

УДК 616-002.2-02: 547.458.1]-008.853-092.9: 612.819.913

DOI: <https://zenodo.org/records/15648951>

## ДИНАМІКА КЛІТИННОГО СКЛАДУ ЦЕНТРА ВОГНИЩА ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО КАРАГІНАНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ БЛОКАДИ СУБСТАНЦІЇ Р

**Шевченко О. М.<sup>1</sup>, Сич В. О.<sup>1</sup>, Шевченко О. О.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

e-mail: [shevchenkoalexandr9@gmail.com](mailto:shevchenkoalexandr9@gmail.com)

## DYNAMICS OF THE CELLULAR COMPOSITION IN THE CENTER OF A SECONDARY CHRONIC CARRAGEENAN-INDUCED INFLAMMATORY FOCUS UNDER SUBSTANCE P BLOCKADE

**Shevchenko O. M.<sup>1</sup>, Sych V. O.<sup>1</sup>, Shevchenko O. O.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University

<sup>2</sup>V. N. Karazin Kharkiv National University

### Summary/Резюме

Substance P functions as a key mediator involved in a wide range of biological processes, including pain signal transmission, regulation of inflammation, the body's defensive response, and wound healing. Upon release, Substance P binds to functional receptors on the surface of effector cells, through which it activates multiple cellular signaling pathways and thereby executes its diverse pathophysiological functions. In a model of secondary chronic carrageenan-induced inflammation, the cellular composition of the inflammation center was studied at 6 hours, and on days 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21, and 28 under conditions of Substance P blockade. Soft tissues from the site of inflammation were used as research material. Analysis of the dynamic changes in the cellular composition of the inflammation center under Substance P blockade indicates a reduction in the intensity of inflammation chronicity due to a decreased neutrophilic response and an enhancement of reparative processes mediated by fibroblastic activity. A comparative analysis of neutrophil counts in the inflammation center under Substance P blockade versus the natural course of inflammation revealed a statistically significant reduction in neutrophils on day 2, indicating a decrease in inflammatory intensity under Substance P blockade. Additionally, a trend toward increased lymphocyte counts was observed up to day 7, as well as a sustained increase in monocyte counts throughout the experiment, suggesting activation of reparative processes. An increasing trend in plasma cell and macrophage counts under Substance P blockade was noted throughout the study. Notably, fibroblasts appeared as early as day 2 under Substance P blockade, compared to day 3 during the natural course of inflammation. The number of fibroblasts under Substance P blockade was significantly higher on days 5 and 14 compared to the natural course, with a further increasing trend on days 21 and 28, indicating the pronounced nature of reparative processes in the context of Substance P inhibition.

**Key words:** *secondary chronic carrageenan-induced inflammation, cellular composition of the inflammatory focus, Substance P.*

Субстанція Р функціонує як важливий медіатор, який бере участь у широкому спектрі біологічних процесів, включаючи передачу больового сигналу, регуляцію запалення, захисну реакцію організму та процеси загоєння ран. Після вивільнення субстанція Р зв'я-

зується з функціональними рецепторами на поверхні ефекторних клітин, через які він сигналізує до кількох клітинних сигнальних шляхів і, таким чином, виконує свої багатогранні патофізіологічні функції. На моделі вторинно хронічного карагінанового запалення 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 клітинний склад центра вогнища запалення. У якості матеріалу для дослідження використовували м'які тканини вогнища запалення. Аналіз динамічних змін клітинного складу центра вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р свідчить про зниження інтенсивності хронізації запалення за рахунок зменшення нейтрофільної реакції й посилення репаративних процесів за рахунок фібробластичної реакції. При порівнянні динаміки кількості нейтрофілів у центрі вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р з такою за природного перебігу запалення спостерігалось достовірне зменшення їх кількості на 2-гу добу, що свідчить про зменшення інтенсивності запалення на тлі блокади субстанції Р. Також спостерігалась тенденція збільшення кількості лімфоцитів до 7-ої доби, збільшення кількості моноцитів протягом усього експерименту на тлі блокади субстанції Р, що свідчить про інтенсивність репаративних процесів. Тенденція збільшення кількості плазмоцитів і макрофагів за запалення на тлі блокади субстанції Р спостерігалась протягом усього експерименту. На тлі блокади субстанції Р фібробласти з'являлись вже на 2-гу добу проти 3-ої доби за природного перебігу. Кількість фібробластів за запалення на тлі блокади субстанції Р достовірно збільшувалась на 5-ту і 14-ту доби в порівнянні з природним перебігом запалення. Слід відмітити тенденцію збільшення кількості фібробластів на 21-шу і 28-му доби, що свідчить про вираженість репаративних процесів на тлі блокади субстанції Р.

**Ключові слова:** вторинно хронічне карагінанове запалення, клітинний склад центра вогнища, субстанції Р

Запалення — це природний процес, який активується імунною системою, коли організм стикається із загрозою інфекцій та пошкоджень органів різної етіології [1]. Дійсно, запалення з швидким початком і гострим завершенням є незамінним у відновленні клітинного та організмowego гомеостазу, порушеного шкідливими подразниками [2]. Таким чином, правильна, ефективна і чітко організована запальна відповідь організму діє як захисний біологічний процес, що дозволяє нам виживати в несприятливих умовах [3]. На противагу цьому, аберантне, невирішене та хронічне запалення є провідним фактором розвитку багатьох системних захворювань [4,5]. Зокрема, неконтрольоване запалення пов'язане з патогенезом багатьох видів пошкоджень органів, таких як гостре ураження легень, спричинене сепсисом, гострий панкреатит, опіки, інфекції та вплив тютюнопаління, а також гостре ураження печінки різної етіології, включаючи сепсис, інфекцію SARS-CoV-2 та ішемічно-реперфузійне ураження [6-12].

Субстанція Р є добре відомим нейропептидом, який широко розповсюджений як у центральній, так і в периферичній нервовій системі. Індукція та передача ноцицептивних сигналів викликає вивільнення субстанції Р із сенсорних волокон у спинному мозку. Субстанція Р також вивільняється з багатьох клітин імунної системи, таких як макрофаги, лімфоцити і дендритні клітини. Існують дані про активність субстанції Р та його участь у запальній відповіді, разом з іншими периферичними клітинами, включаючи кісткові клітини [13].

Згодом багато досліджень привели до сучасного розуміння того, що субстанція Р функціонує як важливий медіатор, який бере участь у широкому спектрі біологічних процесів, включаючи передачу больового сигналу, регуляцію запалення, захисну реакцію організму та процеси загоєння ран [14-17]. Після вивільнення субстанція Р зв'язується з функціональними рецепторами на поверхні ефекторних клітин, через які він сигналізує до кількох клітинних сигналь-

них шляхів і, таким чином, виконує свої багатогранні патофізіологічні функції [18,19].

Слід зазначити, що запалення має велике значення при пошкодженні органів [4] і що субстанція Р формує прогресування запалення [15], що спонукає до детального вивчення дій, які відіграє субстанція Р при запальних пошкодженнях органів. Субстанція Р реагує і з іншими клітинами, що знаходяться у вогнищі запалення і може навіть виходити в циркуляцію, що сприяє генералізації процесу [20]. Субстанція Р стимулює регенераторні процеси після запалення за рахунок стимуляції фактора росту епітелію [21]. Субстанція Р може індукувати синтез колагена у сполучній тканині за рахунок активації трансформуючого фактору росту бета 1 й фактору росту сполучної тканини 2 [22].

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 у патогенезі запалення, що є безумовно актуальним на сьогоднішній день.

**Мета роботи:** з'ясувати динаміку клітинного складу центра вогнища вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі блокади субстанції Р.

#### **Матеріал і методи дослідження**

Експериментальне дослідження проведено на 132 дорослих щурах-самцях лінії WAG масою тіла 180–200 г.

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

Вторинно хронічне карагінанове запалення викликали введенням 10 мг л-карагану (Sigma, США) у 1 мл фізіологічного розчину [23].

Для пригнічення синтезу й ефектів субстанції Р застосовували інгібітор НК-1 рецепторів апрепітант, який вводили інтраперитонеально в дозі 10 мг, розчинений у 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію,

щодня протягом усього експерименту [24].

У динаміці вторинно хронічного карагінанового 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 клітинний склад вогнища запалення.

У якості матеріалу для дослідження використовували м'які тканини вогнища запалення.

Динаміку перебігу запального процесу в центрі вогнища запалення в досліджуваних групах вивчали методом підрахунку запальних клітинних елементів в обмеженому полі зору ( $1,64 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2$ ):

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

Дослідження мікропрепаратів і підрахунок клітин запального ряду проводили за допомогою мікроскопа «Olympus BX41» (Olympus Corporation, Tokyo, Японія) з подальшою обробкою результатів у програмному забезпеченні «Olympus DP-Soft» (версія 3.1, Olympus Corporation, Tokyo, Японія).

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. Опис центральної закономірності здійснено за допомогою середньої арифметичної величини (М), варіативність ознаки характеризували з обчисленням стандартної похибки середньої (m). Вірогідність відмінності вибірок за кількісними показниками обчислювали за допомогою t-критерія Стюдента. У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості обрано  $p < 0,05$  [25].

### Результати дослідження та їх обговорення

За природного перебігу кількість нейтрофілів у центрі вогнища вторинно хронічного запалення з 6-ої години до 14-ої доби була достовірно вищою за показники контролю відповідно в 25,35 рази ( $p < 0,05$ ); 33,32 рази ( $p < 0,05$ ); 37,35 рази ( $p < 0,05$ ); 29,23 рази ( $p < 0,05$ ); 23,48 рази ( $p < 0,05$ ); 13,45 рази ( $p < 0,05$ ); 11,39 рази ( $p < 0,05$ ); 8,16 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Порівняно з попереднім терміном кількість нейтрофілів була достовірно вищою на 1-шу добу в 1,31 рази ( $p < 0,05$ ), а також достовірно нижчою на 21-шу добу в 3,67 рази ( $p < 0,05$ ).

Кількість базофілів і еозинофілів також була достовірно підвищеною з 6-ої години до 14-ої доби в порівнянні з показниками контролю з максимальним збільшенням відповідно на 2-гу добу в 31,36 рази ( $p < 0,05$ ) і на 1-шу добу в 27,85 рази ( $p < 0,05$ ). Зменшення кількості базофілів і еозинофілів спостерігалось на 21-шу добу порівняно з попереднім терміном відповідно в 2,0 рази ( $p < 0,05$ ) і 2,78 рази ( $p < 0,05$ ).

Кількість моноцитів була достовірно підвищеною також з 6-ої години до 21-ої доби з максимальним підвищенням порівняно з контролем на 5-ту добу в 14,6 рази ( $p < 0,05$ ). На 28-му добу спостерігалось достовірне зменшення моноцитів у порівнянні з попереднім терміном в 3,47 рази ( $p < 0,05$ ).

Кількість плазмоцитів достовірно перевищувала їх кількість у контрольній групі з 6-ої години до 28-ої доби з максимальним підвищенням на 2-гу, 3-тю, 5-ту доби відповідно в 37,64 рази ( $p < 0,05$ ); 40,77 рази ( $p < 0,05$ ); 43,82 рази ( $p < 0,05$ ).

Кількість макрофагів достовірно перевищувала показники у групі контролю з 3-ої до 28-ої доби відповідно в 16,11 рази ( $p < 0,05$ ); 21,79 рази ( $p < 0,05$ ); 27,95 рази ( $p < 0,05$ ); 31,89 рази ( $p < 0,05$ ); 34,37 рази ( $p < 0,05$ ); 27,05 рази ( $p < 0,05$ ); 23,53 рази ( $p < 0,05$ ). Суттєве підвищення кількості макрофагів спостерігалось на 3-тю добу в порівнянні з їх кількістю на 2-гу добу в 1,59

рази ( $p < 0,05$ ).

Кількість тканинних базофілів була підвищеною в порівнянні з контролем з 1-ої доби до завершення експерименту з максимальним підвищенням на 10-ту добу, перевищуючи показники у контролі в 15,79 рази ( $p < 0,05$ ).

Фібробласти у центрі вогнища вторинно хронічного запалення почали з'являтися з 3-ої доби, і їх кількість поступово збільшувалась до 28-ої доби.

На тлі блокади субстанції Р абсолютне число нейтрофілів у центрі вогнища запалення було достовірно підвищеним в порівнянні з показниками контролю з 6-ої до 14-ої доби відповідно в 17,3 рази ( $p < 0,05$ ); 22,09 рази ( $p < 0,05$ ); 17,61 рази ( $p < 0,05$ ); 16,04 рази ( $p < 0,05$ ); 12,25 рази ( $p < 0,05$ ); 9,16 рази ( $p < 0,05$ ); 7,77 рази ( $p < 0,05$ ); 4,48 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). На 21-шу добу спостерігалось достовірне зменшення кількості нейтрофілів у порівнянні з 14-ою добою в 3,4 рази ( $p < 0,05$ ).

Чисельність базофілів у центрі вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р також була достовірно підвищеною з 6-ої години до 14-ої доби, максимально перевищуючи показники контролю на 2-гу добу в 29,36 рази ( $p < 0,05$ ).

Кількість еозинофілів була достовірно підвищеною з 6-ої години до 10-ої доби з максимумом на 1-шу добу, перевищуючи показники контролю в 13,97 рази ( $p < 0,05$ ). Спостерігалось достовірне зменшення кількості еозинофілів на 21-шу добу в порівнянні з 14-ою добою в 2,09 рази ( $p < 0,05$ ).

Кількість лімфоцитів була достовірно підвищеною в порівнянні з показниками контролю з 6-ої години до 14-ої доби відповідно в 6,21 рази ( $p < 0,05$ ); 7,11 рази ( $p < 0,05$ ); 9,46 рази ( $p < 0,05$ ); 10,02 рази ( $p < 0,05$ ); 6,3 рази ( $p < 0,05$ ); 4,53 рази ( $p < 0,05$ ); 3,4 рази ( $p < 0,05$ ); 2,72 рази ( $p < 0,05$ ).

Абсолютне число моноцитів було достовірно підвищеним в порівнянні з показниками контролю з 6-ої години до 28-ої доби з максимальним підвищенням на 3-

Таблиця 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.

Таблиця 2

**Динаміка змін клітинного складу центру вогнища запалення на тлі блокади субстанції R  
(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 попереднім терміном; ^ — відмінність значима ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з тим же терміном за природного запалення.

тю і 5-ту доби, перевищуючи показники контролю відповідно в 9,98 раза ( $p < 0,05$ ) і 10,88 раза ( $p < 0,05$ ).

Кількість плазмоцитів також була достовірно підвищеною з 6-ої години до 21-ої доби в порівнянні з показниками контролю з максимальним підвищенням на 3-тю і 5-ту доби відповідно в 19,85 раза ( $p < 0,05$ ) і 19,21 раза ( $p < 0,05$ ).

0,05) і 19,21 раза ( $p < 0,05$ ).

Чисельність макрофагів достовірно перевищувала показники контролю з 2-ої до 28-ої доби відповідно в 5,18 раза ( $p < 0,05$ ); 8,2 раза ( $p < 0,05$ ); 11,43 раза ( $p < 0,05$ ); 12,57 раза ( $p < 0,05$ ); 14,9 раза ( $p < 0,05$ ); 15,77 раза ( $p < 0,05$ ); 12,18 раза ( $p < 0,05$ ); 9,73 раза ( $p < 0,05$ ).

Достовірно підвищеною також була кількість тканинних базофілів з 2-ої до 28-ої доби в порівнянні з показниками контролю, максимально перевищуючи їх у 11,83 раза ( $p < 0,05$ ).

Фібробласти почали з'являтися в центрі вогнища запалення з 2-ої доби, і їх кількість максимально підвищувалась з 14-ої до 28-ої доби. На 10-ту і 14-ту доби спостерігалось достовірне збільшення кількості фібробластів у порівнянні з попереднім терміном відповідно в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) і 1,86 раза ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні динаміки змін кількості нейтрофілів у центрі вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р з такою за природного перебігу запалення ми спостерігали достовірне зменшення їх кількості на 2-гу добу в 1,49 раза ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зменшення інтенсивності запалення на тлі блокади субстанції Р. На 3-тю і 5-ту доби спостерігалась тенденція зменшення кількості нейтрофілів відповідно в 1,28 і 1,35 раза.

При порівнянні кількості базофілів і еозинофілів у центрі вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р з їх кількістю за природного перебігу запалення на 5-ту добу спостерігалась тенденція зменшення відповідно в 1,16 і 1,7 раза.

Також відмічали тенденцію збільшення кількості лімфоцитів до 7-ої доби, збільшення кількості моноцитів протягом усього експерименту на тлі блокади субстанції Р, що свідчить про інтенсивність репаративних процесів.

Тенденція збільшення кількості плазмочитів і макрофагів за запалення на тлі блокади субстанції Р у порівнянні з природним перебігом запалення спостерігалась протягом усього експерименту.

На тлі блокади субстанції Р відмічалась тенденція збільшення кількості тканинних базофілів на 5-ту добу в 1,64 раза, і така тенденція зберігалась до завершення експерименту.

За запалення на тлі блокади субстанції Р фібробласти виявлялись вже на 2-гу добу проти 3-ої доби за природного пе-

ребігу. Достовірне збільшення кількості фібробластів за запалення на тлі блокади субстанції Р спостерігали на 5-ту і 14-ту доби відповідно в 4,54 раза ( $p < 0,05$ ) і в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з природним перебігом запалення. Слід відмітити тенденцію збільшення кількості фібробластів на 21-шу і 28-му доби, що свідчить про вираженість репаративних процесів на тлі блокади субстанції Р.

### Висновки

Таким чином, аналіз змін клітинного складу центра вогнища запалення на тлі блокади субстанції Р свідчить про зниження інтенсивності хронізації запалення за рахунок зменшення нейтрофільної реакції й збільшення репаративних процесів за рахунок фібробластичної реакції.

Встановлено, що на тлі блокади субстанції Р кількість нейтрофілів у центрі вогнища запалення достовірно зменшувалась на 2-гу добу порівняно з відповідним терміном природного перебігу запалення, що вказує на зниження інтенсивності запальної відповіді.

Тенденція збільшення кількості лімфоцитів до 7-ої доби, збільшення кількості моноцитів протягом усього експерименту на тлі блокади субстанції Р свідчить про інтенсивність репаративних процесів. Відмічено тенденцію збільшення кількості плазмочитів і макрофагів за запалення на тлі блокади субстанції Р протягом усього експерименту. За умов блокади субстанції Р фібробласти виявлялись уже на 2-гу добу запалення, тоді як за природного перебігу — лише з 3-ої доби. Відзначено достовірне зростання їх кількості на 5-ту і 14-ту доби, а також тенденцію до підвищення на 21-шу і 28-му доби, що свідчить про активацію репаративних процесів за умов блокади субстанції Р.

### References/Література

1. Oronsky B, Caroen S, Reid T. What Exactly Is Inflammation (and What Is It Not?). International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23 (23): 14905. doi: 10.3390/ijms232314905.
2. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. Cell. 2015; 160 (5): 816–827.

3. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ. et al. A guiding map for inflammation. *Nature Immunology*. 2017; 18 (8): 826–831.
4. Nathan C. Nonresolving inflammation redux. *Immunity*. 2022; 55 (4): 592–605.
5. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*. 2019; 25 (12): 1822–1832.
6. Kumar V. Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: 1722. doi: 10.3389/fimmu.2020.01722.
7. Zhu CJ, Yang WG, Li DJ, Song YD, Chen SY, Wang QF. et al. Calycosin attenuates severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by curtailing high mobility group box 1—Induced inflammation. *World Journal of Gastroenterology*. 2021; 27 (44): 7669–7686.
8. Comish PB, Liu MM, Huebinger R, Carlson D, Kang R, Tang D. The cGAS-STING pathway connects mitochondrial damage to inflammation in burn-induced acute lung injury in rat. *Burns*. 2022; 48 (1): 168–175.
9. Song Y, Miao S, Li Y, Fu H. Ulinastatin attenuates liver injury and inflammation in a cecal ligation and puncture induced sepsis mouse model. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019; 120 (1): 417–424.
10. Choaib A, Issa E, El Choueiry F, Eldin JN, Shbaklo K, Alhaji M. et al. SARS-CoV-2-mediated liver injury: Pathophysiology and mechanisms of disease. *Inflammation Research*. 2022; 72 (1): 1–12.
11. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Zeng Y, Chen X. Exosomes derived from adipose-derived stem cells alleviate cigarette smoke-induced lung inflammation and injury by inhibiting alveolar macrophages pyroptosis. *Respiratory Research*. 2022; 23 (1): 5. doi: 10.1186/s12931-022-01926-w.
12. Jiménez-Castro MB, Cornide-Petronio ME, Gracia-Sancho J, Peralta C. Inflammation-Mediated Inflammation in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Cells*. 2019; 8 (10): 1131. doi: 10.3390/cells8101131.
13. Lisowska B, Lisowski A, Siewruk K. Substance P and Chronic Pain in Patients with Chronic Inflammation of Connective Tissue. *PloS One*. 2015; 10 (10): 0139206. doi: 10.1371/journal.pone.0139206.
14. Ziegler W. Substance P and pain chronicity. *Cell and Tissue Research*. 2019; 375 (1): 227–241.
15. Suvas S. Role of Substance P Neuropeptide in Inflammation, Wound Healing, and Tissue Homeostasis. *The Journal of Immunology*. 2017; 199 (5): 1543–1552.
16. Khorasani S, Boroumand N, Lavi Arab F, Hashemy SI. The immunomodulatory effects of tachykinins and their receptors. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2020; 121 (7): 3031–3041.
17. Redkiewicz P. The Regenerative Potential of Substance P. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (2): 750. doi: 10.3390/ijms23020750.
18. Ebrahimi S, Alalikhani A, Aghaee-Bakhtiari SH, Hashemy SI. The redox modulatory effects of SP/NK1R system: Implications for oxidative stress-associated disorders. *Life Sciences*. 2022; 296: 120448. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120448.
19. Thapaliya M, Chompunud Na Ayudhya C, Amponnawarat A, Roy S, Ali H. Mast Cell-Specific MRGPRX2: A Key Modulator of Neuro-Immune Interaction in Allergic Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2021; 21 (1): 3. doi: 10.1007/s11882-020-00979-5.
20. Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, Pothoulakis C, Bunnett NW. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev*. 2014; 94 (1): 265–301.
21. Tuner RJ, Vink R. NK1 tachykinin receptor treatment is superior to capsaicin pre-treatment in improving functional outcome following acute ischemic stroke. *Neuropeptides*. 2014; 48 (5): 267–272.
22. Frara N, Fisher PW, Zhao Y, Tarr JT, Amin M, Popoff SN, Barbe MF. Substance P increases CCN2 dependent on TGF-beta yet Collagen Type I via TGF-beta1 dependent and independent pathways in tenocytes. *Connect Tissue Res*. 2018; 59 (1): 30–44.
23. Radhakrishnan R, Moore SA, Sluka KA. Unilateral carrageenan injection into muscle or joint induces chronic bilateral hyperalgesia in rats. *Pain*. 2003; 104 (3): 567–577.
24. Lim R, Morrill JM, Prushik SG, Reed KL, Gower AC, Leeman SE. et al. An FDA approved neurokinin-1 receptor antagonist is effective in reducing intraabdominal adhesions when administered intraperitoneally, but not orally. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12 (10): 1754–1761.
25. Mishra P, Singh U, Pandey C, Mishra P, Pandey G. Application of Student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2019; 22 (4): 407–411.
- 26.

*Вперше надійшла до редакції 25.02.2025 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*