

Експериментальні дослідження

The Experimental Researches

УДК 612. 017-02:616. 314-089. 87-06:616. 716. 85-085. 225. 2

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8254530>

**ЗНАЧЕННЯ КОРИГУЮЧОГО ВПЛИВУ КОРВИТИНУ ТА
ТІОТРИАЗОЛІНУ НА РІВНІ ДЕЯКИХ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ
КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПОЄДНАННІ АЛЕРГІЧНОГО
АЛЬВЕОЛІТУ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ**

Регада М.С., Галій-Луцька В.В.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м.
Львів, Україна, lvivmedinst@gmail.com*

**ЗНАЧЕНИЕ КОРРИГИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ КОРВИТИНА И
ТИОТРИАЗОЛИНА НА УРОВНИ НЕКОТОРЫХ
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ КРОВИ ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СОЧЕТАНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО
АЛЬВЕОЛИТА И ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА**

Регада М.С., Галий-Луцкая В.В.

*Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого,
г. Львов, Украина, lvivmedinst@gmail.com*

**THE VALUE OF THE CORRECTIVE EFFECT OF CORVITIN AND
THIOTRIAZOLINE ON THE LEVEL OF SOME PRO-INFLAMMATORY
BLOOD CYTOKINES IN THE EXPERIMENTAL COMBINATION OF
ALLERGIC ALVEOLITIS AND IMMOBILIZATION STRESS**

Regeda M.S., Galii-Lutska V.V.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, lvivmedinst@gmail.com

Резюме/Summary

The purpose of the study is to determine the changes in the content of some pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF-6) in the blood of male guinea pigs (GP) with experimental allergic alveolitis (EAA) and immobilization stress (IS) on the 1st, 14th and 24th days of the experiment, according to the stages of development of IS such as anxiety, resistance, exhaustion. A sharp increase of the specified parameters was observed in IS, gradual — in EAA, more significant, progressive — in EAA combined with IS in comparison with the values of the group of intact animals (IT). A significant decrease of the investigated indicators ($p < 0.01$) was revealed on the 24th day of the experiment after the use of the combination of corvitin and thiotriazoline from the 14th to the 24th day of the experiment.

Conclusion: The obtained results indicate an aggravating effect of IS on the pathogenesis of the formation of EAA, which is manifested by a more rapid, progressive increase in the level of pro-inflammatory cytokines under the conditions of an experimental combination of the above-mentioned pathologies due to the intensive development of hypersensitivity reactions of types III and IV. On the 24th day of the study, the presence of a pharmacocorrective effect of the combined administration of corvitin and thiotriazoline for 10 days (from the 14th to the

24th) on the content of some pro-inflammatory cytokines in the blood of MS (IL-6, TNF- β) was confirmed in the form of a significant decrease in their level ($p < 0.01$).

Key words: experimental allergic alveolitis, immobilization stress, IL-6, TNF- β , corvitin, thiotriazoline

Мета дослідження полягає у вивченні зрушень вмісту деяких прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- β) крові самців морських свинок (МС) при експериментальному алергічному альвеоліті (ЕАА) та іммобілізаційному стресі (ІС) на 1, 14 та 24 доби експерименту, відповідно стадіям розвитку ІС — тривоги, резистентності, виснаження. Спостерігалось різке збільшення зазначених параметрів при ІС, поступове — при ЕАА, більш значне, прогресуюче — при ЕАА та ІС в порівнянні з групою інтактних тварин (ІТ). Виявлено достовірне зниження досліджуваних показників ($p < 0,01$) на 24 добу експерименту після застосування комбінації корвітину та тіотриазоліну з 14 по 24 його доби.

Висновок: Отримані результати вказують на обтяжуючий вплив ІС щодо патогенезу формування ЕАА, який виявляється більш стрімким, прогресуючим зростанням рівня прозапальних цитокінів за умов експериментального поєднання вищевказаних патологій у зв'язку з інтенсивним розвитком реакцій гіперчутливості III та IV типів. На 24 добу дослідження, у разі комбінованого введення корвітину та тіотриазоліну впродовж 10 діб (з 14-ої по 24-ту) було підтверджено наявність їх фармакокоригуючого ефекту на вміст деяких прозапальних цитокінів крові МС (IL-6, TNF- β) у вигляді достовірного зменшення їх рівня ($p < 0,01$).

Ключові слова: експериментальний алергічний альвеоліт, іммобілізаційний стрес, IL-6, TNF- β , корвітин, тіотриазолін

Цель исследования состоит в изучении сдвигов содержания некоторых провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- β) крови самцов морских свинок (МС) при экспериментальном аллергическом альвеолите (ЭАА) и иммобилизационном стрессе (ИС) на 1, 14 и 24 сутки эксперимента, соответственно стадиям развития ИС — тревоги, резистентности, истощения. Наблюдалось резкое увеличение указанных параметров при ИС, постепенное — при ЭАА, более значительное, прогрессирующее — при сочетании ЭАА и ИС по сравнению с группой интактных животных (ИЖ). Выявлено достоверное снижение исследуемых показателей ($p < 0,01$) на 24 сутки эксперимента после применения комбинации корвитина и тиотриазолина с 14 по 24 суток.

Вывод: Полученные результаты указывают на отягощающее влияние ИС на патогенез формирования ЭАА, который проявляется более стремительным, прогрессирующим ростом уровня провоспалительных цитокинов при экспериментальном сочетании вышеуказанных патологий в связи с интенсивным развитием реакций гиперчувствительности III и IV типов. На 24 сутки исследования, в условиях комбинированного введения корвитина и тиотриазолина в течение 10 суток (с 14 по 24) было подтверждено наличие фармакокорректирующего эффекта данных препаратов на содержание некоторых провоспалительных цитокинов крови МС (IL-6, TNF- β) в виде достоверного уменьшением их уровня ($p < 0,01$).

Ключевые слова: экспериментальный аллергический альвеолит, иммобилизационный стрес, IL-6, TNF- β , корвитин, тиотриазолин

Вступ

Алергічний альвеоліт донині залишається ще недостатньо вивченою проблемою. Ця патологія, відома ще як гіперчутливий пневмоніт, є захворюванням альвеол, термінальних бронхіол та інтерстицію легеневої тканини імунзапального походження, зумовлена формуванням реакцій гіперчутливості III та IV типів за Джеллом та Кумбсом [1]. Так, під час епідеміологічних досліджень 2004-2013 років, проведених у Сполучених Штатах

Америци, було визначено поширеність гіперчутливого пневмоніту в межах 2,67-2,71 на 100 тис. осіб, кумулятивні показники захворюваності — 1,28-1,94 на 100 тис. осіб, а поширеність, зростаючи з віком, коливалась від 0,95 на 100 тис. дітей до 9 років до 11,2 на 100 тис. серед осіб віком понад 65 років [2]. Згідно з даними німецьких державних установ страхування від нещасних випадків, за 2000–2013 роки було зареєстровано в середньому приблизно 14 нових випадків гіперчутливого пневмоніту щороку, у Франції за 2005-2012 роки — 29, а у Фінляндії — 30 [3]. У Великобританії за 1996-2015 роки зафіксовано 202 випадки даного захворювання, а щорічна захворюваність становила приблизно 1,4 випадки на 1 млн. працюючих [4].

Результати опитування стверджують, що приблизно 29,6 % населення в сучасних умовах піддається впливу стресу [5], тому вивчення характеру змін імунологічних та біохімічних показників при його поєднанні з різними нозологіями заслуговує особливої уваги. Доведено, що стрес викликає підвищення виділення кортиколіберину та вазопресину, а поряд з цим збільшується продукція та вивільнення стимулятора утворення прозапальних цитокінів (*IL-1*, *IL-6* та ін.) — норадреналіну, що здійснює свій вплив через NF-κB. Зазначені прозапальні цитокіни, в свою чергу, посилюють синтез кортиколіберину в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса, активуючи гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь. [6]. Глюкокортикоїди, продукovanі у великій кількості під час стресу, легко долаючи гематоенцефалічний бар'єр, сприяють утворенню значної кількості вільних радикалів кисню та оксиду азоту, що призводить до перевантаження антиоксидантних систем нейронів гіпокампа та їх загибелі в умовах стресу [7]. Варто підкреслити, що нейроендокринні реакції на стрес спричиняють зростання експресії прозапальних генів *IL-1β*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-β*, циклооксигенази-2 [8].

Відомо, що психологічний стрес у людей і лабораторних тварин підвищує циркулюючі рівні *IL-6* [9] — секретованого

білка масою 26 кДа, що містить 184 амінокислоти з двома сайтами N-глікозилювання та чотирма залишками цистеїну [10]. Даний інтерлейкін виробляється у моноцитах, макрофагах, гепатоцитах, кератиноцитах, фібробластах, ендотеліоцитах, нейтрофілах, Т- і В-лімфоцитах, адипоцитах, міоцитах [11] як наслідок впливу інфекційних збудників, *IL-1*, *TNF-β*, *IFN*. Експресія гена, що визначає його синтез та знаходиться в 6 хромосомі, регулюється (NF)-κB, NF-IL6 та фактором-1β, індукованим гіпоксією [12]. Класичний механізм дії *IL6* ініціюється при його взаємодії зі своїм мембранозв'язаним рецептором на макрофагах, гепатоцитах, деяких субпопуляції Т-лімфоцитів, після чого — з рецептором gp130, експресованим на всіх клітинах, що зумовлює активацію JAK/STAT-шляху [10]. Прозапальна імунна відповідь на *IL-6* забезпечується за допомогою трансигналізації, коли з клітинних мембран відщеплюється *IL6-R* з наступною появою розчинної форми *sIL6-R* за участі ферменту дезінтегрину та протеїну 17, що включає домен металопротеази ADAM-17, яка активується при імунозапальних процесах [13]. Отриманий цитокіново-рецепторний комплекс прикріплюється до gp130 на поверхні клітин-мішеней зони запалення (ендотеліальних, епітеліальних, гладком'язових).

IL-6 часто характеризують як: а) «В-клітинний стимулюючий фактор» [14], вперше виявлений у 80-их роках ХХ століття Хірано: викликає дозрівання В-лімфоцитів, їх диференціювання в плазмоцити, синтез і виділення ними імуноглобулінів з подальшим утворенням за їх участі імунних комплексів; б) «цитотоксичний фактор диференціювання Т-клітин», що зумовлює проліферацію тимусних та периферичних Т-клітин, активацію Т-хелперів та NK-клітин [15], посилює продукцію Т-хелперами *IL-2* та їх проліферацію, диференціювання Т-клітин у цитотоксичні, направляє CD4+ в напрямку Th17, що викликає порушення імунологічної толерантності та імунозапальних патологій [10]; в) «гепатоцитстимулюючий фактор», який спричиняє син-

тез білків гострої фази у гепатоцитах (С-реактивний протеїн, фібриноген, гепцидин (протидіє засвоєнню заліза та призводить до гіпоферемії, що продемонстровано даними досліджень, підтверджуючими наявність зворотної кореляції між рівнем даного цитокіну та вмістом сироваткового заліза [10,16]), гаптоглобін, сироватковий амілоїд А, б1-антитрипсин) [12] та індуктор регенерації гепатоцитів, що діє через STAT3 [10]; г) «гемопоетичний фактор», який посилює мегакаріоцитопоезу [12]; д) остеопенічний фактор резорбції кісткової тканини, наслідком ефектів якого є зростання активності остеокластів та пригнічення остеобластів [10]; е) регулятор метаболізму — інтенсифікація ліполізу та в-окиснення жирних кислот [17], експресії генів кардіальних транспортерів жирних кислот; є) стимулятор проліферації кишкового епітелію; ж) активатор синтезу VEGF, що призводить до збільшення судинної проникності та ангиогенезу [10,12]; з) стимулятор синтезу та вивільнення адренокортикотропного гормону через підвищення секреції кортикотропного релізінг-гормону в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса [6].

Численні дослідження також вказують на зростання рівня *IL-6*, *TNF-б* та *IFN-г* у слині під час стресу [18]. Так, в експериментах з відтворенням стресу за методом неминучого удару ногами помічено підвищення плазматичних рівнів *IL-1в*, *IL-6*, *TNFб*, *IL-3*, *IL-10*, *IL-13*, *IL-17A*, *IL-5*, *GM-CSF*, *IL-12 (p70)*, *IFN-г*, *MIP-1б*, *MIP-1в*, *IL-1б*, *IL-2*, *KC*, *RANTES* і *G-CSF*, при чому максимальні показники зазначених параметрів були встановлені від 6 до 12 годин від початку моделювання стресу [19]. В експериментах з введенням *IL-6* здоровим добровольцям спостерігалось формування поганого настрою, тривоги та зниження когнітивних здібностей [20]. Помічено збільшення вмісту даного цитокіну у сироватці крові японок з посттравматичним стресовим розладом [6]. Також відзначено підвищення рівня *IL-6* при постановці Трієрського соціального стрес-тесту [21], найвираженіші в перші 20 хвилин від мо-

менту провокування стресу (наприклад, зростання на 50 % після проголошення промови перед аудиторією та виконання арифметичних дій [22]). Найбільш значне збільшення вмісту даного цитокіну було виявлено в слині афроамериканців, що перенесли стрес у дитячому віці [23]. Миші, чутливі або несприйнятливі до соціального уникнення після стресу, мали вищий та нижчий вміст *IL-6* у плазмі відповідно [24]. Хронічний стрес і надмірна експресія генів *IL-6* спричиняла депресивну поведінку щурів. Вищевказаний цитокін є стійким біомаркером хронічного стресу депресивних осіб, які намагалися вчинити самогубство, перенесли психологічні негаразди у ранньому віці та осіб, які тривало займаються доглядом [11]. Було помічено, що адреналектомія зменшує інтенсивність наростання *IL-6* плазми [19], тоді як норадреналін викликає підвищення його вмісту.

TNF-б, відомий як фактор некрозу пухлин або кахектин, був відкритий Ллойд Дж. Олд та Елізабет Карсвелл у 1975 році [25], коли було встановлено його цитотоксичну дію на пухлинні клітини кроликів та мишей після ін'єкції ендотоксину [26] — індукцію лізису пухлинних клітин. Молекулярна маса кахектина, який складається з 157 амінокислотних залишків, становить 17 кДа. Синтезується за рахунок експресії генів, локалізованих на короткому плечі 6 хромосоми в ділянці гена головного комплексу гістосумісності III класу ділянки 6р.21.3. Стимуляторами утворення та вивільнення, синергістами його впливу є *IL-1* та *IFN-г*, а сам досліджуваний цитокін призводить до підвищення продукування інтерферонів, колонієстимулюючого фактора гранулоцитів та моноцитів, *IL-1* та *IL-6* (ядерна транслокація *NF-кВ* внаслідок впливу кахектину викликає транскрипцію генів прозапальних цитокінів *IL-1в*, *IL-6* і сам *TNF*) [27]. Виробляється у макрофагах, NK-клітинах, Т-лімфоцитах, [25] моноцитах, гранулоцитах, ендотеліоцитах, фіброблестах, астроцитах, нейроглії [27]. Дія *TNF-б* на клітини реалізовується за допомогою сигнальних шляхів, що визначають здатність до загибелі чи виживан-

ня, проліферації та диференціювання: мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), ядерного фактора каппа В (*NF-κB*) і сигнальних шляхів апоптозу (через взаємодію Fas-рецептора і Fas-ліганду) [28]. *TNF-б* може перебувати у трансмембранній (*tmTNF-б*) або розчинній (*sTNF-б*) формі, що утворюється з першої за умов дії *TNF-б*-конвертуючого ферменту ADAM17 (TACE) [25,27], мембранозв'язаної металопротеїнази дезінтегрину [29]. *tmTNF-б*, молекулярною масою 26 кДа, містить 233 амінокислотних залишки, тоді як молекулярна маса *sTNF-б*, що включає в себе 157 амінокислотних залишків, становить 17 кДа [25]. Є 2 типи рецепторів до *TNF-б*: *TNFR-1*, наявний у всіх клітин, та *TNFR-2*, який існує лише на поверхні імунних клітин (переважно Т-лімфоцитів), ендотеліоцитів, кардіоміоцитів, олігодендроцитів та клітинах мікроглії [30]. *sTNF-б* зв'язується переважно з *TNFR-1*, обробляючи домен смерті (DD) [27], який взаємодіє з білком TNFR1-асоційованого домену смерті (TRADD), викликаючи появу сигнальних комплексів I (активує ядерний фактор *κB* (*NF-κB*) і мітоген-активовані протеїнкінази (MAPK), що регулює розвиток запалення, проліферації, виживання клітин та імунного захисту), IIa та IIb (апоптосома, яка стимулює каспазу-8 і апоптоз), IIc (некросома, що спричиняє некроптоз та запалення через доменоподібний білок кінрази змішаної лінії (MLKL)); в той же час *tmTNF-б* взаємодіє переважно з *TNFR-2*, що не має домену смерті, стимулюючи через TRAF сигнальний комплекс I, з подальшою активацією мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), ядерного фактора каппа В (*NF-κB*), протеїнкінази В та запуском процесів регенерації, проліферації, міграції клітин, їх виживання [29]. Взаємодія *sTNF-б* з TNFR1 зумовлює апоптоз імунних клітин, таких як CD4⁺ та CD8⁺, що призводить до клонального скорочення лімфоцитів [27]. TNFR-2 відіграють роль у проліферації стовбурових клітин, регенерації панкреатоцитів, ремієлінізації, нейро- (індукція виділення нейроглію трофічних факторів та розростання аксонів) і карді-

опротекції [25].

Основні принципи дії *TNF-б* такі: а) запуск апоптозу через гомологію з Fas-лігандом; б) сприяння утворенню активних форм кисню, азоту, супероксид-аніону; в) цитотоксична дія внаслідок мітохондріальної дисфункції та руйнування ДНК; г) збільшення цитотоксичної дії NK- та LAK-клітин щодо пухлинних та інфікованих вірусом клітин, активація Т- і В-лімфоцитів, макрофагів та інших антигенпрезентуючих клітин [30], проліферація клітин тимуса; д) забезпечення здатності до розпізнавання пухлинних клітин ефекторними через стимулювання експресії молекул головного комплексу гістосумісності I типу на їх поверхні; е) запуск циклооксигеназного та ліпооксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти з утворенням простагландинів, зокрема PGE₂, що відіграє патогенетичну роль у розвитку гарячки та синтезі білків гострої фази у гепатоцитах, а разом з лейкотрієнами та простагландінами — викликають розширення артерій та підвищення проникності судинної стінки, зростання інтенсивності кровотоку в ділянці формування імунно-запального процесу; є) спричинення появи молекул адгезії (Е-селектинів та імуноглобуліноподібних молекул *ICAM-1*, *ICAM-2*, *VCAM*) на поверхні ендотеліоцитів переважно посткапілярних венул; ж) посилення хемотаксису нейтрофілів та моноцитів через збільшення експресії генів *IL-8* в ендотеліоцитах; з) активація остеокластів та резорбція кісткової тканини [25,30]; и) стимуляція фібробластів та кератиноцитів; і) радіопротекторна дія; ї) збільшення кількості та маси мітохондрій, підвищення споживання кисню клітинами, зокрема астроцитами [31]; й) індукція метаболічної перебудови гліколізу та пентозофосфатного шляху, що проявляється зниженням рівня метаболітів лактату та пірувату, підвищенням 6-фосфоглюконолактону, 6-фосфоглюконату та еритрозо-4-фосфату; к) тромбоутворення внаслідок гіперреактивності тромбоцитів, сприяння адгезії. Вищезазначені властивості даного інтерлейкіна створюють умови для міграції

ефекторних клітин (макрофаги, поліморфно-ядерні лейкоцити, NK-клітини) у зону запалення чи локалізації пухлини. Зважаючи на перелічені особливості вищеписаних цитокінів, варто звернути увагу на вивчення відхилень їх вмісту в крові та зонах локалізації алергійно-запальних процесів.

Водночас варто відзначити наявність впливу *TNF-б* на обмін дофаміну, серотоніну та глутамату, диференціювання дофамінергічних і збудливість глутаматергічних нейронів, нейрогенез, синаптичну пластичність та передачу, формування пам'яті та навчання [26,27]. Проникаючи у незначній кількості через гематоенцефалічний бар'єр цитокіни зумовлюють експресію його генів у нейронах, астроцитах та клітинах мікроглії [27], спричиняючи ушкодження ендотеліальних клітин, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру і нейрозапалення. В експериментах *in vitro*, після введення *TNF-б*, що призводило до активації пірамідних клітин гіпокампа, було виявлено вставку AMPA-рецепторів у плазматичні мембрани нейронів та збільшення глутаматергічної активності. Конститутивна форма *TNF-б* викликає посилення продукції астроцитами глутамату у відповідь на пуринергічну міжнейрональну передачу, дія якого на пресинаптичні NMDA-рецептори створює умови для розвитку *TNF*-залежної глутаматної ексайтотоксичності [27], в той час як стимуляція TNFR-2 протидіє ексайтотоксичності. Загалом, стимуляція TNFR1 забезпечує реалізацію глутаматергічної передачі, апоптозу олігодендроцитів та демієлінізації, TNFR2 — репарації та ремієлінізації [27].

Враховуючи описані вище результати сучасних досліджень, а також очевидне значення у патогенезі алергічного альвеоліту та розвитку стресу, для проведення експерименту нами було обрано вимірювання відхилень вмісту в крові основних прозапальних цитокінів — *IL-6* та *TNF-б* в динаміці вищевказаних ізольованих та поєднаних патологій, що нами вивчалися.

Зважаючи на здатність викликати

збільшення експресії генів глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази та каталази [32], знижувати вироблення супероксид-аніону, продукцію лейкотрієнів та простагландинів, вміст кальцію в тромбоцитах, агрегацію та тромбогенез, експресію Р-селектинів, експресію генів і утворення *IL-1*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-б* та підвищувати *IL-10* [33–35], для експериментальної фармакокорекції нами було обрано корвітин, а через антиоксидантні властивості у вигляді активації глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази та каталази і здатності тіольної групи відновлювати активні форми кисню та ліпідні радикали, стимуляції фібринолізу, зростання кількості Т-лімфоцитів, зменшення міжєндотеліальних проміжків, С-реактивного білка, рівня *IL-1*, *IL-6*, *TNF-б*, збільшення *IL-10* [36–39], викликає зацікавлення експериментальне застосування тіотриазоліну. Окрім цього, значущим є той факт, що понад 25 % корвітину, що адсорбувався, розподіляється саме в легеневій тканині [36].

Мета дослідження — оцінити особливості змін рівня деяких прозапальних цитокінів (*IL-6*, *TNF-б*) у крові самців морських свинок при експериментальній постановці алергічного альвеоліту в умовах іммобілізаційного стресу та визначити ефективність застосування поєднання корвітину та тіотриазоліну щодо можливої корекції значень вищевказаних параметрів.

Матеріали та методи

В процесі дослідження було проведено вимірювання та охарактеризовано зрушення деяких показників цитокінового профілю, а саме — основних прозапальних цитокінів плейотропної дії, зокрема *IL-6* та *TNF-б*, в крові 110 самців морських свинок, масою 180–210 г, що були розподілені на 5 дослідних груп. Перша група — інтактні морські свинки, чисельністю 10 особин (група контролю), яких було виведено з експерименту без будь-яких попередніх експериментальних втручань. В другій групі, що містила 30 самців морських свинок, було виконано експериментальне моделювання алергічного альвео-

літу. Дана група включала в себе 3 підгрупи: 10 самців морських свинок першої підгрупи було виведено з експерименту через 1 добу від початку експериментальної постановки алергічного альвеоліту, 10 морських свинок другої — на 14 добу, 10 тварин третьої — на 24 добу. У третій дослідній групі, що складалась з 30 самців морських свинок, було експериментально відтворено іммобілізаційний стрес. Четверта дослідна група містила 30 самців морських свинок з експериментальним поєднанням алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу. Дані дослідні групи теж складались кожна з 3 підгруп по 10 тварин, яких аналогічно другій дослідній групі, було виведено з експерименту у вичевказані доби, що відповідають стадіям розвитку стресу: 1 доба — стадія тривоги, що триває до 4 діб; 14 доба — резистентності, яка розвивається з 5 по 14 доби; 24 доба — стадія виснаження, що виникає з 15 доби формування стресу. Для виведення з експерименту було використано метод декапітації після попереднього внутрішньоочеревинного введення набуфіну гідрохлориду (ТОВ «Юрія-фарм», Україна) в дозуванні 182 мг/кг. Під час виконання дослідів за участі тварин було дотримано принципів поводження з тваринами відповідно до норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження». Експериментальна постановка алергічного альвеоліту здійснювалось за методом О. О. Орехова, Ю. А. Кирилова [40], який полягав у проведенні попередньої імуні-

зації за допомогою внутрішньом'язевої ін'єкції 0,2 мл повного ад'юванта Фрейнда з подальшим внутрішньовенним (в хвостову вену) введенням 0,2 мл 1 % бацили Кальмета-Жерена (БЦЖ) на 14 та 24 доби дослідження у підгрупах тварин, що не були виведені з експерименту. З метою відтворення іммобілізаційного стресу було використано метод П. Д. Горизонтова [41] у вигляді іммобілізації морських свинок на операційному столику на спинці, з фіксацією за кінцівки протягом 3 годин. Визначення рівня IL-6 та TNF- α крові проводилось за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (Elisa), для чого було застосовано набір реактивів виробництва «Dialcone», Франція. Для статистичного аналізу одержаних результатів використано метод Стюдента.

Результати й обговорення

Враховуючи ключове значення ос-

Таблиця 1

Зміни вмісту деяких прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) в крові самців морських свинок при експериментальному моделюванні алергічного альвеоліту.

Група	TNF- α , пг/мл	IL-6, пг/мл
Контрольна група (інтактні тварини (n = 10))	0,38 $\pm$ 0,04	0,58 $\pm$ 0,05
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 1 доба (n = 10)	0,39 $\pm$ 0,04 #	0,59 $\pm$ 0,05 #
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 14 доба (n = 10)	0,51 $\pm$ 0,05 *	0,78 $\pm$ 0,07 *
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 24 доба (n = 10)	0,59 $\pm$ 0,05 *	0,79 $\pm$ 0,07 *

Примітка: # — p > 0,05 порівняно з показником групи інтактних тварин;

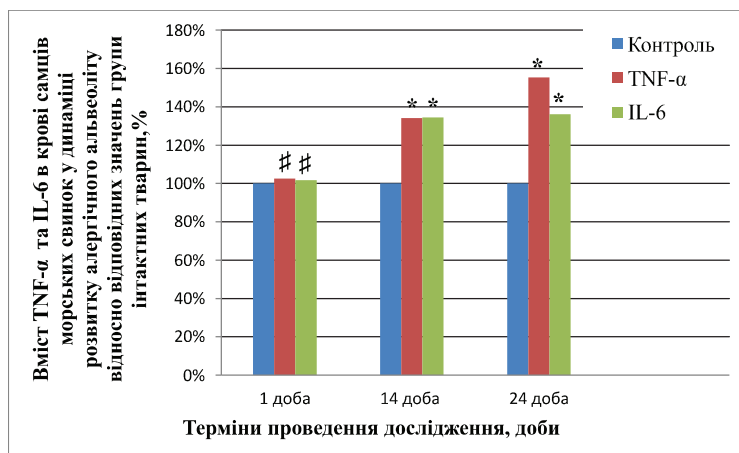


Рис. 1. Динаміка змін вмісту деяких прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) крові самців морських свинок при експериментальній постановці алергічного альвеоліту (% від контролю)

— p > 0,05 порівняно з показником групи інтактних тварин;

*- p < 0,01 порівняно з показником групи інтактних тварин

Зрушення рівня деяких прозапальних цитокінів (IL-6, TNF-α) крові самців морських свинок при експериментальному відтворенні іммобілізаційного стресу.

Група	TNF-α, пг/мл	IL-6, пг/мл
Контрольна група (інтактні тварини (n = 10))	0,38 ± 0,04	0,58 ± 0,05
Група тварин з експериментально відтвореним іммобілізаційним стресом, 1 доба (n = 10)	0,56 ± 0,05 *	0,79 ± 0,07 *
Група тварин з експериментально відтвореним іммобілізаційним стресом, 14 доба (n = 10)	0,54 ± 0,05 *	0,77 ± 0,07 *
Група тварин з експериментально відтвореним іммобілізаційним стресом, 24 доба (n = 10)	0,53 ± 0,05 *	0,75 ± 0,07*

Примітка: # — $p > 0,05$ порівняно з показником групи інтактних тварин;
* - $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин

новних прозапальних цитокінів у патогенезі розвитку стресу та формуванні алергічно-запальних патологій, в тому числі і алергічного альвеоліту, детальніше зупинимось на вивченні зрушень деяких пара-

метрів цитокінового профілю, а саме — рівня *IL-6* та *TNF-б* при експериментальному алергічному альвеоліті, іммобілізаційному стресі та при їх поєднанні.

Так, *IL-6* поряд з *IL-1* та *TNF-б* є одним з головних плеіоморфних цитокінів та регуляторів запалення [12], відіграє значну

роль у формуванні реакцій гіперчутливості III та IV типів за Джеллом та Кумбсом як таких, що лежать в основі патогенезу алергічного альвеоліту, тоді як *TNF-б* бере участь переважно у розвитку алергічних реакцій IV типу. Зокрема, в процесі нашого дослідження було

відзначено прогресуюче зростання вмісту *IL-6* та *TNF-б* в крові самців морських свинок за умов експериментальної постановки алергічного альвеоліту. Хоч через добу від початку проведення експерименту зміни зазначених параметрів не були статистично значущими, проте на 14 добу спостерігалось збільшення рівня *TNF-б* на 34,21 % ($p < 0,01$), *IL-6* — на 34,48 % ($p < 0,01$) відносно відповідних значень групи контролю, тоді як на 24 добу — підвищення *TNF-б* на 55,26 % ($p < 0,01$), *IL-6* — на 36,21 % ($p < 0,01$) порівняно з аналогічними показниками групи інтактних тварин (табл. 1, рис. 1).

Також очевидним є достовірне прогресуюче зростання *TNF-б* в динаміці розвитку даної патології імунно-запального генезу: так, на 14 добу в порівнянні з першою — на 30,77 % ($p < 0,01$), на 24 в порівнянні з першою — на 51,28 % ($p < 0,01$), на 24 відносно 14 доби — на

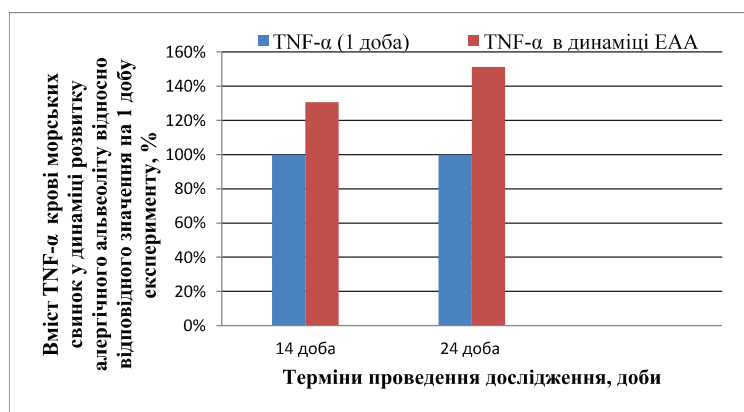


Рис. 2. Динаміка наростання *TNF-α* у крові морських свинок при експериментальній постановці алергічного альвеоліту (порівняно з показником 1 доби постановки експерименту, %)

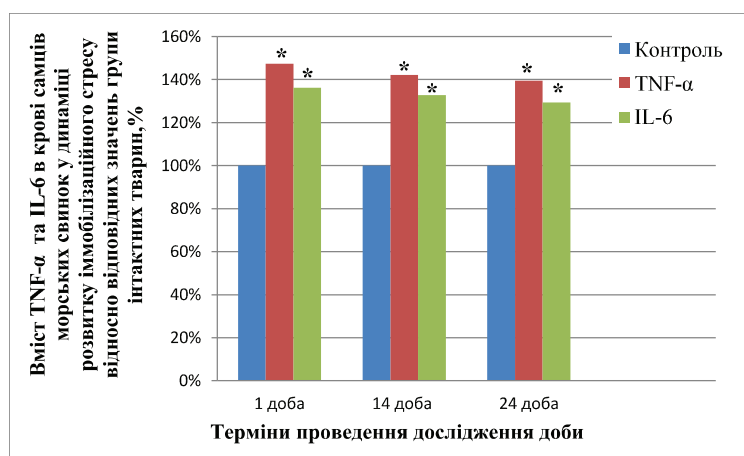


Рис. 3. Зрушення вмісту деяких прозапальних цитокінів (*IL-6*, *TNF-α*) крові самців морських свинок в динаміці розвитку іммобілізаційного стресу (% від контролю)
* - $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин

Таблиця 3

Динаміка відхилень вмісту деяких прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) крові самців морських свинок при експериментальному поєднанні алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу.

Група	TNF- α , пг/мл	IL-6, пг/мл
Контрольна група (інтактні тварини (n = 10))	0,38 $\pm$ 0,04	0,58 $\pm$ 0,05
Група тварин з експериментальним поєднанням алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу, 1 доба (n = 10)	0,6 $\pm$ 0,05 *	0,8 $\pm$ 0,08 *
Група тварин з експериментальним поєднанням алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу, 14 доба (n = 10)	0,62 $\pm$ 0,05 *	0,83 $\pm$ 0,08 *
Група тварин з експериментальним поєднанням алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу, 24 доба (n = 10)	0,68 $\pm$ 0,06 *	0,92 $\pm$ 0,09 *

Примітка: # — $p > 0,05$ порівняно з показником групи інтактних тварин;
* — $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин

15,69 % ($p < 0,01$) (рис. 2).

Підвищення рівня IL-6 було достовірним лише на 14 добу відносно показника першої доби, що підкреслює його участь переважно саме на початкових етапах патогенезу алергічного альвеоліту. Так, на 14 добу його вміст в крові збільшився на 32,2 % порівняно зі значенням на 1 добу експерименту. Отримані результати відображають вагоме значення TNF- β у формуванні реакцій гіперчутливості IV типу та IL-6 в розвитку алергічних реакцій переважно III, меншою мірою — IV типів при досліджуваній нами патології. При чому більш виражене підвищення TNF- β на 24 добу свідчить про те, що даний цитокін може

виступати як маркер домінування реакцій гіперчутливості IV типу на пізніших етапах її прогресування.

При відтворенні іммобілізаційного стресу вже через добу було виявлено різке раптове, в порівнянні з показниками групи контролю, збільшення вмісту TNF- β крові на 47,37 % ($p < 0,01$), IL-6 — на 36,21 % (p

$< 0,01$) відносно аналогічних показників групи інтактних тварин, в той час як таке зростання було менш вираженим на 14 та 24 доби експерименту. Так, на 14 добу постановки іммобілізаційного стресу визначалось підвищення TNF- β на 42,11 % ($p < 0,01$), IL-6 — на 32,76 % ($p < 0,01$), а на 24 добу — збільшення вмісту TNF- β крові на 39,47 % ($p < 0,01$), IL-6 — на 29,31 % ($p < 0,01$) порівняно з відповідними параметрами групи контролю (табл. 2, рис. 3). Варто зазначити, що прогресуюче наростання рівня прозапальних цитокінів крові характерним не було — дані показники утримувались стабільно підвищеними на всіх етапах розвитку іммобілізаційного стресу.

За умов експериментального поєднання алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу було помічено прогресуюче підвищення вмісту досліджуваних прозапальних цитокінів крові, як і при експериментальному моделюванні ізольованого алергічного альвеоліту, проте зазначені зрушення набували різко вираженого характеру вже з першої доби експерименту, як і при відтворенні іммобілізаційного стресу. Так, через 1 добу від початку експериментальної постановки вищевказаної поєднаної патології відзначено зростання TNF- β на 57,9 % ($p <$

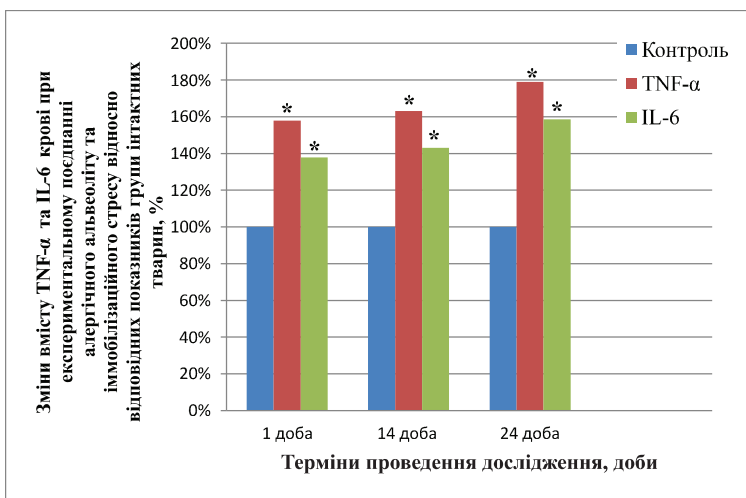


Рис. 4. Динаміка зрушень вмісту деяких прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) крові самців морських свинок при експериментальному поєднанні алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу (% від контролю)
* — $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин.

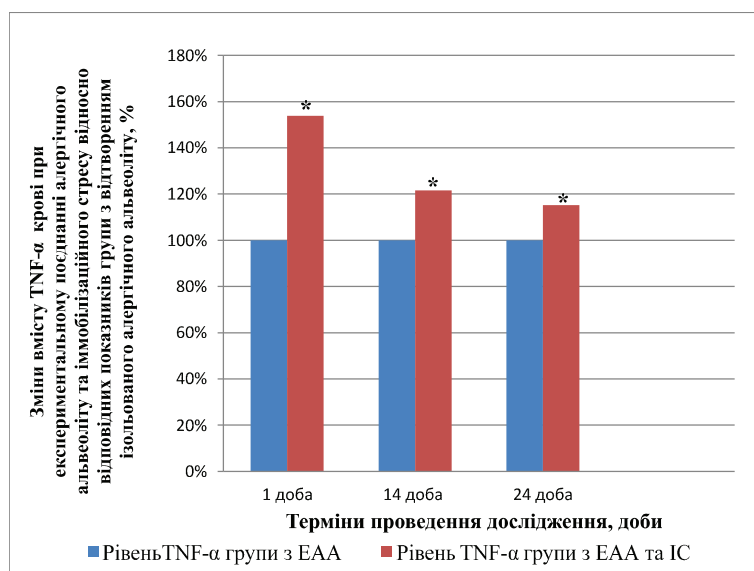


Рис. 5. Особливості змін рівня TNF-α крові самців морських свинок при експериментальному поєднанні алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу відносно відповідних параметрів групи з ізолюваним моделюванням алергічного альвеоліту (в % відносно показників групи з експериментальною постановкою ізолюваного алергічного альвеоліту)

— $p > 0,05$ порівняно з показником групи тварин з експериментальним алергічним альвеолітом;

* — $p < 0,01$ порівняно з показником групи тварин з експериментальним алергічним альвеолітом

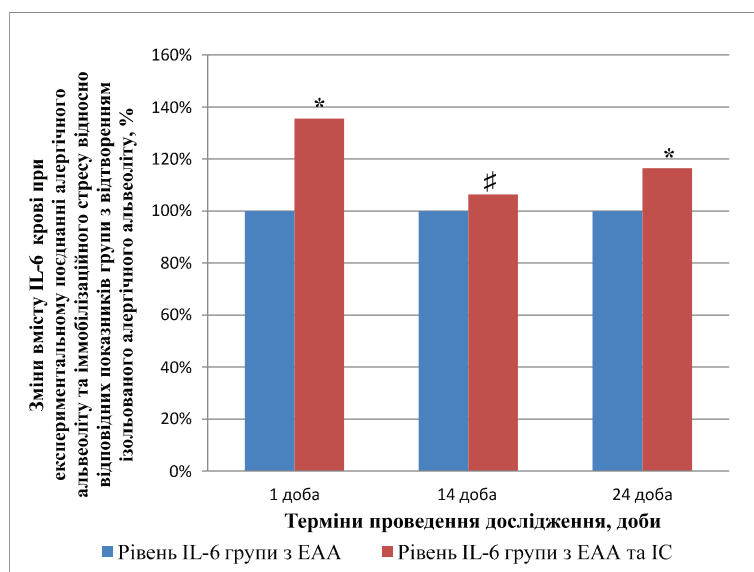


Рис. 6. Особливості змін рівня IL-6 крові самців морських свинок при експериментальному поєднанні алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу відносно відповідних параметрів групи з ізолюваним моделюванням алергічного альвеоліту (в % відносно показників групи з експериментальною постановкою ізолюваного алергічного альвеоліту)

— $p > 0,05$ порівняно з показником групи тварин з експериментальним алергічним альвеолітом;

* — $p < 0,01$ порівняно з показником групи тварин з експериментальним алергічним альвеолітом

0,01), IL-6 — на 37,93 % ($p < 0,01$) порівняно з групою контролю, тоді як на 14 та 24 доби відповідно вміст TNF-б крові морських свинок збільшився на 63,16 % ($p < 0,01$) та 78,95 % ($p < 0,01$), а IL-6 — на

43,1 % ($p < 0,01$) та 58,62 % ($p < 0,01$) відносно відповідних значень групи інтактних тварин (табл. 3, рис. 3).

Також спостерігалось статистично достовірне збільшення рівня обох прозапальних цитокінів крові на 24 добу поєднаної патології: TNF-б та IL-6 в порівнянні з першою добою — на 13,33 % ($p < 0,05$) та 15 % ($p < 0,05$) відповідно, а відносно значення 14 доби — на 9,68 % ($p < 0,05$) та 10,84 % ($p < 0,05$) відповідно. Для 24 доби експериментального моделювання поєднання алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу було характерним статистично достовірне підвищення TNF-б та IL-6 відносно відповідних параметрів в аналогічний термін за умов експериментального відтворення ізолюваних патологій: відносно відповідних показників при експериментальному алергічному альвеоліті — на 15,25 % ($p < 0,01$) і 14,13 % ($p < 0,01$) відповідно, а при іммобілізаційному стресі — на 28,3 % ($p < 0,01$) і 22,67 % ($p < 0,01$). При чому, статистично достовірним є збільшення вмісту досліджуваних прозапальних цитокінів крові при поєднаній патології відносно відповідних параметрів за умов ізолюваного експериментального алергічного альвеоліту. Щодо рівня IL-6, різниця не була достовірною лише на 14 добу експерименту, що, очевидно, пояснюється припаданням піку розвитку реакцій гіперчутливості III типу саме на цей момент в обох випадках та, враховуючи

функціональні властивості даного цитокіну, його вагомим значенням у формуванні ключових ланок патогенезу на даному етапі. Так, при експериментальному моделюванні алергічного альвеоліту в умовах

імобілізаційного стресу в порівнянні з відтворенням ізолюваного алергічного альвеоліту рівні TNF- α та IL-6 крові підвищились відповідно: через 1 добу — на 53,85 % ($p < 0,01$) і 35,59 % ($p < 0,01$); 14 добу — на 21,57 % ($p < 0,01$) і 6,41 % ($p > 0,1$) (різниця не достовірна); 24 добу — на 15,25 % ($p < 0,01$) і 16,46 % ($p < 0,01$) відносно аналогічних параметрів групи, де було виконано експериментальну постановку ізолюваного алергічного альвеоліту (рис. 5-6).

Вищезазначені зрушення, імовірно, пов'язані з прогресуючим зростанням концентрації прозапальних цитокінів крові як при ізолюваному алергічному альвеоліті, так і при експериментально поєднаній патології, в той час як для збільшення вмісту прозапальних цитокінів крові при імобілізаційному стресі є властивим раптовий сплеск зростання на початку (1 доба) з подальшим становленням стабільно підвищеного рівня досліджуваних показників, що здійснило свій патогенетичний вплив на відображене вище раптове зростання рівня прозапальних цитокінів при поєднаній патології, за умов якої спостерігається прогресуюче підвищення абсолютних значень вмісту досліджуваних цитокінів, що є достовірним відносно відповідних параметрів при ізолюваному експериментальному алергічному альвеоліті, однак набуває меншої вираженості в динаміці.

Загальна характеристика змін цитокінового профілю в ході всіх етапів експерименту наведена нижче (рис. 7-10)

У групі, що включала 10 морських свинок, де здійснювалась експериментальне відтво-

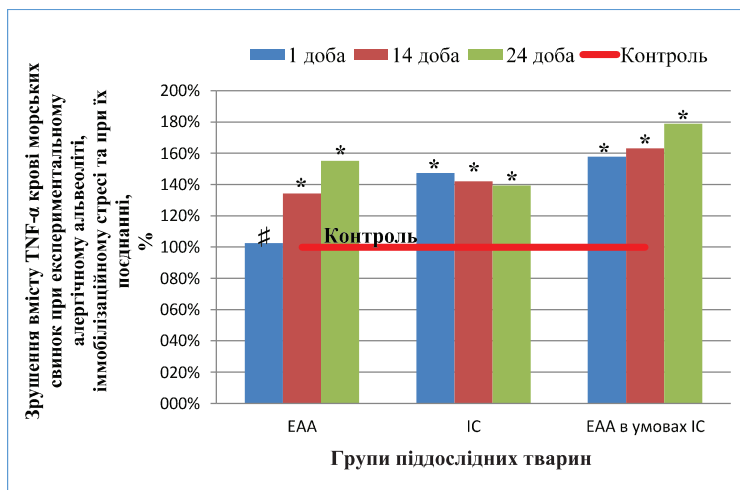


Рис. 7. Зрушення вмісту TNF- α крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті, імобілізаційному стресі та при їх поєднанні (в % від контролю)

— $p > 0,05$ порівняно з показником групи інтактних тварин;
* — $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин

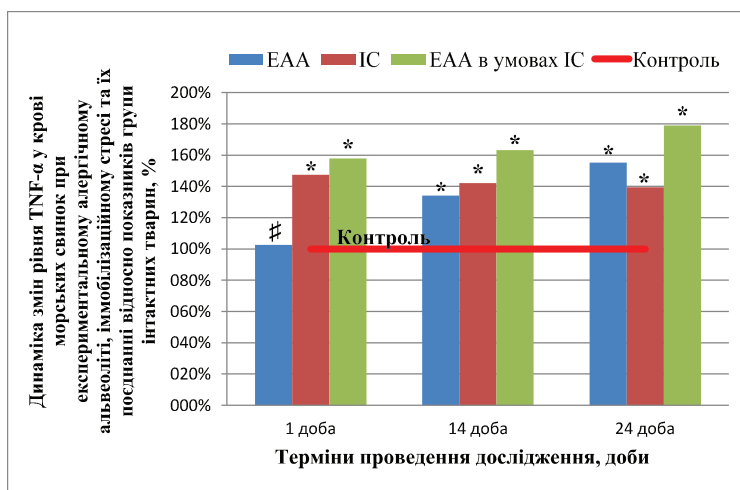


Рис. 8. Динаміка змін рівня TNF- α у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті, імобілізаційному стресі та при їх поєднанні (в % від контролю)

— $p > 0,05$ порівняно з показником групи інтактних тварин;
* — $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин

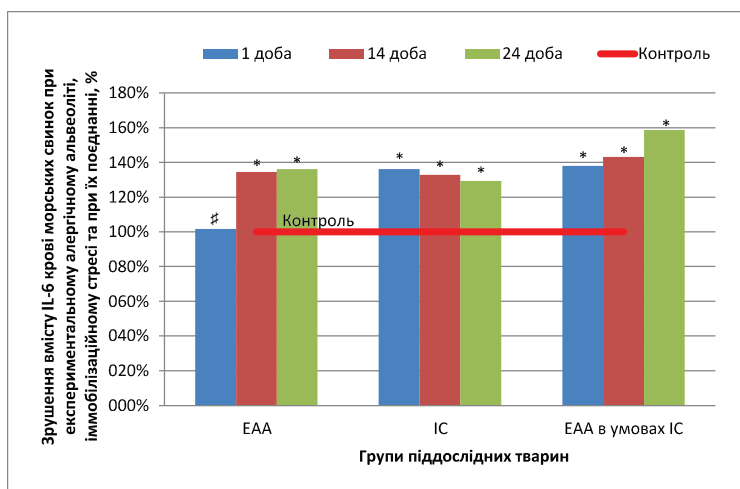


Рис. 9. Зрушення вмісту IL-6 крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті, імобілізаційному стресі та при їх поєднанні (в % від контролю)

— $p > 0,05$ порівняно з показником групи інтактних тварин;
* — $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин

рення алергічного альвеоліту в поєднанні з іммобілізаційним стресом і введення з 14 по 24 доби дослідження комбінації корвітину (виробництво «Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу») у дозі 40 мг/кг внутрішньоочеревинно та тіотриазоліну (виробництво ПАТ «Галичфарм») у дозі 50 мг/кг внутрішньом'язово, через 24 доби від початку виконання експерименту було виявлено достовірне зменшення вмісту обох прозапальних цитокінів у крові відносно відповідних значень групи тварин з експериментальною постановкою алергічного альвеоліту в умовах іммобілізаційного стресу без використання будь-яких фармакологічних засобів. Так, на 24 добу дослідження після застосування корвітину та тіотриазоліну спостерігалось спадання рівня TNF- α крові на 35,29 % ($p < 0,01$), IL-6 — на 33,7 % ($p < 0,01$) порівняно з аналогічними параметрами третьої підгрупи четвертої групи піддослідних тварин (рис. 11). Проте зниження вмісту вимірюваних прозапальних цитокінів до вихідного рівня не відзначалось, що вказує лише на коригуючі властивості щодо цитокінового профілю комбінації препаратів, що нами вивчається.

Висновки

1. У групі піддослідних тварин з експериментальною постановкою алергічного альвеоліту та за умов його поєднання з іммобілізаційним стресом, помічено прогресуюче збільшення вмісту прозапальних цитокінів, таких як TNF- α та IL-6, у крові самців морських свинок. Вказані відхилення показників при ізолюваному експериментальному моделюванні алергічного альвеоліту розвивались більш поступово, тоді як за експери-

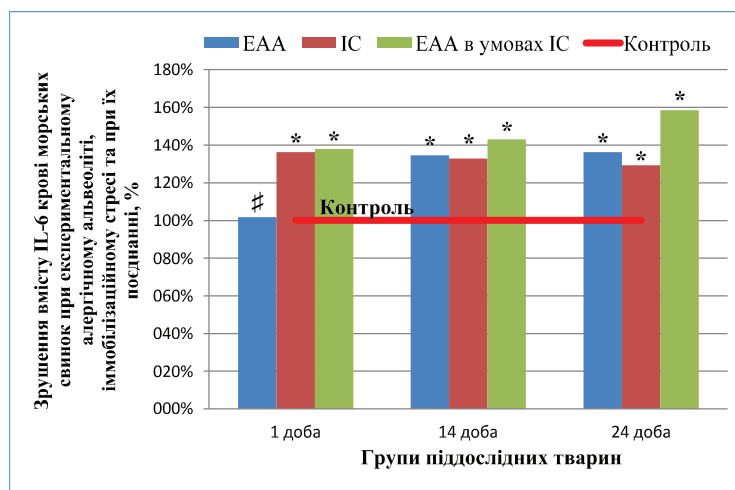


Рис. 10. Динаміка змін рівня IL-6 у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті, іммобілізаційному стресі та при їх поєднанні (в % від контролю)

— $p > 0,05$ порівняно з показником групи інтактних тварин;
* — $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин

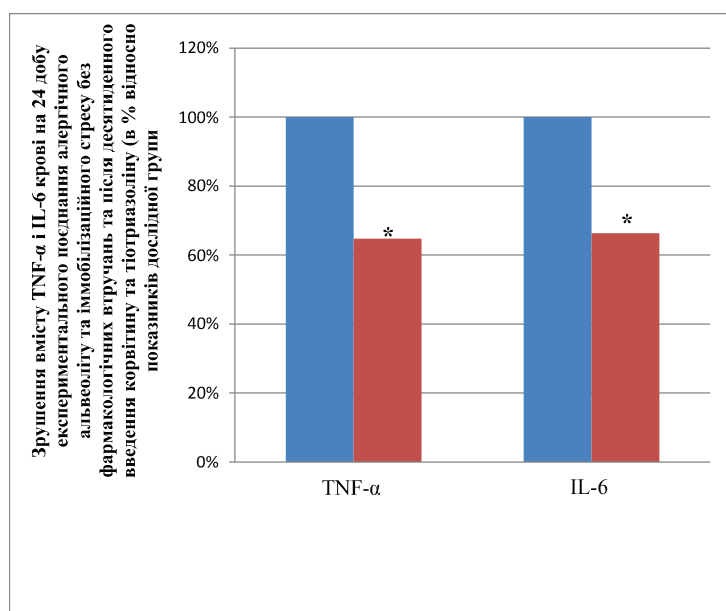


Рис. 11. Зрушення вмісту деяких прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) крові самців морських свинок на 24 добу експериментального відтворення алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу без застосування будь-яких фармакологічних засобів та після введення корвітину і тіотриазоліну (в % відносно показників групи без фармакологічної корекції)

* — $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин

ментально поєднаній патології — більш різко, раптово.

2. При відтворенні іммобілізаційного стресу було виявлено раптове, інтенсивне зростання рівня вищезазначених досліджуваних цитокінів вже через 1 добу від початку експерименту, тоді як надалі такі зрушення ставали дещо менш вираженими відносно значень відповідних параметрів групи контро-

лю.

3. Спостерігалось статистично достовірне зниження рівня TNF- β та IL-6 на 24 добу дослідження після десятиденного введення комбінації корвітину та тіотриазоліну порівняно з аналогічними показниками групи дослідних тварин з експериментальним поєднанням алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу на 24 добу експерименту без використання будь-яких фармакологічних засобів.
4. Застосування поєднання тіотриазоліну та корвітину дозволило досягнути лише коригуючого ефекту стосовно вмісту TNF- β та IL-6 крові, так як в даних умовах визначалось статистично достовірне зменшення рівня вказаних параметрів відносно групи без введення будь-яких лікарських засобів, однак їх спадання з поверненням до вихідних значень групи інтактних тварин не було характерним.
5. Надалі викликає інтерес вивчення впливу комбінації корвітину та тіотриазоліну на інші показники цитокінового профілю, пошук та дослідження нових лікарських засобів з імунокоригуючим ефектом.

References/Література

1. Регеда М.С. та ін.. Екзогенний алергічний альвеоліт. Монографія. Видання третє, доп. та пер. Львів. 2022. 240 с.
2. Fernández Pérez E.R. et al. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018. Vol. 15, № 4. P. 460–469.
3. Quirce S. et al. Occupational Hypersensitivity Pneumonitis: an EAACI Position Paper // *Allergy*. 2016. Vol. 71, № 6. P. 765–779.
4. Barber C.M. et al. Epidemiology of occupational hypersensitivity pneumonitis; reports from the SWORD scheme in the UK from 1996 to 2015 // *Occup. Environ. Med.* 2017. Vol. 74, № 7. P. 528–530.
5. Mahmud S. et al. The Global Prevalence of Depression, Anxiety, Stress, and Insomnia Among General Population During COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-analysis // *Trends Psychol.* 2022. Vol. 31. P. 143–170.
6. Hori H., Kim Y. Inflammation and post traumatic stress disorder // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019. Vol. 73, № 4. P. 143–153.
7. Mehta V., Parashar A., Udayabanu M. Quercetin prevents chronic unpredictable stress induced behavioral dysfunction in mice by alleviating hippocampal oxidative and inflammatory stress // *Physiol. Behav.* 2017. Vol. 171. P. 69–78.
8. Levine M.E. et al. Childhood and later life stressors and increased inflammatory gene expression at older ages // *Soc. Sci. Med.* 2015. Vol. 130. P. 16–22.
9. Qing H. et al. Origin and Function of Stress-Induced IL-6 in Murine Models // *Cell.* 2020. Vol. 182, № 2. P. 372–387.
10. Kang S. et al. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic // *Immunity*. 2019. Vol. 50, № 4. P. 1007–1023.
11. Niraula A. et al. Interleukin-6 Induced by Social Stress Promotes a Unique Transcriptional Signature in the Monocytes That Facilitate Anxiety. // *Biol. Psychiatry*. 2019. Vol. 85, № 8. P. 679–689.
12. Kaur S. et al. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* 2020. Vol. 28, № 5. P. 115327.
13. Riethmueller S. et al. Proteolytic Origin of the Soluble Human IL-6R In Vivo and a Decisive Role of N-Glycosylation // *PLOS Biol.* / ed. Marrack P. 2017. Vol. 15, № 1. P. 1–31.
14. McElvaney O.J. et al. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness // *Lancet Respir. Med.* 2021. Vol. 9, № 6. P. 643–654.
15. Unver N., McAllister F. IL-6 family cytokines: Key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018. Vol. 41. P. 10–17.
16. Nakagawa H. et al. Inverse correlation between serum interleukin-6 and iron levels among Japanese adults: a cross-sectional study // *BMC Hematol.* 2014. Vol. 14, № 6. P. 1–6.
17. Ma Y. et al. Interleukin-6 gene transfer reverses body weight gain and fatty liver in obese mice // *Biochim. Biophys. Acta — Mol. Basis Dis.* 2015. Vol. 1852, № 5. P. 1001–1011.
18. Szabo Y.Z., Slavish D.C., Graham-Engeland J.E. The effect of acute stress on salivary markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis // *Brain. Behav. Immun.* 2020. Vol. 88. P. 887–900.
19. Cheng Y., Jope R.S., Beurel E. A pre-conditioning stress accelerates increases in mouse plasma inflammatory cytokines induced by stress // *BMC Neurosci.* 2015. Vol. 16, № 31. P. 1–8.
20. Khandaker G.M. et al. Association of Serum Interleukin 6 and C-Reactive Protein in Childhood With Depression and Psychosis in Young Adult Life // *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71, № 10. P. 1121–

- 1128.
21. Man I.S.C. et al. Multi-systemic evaluation of biological and emotional responses to the Trier Social Stress Test: A meta-analysis and systematic review // *Front. Neuroendocrinol.* 2023. Vol. 68. P. 1–13.
22. Izawa S. et al. An increase in salivary interleukin-6 level following acute psychosocial stress and its biological correlates in healthy young adults // *Biol. Psychol.* 2013. Vol. 94, № 2. P. 249–254.
23. Janusek L.W. et al. Relationship of childhood adversity and neighborhood violence to a proinflammatory phenotype in emerging adult African American men: An epigenetic link // *Brain. Behav. Immun.* 2017. Vol. 60. P. 126–135.
24. Menard C. et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. // *Nat. Neurosci.* 2017. Vol. 20, № 12. P. 1752–1760.
25. Churchill B.M. et al. TNF- α , TNF Receptors and Their Complex Implications in Therapy // *Asian J. Immunol.* 2020. Vol. 4, № 1. P. 36–50.
26. Tian L. et al. Reduced serum TNF alpha level in chronic schizophrenia patients with or without tardive dyskinesia // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* 2014. Vol. 54. P. 259–264.
27. Freseigna D. et al. Re-Examining the Role of TNF in MS Pathogenesis and Therapy // *Cells.* 2020. Vol. 9, № 10. P. 1–26.
28. Mahdavi Sharif P. et al. Importance of TNF-alpha and its alterations in the development of cancers // *Cytokine.* 2020. Vol. 130. P. 155066.
29. Jang D. et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 5. P. 1–16.
30. Silva L.B. et al. The Role of TNF- α as a Proinflammatory Cytokine in Pathological Processes // *Open Dent. J.* 2019. Vol. 13. P. 332–338.
31. Rodgers K.R. et al. Innate Immune Functions of Astrocytes are Dependent Upon Tumor Necrosis Factor-Alpha // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. P. 1–15.
32. Xu D. et al. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application // *Molecules.* 2019. Vol. 24, № 6. P. 1–15.
33. Gasmi A. et al. Quercetin in the Prevention and Treatment of Coronavirus Infections: A Focus on SARS-CoV-2 // *Pharmaceuticals.* 2022. Vol. 15, № 9. P. 1–15.
34. Mehrbod P. et al. Immunomodulatory properties of quercetin-3-O- β -L-rhamnopyranoside from *Rapanea melanophloeos* against influenza A virus // *BMC Complement. Altern. Med.* 2018. Vol. 18. P. 1–10.
35. Mlcek J. et al. Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response // *Molecules.* 2016. Vol. 21, № 5. P. 1–15.
36. Jurňkov T. et al. Polyphenols and their Mechanism of Action in Allergic Immune Response // *Glob. J. Allergy.* 2015. Vol. 1, № 2. P. 37–39.
37. Гринь И. В., Звягинцева Т.В. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на содержание IL1- α и TNF- α в сыворотке крови и очаге при экспериментальном термическом ожоге // *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2015. Т. 15, № 2. С. 171–175.
Hryn I. V., Zvyagintseva T. V. The effect of thiotriazoline ointment with silver nanoparticles on the content of IL1- α and TNF- α in blood serum and the focus of experimental thermal burn // *Actual problems of modern medicine.* 2015. Vol. 15, No. 2. P. 171–175.
38. Гринь И.В., Звягинцева Т.В. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на содержание IL-10 в сыворотке крови и очаге повреждения при экспериментальном термическом ожоге // *Актуальні проблеми транспортної медицини.* 2015. Т. 3, № 1. С. 109–113.
Hryn I.V., Zvyagintseva T.V. The effect of thiotriazoline ointment with silver nanoparticles on the content of IL-10 in blood serum and the focus of damage in experimental thermal burn // *Actual problems of transport medicine.* 2015. Vol. 3, No. 1. P. 109–113.
39. Кривенко В.І. та ін. Тиотриазолін у підвищенні ефективності і безпеки комплексного лікування Covid-19 // *Новини медицини та фармації.* 2022. Т. 2, № 779. Р. 6–10.
Kryvenko V.I. etc. Thiotriazolin in increasing the effectiveness and safety of complex treatment of Covid-19 // *News of medicine and pharmacy.* 2022. Vol. 2, No. 779. P. 6–10.
40. Орехов О.О., Кирилов Ю.А. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите. // *Архив патологии.* 1985. Т. 10. С. 54–61.
Orekhov O.O., Kyrylov Yu.A. Pathomorphology of the lungs and microcirculatory channel of the small circle of blood circulation in chronic experimental allergic alveolitis. // *Archives of pathology.* 1985. Vol. 10, pp. 54–61.
41. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. Медицина. Москва, 1983. 239 с.
Horizontov P.D., Belousova O.I., Fedotova M.I. Stress and blood system. Medicine. Moscow, 1983. 239 p.

*Вперше надійшла до редакції 05.05.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*