, D. Y. Hwang, J. H. Park [et al.] // *Cytokine.* — 2017. — Vol. 90. — P. 21-30. — doi: 10.1016/j.cyto.2016.10.002

180. Transient receptor potential vanilloid 1 and transient receptor potential ankyrin 1 contribute to the progression of colonic inflammation in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice: Links to calcitonin gene-related peptide and substance P. / D. Utsumi, K. Matsumoto, T. Tsukahara [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* — 2018. — Vol. 136, No. 3. — P. 121-132— doi: 10.1016/j.jphs.2017.12.012.

181. The anti-inflammatory action of maropitant in a mouse model of acute pancreatitis / A. Tsukamoto, M. Ohgoda, N. Haruki, M. Hori, T. Inomata // *J. Vet. Med. Sci.* — 2018. — Vol. 80, No. 3. — doi: 10.1292/jvms.17-0483.

182. Substance P-regulated leukotriene B4 production promotes acute pancreatitis-associated lung injury through neutrophil reverse migration / B. Li, X. Han, X. Ye [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* — 2018. — Vol. 57. — P. 147–156.

183. Communication between enteric neurons, glia, and nociceptors underlies the effects of tachykinins on neuroinflammation / N. M. Delvalle, C. Dharshika, W. Morales-Soto [et al.] // *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — Vol. 6, No. 3. — P. 321-344— doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.05.009.

184. Upregulation of the Transient Receptor Potential Ankyrin 1 ion channel in the inflamed human and mouse colon and its protective roles / J. Kun, I. Szitter , A. Kemény [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — doi: 10.1371/journal.pone.0108164.

185. Substance P mediates proinflammatory cytokine release from mesenteric adipocytes in inflammatory bowel disease patients / A. Sideri, K. Bakirtzi, D. Q. Shih [et al.] // *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — Vol. 1, No. 4. — P. 420–432.

186. Bakirtzi K. Substance P-induced colonic epithelial cell-secreted exosomes exacerbate experimental colitis and regulate cell proliferation and migration via exosomal MIR-21 / K. Bakirtzi, D. Iliopoulos, C. Pothoulakis // *Gastroenterology.* — 2017. — Vol. 152, No. 5. — Suppl. 1. — S103.

187. Mechanism of transfer of functional microRNAs between mouse dendritic cells via exosomes / A. Montecalvo, A. T. Larregina, W. T. Shufesky [et al.] // *Blood.* — 2012. — Vol. 119. — P. 756–766.

188. Activation of neurokinin-1 receptor by substance P inhibits melanogenesis in B16-F10 melanoma cells / F. Ping, J. Shang, J. Zhou [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2012. — Vol. 44. — 2342–2348.

189. Further exploring the brain-skin connection: stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice / S. Pavlovic, M. Daniltchenko, D. Tobin [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2008. — Vol. 128, No. 2. — P. 434–446.

190. Up-regulated expression of substance P in CD8+ T cells and HK1P on monocytes of atopic dermatitis / Z. Zhang, W. Zheng, H. Xie [et al.] // *J. Transl. Med.* — 2017. — Vol. 15, No. 93. — doi: 10.1186/s12967-017-1196-6.

191. Bonchak J. G. Emerging therapies for atopic dermatitis: TRPV1 antagonists / J. G. Bonchak, R. A. Swerlick // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2018. — Vol. 78, 3 Suppl. 1. — P. S63-S66— doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.023.

192. Substance P restores normal skin architecture and reduces epidermal infiltration of sensory nerve fiber in TNCB-induced atopic dermatitis-like lesions in NC/Nga mice / H. Choi, D. Kim, S. Nam [et al.] // *J. Derm. Sci.* — 2018. — Vol. 89, No. 3. — P. 248–257.

193. Role of substance P and its receptor neurokinin 1 in chronic prurigo: a randomized, proof-of-concept, controlled trial with topical aprepitant / Ohanyan T, Schoepke N, Eirefelt S [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* — 2018. — Vol. 98. — P. 26–31.

194. Application of an 8% capsaicin patch normalizes epidermal TRPV1 expression but not the decreased intraepidermal nerve fibre density in patients with brachioradial pruritus / M. P. Pereira, H. Lüling, A. Dieckhöfer, [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* — 2018. — doi: 10.1111/jdv.14857.

195. Substance P potentiates 5-HT₃ receptor-mediated current in rat trigeminal ganglion neurons / W. P. Hu, X.H. You, B. C. Guan [et al.] // *Neurosci. Lett.* — 2004. — Vol. 365. — P. 147–152.

196. Effects of CP-99, 994, a tachykinin NK1 receptor antagonist, on abdominal afferent vagal activity in ferrets: evidence for involvement of NK1 and 5-

HT3 receptors / M. Minami, T. Endo, H. Yokota [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 428. — P. 215–220.

197. NK1R/5-HT1AR interaction is related to the regulation of melanogenesis / H. Wu, Y. Zhao, Q. Huang [et al.] // *FASEB J.* — 2018. — Vol. 32, No. 6. — 3193–3214— doi: 10.1096/fj.201700564RR.

198. Substance P increases CCN2 dependent on TGF-beta yet Collagen Type I via TGF-beta1 dependent and independent pathways in tenocytes / N. Frara, P. W. Fisher, Y. Zhao [et al.] // *Conn. Tiss Res.* — 2018. — Vol. 59, No. 1. — P. 30–44.

199. Kim D. J. Anti-Aging Potential of Substance P-Based Hydrogel for Human Skin Longevity / D. J. Kim, S. S. Chang, J. Lee // *International Journal of Molecular Sciences.* — 2019. — Vol. 20, No. 18. — P. 4453— doi: 10.3390/ijms20184453.

200. Kanduluru A. K. Development of a ligand-targeted therapeutic agent for neurokinin-1 receptor expressing cancers / A. K. Kanduluru, P. S. Low // *Mol. Pharmaceutics.* — 2017. — Vol. 14, No. 11. — P. 3859–3865.

201. Inhibition of tachykinin NK1 receptor using aprepitant induces apoptotic cell death and G1 arrest through Akt/p53 axis in pre-B acute lymphoblastic leukemia cells / S. Bayati, D. Bashash, S. Ahmadian [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 791. — P. 274–283.

202. Truncated neurokinin-1 receptor is an ubiquitous antitumor target in hepatoblastoma, and its expression is independent of tumor biology and stage / A. Garnier, M. Ilmer, K. Becker [et al.] // *Oncol. Lett.* — 2015. — Vol. 11, No. 1. — P. 870–878.

203. Substance P spinal signaling induces glial activation and nociceptive sensitization after fracture / W. W. Li, T. Z. Guo, X. Shi [et al.] // *Neuroscience.* — 2015. — Vol. 310, No. 73–90.

204. Role of neurokinin type 1 receptor in nociception at the periphery and the spinal level in the rat / M. Gautam, P. Prasoon, R. Kumar [et al.] // *Spinal Cord.* — 2016. — Vol. 54. — P. 172–182.

205. The therapeutic potential of targeting substance P/NK-1R interactions in inflammatory CNS disorders / M. B. Johnson, A. D. Young, I. Marriott // *Front. Cell. Neurosci.* — 2017. — doi: 10.3389/fncel.2016.00296.

206. Ren K. Interactions between the immune and nervous systems in pain / K. Ren, R. Dubner // *Nat. Med.* — 2010. — Vol. 16, No. 11. — P. 1267–1276.

207. Substance P enhances tissue factor release from granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-dependent macrophages via the p22phox/ β -arrestin 2/Rho A signaling pathway / R. Yamaguchi, T. Yamamoto, A. Sakamoto [et al.] // *Blood Cell Mol. Dis.* — 2016. — Vol. 57. — Vol. 85–90.

208. Activation of microglia by histamine and substance P / J. Zhu, C. Qu, X. Lu, S. Zhang // *Cell Physiol. Biochem.* — 2014. — Vol. 34, No. 3. — P. 768–780.

209. TRPV1 and PLC participate in histamine H4 receptor-induced itch / T. Jian, N. Yang, Y. Yang [et al.] // *Neural Plast.* — 2016. — Vol. 2016. — doi: 10.1155/2016/1682972.

210. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin / M. Dvorak, A. Watkinson, F. McGlone, R. Rukwied // *Inflamm. Res.* — 2003. — Vol. 52, No. 6. — P. 238–245. — doi: 10.1007/s00011-003-1162-z.

211. Richardson J. D. Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors / J. D. Richardson, S. Kilo, K. M. Hargreaves // *Pain.* — 1998. — Vol. 75, No. 1. — Vol. 111–119.

212. Staender S. Topische cannabinoidagonisten. eine effektive, neue moeglichkeit zur behandlung von chronischem pruritus [Topical cannabinoid agonists. An effective new possibility for treating chronic pruritus] / S. Staender, H. W. Reinhardt, T. A. Luger // *Hautarzt.* — 2006. — Vol. 57, No. 9. — P. 801–807. — doi: 10.1007/s00105-006-1180-1.

213. Methotrexate causes acute hyperplasia of enterochromaffin cells containing substance P in the intestinal mucosa of rats / T. Machida, Y. Takano, K. Iizuka [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* — 2017. — Vol. 133, No. 3. — P. 190–193.

214. Biglycan inhibits capsaicin-induced substance P release by cultured dorsal root ganglion neurons / P. Shi, E. Y. Chen, G. Cs-Szabo [et al.] // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2016. — Vol. 95, No. 9. — P. 656–662. doi: 10.1097/PHM.0000000000000460

215. Substance P stimulates proliferation of spinal neural stem cells in spinal cord injury via the mitogen-activated protein kinase signaling pathway / K. T. Kim, H. J. Kim, D. C. Cho [et al.] // *Spine J.* — 2015. — Vol. 15, No. 9. — P. 2055–2065.

216. Neurokinin 1 receptor mediates membrane blebbing in HEK293 cells through a Rho/Rho-associated coiled-coil kinase-dependent mechanism / J. Meshki, S. D. Douglas, J. P. Lai [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284, No. 14. — P. 9280–9289.

217. Systemic capsaicin in the adult rat differentially affects gene expression for neuropeptides and neurotrophin receptors in primary sensory neurons / H. Kashiba, Y. Ueda, E. Senba // *Neuroscience.* — 1997. — Vol. 76, No. 1. — P. 299–312.

218. Neurogenic inflammation is associated with development of edema and functional deficits following traumatic brain injury in rats / A. J. Nimmo, I. Cernak, D. L. Heath [et al.] // *Neuropeptides.* — 2004. — Vol. 38, No. 1. — P. 40–47.

219. Capsaicin-induced rapid neutrophil leukocyte activation in the rat urinary bladder microcirculatory bed / P. Járomi, D. Garab, P. Hartmann et al. // *Neurourol. Urodyn.* — 2017. — doi: 10.1002/nau.23376.

220. Lim J. E. A neuropeptide, Substance-P, directly induces tissue-repairing M2 like macrophages by activating the PI3K/Akt/mTOR pathway even in the presence of IFN γ / J. E. Lim, E. Chung, Y. Son // *Sci Rep.* — 2017. — Vol. 7, No. 1. — P. 9417— doi: 10.1038/s41598-017-09639-7.

221. Affinity, potency, efficacy, and selectivity of neurokinin A analogs at human recombinant NK2 and NK1 receptors / N. M. J. Rupniak, E. Perdona, C. Griffante [et al.] // *PLoS One.* — 2018. — Vol. 13, No. 10. — e0205894— doi: 10.1371/journal.pone.0205894.

222. A substance P (neurokinin-1) receptor mutant carboxyl-terminally truncated to resemble a naturally occurring receptor isoform displays enhanced responsiveness and resistance to desensitization / H. Li, S. E. Leeman, B. E. Slack [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94, No. 17. — P. 9475–9480.

223. Substance P and its inhibition in ocular inflammation / B. Fabio, R. Paolo, F. Giulio // *Curr. Drug Targets* — 2016. — Vol. 17, No. 11. — P. 1265–1274.

224. Substance P-stimulated interleukin-8 expression in human colonic epithelial cells involves protein kinase C delta activation / H. W. Koon, D. Zhao, Y. Zhan [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2005. — Vol. 314, No. 3. — P. 1393–1400.

225. Schank J. R. Chapter Six — Substance P and the Neurokinin-1 Receptor: The New CRF / Schank JR, Heilig M. // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2017. — Vol. 136. — P. 151–175.

226. Possible mechanism of action of neurokinin-1 receptors (NK1R) antagonists / Ö. Öztürk, E. Aki-Yalcin, T. Ertan-Bolelli [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2017. — Vol. 5. — P. 787–797.

227. Schank J. R. Chapter six — substance P and the neurokinin-1 receptor: the new CRF / J. R. Schank, M. Heilig // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2017. — Vol. 136. — P. 151–175.

228. Emerging drugs for the treatment of pruritus / Ständer S, E. Weisshaar, U. Raap // *Expert Opin Emerg Drugs.* 2015 Jun 01;20(3):515-21.

229. Regulation of NK92-MI cell cytotoxicity by substance P / W. X. Fu, B. Qin, A. P. Zhou [et al.] // *Scand. J. Immunol.* — 2011. — Vol. 74, No. 2. — P. 107–113.

230. Efficacy and safety of aprepitant in combination with dexamethasone, granisetron and metoclopramide as a prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in an acute and delayed emesis in arab cancer patient / M. Iman, O. Frasia, B. M. Essam // *Cancer Med. Anticancer Drug.* — 2017. — Vol. 2, No. 1. — 100107.

231. Role of fosaprepitant, a neurokinin Type 1 receptor antagonist, in morphine-induced antinociception in rats / P. Prasoon, S. Gupta, R. Kumar [et al.] // *Indian J. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 48, No. 4. — P. 394–398.

232. Opioid-induced central immune signaling: implications for opioid analgesia / P. M. Grace, S. F. Maier, L. R. Watkins — *Headache.* — 2015. — Vol. 55, No. 4. — P. 475–489.

233. NK1 receptor antagonists as a new treatment for corneal neovascularization / F. Bignami, C. Giacomini, A. Lorusso [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2014. — Vol. 55, No. 10. — P. 6783–6794.

234. Aprepitant limits in vivo neuroinflammatory responses in a rhesus model of Lyme neuroborreliosis / A. N. Martinez, A. R. Burmeister, G. Ramesh [et al.] // *J. Neuroinflammation.* — 2017. — Vol. 14, No. 37. — doi: 10.1186/s12974-017-0813-x.

235. Substance P receptor antagonism: a potential novel treatment option for viral-myocarditis / P. Robinson, G. E. Taffet, N. Engineer [et al.] // *BIO Med Res. Int.* — 2015. — doi: 10.1155/2015/645153.

236. TRPA1 channel participates in tacrolimus-induced pruritus in a chronic contact hypersensitivity murine model / L. S. Wong, A. Otsuka, Y. Yamamoto [et al.] // *J. Derm. Sci.* — 2018. — Vol. 89, No. 2. — P. 207–209.

237. The NK1 receptor antagonist serlopitant for treatment of chronic pruritus / S. Ständer, M. C. Spellman, P. Kwon, G. Yosipovitch // *Expert Opin. Investig. Drugs.* — 2019. — Vol. 28, No. 8. — P. 659-666— doi: 10.1080/13543784.2019.1638910.

238. Phase 2 Trial of a Neurokinin-1 Receptor Antagonist for the Treatment of Chronic Itch in Epidermolysis Bullosa Patients: A Randomized Clinical Trial / A. S. Chiou, S. Choi, M. Barriga [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* — 2019. — doi: 10.1016/j.jaad.2019.09.014.

239. Kwatra S. G. Effects of neuroimmune axis modulation by aprepitant on anti-pruritic and global disease severity in patients with cutaneous T-cell lymphoma /

S. G. Kwatra, E. Boozalis, M. M. Kwatra // Br. J. Dermatol. — 2018. — doi: 10.1111/bjd.16363.

240. The neurokinin-1 receptor antagonist orvepitant is a novel anti-tussive therapy for chronic refractory cough: results from a phase 2 study (VOLCANO-1) / J. A. Smith, D. A. Allman, H. Badri [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2017. — Vol. 195. — A2672.

241. Antagonism of the neurokinin-1 receptor improves survival in a mouse model of sepsis by decreasing inflammation and increasing early cardiovascular function / J. R. Mella, E. Chiswick, D. Stepien et al. // Crit. Care Med. — 2017. — Vol. 45, No. 2. — e213-21.

242. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2001. — 408 с.

243. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — М. : Практическая медицина, 2011. — 480 с.

244. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.

245. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления / Н. А. Клименко, С. В. Татарко, А. Н. Шевченко, Г. И. Губина-Вакулик // Експериментальна і клінічна медицина. — 2007. — № 2. — С. 24–28.

246. Меркулов Г. А. Курс патологогистологической техники / Г. А. Меркулов. — 4-е изд. — Л. : Медгиз. Ленингр. отд-ние, 1961. — 340 с.

247. Данилов Р. К. Руководство по гистологии / Р. К. Данилов. — М. : Спецлит, 2012. — 1342 с.

248. Коржевский Д. Э. Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский. — М. : Спецлит, 2010. — 95 с.

249. Струков А. И. Патологическая анатомия / А. И. Струков. — М. : Литтерра, 2010. — 848 с.

250. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / В. В. Меньшиков. — М. : Медицина, 1987. — 364 с.
251. An FDA approved neurokinin-1 receptor antagonist is effective in reducing intraabdominal adhesions when administered intraperitoneally, but not orally / R. Lim, J. M. Morrill, S. G. Prushik [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2008. — Vol. 12. — P. 1754–1761. — doi: 10.1007/s11605-008-0634-4.
252. Белогурова Е. А. Воспаление / Е. А. Белогурова, И. В. Будникова. — СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова. — 2014. — 24 с.
253. Shevchenko O. M. Dynamics of inflammatory mediators in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Norwegian Journal of development of the International Science. — 2020. — No. 52. — P. 35–39. — DOI: 10.24412/3453-9875-2020-52-1-35-39
254. Shevchenko O. M. Tissue reactions of the inflammatory focus in carrageenan secondary-chronic inflammation on the background of the substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Scientific Discussion. — 2020. — Vol. 1, No. 52. — P. 5–13.
255. Shevchenko O. M. Dynamics of C-reactive protein in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):245-251. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.023>
256. Shevchenko O. M. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation // Journal of Education, Health and Sport. — 2019. — Vol. 9, No. 11. — P. 419–432. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2019.09.11.039>
257. Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on bone marrow hematopoiesis in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. — 2020. — Vol. 10, No. 2. — P. 353–367. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.040>

258. Leimkühler N. B. Inflammatory bone marrow microenvironment / N. B. Leimkühler, R. K. Schneider // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* — 2019. — No. 1. — P. 294-302. — doi: 10.1182/hematology.2019000045.

259. Travlos G. S. Normal structure, function, and histology of the bone marrow / G. S. Travlos // *Toxicol Pathol.* — 2006. — Vol. 34, No. 5. — P. 548-565. — doi: 10.1080/01926230600939856.

260. Hidalgo A. Neutrophils set the bone marrow on fire / A. Hidalgo // *Blood.* — 2017. — Vol. 129, No. 5. — P. 540-542. — doi: 10.1182/blood-2016-11-751867.

261. Suzuki K. chronic inflammation as an immunological abnormality and effectiveness of exercise / K. Suzuki // *Biomolecules.* — 2019. — Vol. 9, No. 6. — P. 223. — doi: 10.3390/biom9060223.

262. Heideveld E. Digesting the role of bone marrow macrophages on hematopoiesis / E. Heideveld, E. van den Akker // *Immunobiology.* — 2017. — Vol. 222, No. 6. — P. 814-822. — doi: 10.1016/j.imbio.2016.11.007.

263. Straat M. Red blood cell clearance in inflammation / M. Straat, R. van Bruggen, D. de Korte, N. P. Juffermans // *Transfus Med Hemother.* — 2012. — Vol. 39, No. 5. — P. 353-361. — doi: 10.1159/000342229.

264. Hassani M. Differentiation and activation of eosinophils in the human bone marrow during experimental human endotoxemia / M. Hassani, G. Leijte, N. Bruse [et al.] // *J Leukoc Biol.* — 2020. — Vol. 108, No. 5. — P. 1665-1671. — doi: 10.1002/JLB.1AB1219-493R.

265. Шевченко А. Н. Клеточно-тканевая динамика при карагиненовом воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида / А. Н. Шевченко, В. А. Бибиченко // *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія.* — 2017. — № 2 (48). — С. 92–99.

266. Шевченко А. Н. Динамика изменений клеточного состава центра очага воспаления при вторично хроническом воспалении на фоне введения

глюкозаминилмурамилдипептида / А. Н. Шевченко, В. А. Бибиченко // Journal of Education, Health and Sport. — 2017. — № 7 (2). — С. 415–430.

267. Шевченко А. Н. Динамика изменений клеточного состава периферии очага воспаления при вторично хроническом воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида / А. Н. Шевченко, В. А. Бибиченко // Експериментальна і клінічна медицина. — 2017. — № 2 (75). — С. 49–55.

ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА МАТЕРІАЛАМИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Shevchenko O. M. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation // Journal of Education, Health and Sport. — 2019. — Vol. 9, No. 11. — P. 419–432. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2019.09.11.039> *(Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку).*

2. Shevchenko O. M. Dynamics of inflammatory mediators in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Norwegian Journal of development of the International Science. — 2020. — No. 52. — P. 35–39. — DOI: 10.24412/3453-9875-2020-52-1-35-39 *(Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку).*

3. Shevchenko O. M. Tissue reactions of the inflammatory focus in carrageenan secondary-chronic inflammation on the background of the substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Scientific Discussion. — 2020. — Vol. 1, No. 52. — P. 5–13. *(Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку).*

4. Shevchenko O. M. Dynamics of C-reactive protein in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):245-251. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.023> *(Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку).*

5. Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on bone marrow hematopoiesis in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. — 2020. — Vol. 10, No. 2. —

P. 353–367. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.040> (*Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку*).

6. Шевченко О. М. Кістковомозкове кровотворення за вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р / О. М. Шевченко, В. О. Сич // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е. Н. і 90-річчю проф. Маркової О. О. (Галицькі читання II), 29-30 жовтня 2020 року, м. Тернопіль. – Тернопіль : ТНМУ імені І. Я. Горбачевського, 2020. – С. 112–113.

Апробація основних положень дисертації:

- XVI Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 28–29 березня 2019 р.; постерна доповідь),
- XII Всеукраїнська науково-практична конференція, присвячена ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е. Н. і 90-річчю проф. Маркової О. О. (Галицькі читання II) «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 29–30 жовтня 2020 р.; публікація тез).

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. ректора Одеського національного
медичного університету, д.мед.н., професор

Вастьянов Р.С.

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Ким і коли запропонований:** аспірантом кафедри патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Сичом Володимиром Олександровичем, 2020 р.

2. **Джерело інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про роботу НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.).

- Dynamics of inflammatory mediators in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Norwegian Journal of development of the International Science. — 2020. — No. 52. — P. 35–39. — DOI: 10.24412/3453-9875-2020-52-1-35-39

- Dynamics of C-reactive protein in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):245-251. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.023>

- Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation // Journal of Education, Health and Sport. - 2019. - Vol. 9, N. 11. - P. 419–432. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2019.09.11.039>

- Substance P blockade effects on bone marrow hematopoiesis in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. -2020. -Vol.10, N.2. - P.353–367. - DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.040>

- Tissue reactions of the inflammatory focus in carrageenan secondary-chronic inflammation on the background of the substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Scientific Discussion. — 2020. — Vol. 1, No. 52. — P. 5–13.

3. **Де і коли впроваджено:** у навчальний процес кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету за 2020–2021 навчальний рік.

4. **Результати застосування** методу за період 2020–2021 рр.: в природних умовах запалення субстанція Р в червоному кістковому мозку активує гемопоез, у периферичній крові стимулює циркулюючі лейкоцити, а також пролонгує альтеративну, ексудативну реакцію в осередку та периферії запалення, що сприяє його хронізації.

5. **Ефективність впровадження** за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): розширення уявлення про патогенез запалення на тлі блокади субстанції Р.

6. **Зауваження, пропозиції** - не вносились. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького, протокол №4 від 10 листопада 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, доцент

Поспелов О.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Української медичної стоматологічної академії
професор

Дворник В.М.

« 16 »

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) Роль тахікінінів в реакціях системи крові при запаленні.

2. Ким і коли запропонований: аспірантом кафедри патологічної фізіології ім. Д.О.Альперна Харківського національного медичного університету Сичом Володимиром Олександровичем, 2020 р.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про роботу НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

• Shevchenko O. M. Dynamics of inflammatory mediators in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Norwegian Journal of development of the International Science. — 2020. — No. 52. — P. 35–39. — DOI: 10.24412/3453-9875-2020-52-1-35-39

• Shevchenko O. M. Dynamics of C-reactive protein in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):245-251. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.023>

• Shevchenko O. M. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation // Journal of Education, Health and Sport. — 2019. — Vol. 9, No. 11. — P. 419–432. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2019.09.11.039>

• Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on bone marrow hematopoiesis in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport.—2020.—Vol.10,No.2.—P.353–367.—DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.040>

• Shevchenko O. M. Tissue reactions of the inflammatory focus in carrageenan secondary-chronic inflammation on the background of the substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Scientific Discussion. — 2020. — Vol. 1, No. 52. — P. 5–13.

4. Де і коли введено: у навчальний процес кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії, вересень-листопад 2020 р.

5. Результати застосування методу: за умов запалення субстанція Р в червоному кістковому мозку активує гемопоєз, у периферичній крові стимулює циркулюючі лейкоцити, а також пролонгує альтеративну, ексудативну реакцію в осередку та периферії запалення, що сприяє його хронізації.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): розширення уявлення про патогенез запалення на тлі блокади субстанції Р.

Зауваження і пропозиції: без зауважень.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патофізіології, (протокол № 9 від 15 грудня 2020 р.).

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патофізіології
Української медичної стоматологічної академії,
доктор медичних наук, професор



В.О. Костенко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор
з науково-педагогічної роботи
Вінницького національного
медичного університету
імені М. І. Пирогова
проф. Ю. Й. Гумінський
«28» серпня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) Роль тахікінінів в реакціях системи крові при запаленні.
2. Ким і коли запропонований: аспірантом кафедри патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Сичом Володимиром Олександровичем, 2020 р.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про роботу НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
 - Shevchenko O. M. Dynamics of inflammatory mediators in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Norwegian Journal of development of the International Science. — 2020. — No. 52. — P. 35–39. — DOI: 10.24412/3453-9875-2020-52-1-35-39
 - Shevchenko O. M. Dynamics of C-reactive protein in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):245-251. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.023>
 - Shevchenko O. M. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation // Journal of Education, Health and Sport. — 2019. — Vol. 9, No. 11. — P. 419–432. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2019.09.11.039>
 - Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on bone marrow hematopoiesis in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport.—2020.—Vol.10,No.2.—P.353–367.— DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.040>
 - Shevchenko O. M. Tissue reactions of the inflammatory focus in carrageenan secondary-chronic inflammation on the background of the substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Scientific Discussion. — 2020. — Vol. 1, No. 52. — P. 5–13.
4. Де і коли введено: у навчальний процес кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова за 2020– 2021 навчальний рік.
5. Результати застосування методу за період 2020 – 2021 рр.: у природніх умовах запалення субстанція Р в червоному кістковому мозку активує гемопоєз, у периферичній крові стимулює циркулюючі лейкоцити, а також пролонгує альтеративну, ексудативну реакцію в осередку та периферії запалення, що сприяє його хронізації.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): розширення уявлення про патогенез запалення на тлі блокади субстанції Р.
7. Зауваження, пропозиції не вносились. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол № 12 від «21» 01 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

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



Н. А. Рикало



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора
медичного інституту з наукової роботи
Сумського державного університету
« 23 » грудня 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) Роль тахікінінів в реакціях системи крові при запаленні.
2. Ким і коли запропонований: аспірантом кафедри патологічної фізіології ім.Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Сичом Володимиром Олександровичем, 2020 р.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про роботу НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
 - Shevchenko O. M. Dynamics of inflammatory mediators in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Norwegian Journal of development of the International Science. — 2020. — No. 52. — P. 35–39. — DOI: 10.24412/3453-9875-2020-52-1-35-39
 - Shevchenko O. M. Dynamics of C-reactive protein in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):245-251. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.023>
 - Shevchenko O. M. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation // Journal of Education, Health and Sport. — 2019. — Vol. 9, No. 11. — P. 419–432. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2019.09.11.039>
 - Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on bone marrow hematopoiesis in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. — 2020. — Vol. 10, No. 2. — P. 353–367. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.040>
 - Shevchenko O. M. Tissue reactions of the inflammatory focus in carrageenan secondary-chronic inflammation on the background of the substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Scientific Discussion. — 2020. — Vol. 1, No. 52. — P. 5–13.
4. Де і коли введено: у навчальний процес кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету 2020 – 2021 навчальний рік.
5. Результати застосування методу за період 2020 – 2021 рр.: у природних умовах запалення субстанція Р в червоному кістковому мозку активує гемопоєз, у периферичній крові стимулює циркулюючі лейкоцити, а також пролонгує альтеративну, ексудативну реакцію в осередку та периферії запалення, що сприяє його хронізації.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): розширення уявлення про патогенез запалення на тлі блокади субстанції Р.
7. Зауваження, пропозиції не вносились. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, протокол № 4 від «18» грудня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
фізіології і патофізіології
з курсом медичної біології,
д. мед. н., професор

О. В. Атаман



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету

проф. І.М. Владимірова
"20" грудня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) Роль тахікінінів в реакціях системи крові при запаленні.

2. Ким і коли запропонований: аспірантом кафедри патологічної фізіології ім.Д.О.Альперна Харківського національного медичного університету Сичом Володимиром Олександровичем, 2020 р.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про роботу НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

- Shevchenko O. M. Dynamics of inflammatory mediators in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Norwegian Journal of development of the International Science. — 2020. — No. 52. — P. 35–39. — DOI: 10.24412/3453-9875-2020-52-1-35-39
- Shevchenko O. M. Dynamics of C-reactive protein in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):245-251. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.023>
- Shevchenko O. M. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation // Journal of Education, Health and Sport. — 2019. — Vol. 9, No. 11. — P. 419–432. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2019.09.11.039>
- Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on bone marrow hematopoiesis in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. — 2020. — Vol. 10, No. 2. — P. 353–367. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.040>
- Shevchenko O. M. Tissue reactions of the inflammatory focus in carrageenan secondary-chronic inflammation on the background of the substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Scientific Discussion. — 2020. — Vol. 1, No. 52. — P. 5–13.

4. Де і коли введено: у навчальний процес кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету (м. Харків) за 2020–2021 навчальний рік.

5. Результати застосування методу за період 2020–2021 рр.: в природних умовах запалення субстанція Р в червоному кістковому мозку активує гемопоєз, у периферичній крові стимулює циркулюючі лейкоцити, а також пролонгує альтеративну, ексудативну реакцію в осередку та периферії запалення, що сприяє його хронізації.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): розширення уявлення про патогенез запалення на тлі блокади субстанції Р.

7. Зауваження, пропозиції не вносились. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри нормальної та патологічної фізіології, протокол № 5 від « 7 » грудня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

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

Н. М. Кононенко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України



проф. А.Г.Шульгай

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) Роль тахікінінів в реакціях системи крові при запаленні.

2. Ким і коли запропонований: аспірантом кафедри патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Сичом Володимиром Олександровичем, 2020 р.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про роботу НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

- Shevchenko O. M. Dynamics of inflammatory mediators in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Norwegian Journal of development of the International Science. — 2020. — No. 52. — P. 35–39. — DOI: 10.24412/3453-9875-2020-52-1-35-39
- Shevchenko O. M. Dynamics of C-reactive protein in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):245-251. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.023>
- Shevchenko O. M. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation // Journal of Education, Health and Sport. — 2019. — Vol. 9, No. 11. — P. 419–432. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2019.09.11.039>
- Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on bone marrow hematopoiesis in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. — 2020. — Vol. 10, No. 2. — P. 353–367. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.040>
- Shevchenko O. M. Tissue reactions of the inflammatory focus in carrageenan secondary-chronic inflammation on the background of the substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Scientific Discussion. — 2020. — Vol. 1, No. 52. — P. 5–13.

4. Де і коли введено: у навчальний процес кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського за 2020 – 2021 навчальний рік.

5. Результати застосування методу за період 2020 – 2021 рр.: у природних умовах запалення субстанція Р в червоному кістковому мозку активує гемопоєз, у периферичній крові стимулює циркулюючі лейкоцити, а також пролонгує альтеративну, ексудативну реакцію в осередку та периферії запалення, що сприяє його хронізації.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): розширення уявлення про патогенез запалення на тлі блокади субстанції Р.

7. Зауваження, пропозиції не вносились. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол № 11 від «18» 11 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

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

О. В. Денефіль



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) Роль тахікінінів в реакціях системи крові при запаленні.

2. Ким і коли запропонований: аспірантом кафедри патологічної фізіології ім.Д.О.Альперна Харківського національного медичного університету Сичом Володимиром Олександровичем, 2020 р.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про роботу НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

- Shevchenko O. M. Dynamics of inflammatory mediators in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Norwegian Journal of development of the International Science. — 2020. — No. 52. — P. 35–39. — DOI: 10.24412/3453-9875-2020-52-1-35-39
- Shevchenko O. M. Dynamics of C-reactive protein in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):245-251. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.023>
- Shevchenko O. M. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation // Journal of Education, Health and Sport. — 2019. — Vol. 9, No. 11. — P. 419–432. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2019.09.11.039>
- Shevchenko O. M., Sych V. O. Substance P blockade effects on bone marrow hematopoiesis in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. — 2020. — Vol. 10, No. 2. — P. 353–367. — DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.040>
- Shevchenko O. M. Tissue reactions of the inflammatory focus in carrageenan secondary-chronic inflammation on the background of the substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Scientific Discussion. — 2020. — Vol. 1, No. 52. — P. 5–13.

4. Де і коли впроваджено: у навчальний процес кафедри патологічної фізіології Харківського національного медичного університету за 2020–2021 навчальний рік.

5. Результати застосування методу за період 2020–2021 рр.: в природних умовах запалення субстанція Р в червоному кістковому мозку активує гемопоєз, у периферичній крові стимулює циркулюючі лейкоцити, а також пролонгує альтеративну, ексудативну реакцію в осередку та периферії запалення, що сприяє його хронізації.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): розширення уявлення про патогенез запалення на тлі блокади субстанції Р.

7. Зауваження, пропозиції не вносились. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол №17 від 05 листопада 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри патологічної
фізіології імені Д. О. Альперна,
д. мед. н., професор

О. В. Ніколаєва