

УДК 616-002.2-078-02:547.458.1]-092.9:615.273.53
DOI: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.30

О. О. Павлова, В. О. Шевченко

*Кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д. О. Альперна (зав. – проф. М. С. Мирошніченко)
Харківського національного медичного університету*

КЛІТИННО-ТКАНИННА ДИНАМІКА ВОГНИЩА ХРОНІЧНОГО КАРАГІНАНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ІНГІБІТОРА ТРОМБІНУ

Резюме. Хронічне запалення є невід’ємною частиною розвитку різних захворювань, таких як розлади травлення, хвороби серця, аутоімунні захворювання, рак, діабет або нейродегенеративні розлади. Роль цитокінів і хемокінів полягає в тому, щоб залучати додаткові імунні клітини до місця інфекції, включаючи циркулюючі нейтрофіли, які посилюють знищення мікробів за рахунок виробництва інтерферону, протеаз і активних форм кисню. Усунення чужорідного/ендогенного флогогена та перепрограмування ефекторних клітин для ефективного припинення виробництва медіаторів запалення приводить до зникнення запалення та повернення до гомеостазу.

Мета дослідження: з’ясувати клітинно-тканинну динаміку вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну.

Матеріал і методи. Експериментальне дослідження було проведено на 72 дорослих самцях лабораторних щурів лінії WAG. Моделлю запалення було карагінанове вторинно хронічне асептичне запалення, яке викликалося шляхом внутрішньом’язового введення в ділянку правого стегна 10 мг λ -карагінану (Sigma, США), розчиненого в 1,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Дабігатрану етексилат вводили внутрішньошлунково через зонд у дозі 15 мг/кг/добу, розчиненим в 1,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду щодня протягом усього експерименту. Досліджували клітинно-тканинну динаміку вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му доби проведення експерименту.

Морфологічне дослідження зразків м’язової тканини показало, що як за природного перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення, так і за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату розвивається запальний процес з переважанням проліферативних процесів, що є характерним для хронічного перебігу запалення.

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

Ключові слова: експеримент, щури лінії WAG, вторинно хронічне карагінанове запалення, морфологічна характеристика вогнища запалення, тромбін, інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат.

Запалення є типовим патологічним процесом, важливою біологічною реакцією, викликану різними флогогенами. Під час запалення виробляються прозапальні цитокіни та активні форми кисню. Цитокіни діють на різні рецептори, присутні на плазматичній мембрані клітин-мішеней.

Зазвичай гостре запалення усуває шкідливі подразники і допомагає відновити нормальний здоровий стан організму. На противагу цьому, неконтрольоване хронічне запалення може стати основою для розвитку різних серйозних захворювань [1].

Хронічне запалення є невід'ємною частиною розвитку різних захворювань, таких як діабет, хвороби серця, рак, розлади травлення, аутоімунні захворювання або нейродегенеративні розлади [2, 3].

Хронічне запалення є основною причиною смерті в усьому світі, де три з кожних п'яти людей помирають внаслідок хронічних запальних захворювань. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я хронічне запалення та пов'язані з ним захворювання становлять найбільшу загрозу для здоров'я населення [4].

Клітинне запалення може бути рушійним фактором багатьох захворювань, що призводить або до передчасної смерті клітин, викликаючи специфічне пошкодження органу, або до клітинної стимуляції, що ініціює утворення різних пухлин [5].

Роль цитокінів і хемокінів полягає в тому, щоб залучати додаткові імунні клітини до місця інфекції, включаючи циркулюючі нейтрофіли, які посилюють знищення мікробів за рахунок виробництва інтерферону, протеаз і активних форм кисню. Цитокіни також індують вироблення циклооксигенази-2, ферменту, який каталізує вироблення простагландинів, які є ключовими медіаторами запалення [6]. Крім того, дендритні клітини, найпотужніші антигенпрезентуючі клітини імунної системи, також допомагають активувати адаптивну імунну відповідь через поляризацію Т-клітин і активацію В-клітин. Усунення чужорідного/ендогенного флогогена та перепрограмування ефекторних клітин для ефективного припинення виробництва медіаторів запалення приводить до зникнення запалення та повернення до гомеостазу.

Отже, з'ясування та поглиблення знань стосовно участі тромбіну в механізмах хронізації запалення буде сприяти удосконаленню патогенетичної терапії хронічного запалення і прокладе шлях до розробки нового класу ліків, які допоможуть приборкати хронічні запальні захворювання [5].

Мета дослідження: з'ясувати клітинно-тканинну динаміку вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення інгібітора тромбіну.

Матеріал і методи. Експериментальне дослідження було проведено на 72 дорослих самцях лабораторних щурів лінії WAG, масою 180,0-200,0 г, вирощених у віварії Харківського національного медичного університету.

Дослідження було проведено з дотриманням вказівок Директиви Європарламенту та Ради Європи 2010/63/EU «Про захист тварин, які використовуються в наукових цілях».

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

Моделлю запалення було карагінанове вторинно хронічне асептичне запалення, яке викликалося шляхом внутрішньом'язового введення в ділянку правого стегна 10 мг λ -карагінану (Sigma, США), розчиненого в 1,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду [7].

Дабігатрану етексилат вводили внутрішньощунково через зонд у дозі 15 мг/кг/добу, розчиненим в 1,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду щодня впродовж усього експерименту [8, 9].

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під наркозом тіопенталом натрію (Тіопенат, 1,0 г флакон, БРОВАФАРМА, Україна). 1,0 г препарату розводили в 10,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. У шприц набирали 1,0 мл розчиненого тіопенталу натрію із флакону та розводили його 3,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Препарат вводили внутрішньощунково в дозі 40-50 мг/кг контрольним групам щурів, а також експериментальним групам щурів на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му доби проведення експерименту [10, 11].

Досліджували клітинно-тканинну динаміку вогнища хронічного карагінанового запалення на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му доби проведення експерименту.

Для морфологічного дослідження вогнища запалення в м'язовій тканині стегна експериментальних тварин з місця введення використовуваних в експерименті розчинів вирізали шматочки м'язових тканин, які фіксували в 10 % розчині забуферованого (нейтрального) формаліну, потім піддавали стандартній проводці через спирти зростаючої концентрації, суміш Нікіфорова (96 % етиловий спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ, після чого заливали парафіном. З виготовлених таким чином блоків робили серійні зрізи завтовшки $4-5 \times 10^{-6}$ м. У всіх випадках використовували рутинне гістологічне забарвлення гематоксиліном і еозином, а також забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном і методом Маллорі. Кожен досліджуваний випадок піддавали оглядовій мікроскопії, при якій оцінювали морфологічні ознаки запалення, ступінь вираженості і поширеність запального процесу. У препаратах, забарвлених 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 ме-

тодів забарвлення за Ван Гізоном і за Маллорі оцінювали стан сполучної тканини і колагенуутворення в ході запального процесу.

Мікропрепарати вивчали на мікроскопі «Olympus BX41» (Японія).

Результати дослідження та їх обговорення.

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

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

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

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

Окрім запальної інфільтрації, у прошарках набряклої, з явищами дезорганізації пухкої волокнистої сполучної тканини, місцями виявляються осередкові крововиливи.

Колагенові волокна в препаратах, забарвлених пікрофуксином за Ван Гізоном і за Маллорі, виявляються у відповідних зонах розташування пухкої волокнистої і неоформленої сполучної тканини, проте, в інфільтрованій клітинами запального ряду сполучної тканини між пучками м'язо-

вих волокон вони витончені та укорочені, місцями відсутні.

На 7-му добу спостереження під час мікроскопічного дослідження зразків тканини щурів групи з природним перебігом запалення в прошарках дезорганізованої пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон виявляється запальний інфільтрат, який має розповсюджений характер. У клітинному складі виявляється збільшення кількості лімфоцитів, моноцитів, плазмочитів, макрофагів, базофілів, а також нечисленні нейтрофіли та поява клітин фібробластичного ряду. Така ущільнена густоклітинна інфільтрація подекуди начебто оточує ділянки з розрідженим нейтрофільним інфільтратом, місцями з осередками некрозу, формуючи фокус запалення, схожий на велику гранульому (рис. 1). В ущільненій периферичній зоні виявляються нечисленні новоутворені судини. В інтерстиції виявляється помірна осередкова переважно лімфомакрофагальна інфільтрація з присутністю клітин фібробластичного ряду.

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

На 14-ту добу спостереження мікроскопічна картина зразків тканини щурів групи з природним перебігом запалення характеризується зменшенням, «спаданням» гранульомоподібних запальних фокусів внаслідок резорбції макрофагами нейтрофільно-некротичної центральної зони, через що периферична зона набуває хвилястого внутрішнього контуру (рис. 2). В оточуючій сполучній тканині та в інтерстиції – помірна осередково-розповсюджена лімфомакрофагальна інфільтрація, збільшення кількості клітин фібробластичного ряду. Колагенуутворення по периферії інфільтратів у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон і в ендо- та перимізії продовжує посилюватися, що підтверджує забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном і за Маллорі.

На 21-шу добу спостереження в препаратах щурів групи з природним перебігом запалення виявляються густоклітинні лімфомакрофагальні тяжисті структури і великі осередки, які є результатом попередніх змін у гранульомоподібних фокусах (рис. 3). В прилеглій сполучній тканині та інтерстиції – місцями нерізка, місцями помірна осередково-розповсюджена лімфомакрофагальна інфільтрація, кількість клітин фібробластичного ряду продовжує зростати.

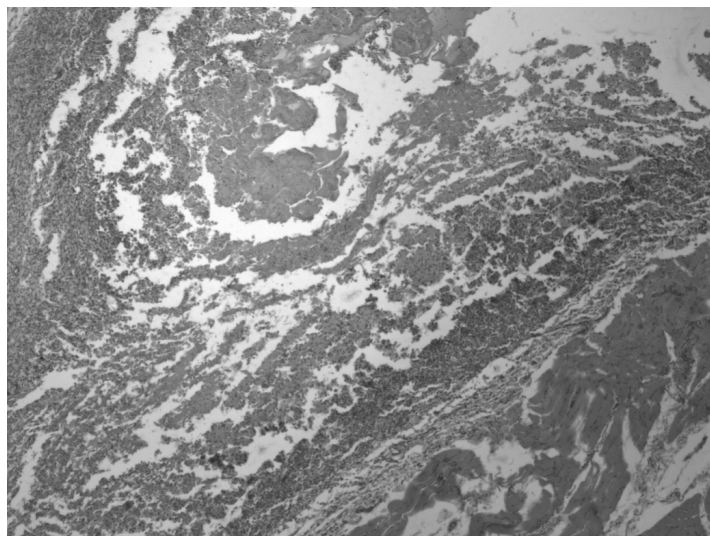


Рис. 1. Великий запальний фокус з розрідженим нейтрофільно-некротичним центром і ущільненою густоклітинною лімфомакрофагальною периферичною зоною на 7-му добу. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 40$

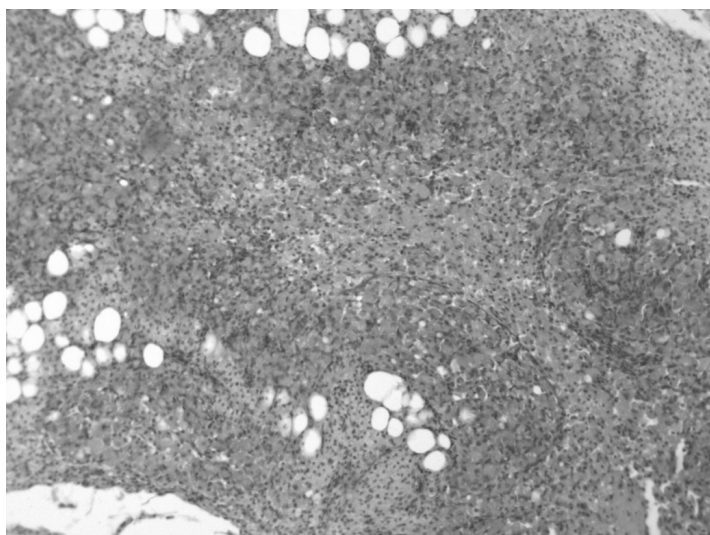


Рис. 2. «Спаллий» великий запальний фокус з макрофагальною резорбцією центральної зони на 14-ту добу. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 100$

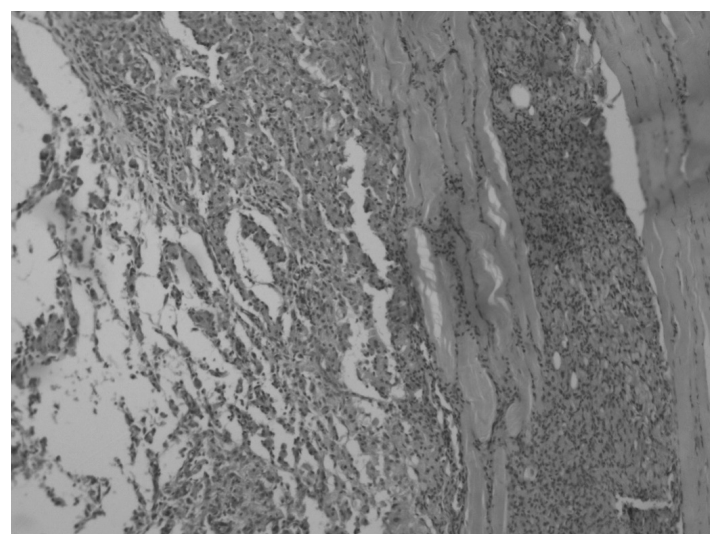


Рис. 3. Густоклітинні лімфомакрофагальні тяжисті структури і великі осередки на 21-шу добу. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 100$

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

На 28-му добу в групі щурів з природним перебігом запалення, у порівнянні з попереднім терміном спостереження, в запальному інфільтраті,

особливо у вигляді густоклітинних лімфомакрофагальних тяжів і великих фокусів (запальний проліферат), виявляється значне збільшення кількості макрофагів та клітин фібробластичного ряду (рис. 4). Також посилюється колагеноутворення, особливо в прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон, що підтверджується методами забарвлення за Ван Гізоном і за Маллорі.

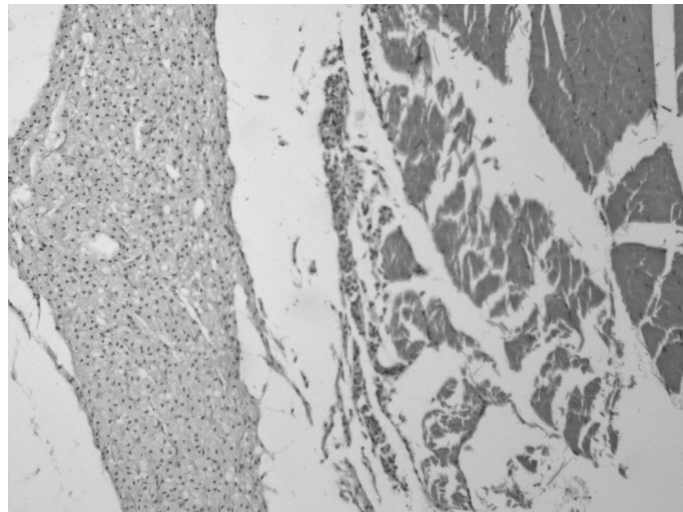


Рис. 4. Густоклітинний лімфомакрофагальний тяж з великою кількістю макрофагів на 28-му добу. Забарвлення гематоксилином і еозином, $\times 100$

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

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

На 1-шу добу спостереження у щурів групи з вторинно хронічним карагінановим запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату в м'язовій тканині виявляється морфологічна картина дещо подібна до такої в групі щурів з природним перебігом запалення у цьому ж терміні спостереження: у прошарках набряклої, з явищами де-

зорганізації пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон виявляється осередково-розповсюджена, подекуди слабка, переважно помірна або виражена запальна клітинна інфільтрація, проте представлена головним чином нейтрофільними (здебільшого сегментоядерними), а також еозинофільними лейкоцитами, і наявністю базофільних лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів, поодинокими макрофагами. Інфільтрація проникає між м'язовими волокнами, які перебувають в стані паренхіматозної дистрофії із зникненням поперечної смугастості і подекуди з воскоподібними некрозами. Судини місцями спазмовані, місцями дилатовані, нерівномірно кровонаповнені, місцями виявляються осередкові крововиливи.

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

На 7-му добу спостереження в групі щурів із вторинно хронічним карагінановим запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату гістологічна картина дещо подібна до такої в групі щурів

з природним перебігом запалення цього ж терміну спостереження: кількість лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів, макрофагів, базофілів у прошарках дезорганізованої пухкої волокнистої сполучної тканини між пучками м'язових волокон місцями збільшується, нейтрофілів – зменшується, з'являються клітини фібробластичного ряду. Цей клітинний інфільтрат, маючи розповсюджений характер з нерізкою та помірною інтенсивністю, формує ве-

ликі густоклітинні фокуси з дещо меншою клітинністю, немов би розшаруванням на тяжі і подекуди з наявністю дрібних осередків некрозу в центральних відділах (рис. 5).

В ущільненому запальному інфільтраті по периферії виявляються малочислені новоутворені судини. В інтерстиції виявляється помірно виражена осередкова переважно лімфомакрофагальна інфільтрація з наявністю клітин фібробластичного ряду.

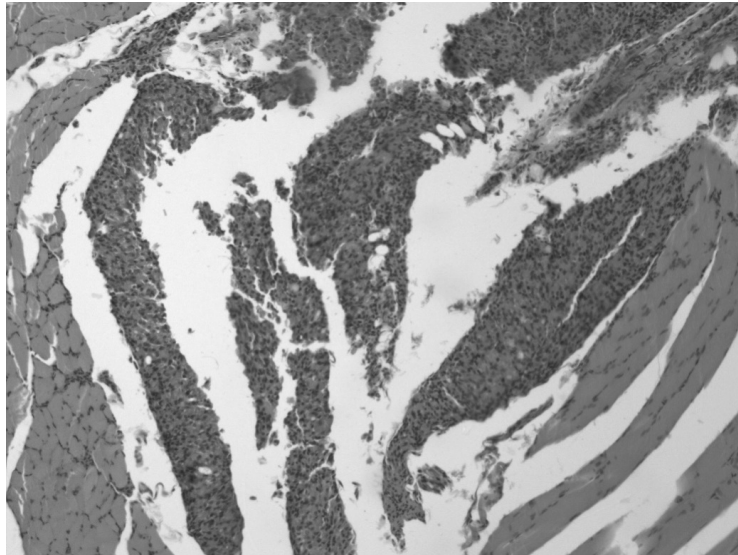


Рис. 5. Густоклітинний лімфомакрофагальний фокус з розшаруванням на тяжі на 7-му добу. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 100$

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

На 14-ту добу спостереження у препаратах щурів групи з вторинно хронічним каргінановим запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату мікроскопічна картина дещо

подібна до такої на 7-му добу спостереження в групі щурів з природним перебігом запалення: великі гранульомоподібні запальні фокуси з ущільненою густоклітинною лімфомакрофагальною периферійною ділянкою і широкими нейтрофільно-некротичними центрами з надмірним превалюванням нейтрофільного (гнійного) компоненту (рис. 6).

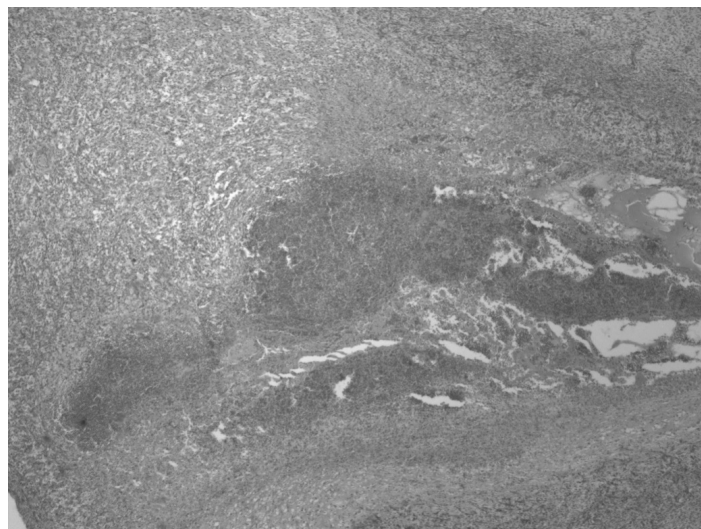


Рис. 6. Великий запальний фокус з розрідженим нейтрофільно-некротичним центром і ущільненою густоклітинною лімфомакрофагальною периферичною зоною на 14-ту добу. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 40$

В ущільненій периферійній ділянці виявляються нечисленні новоутворені судини. В інтерстиції виявляється помірна осередкова переважно лімфомакрофагальна інфільтрація з присутністю клітин фібробластичного ряду.

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

На 21-шу добу спостереження в цій досліджуваній групі, як і в групі щурів з природним перебігом запалення у цьому ж терміні дослідження, виявляються густоклітинні лімфомакрофагальні тяжисті структури і великі фокуси, які є наслідком попередніх змін у гранульомоподібних фокусах. В оточуючій сполучній тканині та інтерстиції – переважно нерізка осередково-розповсюджена лімфомакрофагальна інфільтрація і зростання кіль-

кості клітин фібробластичного ряду продовжує зростати.

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

На 28-му добу спостереження в цій досліджуваній групі, як і в попередньому терміні спостереження цієї ж групи, і в аналогічному терміні спостереження в групі щурів з природним перебігом запалення, в запальному інфільтраті/проліфераті виявляється велика кількість макрофагів, клітин фібробластичного ряду, посилення колагеноутворення, однак, зростання кількості клітин фібробластичного ряду і колагеноутворення більш виражені, а лімфомакрофагальні тяжі і осередки менш клітинні, зменшені і стоншені (рис. 7).

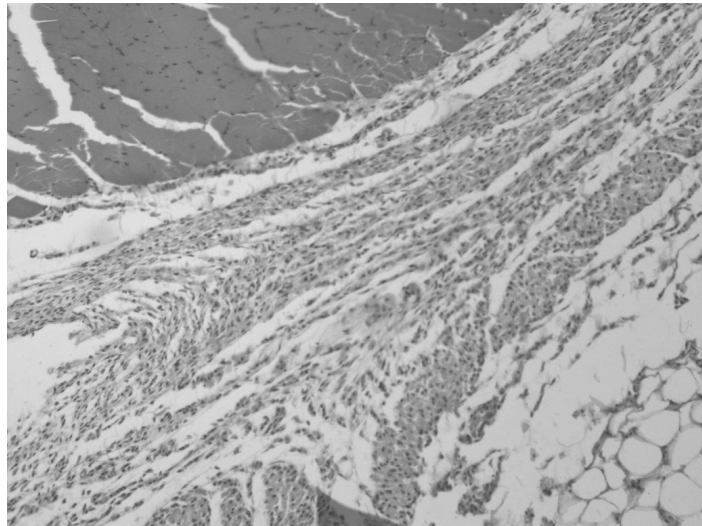


Рис. 7. Запальний проліферат з великою кількістю клітин фібробластичного ряду і зниженням клітинності, зменшенням і стоншенням лімфомакрофагальних тяжів на 28-му добу. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 100$

Висновки. Отже, аналізуючи морфологічне дослідження зразків м'язової тканини встановлено, що, як за природного перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення, так і за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату розвивається запальний процес з переважанням проліферативних процесів, що є характерним для хронічного перебігу запалення. Морфологічні зміни в обох досліджуваних групах є однотипними, але з певною різницею в інтенсивності процесу і термінах розвитку. Так, гнійно-некротичний процес за природного перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення виявляється на 7-му добу і його інтенсивність може бути визначена як помірна, тоді як за вторинно хронічного карагінанового запален-

ня на тлі введення дабігатрану етексилату значно виражений гнійно-некротичний (переважно гнійний) процес виявляється на 14-ту добу. Але вже на 21-шу добу «затухання» і загоєння запального процесу у вигляді проліферації і організації, ці процеси відбуваються з більшою інтенсивністю в групі щурів із вторинно хронічним карагінановим запаленням на тлі введення дабігатрану етексилату, що проявляється збільшенням кількості макрофагів, клітин фібробластичного ряду, та посиленням колагеноутворенням у порівнянні з природним перебігом запалення.

Перспективи подальших досліджень. З'ясування впливу інших гуморальних медіаторів на перебіг хронічного запалення сприятиме удосконаленню патогенетичної терапії.

Список використаної літератури

1. L Kiss A. *Inflammation in Focus: The Beginning and the End*. *Pathol Oncol Res*. 2022 Jan 4;27:1610136. doi: 10.3389/pore.2021.1610136.
2. Hunter P. *The inflammation theory of disease. The growing realization that chronic inflammation is crucial in many diseases opens new avenues for treatment*. *EMBO Rep*. 2012 Nov 6;13(11):968-70. doi: 10.1038/embor.2012.142.
3. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *A guiding map for inflammation*. *Nat Immunol*. 2017 Jul 19;18(8):826-31. doi: 10.1038/ni.3790. Erratum in: *Nat Immunol*. 2021 Feb;22(2):254. doi: 10.1038/s41590-020-00846-5.
4. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. *Chronic Inflammation*. 2023 Aug 7. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29630225.
5. Ginwala R, Bhavsar R, Chigbu DI, Jain P, Khan ZK. *Potential Role of Flavonoids in Treating Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin*. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Feb 5;8(2):35. doi: 10.3390/antiox8020035.
6. Gandhi J, Khera L, Gaur N, Paul C, Kaul R. *Role of Modulator of Inflammation Cyclooxygenase-2 in Gammaherpesvirus Mediated Tumorigenesis*. *Front Microbiol*. 2017 Mar 28;8:538. doi: 10.3389/fmicb.2017.00538.
7. Radhakrishnan R, Moore SA, Sluka KA. *Unilateral carrageenan injection into muscle or joint induces chronic bilateral hyperalgesia in rats*. *Pain*. 2003 Aug;104(3):567-77. doi: 10.1016/S0304-3959(03)00114-3.
8. Dittmeier M, Wassmuth K, Schuhmann MK, Kraft P, Kleinschnitz C, Fluri F. *Dabigatran Etexilate Reduces Thrombin-Induced Inflammation and Thrombus Formation in Experimental Ischemic Stroke*. *Curr Neurovasc Res*. 2016;13(3):199-206. doi: 10.2174/1567202613666160517122605.
9. Durmaz S, Kurtoğlu T, Rahman ÖF, Tataroğlu C, Yılmaz M, Barbarus E, et al. *Direct oral anticoagulant agents attenuate temporary aortic occlusion-induced renal oxidative and inflammatory responses in rats*. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2022 Apr 27;30(2):184-91. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2022.22831.
10. Vogler GA. *Anesthesia and Analgesia*. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, editors. *The Laboratory Rat*. 2nd ed. Burlington (MA): Academic Press; 2006. p. 627-64. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-012074903-4/50022-4>.
11. Hamed Abdi-A, Saeid Abbasi M. *Comparison of the anesthesia with thiopental sodium alone and their combination with Citrus aurantium L. (Rutaseae) essential oil in male rat*. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci*. 2014;3, 1(5):37-44.

CELL AND TISSUE DYNAMICS OF THE FOCUS OF CHRONIC CARRAGEENAN INFLAMMATION WITH THROMBIN INHIBITOR ADMINISTRATION

Abstract. Chronic inflammation is an essential part of the development of various diseases, such as digestive disorders, heart disease, autoimmune diseases, cancer, diabetes, or neurodegenerative disorders. The role of cytokines and chemokines is to attract additional immune cells to the site of infection, including circulating neutrophils, which enhance microbial destruction through the production of interferon, proteases and reactive oxygen species. Elimination of the foreign/endogenous phlogogen and reprogramming of effector cells to effectively stop the production of inflammatory mediators leads to the resolution of inflammation and return to homeostasis.

The aim of the study was to determine the cell and tissue dynamics of the focus of secondary chronic carrageenan inflammation after thrombin inhibitor administration.

Material and methods. The experimental study was conducted on 72 adult male WAG laboratory rats. The model of inflammation was secondary chronic aseptic inflammation induced by intramuscular injection of 10 mg of λ -carrageenan (Sigma, USA) dissolved in 1 ml of isotonic sodium chloride solution into the right thigh area. Dabigatran etexilate was administered intragastrically through a gavage tube at a dose of 15 mg/kg/day dissolved in 1 ml of isotonic sodium chloride solution daily throughout the experiment. The cell and tissue dynamics of the focus of secondary chronic carrageenan inflammation were studied on days 1, 7, 14, 21, and 28 of the experiment.

Morphological examination of muscle tissue samples showed that both in the natural course of secondary chronic carrageenan inflammation and in secondary chronic carrageenan inflammation with dabigatran

etexilate administration, an inflammatory process with a predominance of proliferative processes develops, which is typical for chronic inflammation.

Morphological changes in both experimental groups are similar, but with a certain difference in the intensity of the process and the timing of development. Thus, the purulent-necrotic process in the natural course of secondary chronic carrageenan inflammation was detected on day 7 and its intensity can be defined as moderate, while in secondary chronic carrageenan inflammation with dabigatran etexilate administration, a significantly pronounced purulent-necrotic (mainly purulent) process was detected on day 14. But already on day 21 of attenuation and healing of the inflammatory process in the form of proliferation and organization, these processes occurred with greater intensity in the group of rats with secondary chronic carrageenan inflammation with dabigatran etexilate administration, which is manifested by an increase in the number of macrophages, fibroblastic cells, and increased collagen formation compared with the natural course of inflammation.

Key words: experiment, WAG rats, secondary chronic carrageenan inflammation, morphological characteristics of the inflammation focus, thrombin, thrombin inhibitor dabigatran etexilate.

Відомості про авторів:

Павлова Олена Олексіївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету, м. Харків;

Шевченко Владислав Олександрович – аспірант кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету, м. Харків.

Information about the authors:

Pavlova Olena O. – Doctor of Medical Science, Professor, Professor of the Department of General and Clinical Pathophysiology named after D. O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Kharkiv;

Shevchenko Vladyslav O. – PhD Student of the Department of General and Clinical Pathophysiology named after D. O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Kharkiv.

Надійшла 22.04.2024 р.

Рецензент – проф. С. С. Ткачук (Чернівці)