

Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького

На правах рукопису

Огоновський Роман Зіновійович

УДК: 616-001.4-092-06:616.126-092.9]:(615.2+615.274)

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ
НА ТЛІ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА
ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ КОМПОЗИЦІЙНОЮ СУМІШШЮ
ПОХІДНИХ γ -КРОТОНОЛАКТОНУ ТА Zn-КАРНОЗИНУ

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Науковий консультант
Регеда Михайло Степанович
Заслужений працівник освіти
України, доктор медичних
наук, професор

Львів – 2011

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	6
Вступ.....	8
Розділ 1 Сучасні уявлення про рановий процес та можливості його корекції (огляд літератури)	17
1.1. Класифікація, етіологія, патогенез ранового процесу м'яких тканин.....	17
1.2. Патогенез адреналінового пошкодження міокарду та його вплив на стан реактивності організму.....	38
1.3. Сучасні принципи лікування ран м'яких тканин.....	44
1.4. Похідні кротонолактону та карнозину – їх характеристика, можливості застосування	51
Розділ 2 Матеріали і методи досліджень	61
2.1. Відбір тварин для дослідження та їх розподіл на експериментальні групи	61
2.2. Експериментальні моделі, використані під час досліджень.....	63
2.3. Методики дослідження фармакологічних особливостей композиційної суміші	66
2.4. Визначення парціального тиску газів та рН крові.....	73
2.5. Вимірювання локальної температури шкірних покривів та тканин рани	73
2.6. Методики дослідження гематологічних показників неспецифічної резистентності організму.....	73
2.7. Методи дослідження імунологічної реактивності організму	76
2.8. Визначення концентрації загального білка та його фракційного складу в плазмі крові.....	80
2.9. Дослідження показників прооксидантної та антиоксидантної системи м'яких тканин	82
2.10. Визначення активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази	87
2.11. Методики визначення активності синтезу нуклеїнових кислот	87

2.12. Дослідження корегуючого впливу гелю композиційної суміші на розвиток ранового процесу	89
2.13. Дослідження морфологічних змін в тканинах рани	90
2.14. Методи математичного аналізу	91
Розділ 3 Оцінка стану реактивності організму тварин, які перенесли адреналінове пошкодження міокарда	92
3.1. Газовий склад та рН крові при адреналіновому пошкодженні міокарда .	93
3.2. Динаміка температурних показників шкірних покривів при адреналіновому пошкодженні міокарда	96
3.3. Характеристика кількісних та функціональних показників реактивності організму тварин за даними гематологічного дослідження	97
3.4. Прояви адреналінового пошкодження міокарда в м'яких тканинах експериментальних тварин	119
Розділ 4 Фармакологічні особливості гелю композиційної суміші	135
4.1. Визначення ефективної ранозагоювальної концентрації гелю композиційної суміші	135
4.2. Дослідження безпечності гелю композиційної суміші при її нашкірному введенні	139
4.3. Результати мікробіологічних досліджень гелю композиційної суміші за умов <i>in vitro</i>	143
4.4. Вивчення у порівняльному аспекті протизапального потенціалу гелю композиційної суміші	155
Розділ 5 Стан факторів неспецифічної резистентності організму в процесі розвитку інфікованого ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарда та його корекції композиційною сумішшю	169
5.1. Аналіз кількісних та функціональних показників клітинної ланки неспецифічної резистентності організму	170
5.2. Дослідження гуморальної ланки неспецифічної резистентності організму	181

Розділ 6 Дослідження основних ланок імунної системи при рановому процесі на тлі адреналінового пошкодження міокарда та корекції композиційною сумішшю	189
6.1. Оцінка клітинної ланки імунітету	190
6.2. Стан гуморальної ланки імунітету	205
6.3. Комплементарна активності сироватки крові при дії гелю композиційної суміші на інфікований рановий процес	215
6.4. Динаміка концентрації загальних циркулюючих імунних комплексів ..	219
Розділ 7 Вплив адреналінового пошкодження міокарду та місцевого застосування гелю композиційної суміші на метаболічну активність в організмі тварин, які зазнали інфекційно-механічного пошкодження м'яких тканин.....	227
7.1. Характеристика окремих показників білкового обміну в різні терміни перебігу ранового процесу	227
7.2. Стан прооксидантної і антиоксидантної систем ушкоджених тканин в динаміці розвитку ранового процесу	243
7.3. Активність трансаміназ в біоптатах рани тварин різних експериментальних груп	266
7.4. Інтенсивність синтезу нуклеїнових кислот в тканинах ран	275
Розділ 8 Корегуючий вплив гелю композиційної суміші на рановий процес при адреналіновому пошкодженні міокарда	289
8.1. Оцінка дії гелю композиційної суміші на перебіг загоєння експериментальних ран за візуальними показниками	289
8.2. Характеристика інтенсивності процесів регенерації ран за даними планіметричних досліджень.....	306
8.3. Антимікробна активність композиційної суміші за умов <i>in vivo</i>	312
8.4. Термометричне обстеження тварин при загоєнні експериментальних інфікованих ран	316
8.5. Морфологічні зміни в тканинах експериментальних рани	319
Розділ 9. Аналіз та узагальнення результатів досліджень	343
Висновки	382

Практичні рекомендації.....	386
Список використаних джерел.....	387
Додатки.....	Ошибка! Закладка не определена.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

А/Г коефіцієнт – альбуміново-глобулінового коефіцієнт

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АО – антиоксидант

АОС – антиоксидантна система

АПМ – адреналінове пошкодження міокарда

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

БАСК – бактерицидна активність сироватки крові

ГПЛ – гідроперекиси ліпідів

Д-1 – дослідна група 1

Д-2 – дослідна група 2

Д-3 – дослідна група 3

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕАС-РУК – В-лімфоцитів

Е-РУК – Т-лімфоцити

ІЗЛК – індекс зсуву лейкоцитів крові

ІРІ – імунорегуляторний індекс

К – контрольна група

КА – каталаза

КАСК – комплементарна активність сироватки крові

КОУ – колонієутворюючі одиниці

КС – композиційна суміш

ЛАСК – лізоцимна активність сироватки крові

МДА – малоновий діальдегід

ПЕО-400 – поліетіленоксиду-400

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

РНК – рибонуклеїнова кислота

СОД – супероксиддисмутаза

ТФР – теофілінрезистентні субпопуляції Т-лімфоцитів

ТФЧ – теофілінчутливі субпопуляції Т-лімфоцитів

ФАЛ – фагоцитарної активності лейкоцитів

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЩРЦ – щільність рецепторів

ATCC – American type collection culture

GSH – глутатіон

GSH-пероксидаза – глутатіонпероксидаза

GSH-редуктаза – глутатіонредуктаза

LD₅₀ – середня летальна доза

NADH – нікотинамідаденіндинуклеотид

NADPH – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат

ВСТУП

Лікування ран відноситься до однієї із найбільш старих проблем, які не втрачають свою актуальність і сьогодні, а її вагомість набуває все більшого соціально-економічного значення у зв'язку з додатковими затратами на лікування і значними труднощами в реабілітації хворих. Незважаючи на значні успіхи, не зменшується кількість хворих з рановим процесом, а більше того, сьогодні спостерігається їх ріст [169, 245, 307].

У загальній структурі хірургічних захворювань інфекційні процеси м'яких тканин реєструються у 28-45 % [176, 275, 297, 328], а хірургічна інфекція складає 14-16 % ускладнень госпіталізованих пацієнтів [179, 303, 316, 360]. Статистичні дані вказують на те, що в 42-60 % спостерігаються летальні випадки, пов'язані з інфекційними ускладненнями в хірургічних стаціонарах [230, 242, 272, 443].

Величезний клінічний досвід, здобутий при теоретичному та практичному вивченні цієї ланки хірургії, вказує на те, що навіть найефективніші лікарські засоби в процесі їх застосування втрачають свою ефективність. Дослідження та встановлення нових аспектів цієї проблеми стимулює пошук засобів спрямованого впливу на рановий процес [84, 99, 308].

Актуальність теми. Рановий процес – це складний комплекс місцевих та загальних реакцій організму, які розвиваються у відповідь на пошкодження тканин і ураження інфекцією. Він характеризується стадійним перебігом, стереотип якого притаманний як хірургічним, так і випадковим ранам, незалежно від того асептичні вони чи інфіковані, загоюються за типом первинного натягу або через нагноєння [169, 279].

На сьогодні уже відомі етіологічні чинники розвитку ранового процесу, проте до кінця не з'ясовані питання, які стосуються патогенезу його розвитку [115, 214, 230, 298].

Характер перебігу та завершення ранового процесу обумовлені як дією та

особливостями зовнішніх факторів (інтенсивність та масштаб дії механічного травмуючого фактора, вірулентність, інвазивність та токсикогенність мікроорганізмів), так і особливостями макроорганізму (анатомо-фізіологічний стан пошкоджених тканин, стан імунної системи, здатність систем регуляції гомеостазу адекватно реагувати на силу подразника) [24, 87, 163].

Відомо, що супутні захворювання суттєво змінюють фізіологічні процеси організму та знижують його адаптаційні можливості, і зокрема, впливають на перебіг запалення та регенерації, які є визначальними для ранового процесу [51, 102, 207, 322, 326]. Статистика клінічних досліджень вказує, що патологія серцево-судинної системи займає провідне місце за розповсюдженням, основною причиною якої є некротичні процеси в міокарді, що виникли як результат метаболічних порушень [71, 101, 191]. Проведені попередні дослідження гострого адреналінового ушкодження міокарду, яке є експериментальною моделлю ішемічної міокардіодистрофії, доводять суттєвий його вплив на стан неспецифічної резистентності та імунної реактивності організму, розвиток ендотоксемії та циркуляторної гіпоксії, активацію процесів вільнорадикального окиснення [43, 93, 100, 295, 368]. Проте, залишається невідомим вплив зміненої реактивності організму, зумовленої гемодинамічними порушеннями внаслідок ішемічного пошкодження міокарда в умовах ранового процесу, на стан фагоцитозу та імунної системи та стан перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, синтез нуклеїнових кислот в тканинах рани.

Сучасний погляд на проблему лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин передбачає комплексний вплив на всі ланки патологічного процесу. У даний час проводяться роботи по створенню принципово нових лікарських препаратів, які б суттєво підвищували ефективність лікування ран та забезпечували профілактику ранових ускладнень [3, 11, 18, 47, 67, 187, 374]. Найбільший інтерес у вивченні процесу загоєння ран становить фаза запалення, бо саме вона значною мірою визначає перебіг та результати репаративного процесу. Враховуючи сучасні уявлення про роль вільнорадикального окиснення

в патогенезі ранового процесу, видається природним використання антиоксидантних засобів для корекції дисбалансу в прооксидантно-антиоксидантній системі, регуляції перебігу процесу запалення та відновлення ушкоджених структур за рахунок мембрано-стабілізуючої дії на рівні клітин і тканин [221, 321]. Їх застосування значно зменшує інтенсивність запалення, сприяє очищенню рани та швидшому формуванню продуктивних процесів [3, 199, 253].

Одним із найважливіших завдань консервативного лікування ран є боротьба з патогенною мікрофлорою. Для досягнення цієї мети використовують препарати з багатогранним механізмом дії. Саме зовнішній спосіб застосування ліків дозволяє максимально забезпечити концентрацію лікарських речовин у вогнищі запалення і є найбільш безпечним, оскільки дає можливість легко змінити дозу при необхідності [194, 218, 219].

За таких умов, питання місцевої терапії ранового процесу набуває ще більшого значення, а використані лікарські засоби повинні володіти комплексним характером дії та ефективно корегувати патогенетичні механізми загоєння рани. У цьому аспекті, цікавим для експериментального та клінічного дослідження є комплексний препарат, який представляє собою композиційну суміш ефективного антибактеріального препарату (похідних γ -критонолактону), та речовини, яка має виражені антиоксидантні і антигіпоксичні властивості (Zn-карнозину).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом комплексної наукової роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького "Патофізіологічні механізми розвитку алергічних і запальних процесів на різних рівнях організації, особливості реактивності організму та їх фармакологічна корекція" (№ державної реєстрації 0106U012669) та виконана на базі лабораторії фармакології і токсикології Львівського державного науково-дослідного та контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових

добавок. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією "Патологічна фізіологія та імунологія" (протокол № 70 від 5 березня 2009 року).

Мета дослідження. З'ясувати патогенетичні особливості розвитку експериментального ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарда та встановити ефективність гелю композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину в його корекції.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості реактивності організму тварин, які перенесли гостре адреналінове пошкодження міокарда.
2. Дослідити активність прооксидантної і антиоксидантної систем в біоптатах ран тварин з адреналіновою кардіоміопатією.
3. Вивчити активність катаболічних та анаболічних процесів в різні терміни загоєння інфікованої рани на тлі гемодинамічних порушень, зумовлених адреналіновою кардіоміопатією.
4. Дослідити показники неспецифічної резистентності організму в процесі розвитку інфікованого ранового процесу та адреналінового пошкодження міокарда.
5. Оцінити характер зрушень імунної системи за умов експериментального ранового процесу, який розвивається на тлі адреналінової кардіоміопатії.
6. Встановити динаміку окремих показників білкового обміну при розвитку інфікованого ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарда.
7. Дослідити морфологічні зміни в ранах тварин з адреналіновою кардіоміопатією.
8. З'ясувати ефективність коригуючого впливу гелю композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину на показники неспецифічної та специфічної реактивності організму за умов перебігу ранового процесу на тлі адреналінової кардіоміопатії.

Об'єкт дослідження. Експериментальна дерматомна інфікована рана на тлі гострого адреналінового пошкодження міокарда.

Предмет дослідження. Показники неспецифічної та специфічної реактивності організму тварин з рановим процесом, що розвивається на тлі адреналінового пошкодження міокарда, без та за застосування гелю композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину.

Методи дослідження: біохімічні (в крові – визначення парціального тиску O_2 та CO_2 , рН, протеїнограма та її фракційний склад; в біоптатах ран – дослідження вмісту гідроперекисів ліпідів та малонового діальдегіду, відновленого глутатіону, активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази, аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази, інтенсивності синтезу дезоксирибонуклеїнової та рибонуклеїнової кислот); імунологічні (визначення кількості Т- і В-лімфоцитів та їх субфракційний склад, сироваткових імуноглобулінів, загальних циркулюючих імунних комплексів, комплементарної, бактеріоцидної та лізоцимної активності сироватки крові, дослідження лейкограми та фагоцитарної активності лейкоцитів); мікробіологічні (методи серійних розведень та визначення колонієутворюючих одиниць на одиницю площі рани); планіметричні та антропометричні вимірювання (визначення швидкості зміни площі рани та зміни величини набряку лапки); токсикологічні (при нашкірному способі введення засобу); візуальне спостереження (оцінка загального стану та поведінки експериментальних тварин, динаміки в ділянці рани); морфологічні (гістологічні дослідження біоптатів рани, електронномікроскопічні дослідження тест-культур мікроорганізмів); математико-статистичні (варіаційний аналіз із використанням статистичної програми "StatSoft Statistica 8" (USA), оцінюючи достовірність на рівні значущості не більше 5 % ($p \leq 0,05$)).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на підставі комплексних біохімічних та морфологічних досліджень м'яких тканин та крові щурів поглиблено існуючі уявлення і отримано нові дані про патогенез розвитку адреналінового пошкодження міокарда та його вплив на реактивність організму у різні терміни спостереження (3-21 доби). Доведено, що на 5-у добу розвитку адреналінової кардіоміопатії посилюються процеси перекисного

окиснення ліпідів, пригнічується активність ферментів антиоксидантного захисту, активується цитолітична активність з пригніченням біосинтетичних процесів у м'яких тканинах. На 10-у добу адреналінової кардіоміопатії з'являються перші ознаки нормалізації показників життєдіяльності тварин, з їх відновленням на 21-у добу спостереження.

Уперше проведено дослідження перебігу експериментального інфекційного ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарда. Доведено, що він проходить з домінуванням деструктивних процесів та невираженими ексудативними явищами, характеризується сповільненням початку активної проліферації грануляційної тканини, що збільшує тривалість загоєння.

Уперше досліджено механізми коригуючого впливу гелю композиційної суміші похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину на перебіг ранового процесу. Встановлено, що його протекторна та антимікробна дія за умов зміненої адреналіновим пошкодженням міокарда реактивності організму сприяє помірному навантаженню на клітинну і гуморальну ланки імунітету, на механізми неспецифічного захисту організму. Уміст циркулюючих імунних комплексів та комплементарна активність сироватки крові за застосування композиційної суміші є меншими, ніж без такої корекції перебігу ранового процесу. Доведено, що за застосування композиційної суміші похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину зменшується ступінь ендотоксемії, сповільнюється нагромадження первинних і вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів у тканинах інфікованої рани. Доведено, що щоденне місцеве застосування гелю композиційної суміші зменшує інтенсивність запального процесу та терміни перебігу фази гідратації при інфекційно-травматичному пошкодженні м'яких тканин, прискорює та оптимізує фазу дегідратації та некролізу в ділянці рани, сприяє його завершенню у ті ж часові терміни, що спостерігаються у тварин, рановий процес у яких протікає без супутньої патології, забезпечує покращення анаболічних процесів.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати, розширюють існуючі уявлення про патогенез ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарда і можуть бути використані в подальшій науково-дослідній та педагогічній роботі. Дані про нові механізми розвитку ранового процесу сприятимуть оптимізації його терапії. Патогенетичне обґрунтування ефективності композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину при лікуванні інфікованих дерматомних ран дозволяє рекомендувати його для подальшого дослідження та можливого впровадження в клініку з метою включення до комплексу засобів ранозагоювальної терапії. Запропоновано нові ефективні методи лікування інфікційно-механічних пошкоджень, заснованих на використанні досліджуваної композиційної суміші: деклараційний патент № 67966 А Україна, МПК C07D307/06, C07K5/04, A61K31/19, A61K31/34 „Композиційна суміш на основі похідних γ -котонолактону”, патент на корисну модель № 22612 Україна, МПК A61K 31/19, A61K 31/34, A61P 31/00 „Антисептичний, регенеруючий засіб на основі похідних γ -котонолактону та карнозину для лікування інфікованих ран та гнійно-запальних захворювань шкіри”, патент на корисну модель № 33287 Україна, МПК A61P 31/00, A61K 31/34 „Регенеруючий, протимікробний, знеболюючий засіб „Кротозин” для терапії інфікованих ран, опіків, гнійно-запальних захворювань шкіри”.

Матеріали досліджень впроваджені в навчальний процес кафедр патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету, фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, анатомії, фізіології та патології Львівського медичного інституту, імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведений патентно-інформаційний пошук, результати якого свідчать про відсутність аналогів

наукових розробок, сформульовано мету та завдання дослідження, проаналізовано наукову літературу за темою дисертації. Самостійно вибрані методи дослідження та проведені експерименти, обробка і аналіз матеріалів досліджень. Теоретичні узагальнення, обґрунтування висновків, написання й оформлення всіх розділів дисертації автор зробив самостійно. Впроваджено результати досліджень у навчальний процес. Основною є участь автора в підготовці статей до друку та наукових розробок для оформлення патентів. У тій частині актів впровадження, що стосується наукової новизни, наводяться дані, що були отримані автором у процесі виконання роботи.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації були оприлюднені і обговорені на II-й Міжнародній науково-практичній конференції "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів" (Тернопіль, 2007), VI Науково-практичній конференції "Морфогенез і патологія кісткової системи в умовах промислового регіону" (Луганськ, 2007), Всеукраїнській науково-практичній та навчально-методичній конференції "Фундаментальні науки – хірургії (III Скліфосовські читання)" (Полтава, 2007), IV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених "Молодь та перспективи сучасної медичної науки" (Вінниця, 2007), III Міжнародній науково-практичній конференції "Дни науки-2007" (Дніпропетровськ, 2007), IX з'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства (Вінниця, 2007), III Міжнародній науково-практичній конференції "Научное пространство Европы" (Дніпропетровськ, 2007), Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Досягнення та перспективи розвитку сучасної стоматології" (Одеса, 2008), Міжнародній науково-практичній конференції "Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів" (Вінниця, 2008), IX Конгресі Міжнародної Асоціації морфологів (Бухара, 2008), I Національного конгресу "Человек и лекарство – Украина" (Київ, 2008), Ювілейній науково-практичній конференції "Підсумки та перспективи розвитку стоматології та щелепно-лицевої хірургії" (Харків, 2008), IV Міжнародній науково-практичній

конференції "Efektivní nástroje moderních věd-2008" (Praha, 2008), IV Міжнародній науково-практичній конференції "Nauka i inowacja – 2008" (Przemyśl, 2008), Ювілейній міжнародній науково-практичній конференції "Актуальні питання сучасної стоматології" (Львів, 2008), IV Міжнародній науково-практичній конференції "Будеши исследования – 2010" (Софія, 2010), VI Міжнародній науково-практичній конференції "Naukowa przestrzec Europy – 2010" (Przemyśl, 2010), IV Міжнародній науково-практичній конференції "Věda a technologie: krok do budoucnosti - 2010" (Praha, 2010), Науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів "Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів" (Вінниця, 2010).

Публікації. Результати досліджень, що викладені у дисертації, знайшли відображення у 51 наукових працях, з них: 36 статей у фахових наукових журналах, рекомендованих ВАК України, 12 у матеріалах і тезах конференцій, з'їздів, конгресів, 1 деклараційний патент України, 2 патенти на корисну модель України.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РАНОВИЙ ПРОЦЕС
ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Класифікація, етіологія, патогенез ранового процесу м'яких тканин

Вивчення процесів загоєння ран можна віднести до одних з найстаріших, але й надалі актуальних проблем медичної науки. Дослідження та встановлення нових аспектів цієї проблеми стимулює пошук засобів спрямованого впливу на рановий процес [169, 245, 307].

Порушення цілісності великих ділянок шкіри як наслідок травматичних пошкоджень чи хвороб веде до тимчасової, а часом і стійкої втрати працездатності та навіть до летальних результатів. В загальній структурі хірургічних захворювань інфекційні процеси м'яких тканин реєструються у 28-45 % [176, 275, 297, 328], а хірургічна інфекція складає 14-16 % ускладнень госпіталізованих пацієнтів [179, 303, 316, 360]. Статистичні дані вказують на те, що у 42-60 % спостерігаються летальні випадки, пов'язані з інфекційними ускладненнями в хірургічних стаціонарах [230, 242, 272, 443].

Кількість етіологічних факторів, які діють на шкірні покриви та підшкірні тканини і зумовлюють різноманітні патологічні прояви є надзвичайно різноманітною: це впливи травматичного генезу, що викликають рани (у тому числі й операційні), забої, розтросування та переломи, опіки термічного, хімічного променевого характеру; інфекційного плану – дія сотні патогенних мікроорганізмів та грибків [115, 214].

Правильне та адекватне лікування ран неможливе без знань патогенезу місцевих змін та закономірностей ранового процесу [47, 276, 298].

Рановий процес – це складний комплекс місцевих та загальних реакцій організму, що розвиваються у відповідь на пошкодження тканин і ураження

інфекцією, а також характеризується закономірним стадійним перебігом та стереотипними змінами [169, 279].

Його також можна розглядати як окремий випадок запалення, який проявляється місцевими запально-деструктивними змінами в різноманітних тканинах з відповідною загальною реакцією організму, яка представлена двома послідовними фазами: катаболізму та анаболізму [51, 291].

Рановий процес, згідно даних ряду авторів, характеризується певною стадійністю, хоча необхідно вказати, що виділення окремих фаз і стадій носить умовний характер, тому неможливо провести чітку межу між закінченням однієї стадії і початком наступної [51, 215].

Одним із перших дослідників, який запропонував класифікацію етапів ранового процесу був С.С.Гирголав, яким виділено три періоди загоєння ран: перший (підготовчий), що відбувається в перші години після пошкодження, включає в себе запалення та супроводжується різноманітними біохімічними і фізіологічними процесами без видимих морфологічних проявів; другий – заповнення порожнини рани новоутвореними грануляційними тканинами; третій – формування судинних і нервових зв'язків новоутвореної тканини з організмом (реорганізацію грануляційної тканини в рубцеву) [159].

Дещо іншу класифікацію стадій було запропоновано І.В. Давидовським, за яким розрізняють три фази – первинне очищення, запалення, регенерація [51, 87].

J.Dunphy і K.Udupa, вивчивши синтетичні процеси на різних етапах загоєння рани, виділяють дві фази – продуктивну та колагенову. Якщо враховувати характер біохімічних змін, можна весь процес при загоєнні рани розділити на фази гідратації і дегідратації. У фазі гідратації збільшується кількість азотних радикалів, що веде до розширення судин і явищ ексудації. В фазі дегідратації в ділянці пошкодження інтенсифікуються відновні процеси, знижуються рівень обміну і показники температури, менш вираженою стає гіперемія та кислокрів'я [250].

Враховуючи власні дослідження гістохімічних, гістологічних, ультрамікроскопічних змін R. Ross виділив наступні фази: а) фаза запалення; б) фаза проліферації; в) фаза ремоделювання [159].

Продовжуючи ці дослідження, М.И.Кузиним подано більш детальну характеристику процесів загоєння: а) фаза запалення, в якій виділяють період судинних реакцій та період очищення рани від некротичних тканин; б) фаза регенерації, впродовж якої відбувається утворення і дозрівання сполучної тканини; в) фаза реорганізації рубця і епітелізації [23, 51, 159].

В наш час, аналізуючи доступну літературу, виявлено, що клініцисти надають перевагу класифікації Б.М.Даценко [51], яка найбільш зручна для практичної роботи лікаря. Згідно їхньої класифікації виділяють три послідовні фази запального процесу в гнійній рані: а) гнійно-некротична фаза (клінічно характеризується некротичними тканинами і гнійним вмістом у рані); б) фаза грануляції (клінічно проявляється очищенням рани від гнійно-некротичного секвестру і утворенням грануляційної тканини, що поступово заповнює порожнину рани); в) фаза епітелізації (клінічно визначається епітелізацією ранової поверхні і реорганізацією рубця).

Аналізуючи патофізіологічну точку зору на процеси загоєння, в тому числі і ускладнених інфекцією, можна визначити наступну послідовність: 1) альтерація первинна та вторинна; 2) ексудація: а) судинні реакції – ішемія, артеріальна гіперемія, стаз; б) ексудація; в) маргіналізація (крайове стояння) і еміграція лейкоцитів; позасудинні процеси – хемотаксис лейкоцитів, фагоцитоз; 3) проліферація [159, 243].

Початковою ланкою ранового процесу є альтерація – загибель клітин внаслідок дії травмуючого чи інфекційного фактору. Зміни, викликані ними складають первинну альтерацію. Характерною особливістю ранового процесу є те, що проникнення мікробної флори через природні бар'єри організму полегшується наявністю в них травматичного дефекту і місцевого пошкодження тканин [186, 284, 294].

Важливо відзначити, що не завжди мікрофлора, проникаючи в рану, здатна викликати в ній розвиток інфекційного процесу. Особливу значимість має такий критерій, як "критичний" рівень бактеріального обсіменіння тканин: кількість мікроорганізмів, яка викликає розвиток ранової інфекції, повинна бути більше 10^5 мікробних тіл в 1 г тканини. Хоча необхідно зауважити, що при наявності в рані некротичних тканин, сторонніх тіл, а також порушенні захисних реакцій, іннервації, мікрогемодинаміки, гуморальних і клітинних факторів природної резистентності та імунологічної реактивності організму, шляхом діалізу рани, вимивання її вмісту та адекватного дренивання, вдається зменшити концентрацію мікроорганізмів та позитивно впливати на перебіг запального процесу та загоєння рани [23, 55, 292, 369, 370].

Якщо спостерігати за мікробним пейзажем інфікованих ран і відкритих гнійних процесів, то він є вкрай різноманітним та варіабельним [77, 197, 330, 361, 372]. Було проведено ретельне літературне дослідження цього питання у відношенні запально-ранових процесів щелепово-лицевої ділянки, де хірургічна інфекція реєструється до 45 % хворих [45, 46, 204].

Виявлено, що в останнє десятиріччя спостерігається розширення видового спектру збудників, де наявна резидентна і патогенна флора, із послідовною зміною домінування аеробних, облігатно-анаеробних та факультативних анаеробів [168].

Проведений аналіз якісного і кількісного складу мікрофлори гнійних ран показав, що при одонтогенних процесах в 90-100 % випадків наявні асоціації (2–7 видів) факультативних і облігатних анаеробних мікроорганізмів (ідентифіковано 58 видів). Із всіх виділених бактерій від 63,41 % (при абсцесі) до 64,52 % (при флегмоні) були анаероби. Найбільш часто були виділені бактероїди, однаково при абсцесі і флегмоні (*B. melaninogenicus*, *B. oralis*, *B. asacchazolyticus*, *B. corradens*, *B. capillosus* та інші). Як правило, вони поєднувались із пептострептококами (20,59 % асоціацій), стафілококами (16,18 %), стрептококами (14,71 %), а також пептококами і бактероїдами інших видів. Також анаероби були представлені: *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*,

Peptococcus, рідше виділялись клостридії та актиноміцети. Серед факультативно-анаеробних бактерій найчастіше визначались стафілококи (12,33 %–17,42 %) і стрептококи (7,32 %–10,32 %) [182].

При неодонтогенних гнійно-запальних захворюваннях щелепово-лищевої ділянки (за винятком переломів щелеп, ускладнених флегмонами, де якісний і кількісний склад мікрофлори практично не відрізняється від одонтогенних процесів) в структурі асоціацій і у вигляді монокультур виділялись в основному факультативно-анаеробні бактерії. Серед них стафілококи при гнійній рані травматичного походження – складала 20,59 %, при нагноєній атеромі – 30,43 % і при фурункулі – 50 % від всіх виділених штамів. Стрептококи визначались відповідно 20,69 %, 13,04 % і 11,76 %. Неспороутворюючі анаероби були представлені як грам-від’ємними паличками (*Bacteroides*), так і грам-позитивними коками. Слід відзначити, що при фурункулі у 66,67 % хворих мікроорганізми виявлялись в монокультурі [45].

Зміни, які відбуваються безпосередньо в гнійній рані, є наслідком взаємодії двох пошкоджуючих факторів – вогнища деструкції тканин і мікробного збудника. Ступінь прояву місцевих ознак визначається кількістю та видом мікроорганізмів, станом вхідних воріт інфекції, а також загальною реактивністю організму [51, 244].

Альтерація клітин супроводжується порушеннями структури і функції внутрішньоклітинних утворень. При пошкодженні мітохондрій обмежується чи зупиняється клітинне дихання, посилюється гліколіз, падає концентрація макроергічних сполук, активність іонного насоса плазматичних мембран, клітини втрачають іони K^+ , Mg^+ , Ca^+ , Zn^{2+} . В вогнищі запалення розвивається тканина гіпоксія, метаболічний ацидоз, а внаслідок наростання кількості позаклітинних молекул – гіперосмія. Важливим патогенетичним елементом є пошкодження мембран лізосом та вихід лізосомальних ферментів [91, 206, 285].

Альтерація судинної стінки супроводжується підвищенням її проникливості, а альтерація нервових утворень із порушенням провідності

імпульсу по вазоконстрикторам призводить до нейропаралітичної артеріальної гіперемії [25, 373].

Гіпоксія та продукти первинної альтерації ініціюють вторинну альтерацію. Гіпоксія призводить до активації ПОЛ, проте особливе значення в розвитку вторинної альтерації мають лізосомальні ферменти нейтрофілів, макрофагів і контактна полісистема білків крові [183, 185, 274, 379].

Лізосомні ферменти (їх відомо більше 60) порушують цілісність клітинних мембран і компонентів опорних тканин як безпосередньо – внаслідок дії фосфоліпази, колагенази, еластази і екзоглікозидази, так і опосередковано – володіючи прооксидатними властивостями, вони стимулюють виділення медіаторів біогенних амінів тучними клітинами, базофілами, тромбоцитами, компонентами системи білків плазми крові [48, 289, 327].

Найбільший інтерес у вивченні процесів загоєння ран становить фаза запалення, бо саме вона в значній мірі визначає перебіг та результати репаративного процесу. Запалення є захисно-приспосувальною реакцією організму на пошкодження. Воно виникає у відповідь на вплив різноманітних факторів екзогенного та ендogenousного походження та розвивається як стереотипний, комплексний, динамічний процес, який складається із серії біологічних причинно-наслідкових явищ [49, 264, 354].

В розвитку запалення прийнято виділяти наступні класичні стадії: а) пошкодження тканин і клітин; б) виділення медіаторів і реакції мікроциркуляторного русла (судинна фаза); в) прояви підвищеної проникливості стінок судин – ексудація, міграція клітинних елементів (судинно-клітинна фаза); г) проліферація з наступною репарацією (фаза реконструкції) [162].

Дослідження Ю.Г.Шапошникова [51] для глибшого розуміння послідовності судинних і некробіотичних процесів, вказують на доцільність поділу фази запалення на період судинних змін і період очищення від некротичних тканин.

Фаза запалення складається з судинної та клітинної реакції. Гостре запалення починається з фази судинних змін, і в залежності від пошкодження виникає послідовна судинна реакція різної інтенсивності: короткострокова вазоконстрикція, яка змінюється вазодилатацією, пошкодженням судинної стінки, підвищеною її проникливістю спочатку для води і електролітів, а потім і для білків. Спостерігаються внутрішньосудинні зміни у вигляді уповільнення кровотечі, можливого стазу, порушення реологічних властивостей крові і факторів її згортання, агрегації формених елементів крові. Далі слідує позасудинні зміни у вигляді периваскулярного набряку і інфільтрації, реакції паравазальних клітин і зміни в міжклітинному просторі, що полягає в дегрануляції опасистих клітин і зміні проміжної речовини [211, 250].

Вазоконстрикція починається через декілька секунд після пошкодження, триває 5–10 хвилин, й швидко змінюється вазодилатацією. Встановлено, що збільшення радіусу судин на 6 % подвоює об'ємний кровоток, а вазоконстриктори гальмують загоєння, у той же час вазодилатори мають здатність його покращення [268].

В цій фазі в'язкість крові й схильність до агрегації еритроцитів знижується, тоді, коли венозний відтік зростає, а вслід за цим починається зростання проникливості судинної стінки. Реакція перебігає у дві стадії: перша – за рахунок внутрішніх факторів проникливості, що діють відразу після травми: ліпопротеїдів лізосом зруйнованих гранулоцитів, які викликають активацію медіаторів ендотелію. Під час другої стадії діють поліпептиди, які активують протеолітичну активність плазми і розглядаються як фактори проникності [246, 266].

На ранніх стадіях загоєння важливу роль у розвитку запального процесу відіграють так звані медіатори – речовини, здатні прискорити судинну реакцію – гістамін, серотонін, кініни, простагландин, лейкоцитарні фактори та інші [73, 81, 281].

На перших етапах пошкодження, одним з головних маркерів ранового процесу є судинний ендотеліальний фактор росту, механізм дії якого полягає в стимуляції ангіогенезу і ремодуляції позаклітинного матриксу в рані [213, 235].

В пошкоджених клітинах вогнища запалення відбувається активація фосфоліпази, під впливом якої, з фосфоліпідів мембран виділяються жирні кислоти, зокрема арахідонова. При окисненні та циклізації останньої під впливом мультиферментного мікросомального комплексу простагландинсинтетази утворюються біологічно активні ендоперокси G_2 і H_2 , які відіграють ключову роль в розвитку запалення [74, 282].

Ендоперекиси перетворюються в стабільні простагландини E_2 , $F_{2\alpha}$, D_2 , а також простацикліни та тромбосани, що приймають участь в процесах агрегації тромбоцитів. Під впливом ферменту ліпооксигенази із арахідонової кислоти утворюються гідроперокси та лейкотрієни, що також впливають на проникність судин й хемотаксис гранулоцитів [154].

Відомо, що впродовж фази запалення ранового процесу, слідом за травмою, настає порушення кровообігу в рані, що приводить до падіння парціального тиску кисню, гіпоксії та метаболічного ацидозу. Все це, в свою чергу, веде до пошкодження клітинних мембран, яке проявляється накопиченням в рані продуктів ПОЛ [33, 36, 248].

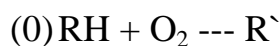
Поглиблене вивчення патогенезу ранового процесу дало можливість встановити ряд універсальних механізмів вторинного некрозу тканин навколо рани, що є пов'язаний з посиленням вільнорадикального окиснення, накопиченням в рановому ексудаті медіаторів запалення, переважно ферментативного походження. Перетворення простагландинів $F_{2\alpha}$, H_2 супроводжується появою вільних радикалів, що утворюються за участю NADPH-оксидазної системи в результаті активації гексозо-монофосфатного шунту. Дослідженнями було встановлено важливу біологічну роль кисню та створено теорію його вільнорадикального токсичного впливу [8, 173, 196, 324].

Сама по собі молекула кисню не є небезпечною для клітин, але активні інтермедіатори та їх похідні, які постійно утворюються ферментним та

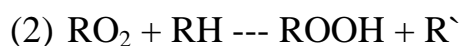
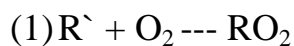
неферментним шляхами (супероксидний аніон-радикал (O_2^-), перекис водню (H_2O_2), гідрокислий радикал (OH), синглетний кисень (O_2)) і створені при ініціюванні ними продукти ліпопероксидації можуть бути надзвичайно небезпечними. Вони проявляють цитотоксичну дію, здатні пошкоджувати біомембрани клітин і молекули ДНК, знижувати вміст сульфгідрильних груп, жиророзчинних гормонів, вітамінів з наступним посиленням деструктивних процесів [70, 150, 175].

Вільні радикали впливають на мембрани клітин, а саме на їх ліпідні комплекси. Мембрани являють собою регуляторну надсистему, що координує окремі регуляторні підсистеми клітин. В основі переключення клітинного метаболізму в нормі лежать кооперативні властивості мембран, їх здатність до генералізованих структурних змін за рахунок перебудови в основних компонентах мембран (ліпідах та білках). Як відомо, окиснення органічних речовин в рідкій фазі (в тому числі – ліпідів) є складним ланцюговим процесом з вираженим розгалуженням, що можна описати наступною принциповою схемою [19, 86, 377]:

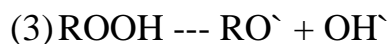
1. Зародження ланцюга



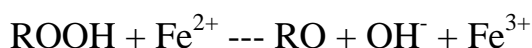
2. Продовження ланцюга



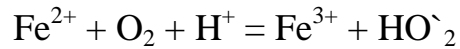
3. Розгалуження ланцюга



Каталізатором утворення ліпоперекисів вважають іони Fe^{2+} . Аналогічно іншим іонам металу змінної валентності, вони приймають участь в ПОЛ шляхом взаємодії з гідроперекисами ліпідів, в результаті – утворюються нові вільні радикали, що ініціюють нові ланцюги:



Цей процес має аутокаталітичний характер. До того ж, іони двохвалентного заліза можуть окислюватися киснем повітря з утворенням вільних радикалів:



Швидкість ПОЛ визначається концентрацією іонів гідроперекисів і вільних радикалів [85, 159, 383].

Як зазначалося раніше, хоча реакціям вільнорадикального окиснення підлягають усі органічні структури, але вирішальне значення має окиснення фосфоліпідів і неестерифікованих жирних кислот [36, 183]. Вони містять дивінілметанові структури, які легко вступають до реакції відриву водню від атому вуглецю в α -положенні від подвійного зв'язку, що приводить до утворення стійких вільних радикалів, а у присутності кисню – до утворення перекисного радикалу, а, потім, і перекису [272, 228]. У перекисах неестерифікованих жирних кислот є два супряжених подвійних зв'язки. Саме тому ці первинні продукти окиснення отримали назву дієнових кон'югатів [159].

Первинні продукти ПОЛ – гідроперекиси, є досить нестійкі сполуки, та легко піддаються дальшому окисненню з утворенням більш стійких сполук вторинного характеру: альдегідів, кетонів, спиртів і низькомолекулярних кислот (мурашиної, оцтової і масляної). Серед продуктів повторних атак окиснювачів на неестерифіковані жирні кислоти ключове місце займає малоновий діальдегід [58, 359].

Внаслідок того, що основний субстрат ліпідної пероксидації (неестерифіковані жирні кислоти) є обов'язковим компонентом будь-якої біологічної мембрани, негативні наслідки ПОЛ відображаються на стані усіх, без виключення, клітинних мембранах. При цьому підвищується їх гідрофільність, що веде до взаємної переорієнтації жирнокислотних залишків та об'єднання їх до перекисних кластерів, а це в свою чергу викликає виникнення нових каналів провідності внаслідок латеральної дифузії молекул у

мембрані, зниженню текучості і підвищенню жорсткості мембран, порушенню білок-ліпідної взаємодії, зниженню ферментативної активності [113, 199].

Інактивація білків посилюється із-за формування Шиффових лугів, які утворюються між карбоксильними похідними (у першу чергу малонового діальдегіду, а також інших альдегідів та кетонів) і амінолінійними компонентами (амінокислоти та їх ефіри, білки, нуклеїнові кислоти, фосфоліпіди) з утворенням ковалентних міжмолекулярних зшивок. Створені ненасичені сполуки (так звані Шиффові луги) розглядаються як кінцеві продукти ПОЛ [72, 183, 199, 241].

Подібні мембранні зміни торкаються як зовнішньо-, так і внутрішньоклітинних мембран. По новим каналам провідності до клітини спрямовуються іони кальцію, які потужно активують фосфоліпази, що вивільняються з лізосом. Лізоформи фосфоліпідів і вільні жирні кислоти, що утворюються внаслідок дії фосфоліпази, володіють детергентними властивостями, що ще більше дезорганізовує мембрани (хаотичний ефект) і робить їх більш схильними до ПОЛ. Внаслідок цього замикається коло, ланцюг перетворень стає некерованим вже у тому випадку, коли в реакціях ПОЛ задіяні лише 2–5 % від загальної кількості вмісту фосфоліпідів у мембранах. У кінцевому рахунку, надмірна активація ПОЛ призводить до цитолізу [21, 96, 202].

Як вже зазначалося, за фізіологічних умов в організмі постійно відбувається утворення активних форм кисню у процесі так званого "респіраторного вибуху", суть якого полягає у запуску системи переносу електронів – NADPH-оксидазного комплексу, який здатний відновлювати молекулярний кисень у присутності відновленого NADPH. Вище вказані реакції ведуть до ліпооксигенації, що є типовим процесом для нормально метаболізуючої клітини. Необхідно зазначити, що окиснення відбувається із значною швидкістю, але стаціонарна концентрація продуктів ПОЛ є досить незначною внаслідок протидії багатоконпонентної АОС, здатної швидко повернути рівень ПОЛ до фізіологічного стану [5, 199, 290, 346].

Вона виконує захисну функцію на всіх етапах ПОЛ, починаючи з утворення активних форм кисню та формується з таких складових: акцептори електронів – вітаміни E і K₃; акцептори O₂⁻ – метіонін, цистеїн; пастки OH⁻ – аліфатичні спирти, а також фактори знешкодження токсичних продуктів ПОЛ – іонол, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, хелатори металів змінної валентності [12, 68, 256, 318, 347].

Ключова роль в антирадикальному захисті клітин належить супероксиддисмутазі, під впливом якої каталізується реакція диспропорціонування з утворенням перекису водню. Каталаза розщеплює перекис водню, що утворився внаслідок дії попередньої реакції. Глутатіонпероксидаза каталізує розщеплення перекису водню та гідроперекисів ненасичених кислот за допомогою відновленого глутатіону [199, 200].

Продукти вільнорадикального окиснення можуть проявляти протизапальну дію, підвищувати проникність біологічних мембран (в тому числі мембран лізосом), сприяючи виділенню медіаторів запалення. Метаболіти ПОЛ інтенсифікують каскад перетворень арахідонової кислоти, при чому окремі компоненти (простогландини, гідроперекиси, тромбоксани), виявляють хемотаксичні властивості, сприяючи накопиченню в вогнищі запалення поліморфних лейкоцитів та макрофагів. У свою чергу, активація цих клітин супроводжується виділенням медіаторів запалення та лізосомальних ензимів, а також утворенням нових вільних радикалів [8, 81, 183, 334].

Таким чином, виникає "замкнене коло", яке сприяє підтриманню запального процесу. У результаті, посилюються процеси руйнування мукополісахаридів, зменшується активність фіброгенезу та проліферації фібробластів, сповільнюється синтез оксипроліну і РНК, що в свою чергу, веде до збільшення тривалості стадії запалення, сповільнює процеси проліферації в рані [70, 78, 226, 312, 366].

Враховуючи вище сказане, природнім є шлях використання АО засобів для активного впливу на перебіг запального процесу. Дослідження ряду авторів вказують, що синтетичні та природні антиоксиданти (аскорбінова кислота,

токоферол, іонол), а також засоби із супероксиддисмутазною активністю (орготейн, комплекси міді, D-пеніциламін) та речовини, що зв'язують вільні радикали (ліпоєва кислота, дифенілізобензофуран) суттєво можуть зменшувати розвиток запалення [37, 181, 255, 259, 329, 384].

Розлади мікроциркуляції і підвищення судинної проникності обумовлюють не тільки вихід в тканини рідкої частини крові, що клінічно спостерігається у вигляді набряку м'яких тканин, але і її формених елементів, що є основою лейкоцитарної інфільтрації вогнища запалення, та часом сягає до 50 % добової продукції фагоцитів [15, 81, 354].

Типи клітинних взаємодій змінюються в різні фази запалення і регенерації, але в кожній з них існує "диригент клітинних ансамблів". Така взаємодія здійснюється через клітинні медіатори та шляхом прямих міжклітинних контактів. В одних випадках такі контакти реалізуються при наявності антигену, в інших – шляхом послідовного та поєднаного фагоцитозу, в третіх – передачею певних факторів, які діють на рецептори клітинних мембран [233, 235, 277].

Прийнято виділяти п'ять бар'єрів, що обмежують запальну реакцію в організмі, поглинають і переварюють мікроорганізми: нейтрофільний, гістоцитарний, фібробластичний, лімфатичний та генералізований захист [96].

Найбільш значимим механізмом, який забезпечує боротьбу з інфекцією в організмі, є фагоцитарна система, сформовану мікро- та макрофаги, а також регуляторами їх функції [24, 90].

Клітинна реакція у фазі запалення проявляється переважно через 4-6 годин після пошкодження, що полягає в інфільтрації травмованих тканин лейкоцитами. Раніше за інших у великій кількості мігрують поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити [73].

Запальна реакція посилюється спрямовано і, впродовж першої доби, формується білокров'яний вал. Активація лейкоцитів, які в крові знаходяться в неактивному стані, відбувається в зоні запалення. Потрапивши у цю зону,

лейкоцити приймають участь в фагоцитозі – впізнанні та транспорті в клітину позаклітинного матеріалу [73, 81].

Домінуючі у початковій фазі запалення нейтрофільні лейкоцити, які мають округлу форму, в цитоплазмі котрих багато круглястих включень двох типів: перший – з лужної фосфатази, другий – високоактивних кислих гідролаз. Нейтрофіли здатні знешкоджувати патогенні мікроорганізми, а також перетравлювати фагоцитовані омертвілі частки тканин. Слід зауважити, що окиснювальні можливості лейкоцитів багато в чому визначають прогноз перебігу ранового процесу. Окрім цього, нейтрофіли мають здатність синтезувати фактори, які посилюють утворення речовин, що впливають на міграцію фібробластів. Таким чином, нейтрофіли не тільки фагоцитують омертвілі частки тканин та мікроорганізми, але також підтримують каскад запально-репаративного процесу [116, 153, 204].

На 2–3 добу збільшується кількість лімфоцитів, які вступають у контакт з мало диференційованими молодими фібробластами. Лімфоцити переносять інформацію, яка підтримує або підсилює ріст інших клітин, в тому числі й фібробластів. Зміна нейтрофільної фази запалення на лімфоцитарно-макрофагальну свідчить про початок очищення рани [74, 199, 204].

Якщо нейтрофіли гинуть при фагоцитозі, то макрофаги зберігаються в процесі фагоцитозу, резорбують продукти розпаду клітин та міжклітинної речовини, розчищаючи поле для регенерації. Цей процес реалізується за допомогою таких лізосомних ферментів, як колагеназа і естераза. Через них встановлюється рівновага між макрофагами і фібробластами – головними продуцентами колагену [74, 90, 382].

У макрофагах, які перебувають в етапі активного фагоцитозу, відмічається різке збільшення кількості плазматичних відростків і активізація лізосомальної системи. В цитоплазмі клітин збільшується кількість вторинних лізосом і фаголізосом, які містять такі лізосомальні ферменти як кисла фосфатаза, кисла РНЛ-аза, β -рибонуклеаза, катепсину [64, 232, 250, 289].

Макрофаги відіграють важливу роль в сполученні ексудативної і проліферативної фаз запалення, регенерації, фіброзу. Спочатку вони разом із нейтрофілами обмежують ушкоджену ділянку тканин, формуючи нейтронфільно-макрофагальний бар'єр, а далі, поступово превалюючи, створюють макрофагально-фібробластичний, який передує формуванню грануляційної тканини. Макрофаги стимулюють проліферацію фібробластів секрецією біологічно активних речовин (цитокінів та росткових факторів). У цей час спостерігається підвищення синтезу РНК, ДНК у клітинах навколо рани, особливо в епідермісі [64, 180, 213, 235, 281].

Тривалість запальної реакції залежить від багатьох причин: за умов асептичної рани вона триває з моменту нанесення рани до 4 днів. Будь-яка інфекція, як додатковий подразник, продовжує цей період [63, 264, 272].

Після очищення рани від нежиттєздатних тканин настає фаза проліферації, тобто початок регенерації. Клінічно вона характеризується початком розвитку грануляцій, зменшенням кількості нейтрофілів, зростанням їхньої фагоцитарної активності, збільшенням кількості клітин молоді сполучної тканини [54, 232, 277].

Фаза проліферації характеризується закінченням катаболічних процесів, та початком анаболічних процесів, що проявляється посиленням синтезу ДНК та РНК [158, 226].

Грануляційна тканина формується на дні рани у вигляді окремих вогнищ в ділянках інтенсивного новоутворення капілярів. Навколо них з'являються тканинні базофільні гранулоцити. Найважливішим моментом цієї стадії є відновлення мікроциркулярного русла, оскільки утворена капілярна сітка виконує функцію доставки до клітини поживних речовин та кисню – кістяку, на основі якого розвивається грануляційна тканина. Утворюються капіляри шляхом "брунькування" від ендотелію з утворенням спочатку тяжів клітин, а потім з формуванням просвіту у середині. Капіляри спочатку розташовані хаотично, але поступово набувають прямовисної відносно рани орієнтації, а в поверхневих шарах утворюють петлі. В кінці другої фази загоєння більшість

судин грануляційної тканини зазнають зворотного розвитку [120, 213, 258, 296, 336, 381].

Як свідчать дослідження, в цей момент активну участь приймає короткоживуча популяція фібробластів, яка має спільне походження з іншими кровотворними клітинами. Фібробласти є головними продуцентами компонентів міжклітинного матрикса (колагенів I, III, V типів, глікозаміногліканів, фібронектина та інших) [277, 337].

Отже, в рані формується грануляційна тканина, яка містить капіляри, дрібні кровеносні судини і різноманітні клітинні елементи. В поверхневих її шарах знаходяться нейтрофіли, макрофаги, а в глибині тканини переважають фібробласти, зустрічаються також гістіоцити і опасисті клітини [294, 336].

Розвиток ранової інфекції у другій фазі посилюється дією бактеріальної колагенази, яка прискорює колагенолізис, порушуючи тим самим дуже важливу ланку фази регенерації – баланс між синтезом і розпадом колагену. Це перешкоджає дозріванню та організації грануляцій і призводить до затяжного перебігу загоювання. Розвиток гнійного процесу в товщі грануляційної тканини порушує її бар'єрну функцію, викликає утворення вогнищ некрозу і поширення гнійного процесу. Розвиток ранової інфекції в будь-якій фазі загоєння створює так би мовити, "порочне коло", при якому збудники викликають ушкодження, некроз тканин і поширення гнійного процесу [282].

Утворення сполучної тканини є подальшим перетворенням клітинних елементів грануляційної тканини. Створення волокнистої субстанції в юній сполучній тканині йде поступово з глибоких шарів рани до поверхні. Фібробласти мають підвищену метаболічну активність, про що свідчить висока активність багатьох ферментів, виявлених в їх цитоплазмі. Синтез глікозаміногліканів та колагену є важливою функцією фібробластів. Утворення в ділянці ранового дефекту молодого сполучної тканини починається з продукції клітинами проміжної субстанції, а формування ранового регенерату – накопичення в рані нессульфатованих форм глікозаміногліканів типу

гіалуронової кислоти та хондроїтину, що створює умови для проліферації фібробластів і утворення колагену [337, 382, 384].

Одночасно відмічається запустіння і дегенерація кровоносних судин, клітини юної сполучної тканини продовжують сплющуватися, витягуватися, мігруючі клітини (вільні макрофаги) втрачають свою рухомість, волокнисті субстанції починають домінувати над клітинними скупченнями. Так утворюється рубцева тканина [288].

Вирішальний фактор загоєння ран – перекриття поверхні ранового дефекту епітелієм. При цьому висока швидкість епітелізації ран забезпечується трьома процесами: міграцією, поділом та диференціюванням. Процес епітелізації розпочинається в перші години після пошкодження, він тісно пов'язаний з гранулюванням і зумовлений станом трофіки, ступенем та характером бактеріального забруднення. Для успішної епітелізації ранового дефекту важливе значення має не лише здатність до росту, але і його зв'язок з регенеруючою сполучною тканиною. Базальна мембрана відновлюється лише під мігруючим епітелієм [81, 180, 229, 235].

На певній стадії ранового процесу включаються механізми інгібіції надмірного розростання сполучної тканини, що працюють за принципом саморегуляції. Наступає фаза реорганізації рубця, що характеризується, в основному, зменшенням кількості фібробластів, зниженням активності ферментів, упорядкуванням колагенових волокон під впливом епідермісу, який наростає [51].

Класично розділяють кілька типів загоєння ран, кожний з яких віддзеркалює стан процесів репарації і визначається розмірами ранового дефекту, наявності в рані інфекції і девіталізованих тканин, гематоми, характером мікроциркуляції та іншим. Розрізняють загоєння за типом первинного натягу, за типом вторинного натягу або загоєння через утворення грануляційної тканини (найчастіше при нагноєнні), та загоєння "під струпом" або третинним натягом, яке об'єднує обидва попередні [51, 67, 76].

При загоєнні первинним натягом запалення носить серозний характер, нейтрофіли та макрофаги малочисленні, проліферуючий ендотелій із перерізаних судин утворює синусоїди шляхом ендотелізації щілини у "пробці" із некротизованих тканин і фібрину. Молода сполучна тканина не має характеру грануляцій, вона бідна судинами і фібробластами, утворення її відбувається шляхом організації фібрину. Така тканина розвивається в ізоляції від навколишнього середовища внаслідок інтенсивної епітелізації, тому дуже швидко (до 5-7 діб) перетворюється на рубцеву [180, 229].

В умовах великого і глибокого дефекту, а також при приєднанні інфекції, загоєння відбувається вторинним натягом. За таких умов рана частково заповнюється запаленою підшкірною клітковиною, частково фіброзно-гнійним ексудатом. Впродовж короткого часу клітковина атрофується, заміщається грануляціями, головним компонентом яких є вертикальні судинні петлі. Грануляційна тканина поступово перетворюється у фіброзно-рубцеву. При приєднанні інфекції стереотипна картина запально-репаративного процесу принципово не порушується, але у зв'язку із суттєвим ушкодженням, всі фази пролонгуються, загоєння затягується, грануляційна тканина довго має виражені ознаки запалення і багат шарову структуру [81, 235].

Загоєння "під струпом" займає проміжне місце між попередньо описаними типами та спостерігається при невеликих неускладнених ранах. Такі рани, захищені від навколишнього середовища струпом, не нагноюються, але відносно великий дефект заповнюється грануляційною тканиною із вертикальними судинами. Грануляційна рана має менш складну структуру і складається із трьох шарів: поверхневого фіброзно-лейкоцитарного, дозріваючих грануляцій і фіброзного [213, 258, 336].

Загоєння вторинним натягом і "під струпом" за нормальної реактивності організму вважається адаптивною реакцією, яка не виходить за межі гомеостатичної функції сполучної тканини [87, 88].

Морфологічна динаміка ранового процесу корелює із змінами цитологічної картини ранового ексудату та низки фізико-хімічних показників,

що може бути використане як діагностичні критерії для характеристики якості загоєння [46].

Таким чином, загоєння ран являє собою єдність процесів запалення, регенерації та фіброзу, які є нерозривними компонентами цілісної тканинної реакції на пошкодження. Весь процес визначається як динамічна саморегулююча система. Кожна з фаз причинно-наслідкового ланцюгу готує і запускає наступну, визначає її інтенсивність та розповсюдженість [83, 180, 199, 233, 382].

Розвиток, перебіг та завершення ранового процесу обумовлені як дією зовнішніх факторів, таких як інтенсивністю та масштабом дії механічного травмуючого фактору та вірулентністю, інвазивністю, токсикогенністю мікроорганізмів, так і особливостями макроорганізму: анатомо-фізіологічний стан пошкоджених тканин, його імунологічним станом та здатністю адекватно реагувати на силу і спрямованість подразників [87, 163].

Відповідь організму на дію зовнішніх факторів багато в чому залежить від стану реактивності та резистентності. Його здатність реагувати на вплив зовнішніх подразників змінами своєї життєдіяльності називають реактивністю. І хоча вона є характерною для будь-якого живого організму, проте найбільш складною та багатосторонньою є лише у людини [24].

У практичній медицині термін "реактивність організму" широко застосовувався з метою загальної, найчастіше кількісної, оцінки стану організму хворого. Так, стан підвищеної реактивності називали гіперергією, а зниженої - гіпоергією. Подібний розподіл був покладений в основу багатьох клінічних класифікацій реактивності при різних захворюваннях. Так, наприклад, в клініці внутрішніх і інфекційних хвороб розрізняли гіперергічні, гіпоергічні та анергічні форми пневмонії, туберкульозу, дизентерії і інших інфекцій. Гіперергічними формами називали хвороби з швидкою, бурхливою течією, що супроводжується вираженими змінами діяльності органів і систем. Гіпоергічними називали захворювання з в'ялою течією, з неясними, стертими

ознаками, із слабо вираженими механізмами захисту організму від мікробів (вироблення антитіл, фагоцитоз та ін.) [24].

У хірургії із змінами реактивності зв'язували різну течію ранового процесу, сепсису, перитоніту, і інших захворювань. Підвищена чутливість до проникнення інфекції, послаблення бар'єрних систем і фагоцитарної активності клітин сполучної тканини, зниження здатності до продукції антитіл є характерним для організмів з пониженою реактивністю. Для таких випадків типовим є в'яле протікання запального процесу, менш виражена больова реакція, ділянки інфільтрації та набряку м'яких тканин за звичай не досягають значних розмірів та часто не перетворюються в абсцеси та флегмони, проте розсмоктуються вкрай повільно, що помітно здовжує часовий період протікання захворювання. На противагу, швидке загоєння, пишна червона грануляція, досконала епітелізація рани свідчать про високу реактивність організму [51, 90, 182, 268].

За неоднакових умов і стану організм по-різному реагує на один і той же подразник. Отже, реактивність є чинником, що визначає силу і якість місцевих і загальних реакцій. Особливо важливо знати стан імунологічної і неспецифічної реактивності як заходу адаптації організму до дії інфекційного агента. Слід чітко розрізняти поняття "імунологічна реактивність" і "неспецифічні чинники захисту". Лише ті клітинні і гуморальні компоненти, які беруть участь у виробленні антитіл, а також в реакції антиген-антитіло, можна віднести до чинників імунобіологічної реактивності (фагоцитоз, імуноглобуліни, Т- і В-лімфоцити, комплемент та ін.). Прояви реактивності, не пов'язані з антитілоутворенням, визначають стан неспецифічних чинників захисту (бактерицидність шкіри, лізоцим та ін.). Реактивно-імунобіологічний стан організму, будучи динамічним і строго індивідуальним чинником, залежить від харчування, віку пацієнта, умов зовнішнього середовища, супутньої патології і багатьох інших причин. Сьогодні широко впроваджуються в хірургічну практику тести, що відображають як імунологічну, так і неспецифічну реактивність організму [24].

На загоєння рани впливають, зокрема, такі фактори, як вік (у молодих пацієнтів загоєння йде швидше), маса тіла (загоєння ускладнене при надлишку жирової клітковини, яка погано кровопостачається і сприйнятлива до інфекції). Стан живлення позначається на якості і швидкості репаративних процесів в рані. Обезводнення і електролітний дисбаланс, що виникає при цьому, негативно позначаються на внутрішньоклітинному метаболізмі, оксигенації крові і гормональному статусі, стан кровопостачання важливий для швидкості загоєння рани. Імунний статус визначає прогноз загоєння, оскільки імунні реакції покликані захищати пацієнта від інфекції. ВІЛ, хіміотерапія, опромінення, лікування кортикостероїдами негативно позначаються на репаративній регенерації. Хронічні захворювання (діабет, туберкульоз і ін.) призводять до уповільнення течії ранового процесу. Вторинне інфікування - одна з найчастіших причин погіршення стану рани [23, 162, 281].

Як вже вказувалося, загоєння рани після пошкодження реалізується через механізм запалення, модуляторами якого виступають продукти перекисного окислення ліпідів, гормони та інші біологічно активні речовини. У людей старшого віку такі його ознаки, як гіперемія шкіри, набряк оточуючих м'яких тканин мало виражені або практично повністю відсутні, загальні симптоми проявляються лише на 5-7 добу. Зниження реактивності організму похилої людини зумовлює в'яло протікаючі репаративні реакції, сприяє довшому перебуванню патогенної мікрофлори в ділянці рани [158, 199].

При запальному процесі в першій катаболічній фазі загоєння рани також можна спостерігати різні прояви імунопатології: алергію, толерантність, аутоімунні реакції [81, 90, 116].

Якщо при нормоергічному типі реактивності алергія не має вирішального значення в клініці, то за гіперергічної чутливості до мікроорганізмів, особливо стафілококів, розвивається найбільш важка форма запалення, яка часто базується на алергічній реакції негайного типу. Чим вища ступінь сенсibilізації, тим більша ймовірність дифузних форм запалення із утворенням гнійних вогнищ та розвитком сепсису [81, 90].

При в'ялому і повільному перебігу ранового процесу характерним є алергічні реакції сповільненого типу. Довготривалий перебіг може викликати виснаження імунокомпетентних систем внаслідок загибелі її клітин, зниження їх диференціювання, активної супресії і виникнення імунологічної толерантності – специфічної ареаактивності [81, 89, 153].

Також зміни реактивності організму можуть спровокувати реакції до власних антигенів, які сприймаються як чужі, з розвитком аутоімунних реакцій [89, 100].

При первинних та вторинних імунодефіцитних захворюваннях рановий процес характеризується вкрай повільним перебігом з розвитком розлитих деструктивно-некротичних явищ, лікування яких є досить важким та довготривалим та можливим розвитком небезпечних для життя ускладнень (медіастиніт, менінгіт, пневмонія, міокардит, сепсис). Вказана симптоми спостерігаються, зокрема, при захворюваннях крові (лейкози, анемії, гемофілії), променевої хворобі, цукровому діабеті, гіпотиреоїдному стані, туберкульозі, алкоголізмі та наркоманії, іншій супутній патології, яка порушує функції органів та систем організму [9, 42, 75, 182, 370].

Розширені знання про закономірність загоєння ран дозволяють шукати можливості диференційованого впливу на цей процес відповідно не тільки від локалізації та глибини пошкодження, але і від стадії ранового процесу. При цьому виникає потреба використовувати медикаментозні препарати з різними механізмами дії [65].

1.2. Патогенез адреналінового пошкодження міокарду та його вплив на стан реактивності організму

Реактивність та резистентність у значній мірі пов'язані з загальносоматичним станом організму, а різноманітні патологічні процеси у ньому можуть суттєво змінювати їх. Власне, одним з таких факторів є

діяльність та функціональний стан серцево-судинної системи [41, 71, 155, 207, 269].

Статистичні та клінічні дослідження вказують, що патологія серцево-судинної системи займає провідне місце за розповсюдженням, а 40 % всіх летальних випадків у Європі є наслідком захворювань кровообігу, основною причиною яких є некротичні процеси міокарду, що виникли як результат метаболічних порушень [71, 101, 191].

Одним із важливих регуляторів життєдіяльності організму в цілому та серцево-судинної системи зокрема є катехоламіни, що є гормонами мозкового шару надниркових залоз та важливим нейротрансмітером центральної та периферичної нервової системи [101, 317].

Адреналін був вперше відкритим в екстракті наднирників у 1895 році, а у 1901 р. здійснено синтез його кристалічної форми. Подальші дослідження дозволили визначити і інші біохімічні сполуки, близькі як за своєю хімічною структурою, так і біологічною дією, які і склали групу катехоламінів (норадреналін, дофамін, диоксифенілаланін, тирозин). Біохімічні системи тканин, які взаємодіють з катехоламінами, називають адренореактивними системами або адренорецепторами. Більш детальне вивчення ефекту їх дії дозволило розділити на α - та β -, а потім на α_1 - і α_2 -, β_1 - і β_2 -адренорецептори [190, 267, 338].

Також було встановлено, периферична судиннозвужуюча дія адреналіна пов'язана із стимуляцією α -адренорецепторів, а подразнення β_2 -рецепторів викликає бронхорозширюючий ефект, сприяє розслабленню м'язів шлунку, кишківника, матки. Інотропна (кардіотонічна) дія адреналіну обумовлена їх стимулюючим впливом на β_1 -адренорецептори, які є локалізованими у міокарді, викликаючи при цьому значне підвищення сили та частоти серцевих скорочень та дилатацію його судин, метаболічні зрушення у бік активації аденолатциклази і акумуляції циклічного аденозинмонофосфату. Останній активує протеїнкіназу, яка каталізує фосфорилування низки ферментів, значно підсилює обмінні процеси і змінює метаболізм клітин [94, 101, 371].

У фізіологічних концентраціях та при короткочасній дії така функціональна та метаболічна стимуляція не викликає патологічних зрушень. Відбувається це завдяки модуляторним компонентам адренергічного ефекту, зокрема таким, як десенситизація рецепторів, зменшенням їх густини та дії ендогенних адrenoблокаторів. Водночас, при значному і тривалому підвищенню рівня адреналіну у крові, модуляторний компонент виявляється недостатнім, а сама реакція з адаптаційно-компенсаторної трансформується в патологічну із стійкими метаболічними, структурними та функціональними змінами у кардіоміоцитах [267, 384].

Встановлено, що активація симпатико-адреналової системи є однією з головних патогенетичних ланок у розвитку хронічної серцевої недостатності. Накопичено багато клінічних даних, які вказують про зв'язок між спортом і розвитком дистрофії міокарду в молодих спортсменів, ризик смерті у яких зростає в 10 разів [41, 78, 167].

Роль катехоламінів у складному ланцюгу перетворень визначається їх кількістю та швидкістю метаболізму. Відомо, що адреналін у великих концентраціях сприяє порушенню кровопостачання навіть у незмінених судинах, а за умов стимуляції серцевої діяльності та аритмогенної готовності міокарду провокує метаболічний дисбаланс у бік більшого використання кисню [101, 191, 358]. Встановлено, що надлишок катехоламінів може на 100 % підвищувати поглинання кисню міокардом, а коронарний кровоток зростає лише на 37 %, а робота серця – лише на 13 % [101].

Отже, збільшення коронарного кровотоку є недостатнім для забезпечення посиленого кисень-затратного обміну речовин. Виникає невідповідність між потребами міокарду в кисні і його постачанням коронарними судинами, що призводить до гіпоксії міокарду. Це в свою чергу пригнічує ключову метаболічну ланку життєдіяльності клітин серця – енергетичний обмін, необхідний для забезпечення таких енергозатратних функцій, як механічна, хімічна, електрична, осмотична. Пригнічення синтезу енергії та гальмування

енергозалежних процесів є причиною функціонально-метаболических порушень, характерних для гіпоксії міокарду [50, 257, 270].

Порушення процесів енергозабезпечення клітин при введенні великих доз катехоламінів є однією з головних ланок патогенезу пошкоджень серця. Функціональні, біохімічні, структурні зміни, які виникають при цьому, характеризуються різким збільшенням у кардіоміоцитах концентрації цАМФ та іонів кальцію, активацією ПОЛ, що викликає стійкі пошкодження у них [190].

Сучасні дослідження вказують, що очевидна вирішальна пошкоджуюча роль відводиться утворенню вільних радикалів та розвитку патології серця на ґрунті накопичення перекисно модифікованих ліпопротеїдів [200, 257].

У наслідок нестачі кисню як акцептора електронів в мітохондріях, саме до яких спрямовано основний потік кисню з позаклітинного середовища (близько 80-90 %) різко пригнічується окиснення субстратів циклу Кребса. Це у свою чергу, незворотно роз'єднує процеси окиснення та фосфорування, знижуючи концентрацію АТФ, креатинфосфату і збільшуючи вміст АМФ, АДФ, креатиніну і неорганічного фосфату, та провокує утворення активних форм кисню [154, 155].

Проведені дослідження вказують на появу ознак пригнічення енергозалежних процесів вже при зниженні вмісту АТФ на 10-15 %, а зменшення її вмісту ще на 25-30 % призводить до повного їх припинення [270, 317].

Інший механізм посиленого утворення активних сполук при гострому дефіциті кисню полягає у протеолітичній конверсії ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу, яка активно продукує вільно радикальні сполуки кисню при окисненні пуринів [295].

Не є виключеною можливість швидкого утворення кисневих радикалів з безпосереднім метаболічним перетворенням адреналіну, кардіотоксичний ефект якого може реалізуватися за рахунок перекисної модифікації ліпідного бішару мембран [190, 191, 295].

На даний час зібрані експериментальні дані, що вказують на суттєву роль у патогенезі гіпоксичного ушкодження міокарда активації процесів ПОЛ у мембранах кардіоміоцитів і ендотеліоцитів, що обумовлює пошкодження їх структур, порушення функції мембранозв'язуючих ферментів, підвищенню проникності мембран з наступною дезорганізацією роботи клітин та порушення функції серця [251, 319, 386].

Гістологічне дослідження показало, що в умовах дії кардіотоксичної дози адреналіну в міокарді щурів відбувається розвиток структурних зворотних і незворотних змін кардіоміоцитів та порушень гемодинаміки із пошкодженням судин мікроциркуляторного русла. Ураження клітин робочого міокарда та мікрокапілярів наростали на 1–3-ю доби і до 14-ї доби відбувалося часткове і поступове відновлення вказаних структурних компонентів [160, 335, 340].

Ступінь некротичного пошкодження шлуночків серця адреналіном залежить від тривалості розвитку патологічного процесу, статі і віку тварин. Кардіотоксична доза адреналіну викликає інтенсивніше пошкодження міокарда шлуночків дорослих самців порівняно з дорослими самками. Старіння сприяє суттєвішому пошкодженню міокарда адреналіном, особливо у тварин жіночої статі [43, 93, 295, 368].

Як свідчать проведені електронномікроскопічні дослідження, після введення адреналіну через 1 годину спостерігається структурна картина змін кардіоміоцитів: фестончастість сарколеми, гіперскорочення міофібрил зі зменшенням довжини саркомеру, розширення простору Т-системи, дилатація саркоплазматичного ретикулума; лізис міофіламентів, ізотропних дисків і елементів саркоплазматичного ретикулума, диспозиції протофібрил, просвітління матриксу мітохондрій; порушення цілісності і безперервності міофібрил за рахунок лізису одних фрагментів і гіперскорочення інших. Отримані дані вказують, що більш виражені деструктивні зміни у м'язовій оболонці серця відбуваються у гіперергічних тварин. На фоні суттєвих судинних розладів встановлено значне пошкодження структур саркоплазми (міофібрил, мітохондрій) [17].

Також проведено ряд досліджень, присвячених вивченню змін резистентності та реактивності організму, яке виникає на фоні АПМ. Було встановлено, що адреналінова міокардіодистрофія супроводжується суттєвими змінами імунного гомеостазу організму, диспропорційно зростає вміст основних класів імуноглобулінів, рівень циркулюючих імунних комплексів, активність комплементу та пригнічується фагоцитарна активність лейкоцитів. Ці порушення більш виражені у старих тварин, що підтверджується тривалою реституцією їх імунологічних параметрів до 14-ї доби експерименту (вміст циркулюючих імунних комплексів у старих тварин відносно дорослих був вищим на 42,0 %, концентрація Ig A - на 35,2 %, Ig M - на 21,3 %, Ig G - на 26,6 %, а фагоцитарне число було нижчим на 17,1 %) [340, 335]. Схожі дані були отримані і при обстеженні хворих з інфекційними захворюваннями, які проходили на тлі хронічної серцевої недостатності [100].

На думку деяких дослідників, не виключено, що виражена дисімуноглобулінемія та поліклональна активація імуноглобулінів, зростання кількості ЦК в перші доби після гострої АПМ, є, очевидно, результатом безпосередньої дії стресорного гормону адреналіну на імунокомпетентні органи і тканини [322].

Проведено також цілий ряд досліджень, які досліджували функціональні зміни у роботі серця та їх вплив на його резистентність в цілому. Було встановлено, що розвиток гострої АПМ порушує функціональний стан міокарда, на що вказують достовірні зміни показників ЕКГ. Встановлено, що вже через 6 год після пошкодження спостерігається тахікардія (зменшення інтервалу RR на 10 % та, відповідно, підвищення частоти серцевого скорочення на 11 %). Водночас, в тварин з модельованою патологією має місце статистично значиме зростання систолічного показника за Фогельсоном-Чорногоровим на 12 % стосовно контрольних щурів, що є свідченням порушення скоротливої функції серця [101, 326].

Пригнічення стану насосної функції серця відбивається на гемодинаміці організму, на що вказують динаміка плавальної проби, яка є достовірним

показником рухової активності. АПМ призводить до прогресуючого зниження скоротливої функції міокарда [101, 305]. У процесі визначення толерантності тварин до фізичного навантаження встановлено, що через 1 та 24 год розвитку АПМ середній час тривалості плавання щурів зменшувався відповідно на 38 % і 49 % у порівнянні з контрольними тваринами [94].

Оскільки модель АПМ реально відображає перебіг гострого ішемічної хвороби серця, сьогодні її широко використовують для тестування та визначення ефективності протекторної дії цілого ряду нових фармакологічних засобів, які б могли зменшити пошкоджуючий ефект та сприяти швидшій реабілітації таких хворих [93, 94, 110, 177, 322, 338].

У доступних та вивчених літературних джерелах не було виявлено досліджень, які б вивчали вплив органічних та функціональних порушень, викликаних експериментальним гострим АПМ, та зумовлених ним змін у неспецифічній резистентності та реактивності організму на перебіг модельованого інфікованого ранового процесу у лабораторних тварин (білих щурів-самців).

1.3. Сучасні принципи лікування ран м'яких тканин

Проблема лікування ран, незважаючи на свою тривалу історію, не втрачає своєї актуальності і сьогодні. Величезний клінічний досвід, здобутий при теоретичному та практичному вивченню цієї частки хірургії, вказує на те, що навіть самі найефективніші лікарські засоби в процесі їх застосування втрачають свою ефективність [22, 263, 309].

У даний час проводяться роботи по створенню принципово нових лікарських препаратів, які б за своїм механізмом дії відповідали патогенетичним процесам, суттєво підвищували б ефективність лікування ран та забезпечували профілактику ранових ускладнень [84, 99, 308].

Сучасний погляд на проблему лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин передбачає комплексний вплив на всі ланки патологічного

процесу [115, 249, 250, 352]. Такий комплексний вплив включає в себе як і хірургічне втручання, так і консервативне лікування [3, 11, 187, 374].

Метод активного хірургічного лікування полягає в широкому розтині гнійників, ретельному видаленні некротичних і нежиттєздатних тканин, дренажуванні, активному введенні лікарських розчинів і примусовому відсмоктуванні вмісту рани, ранньому закритті рани первинними чи вторинними швами [6, 10, 215, 227, 348].

В той же час традиційним залишається загальноприйнятий метод лікування ран під марлевою пов'язкою з використанням різних лікарських речовин [193, 199, 208, 349, 355].

За інструкціями МОЗ України [198], ефективність місцевого лікування ранового процесу визначається: а) раціональним вибором діючої речовини; б) лікарською формою препарату; в) сорбційною характеристикою основи.

На даний час чітко сформульовані основні задачі місцевого лікування ран: а) якнайшвидше очищення рани від нежиттєздатних тканин, зменшення ступеня мікробного забруднення рани, створення умов для відтоку ранового вмісту; б) пригнічення життєдіяльності ранової мікрофлори; в) усунення чинників, що викликають ендогенну інтоксикацію та уповільнюють загоєння рани; г) корекція порушення природного захисту макроорганізмів [16, 20, 30, 210, 315, 356].

Одним із найважливіших завдань консервативного лікування ран є боротьба з патогенною мікрофлорою [194, 218, 219].

Для досягнення цієї мети використовують препарати в різних лікарських формах і з різним механізмом дії [67, 34, 208]. Саме зовнішній спосіб застосування ліків (один із найбільш ефективних і розповсюджених способів лікування гнійних ран) дозволяє максимально забезпечити концентрацію лікарських речовин у вогнищі запалення і є найбільш безпечним, оскільки дає можливість легко змінити дозу при необхідності [13, 158, 209, 350].

Величезні масштаби використання антибіотиків, в багатьох випадках дуже неоправдані та привели до розвитку полірезистентності до них штамів

бактерій. Антибіотики, виробництво яких вимагає значних затрат і потребує багатьох років створення, мають обмежену тривалість ефективного застосування. Масштаб цього явища є аргументом для визначення стратегії дослідження та медичного застосування нових вітчизняних лікарських препаратів [27, 193, 313, 343].

Переконливою є думка провідних дослідників, які вважають, що необхідно віддати пріоритет антисептичним препаратам, в тому числі антисептикам, які відповідали б вимогам лікування та профілактики інфекційних процесів [61, 118].

Дослідження вказують, що після місцевого застосування антисептиків значно знижується кількість збудників в осередку гнійної інфекції. На завершальному етапі настає повне очищення рани від збудників під впливом факторів неспецифічного імунітету. Тому на сучасному етапі ведеться пошук нових антисептичних препаратів для місцевого лікування [38, 341, 342].

Препарати антимікробної дії необхідно використовувати на всіх стадіях ранового процесу. Для підбору найбільш ефективного антисептика для лікування гнійної рани, доцільним є збирати виділення рани, добавляти до нього рідке харчове середовища, гомогенізувати, центрифугувати, вносити в лунки з різноманітними антисептиками. Отриману суміш інкубують впродовж 12-36 годин. За результатами росту бактерій можна визначити найбільш діючий антисептичний засіб та його концентрацію [26].

Разом з тим, лікарські форми повинні бути різними у залежності від стадії, на якій їх застосовують. Патогенетично обґрунтованим вважається таке місцеве лікування ран, яке відповідає фазам перебігу ранового процесу, сприяє їх природному розвитку, а не гальмує його [62, 111, 272, 357].

Вимоги до фармацевтичних препаратів (мазей, розчинів, аерозолів) для кожної окремої фази ранового процесу є різними. Медикаментозні засоби, які використовують у початковому періоді ранового процесу повинні відповідати таким умовам: широкий спектр антимікробної дії; значна гіперосмолярна активність; місцево анестезуюча дія; некролітична дія [32, 203, 265, 367, 375].

У проміжній фазі (коли в окремих ділянках рани починається утворення грануляцій, а в інших триває гнійна ексудація), препарати поряд з антибактеріальними властивостями та стимулюючою репаративною дією повинні володіти помірним осмотичним ефектом, що сприяє очищенню рани, не викликаючи значного пошкодження грануляційної тканини [35, 153].

До лікарських препаратів для місцевого лікування ран у фазі репарації ставлять такі вимоги: антимікробна дія для попередження вторинного нагноєння за рахунок власної та госпітальної інфекції; стимуляція та регуляція репаративних процесів; протизапальна дія; попередження гіпергідратації тканин, для чого препарати повинні володіти помірним осмотичним ефектом; нормалізація обмінних процесів і стабілізація біомембран (АО дія, пригнічення активності протеолітичних ферментів, відновлення мікроциркуляції, постачання пластичного матеріалу); повне і пролонговане вивільнення лікарських речовин з основ та їх penetрація в тканини рани; безпечність при використанні [88, 224, 335, 353].

Ряд авторів пропонують поєднане використання традиційних рідких форм антимікробних препаратів з мазеподібними речовинами на гідрофільній основі, зокрема таких як метилурацил, левоміколь, левосин, офлакаїн, мірасмідин, мірамеф [181, 182].

Однак, не зважаючи на ефективність вищезгаданих окремих лікарських засобів та фармакологічних груп, та беручи до уваги їх терапевтичний вплив лише на окремі ланки ранового процесу, всі дослідники погоджуються з тим, що запропоновані препарати не повністю задовольняють потреби практичної медицини. Звідси, пошук засобів і методів оптимізації місцевої терапії гнійних ран постійно продовжується.

Всі препарати для місцевого лікування ран сьогодні розділяють на дві групи: а) монокомпонентні – односпрямованої дії; б) комбіновані – з багатоспрямованою лікувальною дією [131].

Основною об'єднуючою рисою і одночасно суттєвим недоліком перших є односпрямованість дії. На практиці це компенсується одночасним

застосуванням декількох препаратів, що саме по собі має низку негативних рис [164, 288].

Саме тому сучасні розробки стосуються в основному принципово нового класу комбінованих лікарських препаратів, якій б поряд з етіотропною дією, мали елементи впливу на патофізіологічні ланцюги перебігу ранового процесу, завдяки чому досягалася б висока ефективність лікування та скорочувалися його терміни. Для цього необхідно вибір раціональних комбінацій з таких груп лікарських речовин: антимікробних, гіперосмолярних, протизапальних, стимуляторів репаративних процесів. Інгібіторів протеолітичних і ліполітичних ферментів, антиоксидантів, місцевих анестетиків, місцевих гемостатиків та засобів, що покращують мікроциркуляцію [53, 88, 119, 222, 344].

При цьому, важлива роль належить основам-носіям, котрі з допоміжними функціями виконують і терапевтичну роль. В сучасних препаратах використовують гідрофільну основу, що є водорозчинною сумішшю розчинників та полімерів поліетіленоксиду-400 (ПЕО-400), 1,2-пропіленгліколю та проксанолу-268. Для неї характерні такі властивості, як виражена адсорбуюча активність, яка в багато разів перевищує по силі (до 20 разів) та за тривалістю (в 10 разів) дії активність 10 % розчину хлориду натрію; низька токсичність; добра проникність в тканини; відсутність подразливої дії; достатня пластичність, легкість нанесення на поверхню; добра розчинність для більшості антибактеріальних препаратів в ПЕО, що супроводжується підвищенням їх дисперсності; здатність посилення антимікробного ефекту та розширення спектру дії [67, 145, 262].

Сучасними препаратами на вдосконалених водорозчинних синтетичних основах (пропіленгліколю, проксанолу та поліетіленоксиду 400), до складу яких введені різні антимікробні препарати, анестетики, препарати, що стимулюють репаративні процеси в рані, є розчин "Діоксизоль-Дарниця", мазі "Офлокаїн-Дарниця", "Нітацид-Дарниця", "Мірамістин-Дарниця", "Стрептонітол-Дарниця", "Метилурацил-Дарниця", гель "Пантестин-Дарниця", 2 % мазь тіатриазоліну [57, 145, 189].

Здійснюючи комплексний вплив на основні ланки патогенезу ранового процесу, володіючи різноманітними фармакологічними та фармакодинамічними властивостями, ці препарати можуть застосовуватись у різних фазах ранового процесу [29].

Зважаючи на дані про вплив першої фази, а саме фази запалення, закінчення якої є початком репаративних явищ, у літературі зустрічаються публікації, які вказують на ефективність застосування протизапальних препаратів, зокрема нестероїдної групи, на перебіг ранового процесу [223, 259].

Встановлено, що речовини з спільними механізмами пригнічення ексудативної фази запалення, відрізняються між собою характером впливу на репаративну стадію запалення: індометацин, вольтарен, делагіл – пригнічують, а амідопірин, ацетилсаліцилова кислота, бутадіон, бруфен – стимулюють її, посилюючи функціональну активність хроматину. Ці результати було отримано при застосуванні доз, що викликають найбільш виражене пригнічення набряку [266, 373].

Перспективним вважають пошук нових лікарських засобів біогенного походження для корекції запального процесу та регенерації в рані. В літературі зустрічаються дані про застосування тканинної терапії як засобу корекції та взаємозв'язку запального процесу та репарації, зокрема інформаційних молекул поліпептидної природи - цитомедінів, цитокінів та нейропептидів, лікарських засобів несенобіотичної природи (створених на основі природно існуючих в організмі речовин), поліпептидних препаратів, які володіють вираженими антиексудатними, антиоксидантними, репаративними властивостями, еубіотиків антагоністичного спрямування, гомеотичних препаратів, біологічних речовин, виділених в тварин, лізату макрофагів [16, 18, 29, 76, 116, 131].

Враховуючи сучасні уявлення про роль вільнорадикального окиснення в патогенезі ранового процесу [221, 321], видається природним, що з метою корекції дисбалансу в прооксидантно-антиоксидантній системі, регуляції перебігу процесу запалення та відновлення ушкоджених клітинних структур за рахунок мембрано-стабілізуючої дії на рівні клітин і тканин, використання АО

засобів [3, 199, 253]. Дослідженнями було встановлено, що синтетичні та природні АО (аскорбінова кислота, токоферол, йонол), засоби із супероксиддисмутазною активністю (орготейн, комплекси міді, D-пеніциламін), речовини, які зв'язують вільні радикали (ліпоєва кислота, дифенілізобензофуран) значно зменшують розвиток запалення, сприяють очищенню рани та швидшому початку продуктивних процесів [4, 223, 363, 376].

До новорозроблених препаратів схожої дії необхідно віднести такі, як "Кварцетин", вітчизняний препарат – відборон, який являє собою ресинтезований фенікаберан та за своєю АО дією наближається до α -токоферолу [40, 299, 332]. Експериментальні дослідження місцевого застосування цього препарату виявили позитивний вплив на загоєння ран за рахунок протекторної дії та стимуляції АО захисту [145].

Ще одним препаратом є вермілат, який володіє вираженими антиксудатними, антиоксидантними, репаративними ефектами, являє собою поліпептидний препарат, отриманий шляхом оцетної екстракції з тканин кільчастих червів *Eisenia foetida* в присутності двовалентних катіонів і представляє комплекс природних пептидів з молекулярною масою 10 кД [131].

Хочеться також відмітити ще один вітчизняний препарат з політропними фармакологічними властивостями, одні з яких антиоксидантні – це 2 % тіатріазолін, автори якого пропонують ефективно застосовувати його на всіх фазах загоєння [75, 185].

Група авторів проводила експериментальні дослідження АО властивостей рослинних препаратів "Сік Каланхое-КС" та "Хлорофіліпт" на моделі різаної рани, та виявили, що внаслідок пригнічення процесу ПОЛ, вдавалося отримати позитивний вплив на процеси загоєння [131].

Результати клінічного дослідження місцевої дії препарату з АО властивостями "Траумель С" при лікуванні хворих з гнійно-запальними захворюваннями виявили не тільки протизапальну, але й чітку ранозагоюючу дію, що позитивно впливає на рановий процес [131].

Таким чином, проблема етіотропного та патогенетичного лікування ранового процесу залишається актуальною. Це пояснюється не тільки значною захворюваністю, але і складністю підбору ліків в залежності від стадії загоєння. Важливим є розробка нових антимікробних речовин, до яких ще не розвинулась стійкість сучасної патогенної флори. Поряд з тим, вважається, що сучасні засоби повинні бути комплексного характеру дії, володіти ефективною дією на патофізіологічні механізми загоєння рани [116, 225]. Впливаючи на механізми прооксидантно-антиоксидантної системи, можна суттєво корегувати фазу запального процесу та прискорювати регенерацію [220].

Підсумовуючи вище вказане, цікавим для експериментального та клінічного дослідження є комплексний препарат, який представляє собою суміш ефективного антибактеріального препарату, та речовини, яка володіє вираженими антиоксидантними і некролітичними властивостями.

1.4. Похідні кротонолактону та карнозину – їх характеристика, можливості застосування

На початку 70-х років 20-го століття, розпочалося активне вивчення біологічних властивостей складної хімічної сполуки органічного характеру – кротонолактону [139, 320].

Дослідження науковців, проведені в Кубанському державному технологічному університеті, привернули увагу до реакції фурфуролу з перекисом водню у зв'язку з важливістю отриманих продуктів і можливістю регулювання її напрямку в залежності від дії різноманітних факторів. Було встановлено, що при проведенні реакції в сильнокислотному середовищі, утворюється суміш продуктів, в якій переважають кротонолактон та бурштинова кислота. При проведенні реакції в слабкислому середовищі ($\text{pH} \approx 7$) ця реакція є селективною, та головним її продуктом є лише бурштинова кислота. На основі цих досліджень визначили важливість впливу показника рН середовища на таутомерну рівновагу α , β - та β , γ -кротонолактону, що давало

можливість виходу на новий спосіб ціленаправленого отримання біологічно активних речовин, які могли б мати застосування в медицині та сільському господарстві [139].

С.Г.Геворкяном були проведені попередні хіміко-біологічні дослідження та встановлено, що кротонолактон являє собою суміш лактону та кислот (бурштинової, малеїнової, фумарової, мурашиної) та є рухомою маслоподібною рідиною червоно-жовтого кольору з точкою кипіння 90-92 °С, щільністю 1,287, добре розчинною в воді, маслі та органічних розчинниках. Ним також встановлено низьку токсичність препарату при одноразовому введенні в шлунок з ЛД₅₀ для мишей рівному 1074 мг/кг та для щурів 2230 мг/кг по діючій речовині (суміші лактону та кислот без води). Порогова доза препарату була рівна 223 мг/кг, зона гострого токсичного впливу – 10 [114].

Ці ж дослідження вказували також на низькі місцевоподразнюючі та резорбтивні властивості препарату. Багаторазове введення препарату впродовж 4 місяців характеризувалося пригніченням ЦНС, зміною кількості еритроцитів, лейкопенією, збільшенням лужної фосфатази сироватки крові, зменшенням каталазної активності крові, порушенням антитоксичної функції печінки. Гістологічні дослідження внутрішніх органів та мозку вказували на мало виражені дистрофічні зміни в органах при багатократному введенні кротонолактону. Автори стверджували невисоку токсичність препарату та його можливість застосування як біологічно активної речовини [139].

Перше своє застосування похідні кротонолактону знайшли у сільському господарстві. Вивчаючи фотосинтез в посівах зернових, було встановлено, що кротонолактон вигідно застосовувати як фіторегулятор на початкових етапах росту, а особливо, прекрасних результатів вдається досягнути при допомозі передпосівного барботування (збагачення киснем в водному середовищі) зерен в даному розчині.

У Кубанському державному університеті було розроблено препарат під патентною назвою "Кавказ", головною діючою речовиною якого є власне кротонолактон. Практичне його застосування вказувало на суттєве посилення

корнеутворення, сприяло активації ростових процесів. Обробка зерен підвищувала сходи на 20-35 %, посилювала витривалість рослин, прискорювала дозрівання на 5-7 днів. Дослідження проводилися на таких сільськогосподарських культурах, як рис, ячмінь, кукурудза, виноград та не виявили жодних побічних дій навіть при багатократному застосуванні.

Проводячи дослідження кротенолактону як регулятора росту рослин із впливом на величину і якість врожаю рису і сої, була також виявлена певна дія цієї речовини на фітопатогенні віруси та можливість застосування її як елемента екологічного захисту рослин [139].

Вивчаючи антимікробну активність речовин, схожих за своєю хімічною будовою до кротенолактону, Н.М. Кононенко та А.І. Березнякова встановили, що їх одноразове введення не запобігає формуванню генералізованої інфекції, але, разом з тим, сприяє більш доброякісному її перебігу [139].

Як антимікробний та стимулюючий препарат, кротенолактон як головна діюча речовина, знайшов своє застосування в ставковому рибоводстві. З цією метою були розроблені препарати "Дон-1" та "Дон-1R" [139]. Ці препарати можуть застосовуватися як шляхом внесення у воду (10-50 г на 1 га водного дзеркала площі ставу при середній глибині 1,5-2 м) та додавання до комбікормів (по 7 мл на 100 кг корму десятидобовими курсами). Результати вказують на підвищення рибопродуктивності в середньому до 25 %.

Авторами вивчені фармакологічні властивості препаратів та встановлено високу чутливість до нього збудників аеромонозу (рибної краснухи) та зяберного некрозу риб, що дає можливість використовувати його як і лікарський, так і профілактичний засіб.

Виявлено також підвищення стійкості риб при забрудненні пестицидами, при лікуванні риб, які отримали отруєння токсинами та при інших інфекційних захворюваннях. Вигідним є також використання його як засобу підвищення резистентності організму риб в зимовий період, а також припинення процесу заростання ставків водоростями.

На основі наукових досліджень виявлено, що препарат стимулює обмінні процеси в організмі шляхом прямого впливу на окисно-відновні процеси кінцевого перетворення речовин (цикл Кребса), відповідно, сприяє накопиченню в організмі білків і жирів. При цьому, у зв'язку з активацією відповідних ферментів, проходить розкладання фосфорорганічних сполук і виведення продуктів їх метаболізму, чим блокується їх перетворення у більш токсичні продукти. Крім того, препарат підвищує імунний статус організму, володіє бактерицидною та бактеристатичною активністю по відношенню до ряду мікроорганізмів. У водоймищах він також сприяє нейтралізації пестицидів у воді, знижує ступінь забруднення, покращує якість водного середовища [139].

Другою хімічною речовиною органічного походження, що привернула нашу увагу, був карнозин. Ця речовина була відкрита в 1900 році В.С.Гулевичем та С.Амираджиби в екстракті, отриманому з скелетних м'язів. Проводячи досліди по розщепленню м'ясного фаршу, вчений звернув увагу на наявність в продуктах розпаду великої кількості невідомої азот-вмістимої речовини, яку вдалося потім виділити в чистому вигляді та встановити її структуру. Сама назва походить від латинських слів *carnosus* – м'ясний, *caro* – м'ясо [234].

За своєю хімічною структурою карнозин є дипептид (β -аланил-гістидин), який складається із амінокислот (β -аланил та L-гістидина). Якщо давати більш детальну хімічну характеристику, то молекулярна маса його рівна 226, кристалізується у вигляді безколірних голок, добре розчинний у воді, є нерозчинним в спирті. Він вміщується в скелетних м'язах більшості хребтових, де концентрація його коливається переважно від 200 мг-% до 400 мг-% сирої ваги м'язів в залежності від їх функції. Для людини характерним є вміст 100-150 мг-%, при різкому зменшенні за наявності м'язової дистрофії [211, 278, 304].

Спочатку вважалось, що карнозин утворюється як продукт декарбоксілювання низькомолекулярних пептидів, проте потім було виявлено специфічний фермент, який здійснює синтез карнозину з його попередників в

скелетних м'язях, серці та мозку (карнозинсинтаза, КФ 6.3.2.11), а також описані його ферментні перетворення шляхом метилування, ацетилювання, декарбоскилування. В деяких відділах мозку був виявлений гомолог карнозину, синтезований із γ -амінобутирата і гистидину – гомокарнозин [236].

З часом були виявлені три різні за специфікою карнозинази, локалізовані як в цитоплазмі, так і в плазмі крові (КФ 3.4.13.20; 3.4.13.3; 3.4.13.18). Виявилось, що тканевий розподіл карнозину та його похідних досить ретельно контролюється співвідношенням цих ферментів та їх активністю, що проявляється накопиченням карнозину в збудливих тканинах та є зв'язаним з певними етапами онтогенетичного розвитку, коли активуються гени, які забезпечують експресію карнозинсинтази і карнозинази [234, 238].

Вивченню біологічних властивостей карнозину були присвячені наукові дослідження учня В.С.Гулевича – С.Е.Северина та його школи. Ними в 1952 році було описано феномен підвищення працездатності стомленого м'язу при внесенні його в розчин карнозину та його N1-метилованого похідного – анзерин [139].

Необхідно було ще 30 років, щоб виявити його одну з найважливіших біологічних властивостей – здатність виконувати функцію гідрофільного внутрішньоклітинного АО та захищати клітинні мембрани від згубного впливу активних форм кисню [212, 273].

В наш час встановлено, що карнозин і його похідні здатні захищати збудливі клітини від токсичного впливу вільних радикалів, важких металів, а також від надмірного закиснення внутрішньоклітинного середовища за умов недостатку кисню [216, 217, 301, 365].

Все це, а також і інші фактори, які свідчать про захист клітинних білків від активних форм сахароз (викликаючих неферментне глікозонування), лягли в основу описаних недавно властивостей карнозину перешкоджати апоптозу нейронів при окиснювальному стресі та захищати мозок від інсульту в умовах експерименту [225, 228, 240, 280, 285, 295].

Експериментальне вивчення ішемії мозку виявило значні зміни в функціонуванні K/Na-насосу в нейронах головного мозку та вплив на нього активних форм кисню та окиснювальних пошкоджень оточуючими білками ліпідів. Введення карнозину в кров експериментальних тварин за 30 хв до оклюзії судин мозку зберігало їх від важких наслідків інсульту, збільшувало долю виживших [238, 310].

Схожі дослідження по захисту серця від ішемічних пошкоджень привело обґрунтування того, що карнозин можна широко використовувати як серцевий антиішемічний препарат [251, 319].

Зважаючи на свої властивості, карнозин ефективно може застосовуватися в медичній практиці, зокрема, як ефективно впливаючий на перебіг постреанімаційного періоду [260, 280, 283, 331], як мембранопротекторний препарат після гострої смертельної кровотечі [286, 287], ефективний засіб в комплексному лікуванні хвороби Паркінсона [325], алкогольної невропатії та травматичних пошкодженнях головного мозку [239, 240], інтоксикаційних пошкоджень печінки [254, 271, 302, 333], гематологічних захворюваннях [364].

В літературі є також згадки про активність карнозину як засобу боротьби із алергічними проявами [380], так і природний регулятор гомеостазу на рівні організму [252, 323, 339, 345, 385].

Карнозин застосовують в ряді лікарських препаратів широкого спектру дії: він ефективно використовується як спеціалізований лікарський засіб (очні краплі Севитин, противиразковий препарат "Promac"), та як препарат загальної дії (харчової добавки, яка забезпечує швидшу реабілітацію пацієнтів, як геропротекторний засіб) – "Біокарнозин", "Мидиэл" [247, 261, 293, 314].

Привертає увагу властивість карнозину впливати на перебіг ранового процесу. Травмування органів характеризується порушенням тканинного дихання, накопиченням активних форм кисню та ацилгідроперекисей. Продукти вільнорадикальних реакцій виявляються не тільки в вогнищі пошкодження, але й у віддалених ділянках. Так, при опіку в мишей інтенсивність NADPH-залежного ПОЛ у двічі збільшувалася в мікросомах

печінки. Будучи дуже реакційноздатними, ці продукти порушують структуру макромолекул (ліпідів мембран, ДНК, РНК, білків), затримують відновлення пошкоджених органів і тканин [212].

Рядом авторів були проведені експериментальні дослідження доцільності застосування карнозину як ранозагоюючого засобу. Було виявлено, що найбільший ефект спостерігається на 10-15 добу, а розміри дослідної рани на 40 % менші у порівнянні з контрольною (при застосуванні 4-метилурацила цей показник становив лише 20 %). Також встановлено, що на більш пізніх етапах загоєння швидкість загоєння ран у дослідних та контрольних групах була приблизно однаковою, що вказує на те, що застосування АО ефективно на початкових стадіях процесу. Захищаючи тканини від активних форм кисню та перекисного окиснення ліпідів, вони знижують інтенсивність деструктивних процесів в рані та скорочують тривалість фази запалення [161, 210].

Враховуючи те, що за своєю АО активністю карнозин практично рівний 4-метилурацилу, проте дає значне пришвидшення загоєння ран, С.А.Силаєв висловив думку, що його вплив на репаративні процеси не обмежується лише зниженням утворення вільнорадикальних продуктів [28].

Вивчаючи дію карнозину на культурі легневих ембріональних фібробластах людини, було встановлено, що однією з причин активації їх проліферації є спричинене ним внутрішньоклітинне збільшення рН, яке в свою чергу стимулює перехід клітини в S-фазу та наступний її поділ [210].

У літературі зустрічаються роботи, які пробують пояснити механізм найбільш вираженої властивості карнозину – антиоксидантної дії. Система АО захисту клітин є складним комплексом, який включає спеціалізовані ферментні системи – супероксиддисмутазу, каталазу, глутатіонпероксидазу, а також низькомолекулярні сполуки – ліпофільні та водорозчинні АО. Водорозчинні АО, поряд з власне антиоксидантною функцією, виконують роль в регенерації ліпофільних. Така взаємодія добре вивчена на прикладі вітамінів Е та С, коли аскорбат, будучи слабким АО, створює потужну синергічну пару з α -

токоферолом, яка здатна регенерувати радикальну форму α -токоферолом [234, 236].

Будучи природним водорозчинним АО, карнозин також володіє синергізмом з α -токоферолом. Проте дослідження А.А. Болдирева свідчать про те, що в основі АО активності карнозину лежить принципово інший молекулярний механізм, як у аскорбата, який необхідно досліджувати далі. Автор вказує на те, що карнозин як природний дипептид, має виражені АО властивості, які суттєво проявляються в його активному безпосередньому зв'язуванні з перекисем водню, у пригніченні аскорбатзалежного вільнорадикального окиснення ліпідів, безпосередній взаємодії з первинними продуктами ПОЛ, пероксидним радикалом, гіпохлорид-радикалом і синглетним киснем [236, 300, 351].

Підсумовуючи, можна відмітити, що для карнозину, як фармакологічного засобу, властивими є антиоксидантні, мембранопротекторні, імуномодельючі, геропротекторні, нейротрансмітерні, бактеріостатичні властивості, а також коригуючий ефект фізіологічних і, частково, поведінкових реакцій [237].

Вивчаючи стабільність розчинів карнозину, Т.С.Кондратьєв виявив, що розчини з рН 5,4 є більш стабільними та виявляють ефективніше свої АО властивості у порівнянні з такими при рН 8,4 [311]. Крім того, встановлено, що карнозин швидко руйнується в організмі під дією ферменту карнозінази [231, 362].

Тому актуальним напрямком є розробка його похідних, які б мали більш виражені фармакологічні властивості та були б більш стійкими. У цьому напрямку, вважається перспективним шлях створення карнозиновмістимих хелатних комплексів міді та цинку [306, 311].

Підводячи підсумок аналізу літературних даних, можна констатувати, що лікування ранового процесу повинно бути комплексним і відповідати патофізіологічним стадіям загоєння. Поряд з хірургічним втручанням, важливою є і медикаментозна терапія, яка не є конкуруючою чи

взаємозамінюючою, а розглядається як компонент комплексної терапії, які доповнюють один одного.

Важливим елементом медикаментозного лікування є боротьба із рановою інфекцією. Селекція мікроорганізмів призвела до появи стійких їх форм до сучасних антибіотичних та антисептичних препаратів. Видова зміна та підвищена резистентність сучасної патогенної флори вимагає пошуку нових та принципово інших лікарських препаратів з високою фармакологічною активністю.

Поряд з тим, до сучасних засобів впливу на перебіг ранового процесу висувають вимоги комплексного впливу – володіючи ефективним впливом на мікрофлору рани, вони повинні впливати на патофізіологічні механізми запалення та регенерації.

Літературні дані вказують на можливість корекції загоєння ран шляхом впливу на процеси ПОЛ. Активне місцеве застосування антиоксидантних та мембранопротекторних речовин суттєво підвищує ефективність лікування ран.

Таким чином, аналізуючи дані літератури, можна зробити висновок, що подальше удосконалення місцевого медикаментозного лікування ран шляхом впливу на перебіг запального процесу та регенерації залишається цілком закономірним та актуальним, а до самих фармакологічних засобів висуваються вимоги багатопланової дії. Саме тому було розпочато вивчення антимікробних властивостей похідних кротонолактону та АО властивостей похідних карнозину, і їх вплив на перебіг запального та регенеративного процесу при їх комплексному застосуванні у вигляді гелевої форми.

Додаткове, більш ефективне місцеве лікування особливо необхідне при скомпрометованій резистентності та імунологічній реактивності організму, які часто виникають на тлі фонові патології та помітно спотворюють перебіг ранового процесу. Патологія серцево-судинної системи займає провідне місце в світі за розповсюдженням, стає частою причиною інвалідизації та смертності. Однією з експериментальних моделей вивчення гострої ішемічної патології міокарду є визнана модель адреналінового ушкодження одноразовим

внутрішньочеревним введенням великої дози розчину катехоламіду. Аналіз літератури вказав, що залишається недостатньо ще вивченим вплив такого ушкодження на стан неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності, рівень ендогенної інтоксикації, характер метаболічних процесів (зокрема, стан рівноваги про- та антиоксидантних систем) та репараційна активність в тканинах у ключові терміни перебігу ранового процесу, та їх вплив на загоєння інфікованої рани шкіри в цілому.

Таким чином, проведений огляд літератури вказує на доцільність з'ясувати можливість на патогенез та ранового процесу досліджуваної КС, яка володіє антимікробними та мембранопротекторними властивостями, в організмах експериментальних тварин (білих щурів) з природнім та ушкодженим АПМ резистентністю та реактивністю, та виробити практичні рекомендації щодо подальшого дослідження та застосування у системі практичної охорони здоров'я.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

З метою вирішення завдань, поставлених в даній роботі, було підібрано сукупність методичних підходів, які б дозволили найбільш повно та адекватно оцінити отримані результати.

В процесі виконання дисертаційної роботи вивчався безпосередній вплив АПМ на неспецифічну резистентність та імунологічну реактивність у експериментальних тварин, встановлювалася ефективна ранозагоювальна концентрація запропонованої КС похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину та досліджувалися основні фармакологічні показники, визначався характер перебігу інфікованого ранового процесу м'яких тканин у тварин за характеристикою зміни показників неспецифічної резистентності, імунологічної реактивності та білкового обміну у крові і змін у про- та антиоксидантних системах, трансаміназній активності та інтенсивності синтезу нуклеїнових кислот безпосередньо у тканинах рани, оцінювався корегуючий вплив за візуальними, об'єктивними (швидкість зменшення площі рани та термометрія) і морфологічними даними.

2.1. Відбір тварин для дослідження та їх розподіл на експериментальні групи

Основні експериментальні дослідження виконані на 570 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 180-220 г. Додатково, при визначенні токсикологічних характеристик КС, були проведені досліді на 10 білих мишах-самцях масою 16-30 г, 12 кролях-самцях масою 2500-3000 г (без їх девіталізації) та 20 мурчаках-самцях масою 320-360 г. Вказані тварини вирощені у сертифікованому розпліднику Київський Інститут екогігієни і токсикології

ім. Л.І. Медведя та утримувалися у сертифікованому віварію Львівського державного науково-дослідного та контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок на стандартному раціоні у відповідності до санітарно-гігієнічних норм [56]. Всі больові маніпуляції були проведені під каліпсоловим наркозом (0,03 г/кг внутрішньом'язово).

Дослідження на лабораторних тваринах проводилися при дотриманні принципів біоетики у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЄС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001). Комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол №2 від 23 лютого 2009 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Так як при виконанні роботи досліджувався характер перебігу експериментального інфікованого ранового процесу м'яких тканин, термінами спостереження було обрано його ключові етапи загоєння – 3, 5, 7, 10, 14, 21 доби, коли послідовно змінюється фаза гострих запальних явищ з вираженою гідратацією, фазами деградації та некролізу, початком розвитку грануляцій, повним виповненням поверхні рани грануляційною тканиною, початком краєвої епітелізації та завершенням рубцювання відповідно [51].

Для визначення ступеню зміни реактивності організму адреналіновим пошкодженням міокарда (АПМ), були проведені спостереження та лабораторні дослідження у вказані терміни показників крові та м'яких тканин у 70 білих щурів-самців. Розподіл тварин був наступним:

- 1) контрольна група – інтактні тварини (10 щурів-самців);
- 2) дослідна група – тваринам моделювалося АПМ (60 щурів-самців із забоєм по 10 осіб на кожний із 6-ти термінів спостереження).

При дослідженні основних фармакологічних властивостей КС, розподіл

тварин був наступним: 1) встановлення ефективної ранозагоювальної дози – 50 білих щурів-самців (без їх девіталізації); 2) токсикологічна оцінка гелю КС при нашкірному її нанесенні – 60 білих щурів-самців (без їх девіталізації), а також 10 білих мишей-самців та 10 кролів-самців (без їх девіталізації) та 20 мурчаків-самців; 3) дослідження антиексудаційного потенціалу гелю КС – 150 білих щурів-самців (без їх девіталізації).

Розподіл експериментальних груп тварин при вивченні особливостей ранового процесу був наступним:

- 1) інтактні тварини (10 щурів-самців);
- 2) контрольна група (К) – тваринам вказаної групи лікування не проводили, модельована інфікована дерматомна рани на спині гоїлися самостійно вторинним натягом (60 щурів-самців);
- 3) дослідна група 1 (Д-1) – тваринам АПМ та моделювали інфіковану дерматомну рану, а загоєння ран відбувалося без лікування (60 щурів-самців);
- 4) дослідна група 2 (Д-2) – у цих тварин, починаючи з наступного дня після моделювання інфікованої дерматомної рани, одноразово на добу впродовж усіх термінів спостереження наносили однакову кількість гелю КС похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину (60 щурів-самців);
- 5) дослідна група 3 (Д-3) – тваринам цієї групи, після моделювання АПМ та інфікованої дерматомної рани, одноразово на добу впродовж усього експерименту наносили гелю досліджуваної КС (60 щурів-самців).

2.2. Експериментальні моделі, використані під час досліджень

2.2.1. Модель стандартної неінфікованої дерматомної рани

Експериментальні дослідження з цією моделлю рани проводилися при визначенні оптимальної ранозагоювальної концентрації гелю КС на білих нелінійних щурах-самцях. Рану моделювали за методикою, описаною Л.М.Шереметою (1998) [201].

У переддень початку досліду усім щурам у міжлопатковій ділянці спини здійснювали депіляцію. На наступний день оперативне втручання здійснювали під внутрішньом'язовим каліпсоловим наркозом у дозі 0,03 г/кг маси тіла.

Дослідну ділянку асептично обробляли 5 % спиртовим розчином йоду. Рану моделювали за допомогою спеціально виготовленого округлого трафарету загальною площею 400 мм² (діаметром 20мм), проводячи розтин по його краю на глибину рівня поверхневої фасції; тканини висікали із забором вказаної фасції, дно рани формував м'язовий шар.

Рану залишали відкритою. Відповідно до умов досліду, починаючи із наступного дня, її обробляли гелем КС у концентраціях 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 %.

2.2.2. Модель інфікованої дерматомної рани

Дану модель використовували при вивченні характеру загоєння рани у тварин з різним станом неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності та особливостей корегуючої дії гелю КС, використовуючи методику М.Д.Абдулаєва (1996) [166].

Для відтворення ранової інфекції використовували штам патогенного стафілококу *S. aureus* American type collection culture (ATCC) 25923, який вирощували на середовищі Чистова з метою відновлення вірулентності еталонного музейного штаму.

Експерименти проводили на білих нелінійних щурах-самцях. У переддень початку досліду усім щурам у міжлопатковій ділянці спини здійснювали депіляцію. Оперативне втручання здійснювали під внутрішньом'язовим каліпсоловим наркозом у дозі 0,03 г/кг маси тіла. Рану моделювали за допомогою спеціально виготовленого округлого трафарету загальною площею 120 мм² (діаметром 12,5 мм), проводячи розтин по його краю на глибину рівня поверхневої фасції. Тканини висікали із забором вказаної фасції, дно рани формував м'язовий шар.

Утворену поверхню зрошували попередньо підготовленою суспензією *S. aureus*, яка містила 10^{12} кл/мл фізіологічного розчину. Через добу проводили вторинне інфікування ран 10^{10} кл/мл стафілококу під утворений струп. Рану залишали відкритою. Відповідно до умов досліду, її обробляли гелем КС. Група, яка служила як контроль, залишалася без лікування рани.

2.2.3. Модель гострого адреналінового пошкодження міокарда

Гостре адреналінове пошкодження міокарда (АПМ) моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) в білих нелінійних щурах-самцях з розрахунку 1 мг/кг за методикою О.О.Маркової [101].

Дослідження проводили на 3, 5, 7, 10, 14, 21 добу експерименту, що співпадало з основними етапами розвитку ранового процесу. Результати порівнювали з показниками інтактних тварин та відповідними дослідними та контрольними групами, згідно до плану дослідження.

2.2.4. Модель набряку лапки тварини

Вказану модель використовували при встановленні у порівняльному аспекті антиексудативного потенціалу гелю КС у найбільш ефективній її ранозагоювальній концентрації. Експериментальний набряк індукували шляхом субплантарного введенням відповідно 1 % розчину карагеніну, 2 % суспензії зимозану (реактиви фірми "Гедеон Рихтер-Рус", Росія) та 0,1 мл 2 % розчину формаліну за методикою, описаною відповідно M. di Rosa [246], K.Gado і G.Gigler [266] та J.P.van Wauwe, J.G.Goossens [378].

2.2.5. Виведення піддослідних тварин з досліду

Виведення тварин з досліду проводили при передозованому внутрішньом'язовому каліпсоловому наркозі шляхом декапітації на 3, 5, 7, 10, 14 та 21 добу. Для дальшого морфологічного та біохімічних дослідження брали кров із шийних судин та тканин шляхом висікання ділянки рани по її краю та дні із забором незначної кількості здорових тканин.

2.2.6. Отримання гомогенатів м'яких тканин

Одним із об'єктів дослідження були рани з оточуючими їх тканинами, які отримували шляхом висічення через 1-2 хв після забою тварин. Впродовж 5-6 хв їх зберігали на льоді, потім їх обезкровлювали багаторазовою перфузією охолодженим фізіологічним розчином за допомогою голки і шприца, і дрібчасто подрібнювали ножицями.

Подрібнену тканину зважували і поміщали у скляний гомогенізатор з тефлоновим пестиком (МРТУ – 42 1505-63). Для попередження нагрівання під час гомогенізації склянку гомогенізатора поміщали у мішечок з кусочками льоду. Гомогенізацію тканини проводили впродовж 30-50 с, роблячи декілька рухів склянкою вверх і вниз; швидкість обертання пестика 800-900 об/хв. Середовищем для гомогенізації був охолоджений 5 мМ трис-НСL буфер рН 7,4, при чому кінцеве розведення гомогенату становило 1:9.

Отриманий тканинний гомогенат фільтрували через 2 шари марлі в пробірки для центрифугування. Для одержання цільної фракції і видалення не повністю зруйнованих клітин і ядер гомогенат центрифугували 10 хв при 3000g ($t=0\pm 2$). В дослідженнях використовували надосадову рідину [171].

2.3. Методики дослідження фармакологічних особливостей композиційної суміші

2.3.1. Складова характеристика досліджуваного фармакологічного засобу

В дисертаційній роботі подано результати дослідження властивостей КС похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину.

На основі попередньо проведених лабораторних досліджень було створено нову хімічну КС з низькою токсичністю та здатністю не акумулюватися в організмі з достатніми антисептичними, протизапальними та ранозагоювальними властивостями.

Запропоновану КС отримували шляхом водного розчину похідних γ -кротонолактону, хелатних комплексів карнозину з двохвалентними металами і суміш карбонових кислот в діапазоні концентрацій [52]:

- γ -кротонолактон – 52 %;
- Zn-карнозин – 15 %;
- суміш карбонових кислот – 7 %;
- вода – 26 %.

Розроблена суміш є принципово новою біологічно-активною хімічною композицією, в основі якої лежать речовини природного походження, які мають низьку токсичність, високий рівень біотрансформації, не акумулюються в організмі, при цьому володіють широким спектром фармакологічної активності [133].

Так як отримані дані відповідають вимогам до хімічних речовин, на основі яких можлива розробка фармакологічних препаратів, нами було продовжено подальші експериментальні дослідження запропонованої КС [132, 143].

Недоліком КС є не зовсім вдала для нанесення на інфіковані рани та шкіру лікарська форма у вигляді розчину, який необхідно тривалий час готувати перед використанням. Крім того, КС має характерний кислий запах, слабкисле значення рН середовища, недостатньо вигідний спосіб зберігання.

Оскільки найбільш зручним для зберігання та використання як засіб для лікування ран є м'яка форма препарату, то до антисептичного, протизапального засобу на основі похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину додатково

добавляли метилцелюлозу, пропіленгліколь, поліетиленоксид – 400, олію м'яти перцевої і воду очищену за наступного співвідношення компонентів, мас. % [156]:

суміш на основі похідних γ -кротонолактону	
та Zn-карнозину	1,6 – 2,4
метилцелюлоза	3,0 – 5,0
пропіленгліколь	4,0 – 6,0
поліетиленоксид – 400	4,0 – 6,0
олія м'яти перцевої	0,08 – 0,12
вода очищена	до 100,0.

Введена до складу засобу метилцелюлоза надала йому форму гелю, нормалізувала значення рН середовища від слабкислого до нейтрального. Наявність пропіленгліколю і поліетиленоксиду – 400 забезпечило однорідність і стабільність гелю. Окрім того, поліетиленоксид – 400 проявляє осмотичну та помірно підсушуючу дію на інфіковані рани, є малотоксичним і не піддається мікробній контамінації. Необхідну гелеподібну консистенцію засобу надала відповідна кількість води очищеної, а олія м'яти перцевої служила коригентом запаху [16].

2.3.2. Встановлення ефективної ранозагоювальної концентрації

Дослідження проводили за допомогою гелевих зразків КС з різною концентрацією активної речовини до виявлення оптимального терапевтичного ефекту на моделі асептичної дерматомної рани початковою площею 400 мм².

Експеримент з нанесення неінфікованої площинної рани було проведено на 50 білих щурах-самцях з масою 180-220 г, розділених на 5 груп по 10 тварин у кожній. Щурі 1-ої групи лікування не отримували і слугували контролем, а 2-5 групи лікування проводили шляхом нанесення гелю в концентрації відповідно 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 %. Лікування проводили шляхом одноразового щоденного змазування рани, починаючи з другого дня досліду.

Ступінь лікувальної дії гелів визначали за динамікою зменшення площі рани на 7, 14, 21 та 28 добу. Усі тварини перебували в однакових стандартних умовах віварію при температурі 18-20 °С та вільному доступі корму та води. Площу рани визначали за допомогою прозорого паперу, на який наносили контури рани в різні терміни спостереження. Обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою персонального комп'ютера шляхом сканування та визначення площі фігур у програмі "Microsoft Visio Pro 2007".

2.3.3. Дослідження гострої токсичності гелю композиційної суміші

Експерименти проводили на 50 білих щурах-самцях при епікутантному шляху введення. На депільовану ділянку шкіри, що складала більше 50 % від загальної площі шкіри наносили гель КС у дозах, які відповідають різним класам токсичності – 50, 500, 5000, 15000 мг/кг. Тварини іншої групи служили інтактним контролем. Терміни спостереження становили 14 днів [56].

2.3.4. Встановлення місцевоподразнюючої дії гелю композиційної суміші

Місцеву подразнюючу дію визначали двома методами: шляхом 10-разового занурювання хвостів 10 білих мишей у 2 % водний розчин КС з часом експозиції 2 години та внесенням 1 краплі 2 % водного розчину препарату у кон'юнктивальний мішок ока кроля. Дію визначали за сукупністю клінічних симптомів, інтегральними показниками стану піддослідних тварин та шкірних покривів за класифікацією A.Majda і K.Chruscielska [107].

2.3.5. Дослідження функціональних змін стану шкіри у разі застосування композиційної суміші

Функціональні зміни стану шкіри визначали на 10 білих щурах-самцях, яким на спині вистригали ділянку шкіри розміром 4x4 см, після чого у цю

поверхню втирали гель КС та 10 білих щурах-самцях, які склали контрольну групу. Проводили огляд шкірних покривів, визначали температуру шкіри за допомогою електронного термометра та товщину шкірної складки мікрометром [116]. Терміни спостереження становили 30 хв, 24 год, 48 год, 72 год.

2.3.6. Дослідження сенсibiliзуючих властивостей композиційної суміші

Експерименти проводили на 20 мурчаках-самцях світлої масті вагою 320-350 г шляхом внутрішньошкірного введення 200 мкг (0,02 мл) препарату в зовнішню поверхню вуха (за методом О.Г.Алексєєвої, А.І.Петкевич [109]). Для контролю використовували введення 0,02 мл фізіологічного розчину. Дослідження проводили на 10 добу після внутрішньошкірного введення і після курсу епікутанних аплікацій впродовж 7 діб шляхом постановки та ряду неспецифічних показників крові.

2.3.7. Встановлення антимікробної та антифунгіцидної дії гелю композиційної суміші

Дослідження гелю КС та контрольних скринінг-препаратів проводили методом дифузії у агар (метод "колодязів) [151]. Як тест-мікроорганізми були використані еталонні штами бактерій та грибів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Esherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* 6783, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candada albicans* ATCC 184.

Посів мікроорганізмів проводили на такі поживні середовища: м'ясо-пептонний агар (для бактерій) та середовище Сабуро (для грибів). Стандартизація умов досліджень при розливі забезпечувалась товщиною пластинки середовища 5 мм. В пластинці стерильною скляною трубкою вирізались виїмки діаметром 5 мм, об'єм яких відповідно становив 0,1 мл.

Для посіву застосовували однодобові культури мікроорганізмів на рідкому середовищі, концентрація клітин за оптичним стандартом (McFarland) становила 100000 кл/мл. Після посіву в лунки вносили досліджувані препарати (наважка 50 мг) і культивували в термостаті при 37 °С. Облік результатів проводили через 24 год шляхом вимірювання діаметра зони затримки росту спеціальною лінійкою. Дослідження повторювали 6 разів і визначали середній діаметр зони затримки росту [98].

Як скринінг-препарати використовували мазі "Мірамістин-Дарниця", "Офлакаїн-Дарниця", "Левоміколь", 5 % синтоміцинова емульсія та 10 % метилурацилова мазь.

2.3.8. Вивчення ультраструктурних морфологічних змін мікроорганізмів за умов дії гелю композиційної суміші

Ультраструктурні морфологічні зміни вивчали при впливі попередньо встановленої суббактеріостатичної концентрацій 2 % гелю КС, забираючи стерильною бактеріологічною петлею досліджувану культуру мікроорганізмів з поверхні агару на межі зони затримки росту.

Для дослідження клітини відмивали двічі в дистильованій воді від середовища. Фіксували в 1,5 % розчині OsO₄ (чотирьохокис осмію) на 0,2 М каподилітному буфері (рН 7,2) впродовж 1,5-2 годин при температурі 4-6 °С. Клітини тричі промивали буфером і обезводнювали в зростаючих концентраціях етанолу (50 °С, 70 °С, 90 °С і абсолютний), після чого помістили на 5-10 хвилин в пропілен оксид (окис пропілену) і заключили в епоксидну смолу Епон-812.

Полімеризували в термостаті 48 годин при температурі +60 °С. Зрізи готували на ультрамікромомі УМТП-6 за допомогою алмазного ножа DIATOME. Зрізи контрастували в 1,5 % розчині оцтовокислого уранілу і в солях свинцю за Рейнольдс. Зрізи переглядали в трансмісійному електронному мікроскопі ПЕМ-100 при прискорюючій напрузі 75 kV.

Дріжджові клітини, після їх дворазової відмивки в дистильованій воді, фіксували в 1,5 % розчині KMnO_4 впродовж 20 хв і дофіксували в 1 % розчині каподилятного буфері до 1 год. Всі подальші процедури були ідентичними до таких, як у бактерій.

2.3.9. Визначення антиексудативних властивостей гелю композиційної суміші

Антиексудаційні властивості гелю КС вивчали на моделях карагенінового, зимозанового та формалінового набряків за методикою, описаною вище. У кожному випадку дослід проводили на 50 білих нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г. Усі тварини були розділені на 5 груп по 10 щурів у кожній.

Вимірювання об'єму лапки здійснювали за допомогою онкометра, побудованого за принципом переливання рідин у сполучених посудинах.

До початку дослідів усім тваринам визначали та фіксували об'єм лапки. В обох випадках, за годину до введення індукційного розчину у рівній кількості на стопу тваринам 1-ї групи наносили гель КС, 2-ї – основу гелю КС, 3-ї – мазь "Офлакаїн-Дарниця", 4-ї – 10 % метилурацилову мазь виробництва фірми "Дарниця". Тварини останньої 5-ї групи відігравали роль нелікованого контролю. Об'єм досліджуваних лапок білих щурів визначали на початку експерименту, через 1, 2 та 4 години після введення флогогену.

Активність протизапальної дії дослідних препаратів визначали за умовними одиницями приросту об'єму лапки експериментальних тварин на вершині набряку у порівнянні з початковими даними та відображали у % пригнічення набряку, який порівнювали з нелікованим контролем. Антиексудативну активність визначали за наступною формулою:

$$A = 100\% - \frac{P_d}{P_k} \cdot 100\% \quad , \quad (2.1)$$

де A – антиексудативна активність, %; P_d – приріст об'єму лапок в досліджуваних групах; P_k – приріст об'єму лапок в контрольній групі.

2.4. Визначення парціального тиску газів та рН крові

У дослідження було використано газоаналізатор крові фірми "TECHNO Medica REF 6101". Експеримент проводили на 70 білих щурах-самцях масою 180-200 г, які були розбиті на 7 груп: тварини однієї групи слугували як неушкоджений контроль; усім іншим тваринам відтворювали АПМ.

Визначення здійснювали у терміни 3, 5, 7, 10, 14 та 21 доби. Об'єктом дослідження була гепаринізована кров, яку у кількості 0,1 мл отримували із хвостової вени експериментальних тварин. Для аналізу використовували такі вимірювальні показники, як парціальний тиск pO_2 , pCO_2 та рН крові.

2.5. Вимірювання локальної температури шкірних покривів та тканин рани

Вимірювання температури шкірних покривів в міжлопатковій ділянці у тварин, що перенесли АПМ та тканин ділянки рани у всіх піддослідних групах здійснювали електронним термометром фірми "Little Doctor International (S) PTE LTD" (Singapore) – модель SB-70 у встановлені терміни дослідження – 3, 5, 7, 10, 14 та 21 доби [76].

2.6. Методики дослідження гематологічних показників неспецифічної резистентності організму

2.6.1. Визначення лейкоцитарної формули периферичної крові, вирахування індекс зсуву лейкоцитів крові

Дослідження проводили за загальноприйнятим методом в гематології в

камері Горяєва [103, 152]. Заздалегідь 0,02 мл кров розводили 0,4 мл розчину Тюрка, який містить оцтову кислоту для руйнування еритроцитів і метиленову синь для забарвлення ядер лейкоцитів. Підрахунок проводили в 100 великих не розкреслених квадратах, зібраних разом по чотири. Використовували мале збільшення. Кількість лейкоцитів в 1 мкл знаходили шляхом множення порахованої кількості лейкоцитів на 50. Визначали загальну кількісні лейкоцитів у перерахунку на $10^9/\text{л}$, фракційний склад – у відсотках.

Індекс зсуву лейкоцитів крові ІЗЛК вираховували на основі даних, отриманих при дослідженні кількості лейкоцитів в периферичній крові за формулою:

$$ІЗЛК = (VvЮ + VvП + VvС + VvЕ + VvБ)/(VvМ + VvЛ), \quad (2.2)$$

де VvЮ, VvП, VvС, VvЕ, VvБ, VvМ, VvЛ – відповідно процентний вміст юних, паличко ядерних, сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, моноцитів та лімфоцитів в лейкоцитарній формулі [205].

Отримані величини виражалися у цифрових одиницях.

2.6.2. Визначення фагоцитарної активності лейкоцитів

Дослідження проводили за методикою А.А.Гостєва [188]. Як тест-мікроб використовували інактивовану добову культуру лабораторного штаму *E.coli* (штам 1033 F41, S – форма МПА). Фагоцитарну реакцію лейкоцитів оцінювали фагоцитарною активністю (ФАЛ).

З цією метою, 0,2 мл гепаринізованої крові вносили у пробірку і мікропіпеткою додавали стандартизовану до 2 млрд/мл завись добової культури *E.coli*. Вміст пробірок добре збовтували і ставили на водяну баню при температурі 37 °С на 30 хвилин. Потім готували мазки на предметних скельцях, висушували їх на повітрі і фарбували за методом Романовського-Гімзи. У кожному мазку підраховували 100 нейтрофілів. Для повної характеристики фагоцитозу визначали фагоцитарну активність – за кількістю активних лейкоцитів із 100 підрахованих і виражали у відсотках.

2.6.3. Визначення бактерицидної активності сироватки крові

Даний показник досліджували фотонейлометричним кюветним методом за Ю.М.Марковим [82]. Як тест-мікробу використовували слабо патогенний штам кишкової палички *E.coli* (штам 1033 F41, S – форма МПА).

При дослідженні БАСК в стерильні кювети з робочою довжиною 10 мм заливали по 4,5 мл бульйону Хоттінгера і додавали по 0,5 мл досліджуваної сироватки крові (дослідна кювета). У кожен дослідну кювету вносили по одній бактеріологічній петлі добової бульйонної культури *E.coli*. У контрольні кювети вносили ті ж компоненти, що і у дослідні, але замість сироватки додавали 0,5 мл фізіологічного розчину. Оптичну густину середовища в дослідних і контрольних кюветах визначали за допомогою ФЕК-56. Після цього пробірки поміщали в термостат при температурі 37 °С. Повторне визначення оптичної густини проводили через 3, 6, 9, 12 та 24 години. На основі даних оптичної густини вмісту дослідних і контрольних кювет визначали динаміку БАСК, відповідно вказаним проміжкам часу, а також повний бактерицидний ефект, що виражається одним значенням – середньою напруженістю бактерицидної активності (НБА).

Розрахунки робили наступним чином. Спочатку визначали БАСК через прийняті проміжки часу за формулою:

$$A = 100 - \frac{(D_{dt} - D_{dt_0})}{(D_{kt} - D_{kt_0})} \cdot 100, \quad (2.3)$$

де A – бактерицидна активність, %; D_{dt_0} – оптична густина проби до термостата; D_{dt} – оптична густина проби через t годин в термостаті; D_{kt_0} –

оптична густина контролю до термостата; D_{kt} – оптична густина контролю через t годин в термостаті.

Потім визначали середню напруженість бактерицидної активності (НБА) за формулою:

$$\text{НБА} = \frac{A_n \cdot T_n}{T_n} = \frac{A_1 T_1 + A_2 T_2 + A_3 T_3 + \dots + A_n T_n}{T_1 + T_2 + T_3 + \dots + T_n}, \quad (2.4)$$

де, НБА – середня напруженість БАСК, %; $T_1, T_2, T_3 \dots T_n$ – тривалість термостатування в годинах.

2.6.4. Визначення лізоцимної активності сироватки крові

Дослідження проводили нефелометричним методом за В.Г.Дорофейчуком [82] за відношенням до мікробної тест – культури *Micrococcus lisodeikticus* (штам ВКМ – 109) на ФЕК-56 в кюветах з робочою довжиною 3 мм при довжині хвилі $\lambda=540$ нм. Світлопроникність початкової суспензії становила 20 %.

З добової тест-культури *Micrococcus lisodeikticus*, вирощеної на скошеному агарі готували наважку на фосфорному буфері (рН 7,2-7,4), яку стандартизували на ФЕКу при використанні зеленого світлофільтра в кюветах з робочою довжиною 3 мм. При світлопропускання вихідної наважки повинно скласти 20 %. До 1,47 мл приготованої мікробної наважки додавали 0,03 мл досліджуваної сироватки. Пробірки струшували і витримували в термостаті при 37 °С протягом години. Після цього пробірки знову струшували і проводили нефелометрію. Процент активності лізоциму (ЛАСК) визначали шляхом вирахування проценту світло пропускання вихідної мікробної наважки (20 %) з проценту світлопропускання досліджуваної наважки.

Отримані величини виражали у відсотках.

2.7. Методи дослідження імунологічної реактивності організму

2.7.1. Визначення кількості Т- і В-лімфоцитів та їх субпопуляцій, вирахування імунорегуляторний індекс (ІРІ)

Дослідження проводили методом розеткоутворення з еритроцитами барана у методикою О.І.Віщур [106].

Ідентифікацію кількісного обліку Т-лімфоцитів проводили на основі виявлення у цих клітинах маркерних мембранних рецепторів до еритроцитів барана (ЕБ). При інкубації суспензії Т- і В-лімфоцитів з еритроцитами барана проходить приєднання еритроцитів до Т-клітин з формуванням розеткоутворюючих структур. Т-лімфоцитом вважають лімфоцит, який приєднав не менше трьох еритроцитів. Методика ідентифікування В-лімфоцитів ґрунтується на наявності в них мембранних рецепторів для С3в-С3d-компонентів комплементу і Fc-фрагменту імуноглобуліну, що забезпечує приєднання до В-лімфоцитів індикаторних клітин, які на поверхні містять комплекс антитіло-комплемент. Як індикаторні клітини використовували еритроцити барана. У цитологічних препаратах, приготовлених після інкубації лімфоцитів з еритроцитами барана, підраховували відносний вміст розеткоутворюючих Т- і В-клітин. Для визначення Т- і В-лімфоцитів у периферичній крові (Е-РУК, ЕАС-РУК) використовували метод M.Jondal.

Приготування забуференого фізіологічного розчину (ЗФР) для відмивання лімфоцитів. У чисту колбу відважували 8,2 г NaCl, 2,3 г Na₂HPO₄ та 0,2 г NaH₂PO₄, доводили дистильованою водою до 1 л і розчиняли. Вимірювали рН розчину, яке повинно бути 7,3.

Градiєнт густини фікол-верографіну готували наступним чином. У мірний циліндр відважували 9,5 г фіколу, розчиняли його теплою дистильованою водою в кількості 100 мл, додавали 20 мл верографіну 60 % концентрації. Відносну густину вимірювали за допомогою ареометра 1,077.

Суспензію лімфоцитів для визначення Т- і В-лімфоцитів і їхніх субпопуляцій (Т-хелперів і Т-супресорів) отримували із стабілізованої

гепарином крові, додаючи до неї суміш із 9 %-вого водного розчину фіколу (“Pharmacia”, Швеція) і 38 %-вого водного розчину верографіну (“Спофа”, Чехія) у співвідношенні 16:7. Еритроцити барана 3-4 рази відмивали ЗФР шляхом центрифугування 10 хв при 1500 об/хв. З них готували 0,5 % розчин ЕБ. Для В-лімфоцитів готували ЕАС-систему (еритроцити сенсibiliзовані антитілами і комплементом). Цю систему готували таким чином: до 2 мл 2,5 % ЕБ додавали 2 мл розведеної гемолітичної сироватки та інкубували 30 хвилин при 37 °С. Потім суміш центрифугували 10 хв при 1500 об/хв. Відбирали надосад, а до осаду додавали 4 мл ЗФР і знову центрифугували 10 хв при 1500 об/хв. До цієї суміші додавали 2 мл розведеного комплементу, і знову інкубували та центрифугували, як у попередньому режимі. Осад відливали і доводили вміст пробірки до 10 мл ЗФР. Пробірки позначали літерами В, Е, Т; в пробірки В вносили 0,1 мл лімфоцитів та 0,1мл системи ЕАС, у пробірки Е – 0,1 мл лімфоцитів та 0,1 мл 0,5 % ЕБ, у пробірки Т – 0,1 мл лімфоцитів та 0,1 мл 0,09 % розчину теофіліну. Після інкубації та центрифугування проводили фіксацію клітин за допомогою 0,3 % глютарового альдегіду, а потім у всі пробірки додавали 0,4 мл H₂O і центрифугували 5 хв при 1000 об/хв. Осад ресуспензували та робили мазок. Мазки фіксували метанолом та обробляли фарбою Романовського-Гімза. Розетки підраховували під мікроскопом. Визначали активність розеткоутворення за щільністю рецепторів (щрц): 3-5 – рецептори з малою щільністю; 6-10 – рецептори з середньою щільністю; розетки у вигляді “морули” – рецептори з великою щільністю. Число Т-клітин з переважно супресорною активністю (ТФЧ) вираховували шляхом віднімання числа теофілінрезистентних Т-клітин (ТФР) від загального числа Т-лімфоцитів.

ІРІ розраховували як співвідношення теофілінрезистентних Т-клітин до теофілінчутливих [31]. Отримані дані виражалися у цифрових одиницях.

2.7.2. Кількісне визначення сумарного рівня сироваткових імуноглобулінів

Об'єктом дослідження була сироватка крові щурів. Визначення проводили методом простої радіальної імунодифузії за G.Mancini et al. Метод базується на властивості антитіл та антигенів утворювати в зоні еквівалентних кількісних співвідношень нерозчинний імунний комплекс в надлишку антигенів [56]. Отримані дані виражали в кількісних одиницях у г/л.

2.7.3. Визначення комплементарної активності сироватки крові

Дослідження проводили за методом В.О.Желтової і В.І.Чекопіло [59]. Відлік проводили по тому найменшому розведенні сироватки, де спостерігався 100 % лізис еритроцитів.

Принцип методу полягає в тому, що в присутності комплементу сенсibilізовані еритроцити гемолізуються під впливом сироватки. При цьому, здійснюється гемоліз. Титром комплементу вважається мінімальна кількість сироватки, при якій настає повний гемоліз.

Розрахунок комплементарної активності сироватки крові (КАСК) проводився в умовних одиницях.

2.7.4. Визначення загальних циркулюючих імунних комплексів

Визначення проводили за методикою Ю.А.Гриневич, А.М.Алферова. Цей метод ґрунтується на преципітації імунних комплексів, що знаходяться у сироватці крові, високомолекулярним поліетиленгліколем (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 Да [59].

Для визначення готували боратний 0,1 М буфер (рН 8,4) та розчин поліетиленгліколю шляхом розчинення в 240 мл цього буферу 10 г сухого ПЕГ з молекулярною масою 6000 Да. Змішували 0,15 мл сироватки крові з 0,3 мл боратного буферу, суміш розливали мікропіпеткою у дві пробірки по 0,2 мл. В одну пробірку додавали 1,8 мл розчину ПЕГ, а у другу – 1,8 боратного буферу. Контрольні і дослідні пробірки інкубували в термостаті при температурі 22 °С

впродовж 60 хв. Після інкубації визначали величину екстинції на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм.

Результати досліджень подавали в умовних одиницях, що визначалися шляхом множення отриманого показника екстинції на 1000.

2.8. Визначення концентрації загального білка та його фракційного складу в плазмі крові

Вміст білка визначали за методом Лоурі [9, 92], при допомозі набору фірми "SIMKO Ltd". Метод базується на утворенні кольорових продуктів, утворених у результаті реакції ароматичних амінокислот з реактивом Фоліна-Чокальтеу, в поєднанні з біуретовою реакцією на пептидні зв'язки.

До 0,4 мл розчину, який містив білок, додавали 2 мл робочого розчину, до складу якого входили 10 %-ний Na_2CO_3 в 0,5 М NaOH і 0,5 %-ний розчин $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, перемішували і через 10 хв додавали 0,2 мл реактиву Фоліна-Чокальтеу. Вмістиме пробірок знову перемішували і через 30 хв колориметрували при довжині хвилі 750 нм. Концентрацію білка в досліджуваних зразках плазми крові визначали за калібрувальним графіком, дані виражали в кількісних одиницях у мг/мл.

Визначення окремих фракцій білків у плазмі крові ґрунтувалося на електрофоретичному розподілі нативних білків для визначення їх поліморфної структури або ж при визначенні їх ізоферментного складу [103].

Для розгонки фракцій білків плазми крові було підібрано 7,5 % розчин поліакриламідного гелю. Приготування гелю та проведення електрофорезу: проводили збір лунки для полімеризації гелю згідно інструкції користувача приладу. В зібрану полімеризаційну кювету заливали розчин розділяючого гелю, не доливаючи його на 2 см до верху. До складу розчину входять: акриламід, NN-метилен-біс-акриламід, TEMED, персульфат амонію, Тріс-НСІ буфер рН 8,8.

Поверх суміші наносили дистильовану воду й залишали при кімнатній температурі на 5-10 хв. Після полімеризації гелю воду обережно висушували фільтрувальним папером не дотикаючись до поверхні гелю, і на його поверхню нашаровували 1-2 мл еквілібруючого буферного розчину. Перед проведенням електрофорезу еквілібруючий розчин з кювети зливали, обережно висушували смужками фільтруючого паперу його залишки. На поверхню розділяючого гелю нашаровували аж до самого верху розчин концентруючого гелю й вставляли пластиковий шаблон “гребінь” для утворення лунок, в які вносили досліджувані проби. Після полімеризації концентруючого гелю “гребінь” обережно виймали. Кювету вставляли в форетичний апарат і його збирали. В електродні відсіки заливали робочий розчин електродного буферу. В лунки кювети, під буфер підшаровували по 5-10 мкл досліджуваних проб, попередньо розведених буферною сумішшю. Суміш змішували з пробами в співвідношенні 1 : 1.

Розведення проб проводили таким чином, щоб кінцева концентрація протеїну була в межах 10-100 мкг в пробі. Підготовлені досліджувані проби вносили в лунки гелевої платівки. Під'єднували електрофоретичний апарат до джерела живлення й вмикали його. Встановлювали режим 10 – 30 мА на 1 платівку гелю й витримували до того часу, доки маркерна зона досягне межі між концентруючим та розділяючим гелями. Надалі силу струму збільшували до 60 мА на 1 платівку й продовжували фореуз. При досягненні маркерною зоною нижнього краю розділяючого гелю джерело живлення вимикали. Електрофоретичний апарат від'єднували, зливали електродні буфери й виймали кювету з гелем. Гель звільняли від скляних платівок й поміщали в посуд з фарбуючим розчином (Кумасі – R 250) на 2 години. Зафарбований гель звільняли від барвника й заливали 7,5 % розчином оцтової кислоти для усунення фонового забарвлення. Надалі гель промивали водою й поміщали в 3 % водний розчин гліцерину на 4-5 годин. Гель висушували в вакуумній сушці. Одиницями виразу слугували відсотки.

Альбуміново-глобуліновий коефіцієнт вираховували шляхом відношення відповідних кількісних показників та виражався у цифрових одиницях.

2.9. Дослідження показників прооксидантної та антиоксидантної системи м'яких тканин

2.9.1. Визначення вмісту гідроперекисів ліпідів

Дослідження проводили за методом, описаним В.В.Мирончик [1]. Принцип методу базується на окисненні пероксидами Fe^{2+} у Fe^{3+} , яке проявляється за допомогою кольорової реакції з тіоціанатом амонію при максимумі поглинання 480 нм.

Метод полягає в осадженні білку трихлороцтовою кислотою (ТХО) з наступною дією на досліджуваний матеріал тіоціанату амонію і спектрофотометрією. До 0,2 мл гомогенату тканини додавали 2,8 мл етанолу і 0,05 мл 50 % розчину ТХО, струшували протягом 5 хв. До 1,5 мл супернатанту додавали 1,2 мл етанолу, 0,02 мл концентрованої HCl , 0,03 мл 1 % розчину солі Мора в 3 % розчині HCl , струшували і через 30 сек додавали 0,2 мл 20 % розчину тіоціанату амонію. Оптичну щільність вимірювали при 480 нм. Вміст гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) визначали за різницею між дослідною пробєю і контролем, де замість гомогенату тканин додавали відповідну кількість дистильованої води. Концентрацію ГПЛ виражали в одиницях екстинції на 1 г тканин (од/г).

2.9.2. Визначення вмісту малонового діальдегіду

Дослідження проводили за методом, описаним В.В.Мартинюком, С.Н.Ковальчук, М.Ф.Тимочко, Е.Н.Панасюк [69]. Принцип методу полягає у тому, що в біологічному матеріалі індукуються процеси пероксидації ліпідів, а швидкість їх перебігу визначають шляхом визначення вмісту нагромадженого малонового діальдегіду.

Концентрацію малонового діальдегіду (МДА) в тканинах визначали за допомогою кольорової реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК), яка в умовах високої температури і низького рН проходить з утворенням триметинового комплексу, що містить одну молекулу МДА і дві молекули ТБК. Для цього до 0,5 мл гомогенату тканини додавали 5,0 мл 20 % фосфорновольфрамової кислоти і після осадження білків центрифугували при 2500 об/хв протягом 15 хв. Надосадову рідину зливали, додавали до осаду 1,0 мл 0,8 % ТБК і витримували протягом 1 години на водяній бані при $t^{\circ} - 100^{\circ}\text{C}$. За таких умов МДА реагує з ТБК з утворенням триметинового кольорового комплексу. Після цього пробірки охолоджували і центрифугували протягом 10 хв при 6000 об/хв. В одержаному центрифугаті вимірювали оптичну щільність при 535 і 580 нм. Двохразове вимірювання оптичної щільності дозволяє виключити поглинання забарвлених комплексів ТБК з речовинами неліпідної природи. Концентрацію МДА в пробі визначали використовуючи коефіцієнт молярної екстинції $0,156 \text{ мкМ}^{-1} \text{ см}^{-1}$ і виражали її в нМоль/л.

2.9.3. Метод визначення активності супероксиддисмутази

Дослідження проводили за методом С.Чевари [195]. Принцип методу оснований на відновленні нітросиньоготетразоліа супероксидними радикалами, які утворюються при реакції між феназинметасульфатом і відновленою формою нікотинаміддинуклеотида (NAD·H). Утворення нітроформаза, продукта відновлення нітротетразолію, блокується наявністю в пробі супероксиддисмутази (СОД). Так, на основі нітроформаза можна оцінити активність СОД.

0,1 мл гомогенату змішували з 1,5 мл інкубаційної суміші (37 мг ЕДТА- Na_2 , 330 мг нітротетразолію синього, 55 мг феназинметасульфату і 300 мг 0,15 М фосфатного буферу рН-7,8) і 0,05 мл розчину NADH у трис-ЕДТА буфері (рН 8,0) та інкубували при кімнатній температурі 30 хвилин, після чого вимірювали екстинцію при довжині хвилі $\lambda=540$ нм. У контрольній пробі замість лізату лейкоцитів використовували дистильовану воду. Активність ферменту визначали за формулою:

$$X = \frac{E_{\text{к.пр}} - E_{\text{д.пр}}}{E_{\text{к.пр}}}, \quad (2.5)$$

де: X – ступінь блокування утворення нітроформазау; $E_{\text{к.пр}}$ – екстинція контрольної проби, од. екст.; $E_{\text{д.пр}}$ – екстинція дослідної проби, од. екст.

2.9.4. Метод визначення каталазної активності

Дослідження проводили за методом М.А.Корольок, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова, В.Е.Токарев [104]. Принцип методу базується на здатності пероксиду водню утворювати з солями молібдену стійкий кольоровий комплекс. Інтенсивність забарвлення вимірювали на СФ-26 при довжині хвилі $\lambda=410$ нм проти контрольної проби, у яку замість пероксиду водню вносили воду.

Реакцію запускали додаванням 0,1 мл гомогенату тканини (100 мг тканини на 1 мл Трис-НСІ буферу 0,05 М рН 7,8) до 2 мл 0,03 % розчину перекису водню. В холосту пробу вносили 0,1 мл дистильованої води. Реакцію зупиняли через 10 хв додаванням 1 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали при довжині світлового пучка 410 нм проти контрольної проби, до якої додавали 2 мл дистильованої води.

Активність визначали за формулою:

$$A = \frac{(E_x - E_d)}{V \cdot t \cdot K}, \quad (2.6)$$

де: А – каталазна активність, ммоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{мл}\cdot\text{с}$; E_x – екстинція контрольної проби, у якій дослідну тканину заміняють водою, од.екс.; E_d – екстинція дослідної проби, од.екс.; К – коефіцієнт молярної екстинції пероксиду водню, що становив $22,2 \times 10^3 \text{ ммоль}^{-1} \text{ см}^{-1}$; V – об'єм проби, мл; t – час інкубації, с.

2.9.5. Визначення вміст відновленого глутатіону

Дослідження проводили за методом З.Батлер, О.Дюбон, Б.Келли [105]. Принцип базується на визначенні рівня утворення тіонітрофенільного аніону в результаті взаємодії SH-груп глутатіону з 5,5'-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою при довжині хвилі 412 нм. Реактиви: осаджуючий реактив (льодяна метафосфорна кислота – 6,68 г; трилон Б – 0,80 г; хлористий натрій – 120,0 г; дистильована вода до 400 мл); 0,3М розчин Na_2HPO_4 в дистильованій воді; реактив Елмана (0,04 % розчин 5,5-дитіобіс-2-нітробензойної кислоти в 1 % розчині 3-заміщеного цитрату натрію).

I етап. Дослідна проба: гомогенат тканини – 2 мл, осаджуючий реактив – 3 мл; контрольна проба: осаджуючий реактив – 3 мл, дистильована вода – 2 мл. 5 хвилин витримували при кімнатній температурі. Надалі центрифугували при 3500 об/хв, після чого відфільтровували надосадову рідину (отримуємо безбілковий фільтрат-центрифугат).

II етап. Дослідна проба: центрифугат – 2 мл, 0,3М розчин Na_2HPO_4 – 8 мл, реактив Елмана – 0,1 мл; контрольна проба – 0,3М розчин Na_2HPO_4 – 8 мл, реактив Елмана – 0,1 мл. Через 5 хвилин спектрофотометрували дослідну пробу проти контрольної при довжині хвилі 412 нм. Розрахунок кількості відновленого глутатіону в ммоль/г здійснювали за допомогою калібрувальної кривої.

2.9.6. Встановлення активності глутатіонпероксидази

Дослідження проводили за методом В.М.Моїна [112]. Мірою глутатіонпероксидазної активності є швидкість окиснення глутатіону у присутності гідроперекису третичного бутилу. Концентрацію відновленого глутатіону до і після інкубації визначали колориметрично при довжині хвилі $\lambda=412$ нм. В основі кольорової реакції лежить взаємодія SH-груп з 5,5-дитіобіс (2-нітробензойною) кислотою з утворенням кольорового продукту тіонітрофенільного аніону. Кількість тіонітрофенільного аніону прямо пропорційна SH-груп, які прореагували з 5,5-дитіобіс (2-нітробензойною) кислотою.

Глутатіонпероксидазну активність визначали за формулою:

$$A = \frac{(E_k - E_d) \cdot K \cdot P}{E_{ст} \cdot V \cdot t}, \quad (2.7)$$

де A – ферментна активність, мкмоль GSH/мг/хв; E_k – екстинція контрольної проби, в якій дослідний матеріал заміняють водою, од.екс.; E_d – екстинція дослідної проби, од.екс.; K – кількість глутатіону, внесеного в пробу, який рівний 4,08 мкмоль; P – фактор розведення; $E_{ст}$ – екстинція стандартної проби, в якій дослідний матеріал і гідроперекис третичного бутилу заміняють водою, од.екс.; V – об'єм проби, мл; t – час інкубації, хв..

2.9.7. Методика визначення активності глутатіонредуктази

Дослідження здійснювали за методом В.М.Моїна [112] спектрофотометрично за швидкістю відновлення глутатіону в присутності NADPH (NADH).

Реактиви: 0,05 М фосфатний буфер, рН 8,0; 1 мМ ЕДТА; 7,5 мМ окиснений глутатіон; 1,2 мМ NADH чи NADPH.

Хід визначення: Активність ГР визначали у реакційному середовищі, яке містить 2 мл фосфатного буфера, 0,2 мл ЕДТА, 0,5 мл окисненого глутатіону, 0,2 мл дослідного зразку, 0,1 мл NADH.

Активність ферменту визначали за зниженням вмісту NADH при 37⁰С протягом 10 хв на спектрофотометрі при довжині хвилі 340 нм в нМоль NADH⁺/ хв•мг білка. Активність ГР визначали за формулою:

$$A = \frac{(E_k - E_d) \cdot 11,4}{5 \cdot C}, \quad (2.8)$$

де С – кількість білка в зразку; E_к – екстинція контрольного зразку; E_т – екстинція дослідного зразку.

2.10. Визначення активності аланінамінотрансферази та аспаратамінотрансферази

Дослідження здійснювали спектрофотометричним методом за F.Wroblewski, G.C.La Due та за A.Karmen відповідно при допомозі наборів фірми “SIMCO Ltd”.

Принцип методу: в результаті переамінування, що проходить під дією АлАТ або АсАТ, де утворюється глютамінова та щавлевооцтова кислоти (АлАТ) або глютамінова та піровиноградна кислоти (АсАТ). При додаванні 2,4-динітрофенілгідразину у лужному середовищі утворюється забарвлений гідразон піровиноградної кислоти відповідно активності ферменту. Максимум поглинання забарвленого комплексу при 500-560 нанометрів. Лінійність наборів 0,05-5,0 мкмоль пірувату/год мл. Відтворюваність результатів – не < 95 %, коефіцієнт варіації – не >5 % [95].

Одиницями виміру служили мкмоль/г, показник де Рітиса визначали шляхом відношення отриманих даних АсАТ до АлАТ.

2.11. Методики визначення активності синтезу нуклеїнових кислот

Рівень РНК та ДНК визначали в гомогенаті тканин рани щурів спектрофотометричним методом за методом В.Г.Колб, В.С.Камышников [165].

100 мг тканин гомогенізували на холоді в 5 мл фізіологічного розчину. В гомогенат додавали 5 мл 1н HClO_4 і перемішували. Центрифугували 8 хв при 3000 об/хв. До осаду додавали 5 мл 0,5н HClO_4 , перемішували, центрифугували 5 хв при 1500 об/хв, потім до осаду додавали 5 мл суміші етанолу з ефіром (1:1), перемішували і центрифугували 5 хв при 1500 об/ хв. До осаду додавали 3 мл 0,3н КОН. Поряд ставили контрольну пробу з 3 мл 0,3н КОН і поміщали в термостат при 37 °С на 18 год. До гідролізату з КОН і контрольної проби додавали 0,3 мл 42 % HClO_4 . Центрифугували 5 хв при 1500 об/ хв.

Надосадову рідину зливали в інші пробірки - перша порція РНК, в осаді ДНК. До осаду і контрольної проби додавали 5 мл HClO_4 , перемішували. Центрифугували 5 хв при 3000 об/ хв. Надосадова рідина - друга порція РНК яку підливали до першої. До осаду додавали 5 мл 0,5н HClO_4 , гідролізували 20-30 хв при температурі 90 °С на водяній бані. Потім центрифугували 5 хв при 1500 об/хв. Надосадова рідина - перша порція ДНК. До осаду додавали 5 мл 0,5н HClO_4 , гідролізували 20-30 хв при температурі 90 °С на водяній бані, центрифугували 5 хв при 1500 об/хв. Надосадова рідина – друга порція ДНК. Контроль для ДНК - 0,5н HClO_4 .

Визначення оптичної густини всіх проб проводили на СФ в УФ світлі при 270 нм і 290 нм в кюветах на 1 см проти відповідного контролю.

Концентрацію нуклеїнових кислот (мкг) визначали за формулами (2.9), (2.10):

$$C_{\text{ДНК}} = \frac{E_{270} - E_{290}}{0,19} \times 10,1, \quad (2.9)$$

$$C_{\text{РНК}} = \frac{E_{270} - E_{290}}{0,19} \times 10,5, \quad (2.10)$$

де $C_{\text{ДНК}}$ – концентрація ДНК; $C_{\text{РНК}}$ – концентрація РНК; E_{270} – оптична густина проби при довжині хвилі 270 нм; E_{290} – оптична густина проби при довжині хвилі 290 нм.

2.12. Дослідження корегуючого впливу гелю композиційної суміші на розвиток ранового процесу

2.12.1. Визначення ефекту дії досліджуваного гелю за візуальними показниками

При візуальній оцінці стану рани враховувалися такі показники, як терміни ліквідації перифокального запалення, гіперемії, інфільтрації країв вогнища ураження, кількість і характер ексудату очищення рани від гнійно-некротичних тканин, поява грануляцій, поява грануляцій, виповнення грануляціями, початок краєвої епітелізації. Занотовувалася дата ліквідації та появи вказаних проявів, фотографувалася рана у вказані терміни. Наділі було проведено статистичну оцінку отриманих даних.

2.12.2. Встановлення швидкості загоєння рани

Швидкість загоєння рани визначали за динамікою зміни площі рани, яку попередньо визначали шляхом перенесення її країв на прозорий папір [184].

Надалі, шляхом сканування отримували цифрову копію величини поверхні рани та обробляли її на персональному комп'ютері за допомогою програмного пакету "Microsoft Visio Pro 2007". Швидкість загоєння V визначали за формулою:

$$V = \frac{Sp - St}{t}, \quad (2.11)$$

де Sp – площа рани при попередньому вимірюванні, мм^2 ; St – площа рани в день вимірювання, мм^2 ; t – кількість днів між вимірюваннями.

2.12.3. Методика визначення кількісної динаміки мікроорганізмів в рані

Попередньо визначали величину площі рани шляхом перенесення її країв на прозорий папір, наступного сканування та обробки цифрового зображення рани на персональному комп'ютері за допомогою програмного пакету "Microsoft Visio Pro 2007".

Матеріал з рани забирали стерильним одноразовим тампоном фірми "Bio-Mérieux". Тампон поміщали в 1 мл 0,1 % розчину тритону X-100 в фосфатному буфері, молярна концентрація якого 0,075 моль/л, старанно струшували 10-15 хвилин. Готували десятикратні розведення матеріалу, засівали його мірно на елективне поживне середовище для стафілококів (ЖСА – жовтково-сольовий агар) та середовище АГВ (з метою встановлення ЗМЧ – загального мікробного числа), інкубували при оптимальній температурі 37 °С. Через 24 години інкубації підраховували кількість колоній, що вирости, і результат виражали числом колоніє утворювальних одиниць (КУО) на 1 см² площі рани. При цьому порівнювали кількість КУО, що вирости на обох середовищах. При співпадінні кількості КУО вважалось, що всі виділені мікроби належать до стафілококів.

2.13. Дослідження морфологічних змін в тканинах рани

Збір матеріалу для цього розділу проводили одночасно із виконанням запланованих досліджень по вивченню корегуючого впливу гелю КС з використанням тих же тварин, розділених на 4 групи. Усі терміни дослідження, усі умови утримання відповідали сказаному вище. Після виведення тварин із досліду шляхом передозованого каліпсолового внутрішньоочеревинного наркозу, висікали рану в міжлопатковій зоні із захопленням оточуючих тканин як з боків, так і її дна.

Для гістоморфологічного дослідження, висіченні кусочки тканини фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну. Потім із біоптату вирізали

шматочки тканини з наступною проводкою в спиртах зростаючої концентрації, уклали їх в парафін. На мікротомі МПС-2 готували серійні зрізи товщиною 5-7 мкм. Гістологічні зрізи, отримані із парафінових блоків, фарбували для оглядової мікроскопії гематоксилин-еозином і пікрофуксином по Ван-Гізон. Аналіз стану тканин здійснювали під мікроскопом "МБИ-15", фотографували мікропрепарати.

2.14. Методи математичного аналізу

Математико-статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили за допомогою персонального комп'ютера із інсталюваним відповідним програмним пакетом "StatSoft Statistica 8", який є рекомендованим для такого типу методів обробки [192]. Враховуючи те, що всі досліджувані дані носили характер варіаційних рядів із статистичною сукупністю нормального (симетричного) розподілу, при аналізі статистичної характеристики окремих груп застосовували загальноприйняті показники описової статистики з визначенням величин у вигляді: середня величина (M) \pm стандартна помилка (m).

Порівняння середніх величин у різних групах здійснювали за допомогою класичного параметричного t-критерію. При співставленні результатів використовували оцінку розходжень за методом, адекватним для малих вибірок, використовуючи таблицю критерія Стюдента. Розходження приймали достовірним при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА СТАНУ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ ТВАРИН, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ АДРЕНАЛІНОВЕ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

Дефіцит киснезабезпечення та нестача енергетичного компоненту є типовими при розвитку гострих кардіоміопатії та суттєво впливають на усі важливі компоненти захисту організму, зокрема, на перебіг запального процесу [39, 159, 198]. На початку досліджень було поставлено завдання встановити ступінь та динаміку впливу АПМ на неспецифічну резистентність, імунологічну реактивність і обмінні процеси у м'яких тканинах тварин у віддалених термінах при експерименті, проведеному на 70-ти білих щурах-самцях.

Спостереження за тваринами велось від моменту моделювання АПМ впродовж перших хвилин та годин у 1-у добу досліді та одноразовим щоденним оглядом у наступні до 21-ї доби.

Поведінка дослідних тварин змінювалася відразу після введення відповідної дози розчину адреналіну: відпущені у клітку щурі були збуджені, почісували тулуб та активно рухалися.

Але вже на 5-у хв відмічалися перші ознаки дії адреналіну: у тварин спостерігався неспокій, вони присідали, обмежувалися в рухах, забивалися у куток клітки. На 10-у хв експерименту у всіх тварин спостерігалось глибоке і часте дихання, втягнені боки, положення лежаче з витягненими лапками, переміщення їх здійснювалося повзанням з загрибаючи подібними рухами кінцівок, схожими як при плаванні у воді.

У 20-й хв всі тварини лежали на боці, у всіх різко западав живіт, відмічено посиніння хвоста та вух, а на 25-х хв експерименту вони практично нерухомі, відмічалось важке та часте глибоке дихання. У багатьох щурів з'являлися ознаки парезу задніх кінцівок (при спробі переміщення задні лапки

практично не рухалися, тягнулися по дну клітки). У цей час різко збільшувалося посиніння хвоста, вушок та лапок у всіх тварин.

У період 30-ї хв тварини лише лежали, дихання глибоке, сильно западенні боки. Відмічено посиніння шкірних покривів, помутніння очних яблук. На 40-у хв тварини знаходилися у лежачому положенні на животі, практично відсутня рухова активність, дихання часте, глибоке, стан схожий до сну.

Такий стан спостерігався впродовж 8-10 годин. Під вечір, у багатьох тварин, в залежності від індивідуальних особливостей, з'являлася зацікавленість до води та їжі. Впродовж перших кількох годин було кілька (7) летальних випадків. Тварини були замінені, і не враховувалися при статистичній обробці отриманих лабораторних даних.

Більші ознаки активності, рухомість, потяг до води та їжі з'являвся на наступну добу. Хоча у всіх дослідних тварин спостерігалася блідість шкірних покривів, посиніння хвоста, вушок та лапок. Практично весь час тварини проводили згрупувавшись в клубочок у кутку клітки.

Надалі відмічалася тенденція до покращення загального стану тварин, хоча на 3-ю добу присутніми були ознаки обмеженої активності, повільність у рухах, блідість шкірних покривів, посиніння лапок, хвоста, видимих слизових оболонок, більшість часу щурі проводили, згуртувавшись у кучку. У всіх тварин відновився потяг до води та їжі, фізіологічні потреби не порушувалися.

В подальшому спостерігалася стійка тенденція до нормалізації загального стану організму у дослідних щурів, на 14-у добу їх поведінка мало відрізнялася від тварин контрольної групи. Шкірні покриви у всіх щурів були блідо-рожевого кольору. Така ж картина спостерігалася і на 21-у добу, коли активність всіх тварин мало відрізнялася від нормальної поведінки, проте були присутні ознаки незначного загальмування та повільності у рухах.

3.1. Газовий склад та рН крові при адреналіновому пошкодженні міокарда

Оскільки показники газового вмісту крові можуть вказувати на важкість

гемодинамічних порушень при АПМ, його вплив на реактивність організму та характер і інтенсивність метаболічних процесів в тканинах, були проведені дослідження у визначенні парціального тиску O_2 , CO_2 , рН в крові.

Зміни досліджуваних параметрів представлено у таблиці 3.1, рисунку 3.1.

Таблиця 3.1

Показники парціального тиску O_2 , CO_2 та рН у крові тварин з АПМ, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни спостереження						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
р O_2 , mmHg						
82,3±1,0	54,6±0,8 p≤0,001	58,1±0,5 p≤0,001	64,8±1,4 p≤0,001	68,6±0,4 p≤0,001	73,1±0,8 p≤0,001	78,4±0,5 p≤0,02
р CO_2 , mmHg						
18,74±0,38	26,41±0,63 p≤0,001	25,69±0,36 p≤0,001	23,59±0,17 p≤0,001	21,49±0,36 p≤0,001	20,44±0,60 p≤0,028	18,96±0,52 p≤0,738
рН крові						
7,267±0,004	7,120±0,006 p≤0,001	7,203±0,001 p≤0,001	7,218±0,002 p≤0,001	7,237±0,012 p≤0,009	7,248±0,005 p≤0,027	7,265±0,002 p≤0,668
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

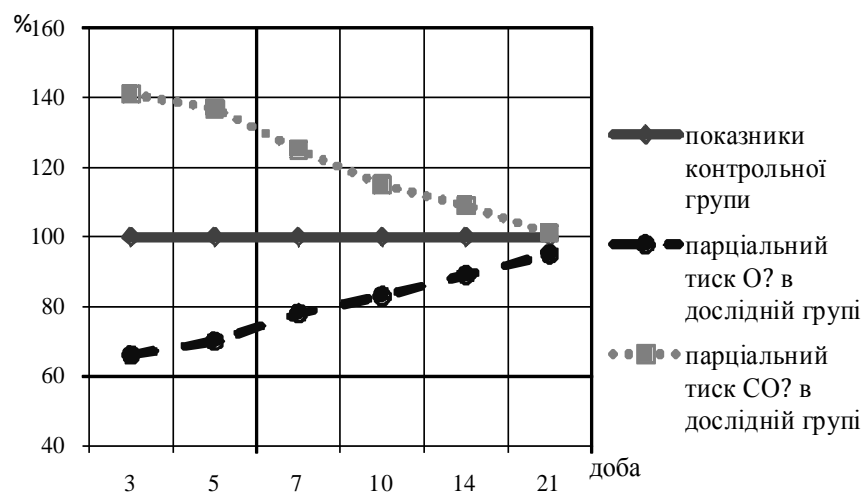


Рис. 3.1. Зміна відсоткових показників р O_2 та р CO_2 в тварин дослідної групи у порівнянні до показників контрольної групи (100 %)

У першому терміні (3-я доба) в тварин дослідної групи спостерігався найнижчий парціальний тиск O_2 в венозній крові, його величина спадала до 66,34 % від парціального тиску в тварин контрольної інтактної групи. У наступні дні дослідження відмічалось повільне зростання парціального тиску O_2 в венозній крові: на 5-у добу його величина складала 70,59 % рівня інтактних тварин, на 7-у – 78,73 %, на 10-у – 83,35 %, на 14-у – 88,82 %. Та все ж таки, на завершальному етапі (21-а доба), цей показник не досягав значень контролю та становив 92,26 % величини в інтактних тварин, що достовірно ($p \leq 0,02$) відрізнялося від показника контрольної групи (рис. 3.1).

Зворотню тенденцію спостерігали у випадку вимірювання парціального тиску CO_2 в венозній крові тварин з модельованим АПМ. Найбільше його кількісне значення було на початку дослідження на 3-ю добу експерименту. В цей момент показник парціального тиску у дослідній групі достовірно зростав до 140,92 % від показника контролю. На далі спостерігалася стійка тенденція до зменшення парціального тиску CO_2 у дослідній групі із величиною у 137,08 % рівня інтактних тварин на 5-у, 125,88 % на 7-у, 114,67 % на 10-у, 109,07 % на 14-у доби до практичного досягнення його значення показників контролю (101,17 % із $p = 0,738$) на 21-у добу (рис. 3.1).

Аналогічною за своїм напрямком була зміна показників рН венозної крові у дослідних тварин. На початкових термінах дослідження спостерігалось зміщення цього показника у кислу сторону, а найнижче значення виявлено на 3-ю добу із падінням до 97,97 % при $p \leq 0,001$. У подальші терміни показник рН повільно наближався до показника контрольної групи. На 5-у добу його величина дорівляла 99,11 %, 7-у – 99,32 %, 10-у – 99,58 %, і на 14-у добу він був близький до рівня інтактних тварин (99,73 % при $p \leq 0,027$), а на 21-у – практично ідентичний йому, складаючи 99,97 % із $p \leq 0,668$ (табл. 3.1).

За умов запланованих досліджень, коли моделювання рани та АПМ відбувалося одночасно, явища падіння парціального тиску O_2 і зростання CO_2 та ацидозу припадали на катаболічну фазу загоєння (до 5-7 доби інфікованого ранового процесу), коли послідовно проходив запальний процес, було

очищення рани від некротичних мас, та початковий розвиток грануляційної тканини. Закономірно можна передбачити значні порушення регенераційних процесів із суттєвим їх пролонгуванням та домінуванням деструктивних явищ.

У наступні терміни відбувалася поступова нормалізація газового складу крові, а в період між 14-21 добами – відновлення фізіологічних їх величин. У цей період в тканинах ран відбувалися процеси синтетичної фази, які не повинні зазнавати істотних змін та відрізнятися за своєю динамікою від контрольної групи.

3.2. Динаміка температурних показників шкірних покривів при адреналіновому пошкодженні міокарда

Наступним етапом досліджень було визначення впливу АПМ на здатність організму дослідних щурів підтримувати температурний гомеостаз організму. Здатність до регулювання сталості температури тіла розглядається як один із елементів резистентності до дії зовнішніх факторів впливу, а за її зміною можна судити про інтенсивність перебігу такого типового патологічного процесу, як запалення. Визначення температурних показників проводили у терміни, які відповідають етапам загоєння рани та які було заплановано досліджувати у наступних розділах роботи: 3, 5, 7, 10, 14 та 21 добу. Отримані результати вказані у таблиці 3.2 та рисунку 3.2.

Таблиця 3.2

Показники температури в міжлопатковій ділянці у дослідних тварин з АПМ, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни спостереження; отримані результати, °С						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
37,98±0,09	36,80±0,14	36,21±0,03	36,35±0,04	36,43±0,14	37,25±0,15	37,48±0,13
	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

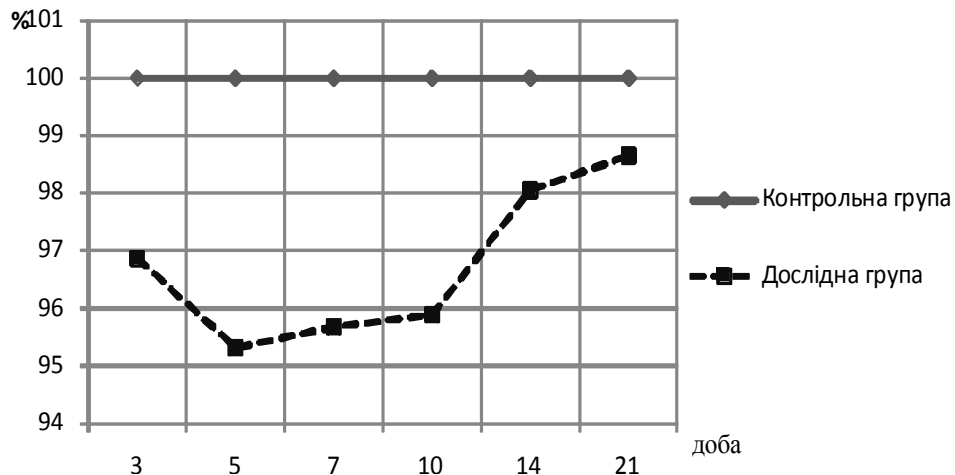


Рис. 3.2. Зміна температури шкірних покривів міжлопаткової ділянки у тварин дослідної групи

У початкові терміни спостерігалось падіння температури шкірних покривів міжлопаткової ділянки, яка на 3-ю добу становить 96,86 %, а на 5-у – 95,3 % від показника в контрольній групі. Від цього моменту починалося повільне наближення температури до рівня здорових тварин. Так, на 7-у добу вона становила 95,68 %, на 10-у – 95,89 %, на 14-у – 98,07 %, а на 21-у – 98,68 % при $p \leq 0,001$ (рис. 3.2).

Отримані дані свідчать про те, що у перші дні після моделювання АПМ, порушувався баланс теплопродукції та тепловіддачі в сторону помірних гіпотермічних змін. Надалі, в динаміці включення та розвитку компенсаторно-адаптаційних механізмів, спостерігалася тенденція наближення до рівня, властивого здоровим особам.

3.3. Характеристика кількісних та функціональних показників реактивності організму тварин за даними гематологічного дослідження

Проведені попередні дослідження вказують про вплив АПМ на стан неспецифічної резистентності та імунологічної системи організму, а також на ознаки ендотоксемії [101, 270]. Вказані дослідження носять фрагментарний характер, зміни у пізні періоди перебігу АПМ вивчені недостатньо. Тому метою

даного розділу роботи є встановлення динаміки окремих показників крові у ключові терміни ранового процесу (3, 5, 7, 10, 14 та 21 доби).

3.3.1. Стан клітинної та гуморальної ланок неспецифічної резистентності тварин з адреналіновим пошкодженням міокарда

На даному етапі роботи було визначено вплив АПМ на стан неспецифічної резистентності організму. За показник, який швидко та чутливо реагує на пошкодження та розвиток ранового процесу, взято лейкоцитарну формулу крові.

Отримані кількісні зміни у лейкоцитарній формулі крові тварин, яким здійснювали АПМ, представлені у таблиці 3.3 та рис. 3.3 та 3.4. Для зручності інтерпретації отриманих показників було використано індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК), який вираховувався за відповідною формулою [203].

Таблиця 3.3

Лейкограма периферичної крові тварин, що перенесли АПМ, (M±m, n=10)

Терміни спостереження						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$						
6,74±0,16	7,26±0,21 p=0,063	6,43±0,18 p=0,210	6,15±0,19 p=0,027	6,66±0,15 p=0,715	7,01±0,21 p=0,308	6,85±0,14 p=0,612
Індекс зсуву лейкоцитів крові, од.						
0,522±0,006	0,644±0,030 p≤0,001	0,686±0,001 p≤0,001	0,727±0,007 p≤0,001	0,490±0,009 p=0,010	0,465±0,016 p=0,003	0,506±0,011 p=0,231
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

У першому періоді (3-я доба), у тварин виявлялося зростання кількості лейкоцитів до рівня 107,71 % від показника інтактних тварин, а ІЗЛК – до 123,37 %, що свідчило про домінування гранулоцитів над агранулоцитами формами (рис. 3.3; 3.4).

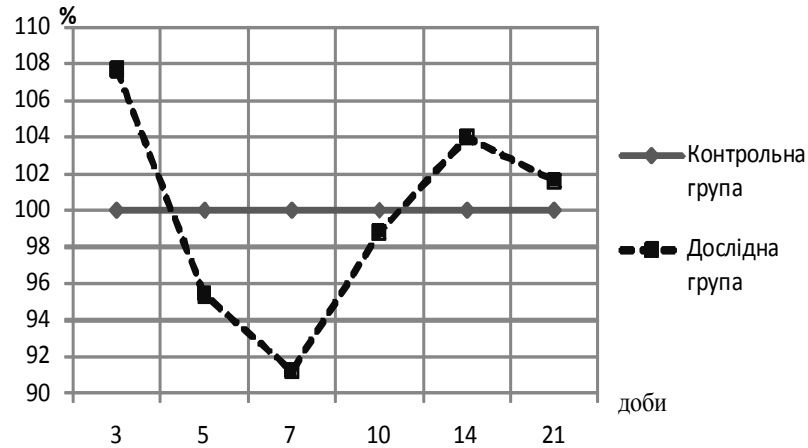


Рис. 3.3. Зміни відсоткового значення кількості лейкоцитів периферичної крові в тварин з АПМ до показників інтактних тварин (контрольна група – 100 %)

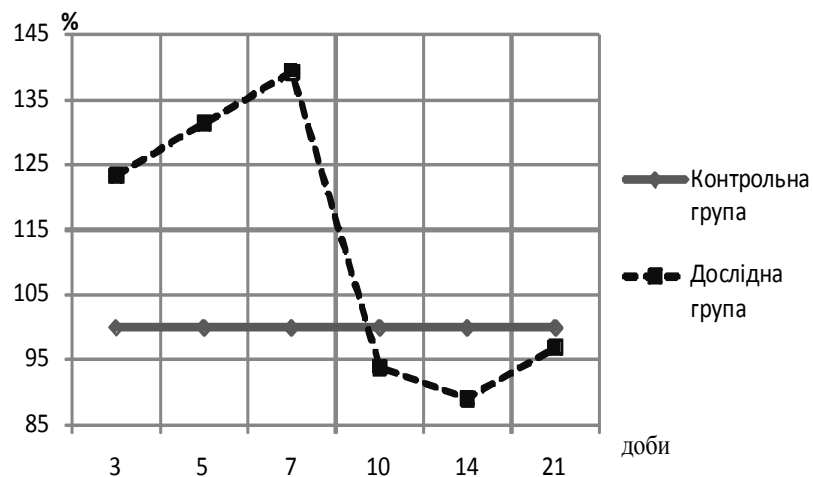


Рис. 3.4. Зміни відсоткового значення ІЗЛК в тварин з АПМ до показника інтактних тварин (контрольна група – 100 %)

Вказані зміни свідчили про значне напруження захисних механізмів неспецифічної резистентності організму у даному часовому періоді. Отримані результати у двох наступних термінах (5-7 доби) свідчили про виснаження потенціалу захисних механізмів у дослідних тварин. На це вказувало падіння кількості лейкоцитів. На 5-у добу їх кількість зменшилася до 95,40 %, а свого мінімального значення лейкопенія досягала на 7-у добу, коли вміст лейкоцитів знизився ще на 4,15 % та становив 91,24 % показника рівня здорових тварин

($p=0,027$). У цей час свого максимального значення досягав і ІЗЛК, який вказує на значне домінування гранулоцитів та становить 139,27 % від показника здорових тварин при $p \leq 0,001$ (рис. 3.3; 3.4).

Необхідно також відзначити помітні якісні зміни, які спостерігалися у наступному терміні. На 10-у добу відмічено зростання кількості загальних лейкоцитів до 98,81 % рівня контролю. Також суттєві зміни були і у їх фракційному складі – ІЗЛК дорівнював 93,86 % рівня інтактних тварин, що свідчило про початок домінування агранулоцитних форм над гранулоцитами (табл. 3.3, рис. 3.3; 3.4). 14-а доба відзначалася повторним зростанням лейкоцитів до 104,00 % показника рівня здорових тварин та мінімальним впродовж усього спостереження значенням ІЗЛК, який становив 89,08 % від рівня контролю (табл. 3.3, рис. 3.3; 3.4). На завершення (21-а доба), кількість лейкоцитів практично дорівнювала рівню здорових тварин та складала 101,63 % від показника контролю при $p=0,612$. ІЗЛК становив 96,93 % показника інтактних тварин при $p=0,231$ (табл. 3.3, рис. 3.3; 3.4).

Поряд з кількісними показниками, важливим показником роботи будь-якої системи є її функціональна ефективність. Одною з найбільш важливих функцій неспецифічної системи організму, зокрема, клітинних елементів крові є їх фагоцитарна активність, яка полягає в процесі активного захоплення чужорідних частин та їх перетравлювання внутрішньоклітинними ферментами. Фагоцитоз тісно пов'язаний з іншими системами неспецифічного захисту та залежить від впливу зовнішніх факторів та фонові патології організму [272].

У таблиці 3.4 та рисунку 3.5 вказані отримані результати зміни фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) у тварин, які перенесли АПМ.

Вже у першому терміні (3-я доба) після перенесеного АПМ в дослідній групі тварин спостерігалися ознаки пригнічення функціональної активності фагоцитів із зниженням її значення до 93,54 % показника здорових тварин із $p \leq 0,001$. На 5-у добу рівень ФАЛ знизився ще на 2,49 % та склав 91,10 % від показника рівня контролю із $p \leq 0,001$ (рис. 3.5).

Таблиця 3.4

Фагоцитарна активність лейкоцитів у щурів з АПМ, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни спостереження; отримані результати, %						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
56,2±0,4	52,6±0,7 p≤0,001	51,2±0,6 p≤0,001	53,4±0,7 p=0,002	54,6±0,7 p=0,053	55,5±0,4 p=0,256	56,0±0,5 p=0,739
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

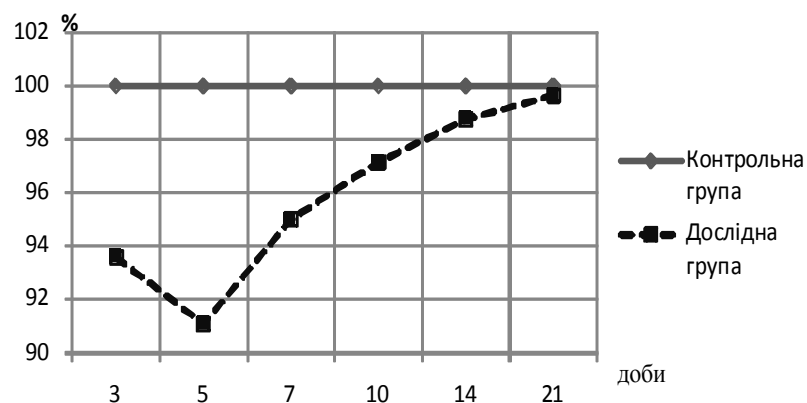


Рис. 3.5. Зміни відсоткового значення ФАЛ в тварин з АПМ до показника інтактних тварин (контрольна група – 100 %)

Починаючи з наступного терміну дослідження (7-а доба), фагоцитарна активність у тварин дослідної групи зростала на 4,9 %, і складала 95,00 % показника контролю, хоча ще достовірно відрізнялася від рівня контрольної групи з $p=0,002$ (рис. 3.5). На 10-ту добу отримане значення ФАЛ дорівнювало 97,15 % показника здорових тварин ($p=0,053$). На 14-у добу в дослідних тварин відзначалося подальше зростання активності фагоцитозу до рівня 98,75 % від показника контрольної групи (рис. 3.5). У завершальному терміні дослідження у тварин, які перенесли АПМ, середньостатистичний показник ФАЛ практично повністю досягнув показника інтактних тварин та становило 99,64 % від його рівня при $p=0,739$ (рис. 3.5).

При дослідженні впливу гострого АПМ на гуморальний компонент неспецифічного захисту організму, було обрано два показники, які безпосередньо задіяні для нейтралізації патологічного процесу інфекційного генезу: бактеріологічна активність сироватки крові (БАСК) та лізоцимна активність сироватки крові (ЛАСК) [82]. Результати представлені в таблиці 3.5 та рисунку 3.6.

Таблиця 3.5

Бактерицидна та лізоцимна активність сироватки крові щурів з АПМ, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни спостереження						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
БАСК, %						
26,94±0,53	24,61±0,69 p=0,015	23,93±0,79 p=0,005	26,57±0,61 p=0,655	27,22±0,40 p=0,681	27,28±0,41 p=0,619	27,00±0,63 p=0,942
ЛАСК, %						
41,0±0,26	39,5±0,52 p=0,019	39,0±0,64 p=0,008	40,0±0,54 p=0,110	41,3±0,49 p=0,597	41,7±0,47 p=0,210	41,0±0,30 p=1
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

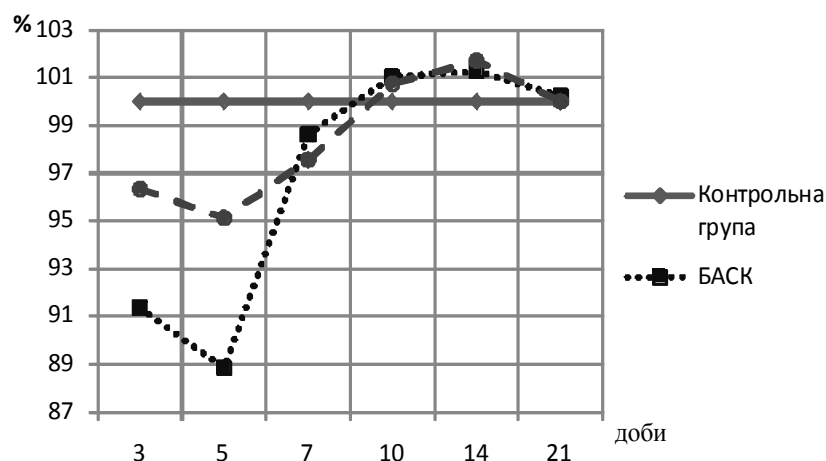


Рис. 3.6. Зміни відсоткового значення БАСК та ЛАСК в тварин з АПМ до показника інтактних тварин (контрольна група – 100 %)

Для обох показників характерною була однакова тенденція змін. У перших двох термінах відмічалось пригнічення активності гуморального

компоненту неспецифічного захисту організму. Якщо на 3-ю добу відмічалось зменшення БАСК до 91,35 % ($p=0,015$) та ЛАСК на 96,34 % ($p=0,019$), то своїх мінімальних показників вони досягали на 5-у добу, коли БАСК знижувалася ще на 2,52 % до 88,82 % рівня контролю ($p=0,005$), а ЛАСК – на 1,21 % до 95,12 % ($p=0,008$). Як бачимо, БАСК зазнає більшого супресорного впливу АПМ у порівнянні з лізоцимною активністю в середньому у 1,07 рази (табл. 3.5, рис. 3.6).

Проте вже у наступному терміні дослідження (7-а доба) відмічалось зростання показників гуморального захисту, які досягали величин, що за статистичною характеристикою були недостовірними, хоча за абсолютними цифровими показниками поступаються результатам, отриманим у тварин контрольної групи. Дані БАСК дорівнювали 98,62 % від значення інтактних тварин ($p=0,655$), а результат ЛАСК становив 97,56 % ($p=0,110$). На цьому етапі відмічено більш інтенсивну тенденцію до нормалізації у бактеріологічної активності у порівнянні з лізоцимною (рис. 3.6).

Два наступні терміни експерименту охарактеризувалися зростанням досліджуваних показників неспецифічної резистентності вище рівня контролю. Їх значення, недостовірно відрізняючись, досягали на 10-у та 14-у добу для БАСК відповідно 101,03 % та 101,26 % показників тварин контрольної групи, а ЛАСК – 100,73 % та 101,70 % (табл. 3.5, рис. 3.6). На закінчення дослідження (21-а доба) величини БАСК та ЛАСК у дослідних тварин практично рівнялися показникам інтактних тварин (табл. 3.5, рис. 3.6).

Отримані дані кількісних та функціональних показників як клітинної, так і гуморальної ланок неспецифічного імунітету вказували на значне їх напруження у перші дні після перенесеного АПМ та виснаження захисних механізмів організму, які свого піку досягали у проміжку між 5-7 добами. Після нормалізації метаболічних процесів у серцевому м'язі та відновлення його повноцінної функції, стан резистентності нормалізувався. На завершення спостереження більшість показників досягали меж недостовірної різниці до рівня інтактних тварин.

3.3.2. Характеристика імунної системи тварин, яким модельовано адреналінове пошкодження міокарда

Головною захисною властивістю підтримки антигенного гомеостазу, в тому числі у зв'язуванні та руйнуванні інфекційних антигенів, володіє імунна система, яка у свою чергу досить чутлива до супутніх захворювань, що здатні порушувати функцію органів та систем організму. Метою наступного етапу роботи було дослідження характеру змін основних ланок імунної системи у тварин, які перенесли АПМ.

Першим дослідженням була оцінка стану клітинної ланки імунітету, головною функцією якої є формування імунологічної пам'яті організму. Основним об'єктом спостереження у тварин, що перенесли АПМ, стали кількісні та функціональні порушення у системі Т-лімфоцитів (табл. 3.6, рис 3.7).

Таблиця 3.6

Кількісні показники Т-клітинного імунітету крові щурів з АПМ, (M±m, n=10)

Показники	Терміни спостереження; отримані результати, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
Т-лім-ти ЩРЦ 3-5	31,1±0,31	35,7±0,25 p≤0,001	32,5±0,50 p=0,02	32,0±0,33 p=0,065	35,3±0,15 p≤0,001	34,1±0,82 p=0,003	32,0±0,47 p=0,129
Т-лім-ти ЩРЦ 6-10	7,6±0,16	5,6±0,16 p≤0,001	5,4±0,16 p≤0,001	4,7±0,15 p≤0,001	4,9±0,28 p≤0,001	5,7±0,26 p≤0,001	7,3±0,15 p=0,196
Т-лім-ти ЩРЦ М	2,7±0,15	2,1±0,28 p=0,073	1,9±0,29 p=0,020	1,8±0,25 p=0,006	2,2±0,13 p=0,020	2,3±0,15 p=0,080	2,4±0,16 p=0,1
Т-лім-ти	41,3±0,26	43,5±0,22 p≤0,001	39,7±0,26 p≤0,001	38,5±0,70 p=0,001	42,4±0,16 p=0,002	42,1±0,62 p=0,251	41,7±0,42 p=0,431
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин							

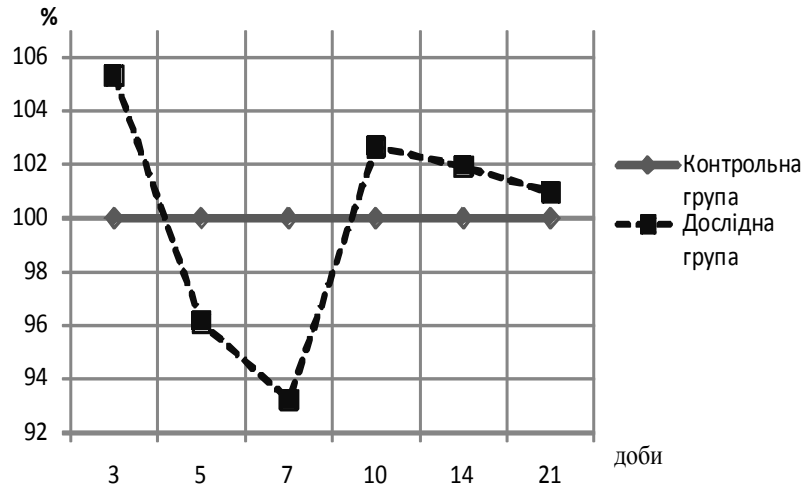


Рис. 3.7. Зміна відсоткового значення показника Т-лімфоцитів в крові тварин з АПМ

Зміна відсотку Т-лімфоцитів після перенесеного АПМ була нерівномірною впродовж спостереження (рис. 3.7).

На 3-ю добу після АПМ визначалося достовірне зростання загальної кількості Т-лімфоцитів до 105,32 % від показника інтактного рівня. Таке зростання було обумовлене збільшенням низькофункціональної у потенційному відношенні популяції лімфоцитів з малою кількістю плазмолемних рецепторів на 14,79 % ($p \leq 0,001$) та достовірним падінням вмісту потенційно більш функціональних середньо- та високавідних лімфоцитів відповідно на 26,32 % та 22,23 % (табл. 3.6, рис. 3.7). У наступні два терміни (5-7 доби), також було виявлено достовірне падіння загальної кількості Т-лімфоцитів на 9,20 % на 5-ту добу та ще на 2,91 % до 93,22 % показника рівня контролю на 7-у добу експерименту. Як і в попередньому терміні, кількість високо- та середньо функціональних лімфоцитів була значно та достовірно нижчою за показник інтактної групи (на 38,15 % з $p < 0,001$ та 33,34 % з $p = 0,006$ відповідно), а кількість низькоавідних перевищувала рівень здорових тварин на 12,54 % з $p = 0,065$ (табл. 3.6, рис. 3.7). На 10-у добу відмічено зростання загальної кількості Т-лімфоцитів на 9,44 % до 102,66 % показника інтактних тварин. Проте як і в попередньому випадку, відбувалося це в основному внаслідок

збільшення популяції низкоавідних лімфоцитів, які у цей момент на 13,50 % перевищували дані контролю ($p < 0,001$). Для більш потенційно функціональних популяцій спостерігалися такі результати: середньоавідна популяція на 35,52 % з $p < 0,001$, а високоавідна – на 18,51 % з $p = 0,020$ достовірно поступалися показнику інтактних тварин (табл. 3.6, рис.3.7).

Завершальні терміни (14-а та 21-а доби) характеризувалися поступовим наближенням досліджуваних показників до рівня інтактних тварин, а отримані всі абсолютні результати знаходилися у межах недостовірної різниці (табл. 3.6, рис. 3.7).

Стосовно функціонального стану Т-лімфоцитів в крові тварин з перенесеним АПМ було отримано дещо інші результати. В першому терміні (3-я доба) визначалося зростання функціональної активності Т-лімфоцитів, на що вказувало зростання активної її частки до статистично достовірного 118,32 % від показника контролю ($p \leq 0,001$). Таке зростання було обумовлене збільшенням на 7,95 % з $p = 0,004$ частки низкоавідної та на 140 % з $p < 0,001$ частки високоавідної популяцій Т-активних лімфоцитів (табл. 3.7, рис. 3.8).

Таблиця 3.7

Функціональні показники Т-клітинного імунітету крові щурів з АПМ, ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	Терміни спостереження; отримані результати, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
Т-активні ЩРЦ 3-5	17,6±0,34	19,0±0,26 $p=0,004$	15,6±0,16 $p \leq 0,001$	17,5±0,17 $p=0,794$	19,1±0,23 $p=0,001$	22,2±0,41 $p \leq 0,001$	21,5±0,45 $p \leq 0,001$
Т-активні ЩРЦ 6-10	1,5±0,16	3,6±0,17 $p \leq 0,001$	3,4±0,16 $p \leq 0,001$	2,7±0,15 $p \leq 0,001$	1,9±0,10 $p=0,054$	1,6±0,16 $p=0,673$	1,5±0,17 $p=1$
Т-активні	19,1±0,28	22,6±0,30 $p \leq 0,001$	19,0±0,26 $p=0,794$	20,2±0,20 $p=0,004$	21,0±0,26 $p \leq 0,001$	23,8±0,33 $p \leq 0,001$	23,0±0,34 $p \leq 0,001$
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин							

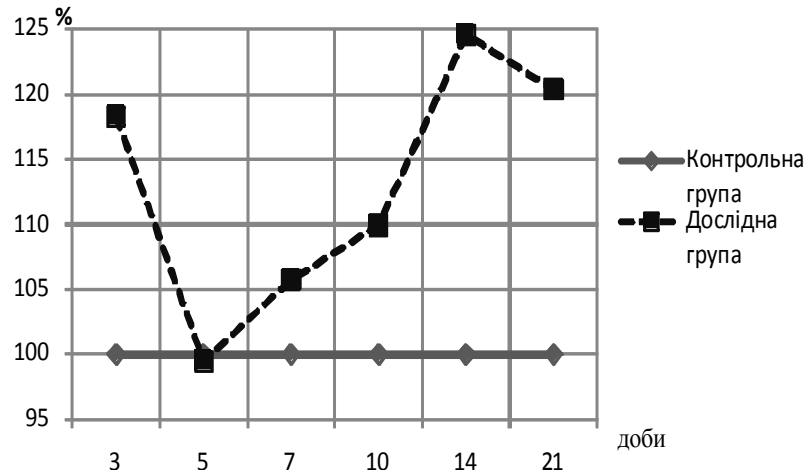


Рис. 3.8. Зміна відсоткового значення показника Т-активних лімфоцитів в крові тварин з АПМ

Проте вже на 5-у добу отримані дані вказували на пригнічення функціонального стану Т-лімфоцитів, що виявлялося у зниженні кількості активних форм на 18,84 % до рівня 99,47 % показника інтактних тварин. Таке падіння відбувалося як внаслідок зменшення популяції низькоавідних лімфоцитів на 19,31 % в порівнянні з попереднім результатом, так і високоавідних їх представників (на 13,33 % до даних 3-ї доби). У наступних термінах (7-а та 10-а доби) відбувалося зростання функціональної активності лімфоцитів на 6,28 % та 4,18 % відповідно, яке особливо посилювалося у проміжку між 10-14 добами. Як наслідок, на 14-у добу виявлено найвищі показники активності Т-лімфоцитів, а частка Т-активних склала 124,60 % від показника інтактних тварин, що пояснюється зростанням їх низькоавідної популяції до 126,13 % від контрольного рівня при 106,66 % високавідної популяції. Завершальний період характеризувався зменшенням величини досліджуваних показників, але навіть на 21-у добу абсолютні значення загальної кількості Т-активних лімфоцитів достовірно відрізнялися від показників інтактних тварин та склали 120,41 % їх рівня ($p \leq 0,001$). Необхідно також зазначити, що кількість високоавідної субпопуляції Т-активних лімфоцитів повністю відповідала даним контролю, а вказане перевищення було

лише внаслідок достовірного збільшення низькоавідної популяції на 22,15 % з $p < 0,001$ (табл. 3.7, рис. 3.8).

Важливим показником, який свідчить про функціонування клітинного імунітету є кількісне співвідношення основних його складових, а саме Т-хелперів до Т-супресорів, про яке вказує значення імунорегуляторного індексу (ІРІ) (табл. 3.8, рис. 3.9).

Таблиця 3.8

Показники імунорегуляторного індексу крові щурів з АПМ, (M±m, n=10)

Показники	Терміни спостереження; отримані результати, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
Т-хелпери ЩРЦ 3-5	19,2±0,13	21,3±0,26 $p \leq 0,001$	19,1±0,28 $p = 0,748$	19,5±0,17 $p = 0,176$	17,2±0,21 $p \leq 0,001$	18,4±0,22 $p = 0,006$	19,3±0,15 $p = 0,627$
Т-хелпери ЩРЦ 6-10	1,0±0,21	1,1±0,11 $p = 0,500$	1,1±0,10 $p = 0,673$	2,0±0,21 $p = 0,003$	1,7±0,15 $p = 0,015$	1,3±0,15 $p = 0,433$	1,2±0,25 $p = 0,549$
Т-хелпери	20,2±0,13	22,5±0,22 $p \leq 0,001$	20,2±0,25 $p = 1$	21,5±0,16 $p \leq 0,001$	18,9±0,18 $p \leq 0,001$	19,7±0,15 $p = 0,023$	20,5±0,22 $p = 0,264$
Т-суп-ри	21,1±0,31	21,0±0,27 $p = 0,808$	19,5±0,16 $p \leq 0,001$	17,0±0,42 $p \leq 0,001$	23,5±0,34 $p \leq 0,001$	22,4±0,56 $p = 0,058$	21,2±0,21 $p = 0,791$
ІРІ, од.	0,957±0,013	1,071±0,008 $p \leq 0,001$	1,035±0,009 $p \leq 0,001$	1,264±0,018 $p \leq 0,001$	0,804±0,008 $p \leq 0,001$	0,879±0,019 $p = 0,002$	0,966±0,010 $p = 0,617$
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин							

Тенденція зміни ІРІ різна у кожному окремому періоді спостереження (рис. 3.9). В перші доби після АПМ (3-я доба) відмічено незначне збільшення ІРІ до рівня 111,91 %, яке відбулося в основному внаслідок достовірного зростання популяції низькоавідних Т-хелперів на 11,38 % ($p \leq 0,001$). Проте, на 5-у добу, показник ІРІ падав до 108,15 %, що обумовлено достовірним зменшенням вмісту Т-супресорів на 7,58 % та Т-хелперів до контрольного рівня, в основному внаслідок зниження частки низькоавідної популяції. Свого піку ІРІ досягав на 7-у добу, коли його значення становило 132,07 % від показника інтактних тварин. Такий результат був обумовлений подальшим падінням вмісту Т-супресорів до 80,96 %, а також достовірним зростання високаавідної

популяції Т-хелперів, яка у 2 рази перевищувала рівень здорових тварин. Низькоавідна популяція мала значення, що знаходилося у межах недостовірної різниці до показника контрольної групи (табл. 3.8, рис. 3.9).

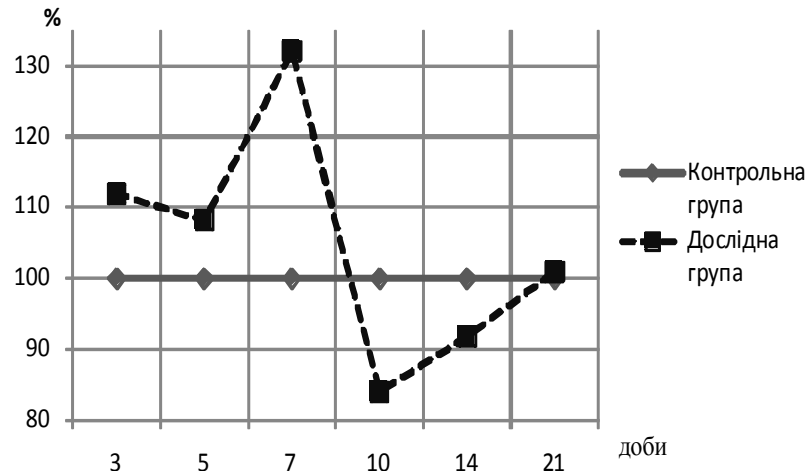


Рис. 3.9. Зміна відсоткового значення імунорегуляторного індексу в крові тварин з АПМ

У наступному терміні (10-а доба), було зафіксовано найнижче значення ІРІ, що склало 84,01 % контрольного рівня. Вказаний результат зумовлений різким (113,37 % від показника здорових тварин) зростанням кількості Т-супресорів. Також необхідно звернути увагу, що зменшення кількості Т-хелперів відбувалося за рахунок зниження частки низькоавідної популяції до 89,58 % ($p \leq 0,001$). Завершальні терміни (14-а та 21-а доби) охарактеризувалися повільним поверненням усіх показників до контрольного рівня, і вони недостовірно відрізнялися від показників здорових тварин, зокрема, ІРІ на 21-у добу становив 100,94 % рівня контролю при $p=0,617$.

Аналогічна тенденція була характерною і для зміни кількісного складу В-лімфоцитів (табл. 3.9, рис. 3.10). В початковій фазі розвитку АПМ, спостерігалось зростання відносного вмісту В-лімфоцитів, кількість яких на 3-ю добу складала 107,77 % показника інтактного рівня ($p \leq 0,001$). Такі дані обумовлені достовірним збільшенням частки низькофункціональних низькоавідних В-лімфоцитів до рівня 109,63 % інтактних тварин.

Таблиця 3.9

Кількісний склад В-лімфоцитів крові щурів з АПМ, ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	Терміни спостереження; отримані результати, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
В-лімф-ти ЩРЦ 3-5	33,2±0,25	36,4±0,16 $p \leq 0,001$	32,1±0,23 $p = 0,004$	33,2±0,25 $p = 1$	31,5±0,22 $p \leq 0,001$	32,7±0,21 $p = 0,145$	36,9±0,10 $p \leq 0,001$
В-лімф-ти ЩРЦ 6-10	8,4±0,16	8,6±0,16 $p = 0,397$	7,6±0,17 $p = 0,002$	8,5±0,17 $p = 0,673$	7,5±0,16 $p = 0,001$	11,1±0,21 $p \leq 0,001$	10,1±0,35 $p \leq 0,001$
В-лімф-ти ЩРЦ М	3,4±0,16	3,5±0,40 $p = 0,820$	3,3±0,15 $p = 0,660$	3,6±0,16 $p = 0,397$	3,2±0,13 $p = 0,355$	4,5±0,16 $p \leq 0,001$	4,0±0,21 $p = 0,037$
В-лімф-ти	45,0±0,47	48,5±0,15 $p \leq 0,001$	43,0±0,26 $p = 0,001$	45,3±0,68 $p = 0,722$	42,2±0,25 $p \leq 0,001$	48,2±0,74 $p = 0,001$	51,0±0,26 $p \leq 0,001$

Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин

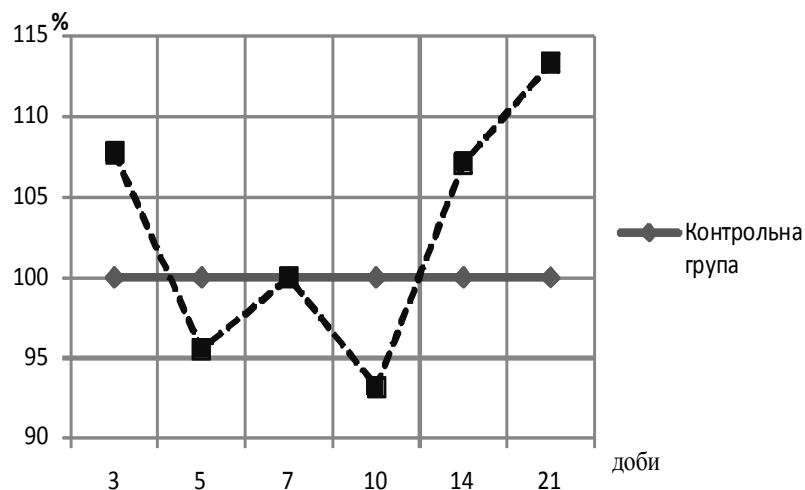


Рис. 3.10. Зміна відсоткового значення показника В-лімфоцитів в крові тварин з АПМ

У наступних термінах відмічено зниження кількості В-лімфоцитів нижче контрольного рівня. На 5-у добу їх частка зменшилася на 12,23 % до 95,55 % у порівнянні з контролем. Після незначного зростання на 5,11 % (7-а доба), на 10-у добу дослідження цей показник досягав свого мінімуму, коли вміст загальних В-лімфоцитів дорівнював 93,77 % показника інтактних тварин ($p \leq 0,001$) із достовірно зменшувалась кількість низькоавідних та середньоавідних В-лімфоцитів (табл.3.9, рис. 3.10). Завершальні терміни

охарактеризувалися доволі стрімким зростанням відносної кількості В-лімфоцитів. Якщо на 14-у добу відмічалось їх збільшення до 107,11 %, то на 21-у добу вони досягли свого максимального показника, що становив 113,33 % рівня контролю. Такий результат зумовлений зростанням частки високоактивних у функціональному відношенні середньо- та високоавідних субпопуляцій В-лімфоцитів, які на 14-у добу достовірно відрізнялися від показника контролю та склали відповідно 132,14 % та 132,35 % його значення. На 21-у добу їх кількість зменшувалася, а зростала частка низькоавідної субпопуляції до 111,14 % ($p \leq 0,001$) у порівнянні з рівнем здорових тварин (табл.3.9, рис. 3.10).

Ще одним показником стану гуморальної ланки імунітету є зміна сумарного вмісту сироваткових імуноглобулінів (табл. 3.10, рис. 3.11).

Таблиця 3.10

Сумарний вміст сироваткових імуноглобулінів усіх класів у крові щурів з АПМ, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни спостереження; отримані результати, г/л						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
4,470 \pm 0,043	4,607 \pm 0,079 $p=0,148$	4,302 \pm 0,081 $p=0,085$	4,153 \pm 0,060 $p \leq 0,001$	4,369 \pm 0,054 $p=0,163$	5,046 \pm 0,132 $p \leq 0,001$	4,910 \pm 0,056 $p \leq 0,001$
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

На 3-ю добу відмічалось помірне зростання сумарного вмісту сироваткових імуноглобулінів усіх класів до рівня, який складав 103,06 % показника інтактних тварин при $p=0,148$. Проте, у наступні два терміни (5-а та 7-а доби), вміст сироваткових імуноглобулінів помітно зменшувався та досягав на 7-у добу найнижчого значення 92,90 % у порівнянні з показником здорових тварин ($p \leq 0,001$). Отримані дані вказували на ознаки імунодепресивного стану у зазначеному періоді експерименту (табл. 3.10, рис. 3.11).

На 10-у добу сумарний вміст сироваткових імуноглобулінів повторно зростає. На цей час вміст імуноглобулінів наближався до інтактного рівня та

складали 97,74 % та знаходився у межах недостовірної різниці ($p=0,163$). Найбільшого свого значення цей показник досягає на 14-у добу, коли його значення становило 112,88 %, що достовірно відрізнялося від даних інтактних тварин ($p\leq 0,001$). Завершальний період характеризувався помірним падінням вмісту сироваткових імуноглобулінів до рівня 109,84 % рівня інтактних тварин. Отриманий результат все ще достовірно відрізнявся від показника рівня здорових тварин при $p\leq 0,001$ (табл. 3.10, рис. 3.11).

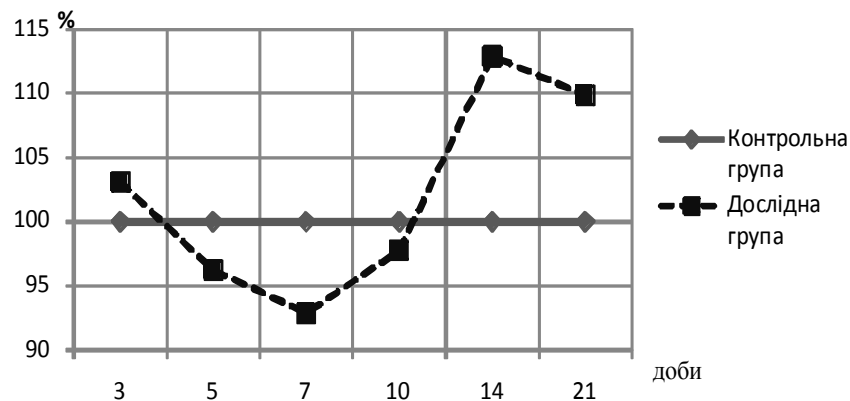


Рис. 3.11. Зміна вмісту сумарних сироваткових імуноглобулінів тварин з АПМ

Враховуючи важливість в імунній відповіді організму такого важливого гуморального фактора, як багатоконпонентна система сироваткових білків, були проведені дослідження особливостей зміни комплементарної активності виворотки крові (КАСК) при вивченні впливу АПМ на реактивність організму. Отримані результати представлені у таблиці 3.11 та рисунку 3.12.

На 3-ю добу після АПМ, комплементарна активність у крові різко зростала, а її максимальний результат досягав 177,77 % показника інтактних тварин. Такий високий рівень активності зберігався впродовж кількох наступних термінах спостереження, із незначним зменшенням на 11,12 % при $p\leq 0,001$ на 5-у добу та на 8,33 % при $p\leq 0,001$ на 7-у, досягнувши 158,33 % показника інтактних тварин (табл. 3.11, рис. 3.12).

Таблиця 3.11

**Комплементарна активність сироватки крові щурів з АПМ,
($M \pm m$, $n=10$)**

Терміни спостереження; отримані результати, од.						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
0,036±0,002	0,064±0,002	0,060±0,002	0,057±0,001	0,043±0,001	0,041±0,003	0,038±0,003
	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p = 0,005$	$p = 0,137$	$p = 0,555$
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

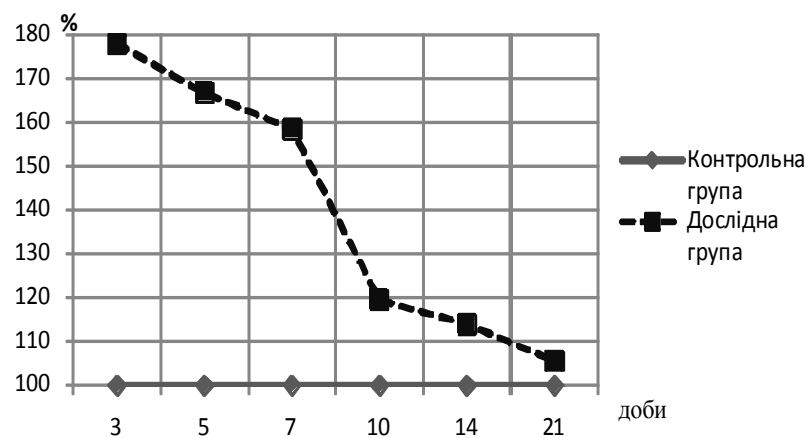


Рис. 3.12. Зміна КАСК в сироватці крові тварин з АПМ

Проте вже у наступному часовому відрізку експерименту було відмічено помітне падіння активності комплементу сироватки крові. І хоча на 10-у добу цей результат ще достовірно відрізнявся від показника інтактного рівня ($p=0,005$), проте вказане падіння дорівнювало майже 40 % за 3 доби, а сам результат – 119,88 % від показника інтактних тварин. Вже на 14-у добу отримані дані за статистичною характеристикою були у межах недостовірної різниці, а їх величина складала 113,88 % до показника інтактного контролю (табл. 3.11, рис. 3.12). Навіть у кінцевому терміні експерименту (21-а доба), отриманий результат за абсолютною величиною перевищував показник контролю та визначався як 105,55 % його значення (при $p=0,555$).

На завершальному етапі дослідження впливу АПМ на стан імунної системи організму увагу було зосереджено на визначенні особливостей зміни

концентрації загальних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові, як маркера, який характеризує захисну та гомеостатичну функцію імунітету шляхом утворення специфічного комплексу антиген-антитіло (табл. 3.12, рис. 3.13).

Таблиця 3.12

Динаміка кількісного вмісту загальних ЦІК в сироватки крові у тварин з АПМ, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни спостереження; отримані результати, ммоль/л						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
66,2±0,61	73,4±0,50	73,3±0,70	72,6±0,86	70,9±0,59	68,5±0,70	66,9±0,77
	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p = 0,023$	$p = 0,484$
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

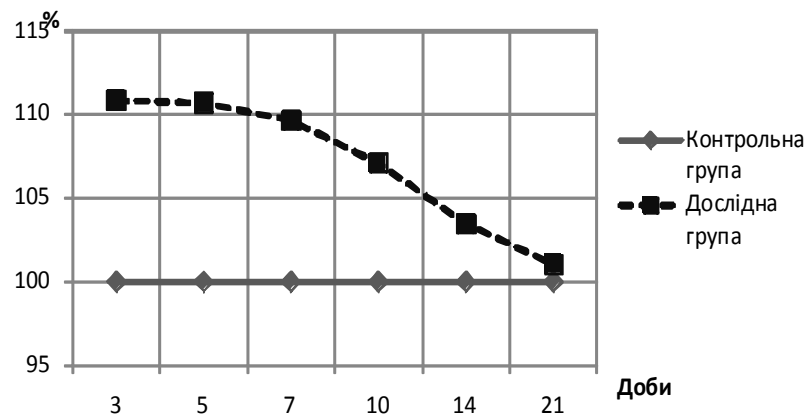


Рис. 3.13. Зміна концентрації загальних ЦІК в сироватці крові тварин з АПМ

У перші два терміни відмічено максимальні відсоткові значення концентрації ЦІК в сироватці крові дослідних тварин (110,87 % у 3-тю та 111,72 % у 5-у доби до рівня інтактних тварин), а різниця між ними була мінімальною, і складала лише 0,15 %. На 7-у добу спостерігалось зменшення концентрації загальних ЦІК до 108,66 %, що свідчило про падіння у порівнянні до попереднього результату на 1,06 % (рис. 3.13). Надалі падіння концентрації

загальних ЦК в сироватці крові було інтенсивніше. На 10-у добу було відмічено зменшення відсоткових значень на 2,57 % до рівня 107,09 % показника здорових тварин, а у наступному терміні зафіксовано результат у 103,47 % з падінням у цей період ще на 3,62 % (рис. 3.13). У останньому терміні (21-а доба) із наближенням значень досліджуваного показника до контрольного рівня, швидкість у падінні концентрації загальних ЦК в крові тварин сповільнювалася та становила 2,42 % до даних попереднього терміну, внаслідок чого завершальний результат визначено як 101,05 % рівня здорових тварин, що знаходився у межах недостовірної різниці при $p=0,484$ (табл. 3.12, рис. 3.13).

Проведені дослідження стану імунної системи тварин, що перенесли АПМ, вказували на те, що після помірної її активації у перші 3-и доби, надалі, впродовж наступних кількох діб (до 7-10 доби після початку експерименту) спостерігалися ознаки помітного імунодепресивного стану. Вказане пригнічення стосується як клітинної так і гуморальної ланки імунітету, а також кількісних і функціональних показників. Таке пригнічення можна пояснити виснаженням захисних властивостей організму утилізаційними реакціями щодо антигенів, що виникають внаслідок руйнування клітин серцевого м'язу та порушення обмінних процесів внаслідок циркуляторної гіпоксії. У проміжку між 7-ю та 10-ю добами відмічалася поступова активація усіх систем імунітету, яка свого максимального піку досягала на 14-у добу. У цей же період спостерігалось помітне падіння активності комплементу та значне зменшення кількості ЦК у крові. Проте навіть у завершальному терміні (21-а доба) за абсолютними результатами досягнення рівня інтактних тварин не відмічалось у жодному із досліджуваних показників.

3.3.3. Дослідження окремих показників білкового обміну в крові тварин з адреналіновим пошкодженням міокарда

Враховуючи те, що обмін білків займає центральне місце в метаболізмі організму, метою наступних досліджень було встановлення впливу АПМ на

вміст загального білка та його фракційний склад у плазмі крові. У таблиці 3.13 вказані отримані результати проведених досліджень.

Таблиця 3.13

Характеристика впливу АПМ за окремими показниками білкового обміну у крові білих щурів-самців, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни дослідження, доби	Показники дослідження				
	Загальний білок, мг/мл	Альбуміни, %	Глобуліни α , %	Глобуліни β , %	Глобуліни γ , %
Контрольна група	71,38 \pm 0,34	47,29 \pm 0,34	21,38 \pm 0,24	11,15 \pm 0,21	20,18 \pm 0,22
3	68,47 \pm 0,28 $p \leq 0,001$	38,50 \pm 0,11 $p \leq 0,001$	26,43 \pm 0,16 $p \leq 0,001$	10,86 \pm 0,20 $p = 0,331$	24,23 \pm 0,25 $p \leq 0,001$
5	69,52 \pm 0,33 $p = 0,001$	40,44 \pm 0,21 $p \leq 0,001$	24,47 \pm 0,22 $p \leq 0,001$	10,94 \pm 0,20 $p = 0,483$	24,19 \pm 0,16 $p \leq 0,001$
7	69,84 \pm 0,33 $p = 0,004$	44,27 \pm 0,23 $p \leq 0,001$	22,48 \pm 0,20 $p = 0,002$	11,04 \pm 0,18 $p = 0,692$	22,22 \pm 0,12 $p \leq 0,001$
10	70,09 \pm 0,24 $p = 0,006$	47,82 \pm 0,23 $p = 0,225$	21,46 \pm 0,21 $p = 0,808$	11,13 \pm 0,21 $p = 0,957$	19,61 \pm 0,26 $p = 0,114$
14	70,60 \pm 0,24 $p = 0,077$	47,68 \pm 0,25 $p = 0,375$	21,39 \pm 0,20 $p = 0,964$	11,14 \pm 0,20 $p = 0,967$	19,78 \pm 0,24 $p = 0,228$
21	71,20 \pm 0,22 $p = 0,669$	47,35 \pm 0,17 $p = 0,879$	21,35 \pm 0,11 $p = 0,928$	11,15 \pm 0,20 $p = 1$	20,15 \pm 0,23 $p = 0,931$
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин					

На 3-ю добу спостерігалася достовірна гіпопротеїнемія у тварин з АПМ. На цей час вміст загального білку у плазмі крові знизився до 95,93 % контрольної групи. Помітнішими були зміни у фракційному складі білків, де відмічалася зменшення частки альбумінів на 18,58 % та зростання частки α -глобулінів на 23,63 % та γ -глобулінів на 20,06 % контрольного рівня (при $p \leq 0,001$). Зміни частки β -глобулінів були незначними та перебували у межах недостовірної різниці (при $p > 0,05$). У всі наступні терміни спостерігалася тенденція до наближення досліджуваних показників до рівня здорових тварин. Вже на 5-у добу рівень загального білка у плазмі крові зріс на 1,47 %, а на 7-у –

на 0,45 % до рівня 97,85 % показника інтактних тварин (табл. 3.13). Наведені дані знаходилися у межах достовірної різниці до показників контролю. У фракційному складі білка, спостерігалися діаметрально протилежні процеси: зростання вмісту альбумінів на 4,10 % у 5-у та 8,09 % у 7-у добу до попередніх даних; для глобулінової складової визначалося зменшення частки α -глобулінів на 9,16 % та 9,30 % і γ -глобулінів відповідно на 0,19 % та 9,67 % (усі наведені дані були достовірними у статистичному відношенні при $p \leq 0,05$ в порівнянні з контрольною групою). β -глобулінів складова відзначилася незначним зростання відповідно на 0,71 % та 0,89 % (табл. 3.13).

На 10-у добу вміст загального білка складав 98,20 % показника інтактних тварин та у вказував на незначну гіпопротеїнемію, а його фракційний склад практично не відрізнявся від показників контролю і складав 101,11 % альбумінів ($p=0,225$), 100,37 % α -глобулінів ($p=0,808$), 99,82 % β -глобулінів ($p=0,957$) та 97,17 % γ -глобулінів при $p=0,114$ (табл. 3.13). Нормалізація вмісту загального білка у крові спостерігалася вже на наступному терміні (14-а доба), коли його абсолютне значення дорівнювало 98,92 % ($p=0,077$). Завершальний термін (21-а доба) характеризувався повним співпадінням результатів дослідної групи з показниками інтактних тварин (табл. 3.13).

Для характеристики фракційного складу білків крові та дослідження їх зміни використовували альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, який вираховується шляхом відношення відповідних кількісних показників. У таблиці 3.14 та рисунку 3.14 вказано отримані значення цього коефіцієнту під час дослідження впливу АПМ на стан білкового обміну у дослідних тварин.

У початковому періоді (3-я доба) відмічалася найнижче значення досліджуваного коефіцієнта, яке складало 69,78 % від рівня інтактних тварин. Далі, на 5-у добу спостерігалася помірне його зростання на 5,8 % до значення 75,58 % показника контролю. Усі вказані результати характеризувалися достовірною різницею даних при $p \leq 0,001$ (табл. 3.14, рис. 3.14) Більш інтенсивне зростання коефіцієнта спостерігалася у двох наступних термінах

спостереження. На 7-у добу значення співвідношення було на рівні 88,51 % контролю, а приріст склав 12,93 % ($p \leq 0,001$). У наступному проміжку відмічено досягнення та незначне перевищення показника рівня здорових тварин: на 10-у добу значення альбуміново-глобулінового коефіцієнта склало 102,11 % контролю з приростом на 13,6 % та $p=0,230$ (табл. 3.14, рис. 3.14). У кінцевому терміні (21-а доба) відмічено тенденцію до повернення значення коефіцієнта до контрольного рівня (табл. 3.14, рис. 3.14).

Таблиця 3.14

Значення альбуміново-глобулінового коефіцієнту при дослідженні плазми крові у тварин з АПМ, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни спостереження; отримані результати, од.						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
0,897 \pm 0,012	0,626 \pm 0,003 $p \leq 0,001$	0,679 \pm 0,006 $p \leq 0,001$	0,794 \pm 0,008 $p \leq 0,001$	0,916 \pm 0,01 $p=0,230$	0,911 \pm 0,009 $p=0,385$	0,899 \pm 0,006 $p=0,898$
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

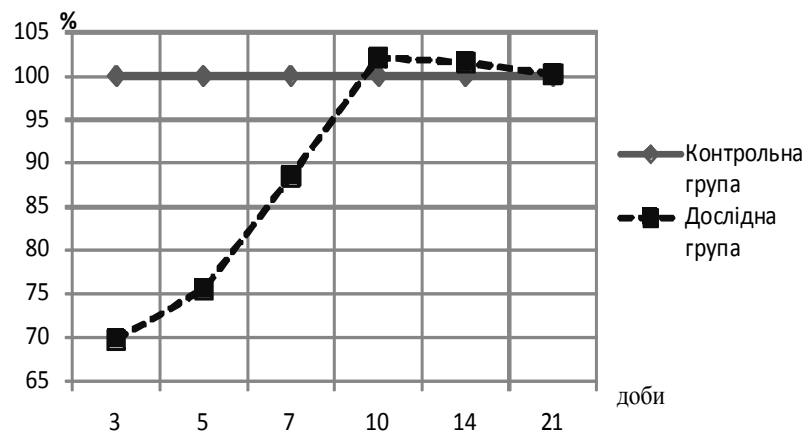


Рис. 3.14. Зміна альбуміново-глобулінового коефіцієнту в плазмі крові тварин з АПМ

Підводячи підсумки цього етапу роботи, можна констатувати, що некротичні процеси у серцевому м'язі, зумовлені АПМ у початкових періодах викликають помірну загальну гіпопротеїнемію із значним падінням частки

альбумінів та зростанням α - та γ -глобулінових складових. Вказані явища, очевидно, можна пояснити як пригніченням білковосинтетичної функції печінки на тлі циркуляторної гіпоксії, так і використанням білкових компонентів у захисно-протекторних метаболічних процесах у некротично-пошкоджених тканинах. У міру нормалізації гемодинамічної функції серця, спостерігалася і нормалізація білкового обміну та повернення його базових показників до контрольного рівня.

3.4. Прояви адреналінового пошкодження міокарда в м'яких тканинах експериментальних тварин

Як вже було вказано, дефіцит кисню, зумовлений циркуляторною гіпоксією, що виникає на тлі перенесеного АПМ, викликає порушення фізіологічних функцій організму та обмінних процесів з накопиченням продуктів неповного окиснення. В першу чергу зазнають змін окисно-відновні процеси, які є механізмом отримання енергії, необхідної для підтримання життєздатності організму [280].

На даний час залишаються повністю не вивченими особливості метаболічних та біохімічних змін, що відбуваються у тканинах дерми, які першими відчувають дію механічно-інфекційного пошкодження. Тому метою досліджень даного етапу роботи було встановлення особливостей та характер змін показників стану про- та антиоксидантної системи, трансаміназної активності та інтенсивності синтезу нуклеїнових кислот, які мають безпосередній вплив на інтенсивність та характер регенеративних процесів м'яких тканин при рановому процесі.

Як матеріал для лабораторних тестів слугували біоптати шкіри, які отримували після гуманної декапітації, депіляції в міжлопатковій ділянці та витинання шматка шкіри розміром $1,5 \times 1,5$ см, який у замороженому в рідкому азоті стані передавався в біохімічну лабораторію. Термінами дослідження були 3, 5, 7, 10, 14 та 21 доби після перенесеного АПМ.

3.4.1. Про- та антиоксидантний баланс в м'яких тканинах на тлі перебігу адреналінового пошкодження міокарда

Метою дослідження було вивчення інтенсивності вільнорадикального аутоокиснення ліпідів в тканинах шкіри та підшкірно-м'язової клітковини, у ділянці яких в наступному планується моделювання інфікованої рани, на тлі АПМ.

Інтенсивність вільнорадикальних реакції досліджували за вмістом гідроперекису ліпідів (ГПЛ) як показника первинних продуктів ПОЛ та малонового альдегіду (МДА) як продукту повторних атак окислювачів. Отримані та статистично оброблені результати представлені у таблиці 3.15 та рисунку 3.15.

Таблиця 3.15

Вміст продуктів ПОЛ в м'якій тканині щурів з АПМ, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни спостереження						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
ГПЛ, ОЕ						
1,51±0,01	3,41±0,01 p≤0,001	2,77±0,03 p≤0,001	1,98±0,01 p≤0,001	1,84±0,01 p≤0,001	1,74±0,02 p≤0,001	1,50±0,03 p=0,620
МДА, нМоль/г						
1,01±0,01	1,76±0,01 p≤0,001	1,44±0,03 p≤0,001	1,30±0,02 p≤0,001	1,24±0,01 p≤0,001	1,16±0,02 p≤0,001	1,01±0,01 p=0,911
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

Отримані дані вказують на значну інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів в тканинах шкіри у тварин з АПМ. Це стосується як і первинних окисних реакцій, так і продуктів, які утворюються внаслідок елонгації та розгалуження ланцюгів ПОЛ.

На 3-ю добу концентрація ГПЛ як первинного продукту ПОЛ зростала у більшій мірі (до 255,82 % від показника контролю). У цей же термін спостерігалось, хоч і менше у відсотковому відношенні, збільшення кількості

вторинних продуктів ПОЛ – малонового диальдегіду у межах 174,25 % контролю (рис. 3.15).

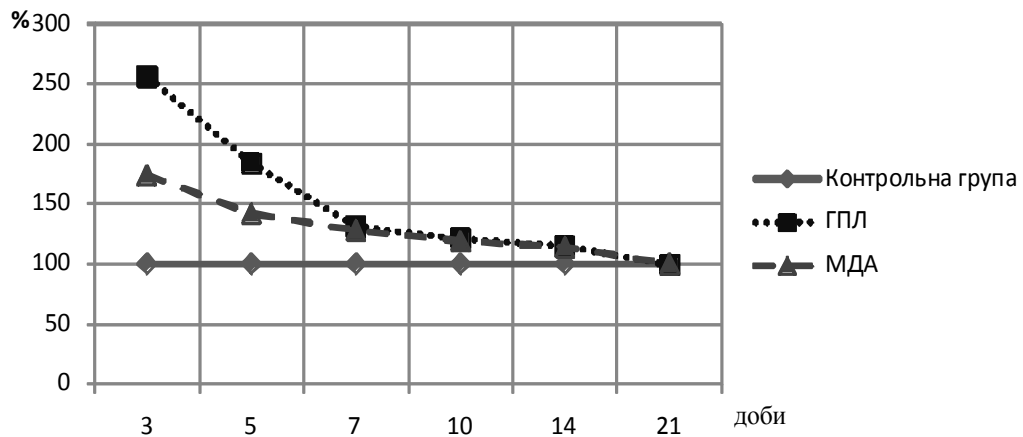


Рис. 3.15. Зміна відсоткових показників ПОЛ в м'яких тканинах тварин з АПМ

У наступні терміни, в міру зменшення явищ гіпоксії та ацидозу та активації компенсаторно-адаптаційних механізмів, відмічався спад концентрації досліджуваних продуктів. При цьому, показники ГПЛ зменшувалися з 185,44 % на 5-у добу до 131,12 % показника інтактних тварин на 7-у добу. У ці терміни падіння концентрації МДА було більш плавним і становило відповідно 142,51 % та 128,71 % контрольного рівня (рис. 3.15).

На 7-у добу відмічався збіг відсоткових даних концентрації як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ. У наступні терміни тенденція нормалізації до природного рівня відбувалася з однаковою інтенсивністю. На 10-у добу рівень ГПЛ був 121,85 % від даних контролю, а МДА – 119,77 %. Ці ж показники на 14-у добу визначені як 115 % та 114 % відповідно при $p \leq 0,001$ (рис. 3.15). Закінчення спостереження характеризувалося поверненням рівня вільнорадикального окиснення до контрольного рівня: 99 % для ГПЛ та 100 % для МДА із недостовірною різницею у порівнянні до показників інтактних тварин при $p=0,620$ та $p=0,911$ відповідно (табл. 3.15, рис. 3.15).

За фізіологічних умов процеси вільнорадикального окиснення ліпідів знаходяться під контролем складних і багатокomпонентних ферментативних і

неферментативних систем клітин, які забезпечують зв'язування та модифікацію радикалів, попереджають утворення та руйнування гідроперекисів ліпідів. Найбільш важливими антиоксидантними (АО) ферментами організму є супероксиддисмутаза (СОД) та каталаза (КА). Перша знешкоджує супероксиданіон шляхом його дисмутації і перетворює до перекису водню. Його розщепленням займається каталаза з утворенням стійких молекул води та кисню.

Дослідження останніх років вказує на те, що зміни реактивності організму, зумовлені різноманітними патологічними процесами, можуть вагомо впливати на активність АО захисту. Для визначення АО статусу організму на тлі гострої АПМ та можливого його впливу на перебіг загоєння ран, було проведено ряд лабораторних досліджень біоптатів шкірних покривів щурів за аналогічною схемою, яку використовували при дослідженні стану прооксидантного статусу організму. Отримані дані представлено у таблиці 3.16 та рисунку 3.16.

Таблиця 3.16

Активність ферментативної АОС в м'яких тканинах щурів з АПМ, (M±m, n=10)

Терміни спостереження						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
СОД, УО/мг білка						
30,45±0,07	40,11±0,15 p≤0,001	39,26±0,18 p≤0,001	36,15±0,04 p≤0,001	31,50±0,16 p≤0,001	30,86±0,26 p=0,140	30,55±0,07 p=0,317
Каталаза, мкМоль/хв•мг білка						
40,55±0,09	46,65±0,16 p≤0,001	44,95±0,02 p≤0,001	42,96±0,04 p≤0,001	41,00±0,10 p=0,003	40,65±0,07 p=0,375	40,35±0,03 p=0,039
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

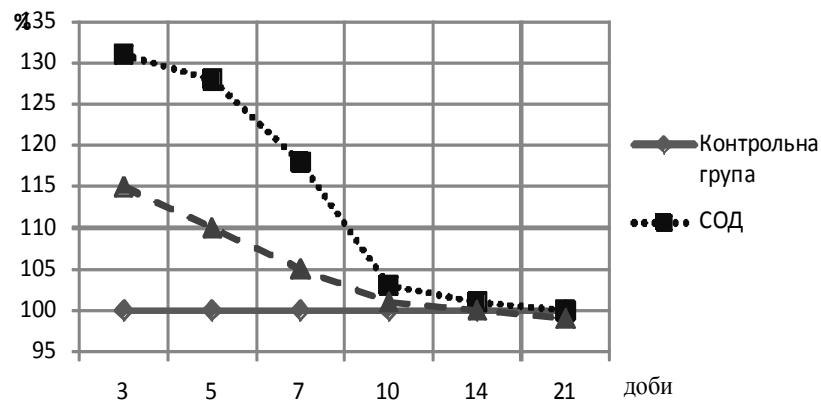


Рис. 3.16. Зміна показників АОС в м'яких тканинах тварин з АПМ

На 3-ю добу дослідження було відмічено активацію системи АО захисту, коли активність СОД та КА зростала відповідно до 131,7 % та 115 % від рівня, характерного для контрольних тварин (рис. 3.16). Надалі, спостерігалось повільне зменшення активності СОД до 128,9 % контрольного рівня на 5-у добу. Після цього тенденція до нормалізації активності цього ферменту дещо інтенсифікувалася, на 7-у добу становила 118,7 %, а на 10-у – 103,4 %. Падіння активності каталази була більш рівномірною: на 5-у добу становила 110,8 % від показника контрольної групи, на 7-у – 105,9 %, на 10-у – 101,1 %. Усі вище вказані показники достовірно відрізнялися від показників, отриманих у неушкоджених АПМ тварин із $p \leq 0,05$ (рис. 3.16). 14-а доба характеризувалася поверненням активності ферментної системи АО захисту до показників інтактних тварин: для СОД відсоток був на рівні 101,3 % із $p=0,140$, а каталази – 100,2 % із $p=0,375$ (рис. 3.16). На 21-у добу експерименту падіння показника активності каталази було до 99,5 % показника контрольного рівня. Активність СОД становила 100,3 % від показника контрольної групи (рис. 3.16).

Поряд з ферментативною системою, яку в основному розглядають як АО гідрофільної фази, існують і інші, неферментативні механізми захисту від вільнорадикальних сполук. Одною з таких є система низькомолекулярних тіолів – відновленого глутатіону (GSH), який за своїм механізмом дії розглядається як донатор протону в системі складних окисно-відновних

реакцій. Важливість цієї системи захисту доповнюється і тим, що вона високо ефективна як у водній, так і ліпідній фазі біологічних мембран.

У склад цього ланцюгу АО захисту, окрім відновленого глутатіону, входять ферменти глутатіонпероксидаза (GSH-пероксидаза) та глутатіонредуктаза (GSH-редуктаза). Ефективність першого ферменту залежить від наявності вільного глутатіону, а за механізмом дії сприяє видаленню перекису водню та попереджає розгалуження ланцюгів окиснення ліпідів в мембранах. Функція ж глутатіонредуктази полягає у каталізації процесу відновлення глутатіону із окисленого стану внаслідок попередньо описаної реакції.

Враховуючи важливість цієї складної системи, було проведено вивчення особливостей її функціонування у тварин з АПМ. Отримані дані представлено в таблиці 3.17 та на рисунку 3.17.

Таблиця 3.17

Стан системи глутатіону АОС в м'якій тканині щурів на тлі АПМ, (M±m, n=10)

Терміни спостереження						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
Відновлений глутатіон, мМ						
0,295±0,003	0,260±0,003 p≤0,001	0,265±0,002 p≤0,001	0,285±0,003 p=0,053	0,295±0,003 p=1	0,295±0,002 p=1	0,300±0,003 p=0,258
Глутатіонпероксидаза, мкМоль/мг білка за хв						
7,445±0,003	8,363±0,019 p≤0,001	8,345±0,006 p≤0,001	8,025±0,003 p≤0,001	7,690±0,011 p≤0,001	7,495±0,012 p=0,001	7,452±0,004 p=0,241
Глутатіонредуктаза, нМоль NADH ⁺ / хв•мг білка						
0,598±0,003	0,795±0,005 p≤0,001	0,780±0,003 p≤0,001	0,731±0,002 p≤0,001	0,643±0,001 p≤0,001	0,614±0,003 p≤0,001	0,602±0,001 p=0,226
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

Ферментна складова глутатіон-залежної системи АО захисту, а саме глутатіонпероксидаза, у початковому терміні (3-я доба) виявила найбільшу свою активність, яка складала 112,33 % від показника неушкоджених АПМ тварин. Її функціонування пов'язане із використанням запасів відновленого

глутатіону. У цей час його концентрація зменшувалася у тканинах до 88,13 %, що в свою чергу зумовлює більшу необхідність регенерації з окисного стану. Цю функцію виконує ще один фермент цієї системи – глутатіоредуктаза, активність якої зростала до 132,94 % фізіологічного рівня (рис. 3.17). Отримані дані свідчать про інтенсивний перебіг відновних реакцій, скерованих на нейтралізацію збільшеної кількості вільних радикалів та продуктів їх взаємодії з органічними сполуками та відновлення гомеостазу в тканинах.

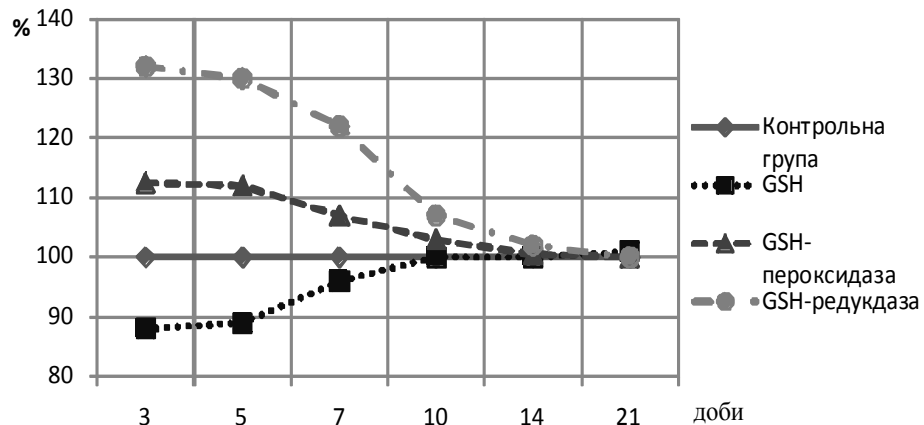


Рис. 3.17. Зміна глутатіон-залежної АОС в м'яких тканинах тварин з АПМ

На 5-у добу, стан глутатіон-залежної системи АО захисту суттєво не змінювався: концентрація відновленого глутатіону зросла до 89,83 % показника контролю, а активність ферментів знизилася до 112,08 % у випадку глутатіонпероксидази, та 130,43 % глутатіонредуктази. Вказані дані свідчать про подальше напруження АО статусу організму (рис. 3.17). У наступному терміні дослідження (7-а доба) вже чітко визначалася тенденція до нормалізації процесів перекисного окиснення органічних структур тканин і падінням активності глутатіонпероксидази до 107,79 % і глутатіонредуктази до 122,24 % від показника контрольної групи, та зростанням концентрації відновленого глутатіону до 96,61 % (рис. 3.17). 10-а доба була відзначена нормалізацією концентрації відновленого глутатіону, і у всі подальші терміни отримані дані не відрізнялися від показників інтактних тварин.

Ферментативна складова цієї системи також наблизилася до фізіологічних нормативів: на 10-у добу активність глутатіонпероксидази становила 103,29 %, на 14-у – 100,67 %, на 21-у – 100,09 % показника контролю. Дещо інертнішою була нормалізація функції глутатіонредуктази: від 107,52 % до 102,76 % та 100,66 % відповідно (рис. 3.17).

Підводячи підсумки цього етапу дослідження, можна констатувати, що АПМ суттєво вплинуло на АОС організму. Внаслідок гострих гемодинамічних змін, зумовлених АПМ та викликаних цим порушень в мікроциркуляторному руслі, в тканинах активно розпочиналися процеси вільнорадикального окиснення органічних структур, в першу чергу ліпідного вмісту. Так, концентрація первинних продуктів ліпооксигенезу (гідроперекисів ліпідів) зростала в 2,26 рази. У відповідь на масивне утворення вільних радикалів, активізувалася система АО захисту: активність основних ферментів дезактивації радикальних сполук зростала у 1,31 рази в випадку супероксиддисмутази, у 1,15 рази для каталази, у 1,12 для глутатіонпероксидази, а концентрація відновленого глутатіону зменшувалася у 1,13 рази до показників неушкодженого АПМ контролю. Внаслідок дії АОС кількість вторинних продуктів ПОЛ була на рівні, який перевищує інтактний у 1,74 рази.

Вказані дані свідчать, що на 3-ю добу в м'яких тканинах щурів з АПМ домінували процеси ПОЛ, АОС функціонувала з перевантаженням і не в стані забезпечити фізіологічну рівновагу, а АО статус організму зміщений в прооксидантному напрямку. Після компенсації функції серцевого м'язу та гемодинамічної системи, зростання вмісту кисню в крові (що відбувалося у терміни між 7-14 добами після моделювання АПМ), спостерігалася збалансування процесів окиснення органічних сполук. АОС повністю виконувала свою буферну функцію, а всі показники наближалися до показників інтактної групи. Завершальний термін (21-а доба) характеризувався абсолютним поверненням АОС до показників фізіологічного гомеостазу.

3.4.2. Активність трансаміназ в м'яких тканинах тварин, які перенесли адреналінове пошкодження міокарда

Метою наступних досліджень було визначення впливу порушень місцевої гемодинаміки, зумовленої модельованим АПМ на інтенсивність цитолітичних процесів в м'яких тканинах експериментальних тварин. Як маркери цих процесів було використано класичні тести, які визначають рівень амінотрансфераз (аспартатамінотрансферази – АсАТ та аланінамінотрансферази – АлАТ) у тканинах міжлопаткової ділянки білих щурів-самців та визначають значення показника їх співвідношення (АсАТ/АлАТ – показник де Рітіса). Отримані результати викладені у таблиці 3.18.

Таблиця 3.18

Вміст амінотрансфераз в м'якій тканині щурів з АПМ та величина коефіцієнту їх відношення ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни спостереження						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
АсАТ, мкмоль/г						
0,845±0,004	0,980±0,011	0,919±0,009	0,876±0,008	0,850±0,007	0,845±0,007	0,845±0,006
	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$	$p = 0,004$	$p = 0,562$	$p = 1$	$p = 1$
АлАТ, мкмоль/г						
0,395±0,003	0,434±0,009	0,418±0,007	0,406±0,005	0,399±0,006	0,396±0,004	0,395±0,004
	$p \leq 0,001$	$p = 0,011$	$p = 0,111$	$p = 0,553$	$p = 0,861$	$p = 1$
АсАТ/АлАТ						
2,140±0,010	2,262±0,022	2,201±0,018	2,158±0,013	2,132±0,016	2,134±0,009	2,139±0,008
	$p \leq 0,001$	$p = 0,008$	$p = 0,269$	$p = 0,672$	$p = 0,686$	$p = 0,981$
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

У перші дні після перенесеного гострого пошкодження міокарда (3-я доба), у тканинах тварин було виявлено нерівномірну зміну кількості обох ферментів. Так, у випадку АсАТ спостерігалось зростання до 115,97 % контрольного рівня. У той же час, збільшення вмісту АлАТ спостерігалось до

109,87 %. Усі зазначені результати були статистично достовірними із $p \leq 0,001$ (табл. 3.18).

Вказані зміни в активності трансаміназ, очевидно, пов'язані з значним зростанням їх вмісту у кров'яному руслі внаслідок некротичних процесів, які відбувалися у серцевому м'язі та посиленням цитолізу у шкірних покриттях дослідних тварин на тлі гіпоксії, зумовленої порушенням місцевої гемодинаміки, та активацією утворення вільних радикальних сполук, які сприяють підвищеній ліпооксигенації. Викликане пошкодження клітин вимагає для перебудови внутрішньоклітинних мембран активації амінотрансфераз, функція яких полягає у переносі аміногруп з амінокислот на кетокислоти.

З нормалізацією гемодинаміки та зниженням ознак гіпоксії та ацидозу, спостерігалось поступове зменшення вмісту амінотрансфераз до рівня інтактних тварин.

На 5-у добу було виявлено зменшення вмісту АсАТ у біоптаті на 7,22 % до 108,75 % показника інтактних тварин. На цей час вміст АлАТ зменшився у тканинах лише на 4,05 % до 105,82 % рівня здорових тварин. Усі зазначені дані були у межах статистично достовірних результатів при $p \leq 0,05$ (табл. 3.18). Вже на 7-у добу вміст АлАТ у досліджуваних тканинах досягнув рівня 102,78 % інтактних тварин, що при $p=0,111$ вказувало на недостовірну різницю у порівнянні з контролем. На цей час вміст АсАТ, який становив 103,66 %, та при $p=0,004$, навпаки, знаходився у межах статистично достовірної різниці результату (табл. 3.18). Проте, вже на 10-ту добу, вміст АсАТ зменшувався до такого рівня (100,59 %), що при статистичній його обробці ($p=0,562$) можна було константувати як недостовірність у порівнянні з показником контролю (табл. 3.18). У завершальні терміни (14-а та 21-а доби) відмічалася подальша тенденція досягнення показників вмісту трансаміназ, які характерні для неушкоджених АПМ тварин.

На рисунку 3.18 вказані зміни відсоткового значення показника де Рітиса у порівнянні з інтактними тваринами, значення якого у них прийнято було за 100 %.

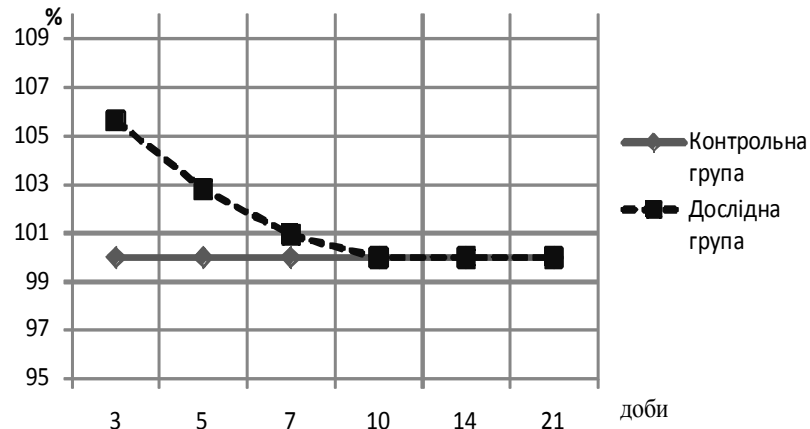


Рис. 3.18. Зміна показника співвідношення АсАТ/АлАТ в м'яких тканинах тварин з АПМ

Вказаний графік ілюструє зміну активності амінотрансфераз у шкірних покривах тварин, які перенесли АПМ. Безпосередньо після перенесення АПМ, відбувалися процеси деструкції внутрішньоклітинних мембран та активувалися цитолітичні процеси. У відповідь, ставали активнішими процеси відновлення втраченого гомеостазу, скеровані на досягнення балансу катаболічних та анаболічних процесів у тканинах, одним з яких є система функціонування трансаміназ. Власне, у цей час (3-я доба) було відмічено зростання величини показника де Рітіса до 105,70 % показника інтактних тварин. Надалі, у відповідь на зменшення явищ гіпоксії та ацидозу, спостерігалось поступове зменшення цього показника до рівня, що становив 102,81 % контролю на 5-у добу та до 100,93 % на 7-у добу із $p=0,269$ (табл. 3.18, рис. 3.18). На 10-у добу відмічено активність амінотрансфераз, характерну для інтактних тварин, і у всіх наступних термінах показник співвідношення АсАт/АлАт не відрізнявся від контролю.

Дані дослідження показали, що у перші доби після перенесеного АПМ у тканинах шкірних покривів активувалися цитолітичні процеси, які зумовлювали активацію трансаміназ в середньому до рівня 105,70 % від стану неушкоджених АПМ тварин. Після зменшення явищ гіпоксії та ацидозу в крові,

яке відбувалося у проміжку між 7-10 добами, процеси цитолізу клітин та активність амінотрансфераз досягають інтактного рівня.

3.4.3. Інтенсивність синтезу нуклеїнових кислот в м'яких тканинах тварин з адреналіновим пошкодженням міокарда

Останньою фазою цього етапу досліджень стало визначення впливу на інтенсивність синтезу нуклеїнових кислот (РНК та ДНК) як показника, який відображає репаративний потенціал в тканинах шкірних покривів, де планується моделювання інфікованих ран. Додатково визначали значення коефіцієнту співвідношення кількості РНК до кількості ДНК в біоптатах як інтегрованого показника інтенсивності анаболічних процесів. Отримані дані вказані у таблиці 3.19.

Таблиця 3.19

Вміст нуклеїнових кислот в м'якій тканині щурів з АПМ та величина коефіцієнту їх відношення, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни спостереження						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
РНК, мг/мг білка						
2,68±0,11	1,97±0,09 p≤0,001	2,04±0,14 p=0,002	2,16±0,16 p=0,015	2,48±0,09 p=0,177	2,53±0,08 p=0,294	2,65±0,08 p=0,835
ДНК, мг/мг білка						
2,86±0,16	2,46±0,14 p=0,077	2,50±0,14 p=0,111	2,59±0,11 p=0,193	2,71±0,15 p=0,497	2,74±0,10 p=0,538	2,86±0,11 p=1
РНК/ДНК, од.						
0,937±0,022	0,801±0,020 p≤0,001	0,817±0,032 p=0,007	0,833±0,026 p=0,006	0,916±0,023 p=0,502	0,923±0,010 p=0,578	0,929±0,015 p=0,768
Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин						

На 3-ю добу після перенесеного АПМ падіння вмісту досліджуваних нуклеїнових кислот було нерівномірним. Так, зменшення вмісту РНК як показника біосинтетичної активності клітин, було більш вираженим та

складало 26,49 % від початкового рівня інтактних тварин при $p \leq 0,001$. На цей час падіння вмісту ДНК як показника кількості клітин в досліджуваному матеріалі, було меншим та статистично недостовірним ($p=0,077$) і становило 13,98 % (табл. 3.19). Отримані показники свідчили про пригнічення синтетичних процесів, яке виникалося гемодинамічними порушеннями та гіпоксією в тканинах. Надалі спостерігалась тенденція наближення досліджуваних показників до рівня інтактних тварин. Проте швидкість нормалізації у різні терміни спостереження була різною. На 5-у та 7-у доби було встановлено статистично достовірну різницю вмісту РНК у порівнянні до показників інтактних тварин: 76,11 % та 80,59 % при $p < 0,05$. У цей час визначені показники вмісту ДНК у шкірних біоптатах дорівнювали 87,41 % та 90,55 % при $p > 0,05$ (табл. 3.19). На 10-у добу відмічено інтенсивне зростання вмісту РНК в тканинах шкіри у тварин з перенесеним АПМ, що свідчило про значне зростання метаболічно-синтетичних процесів. Її вміст становив 92,53 % контрольного рівня з $p=0,177$, при вмісті ДНК – 94,75 %. На 14-у добу отримано наступні результати: вміст РНК – 94,40 %, ДНК – 95,80 % (табл. 3.19). Завершальний термін дослідження (21-а доба) характеризувався нормалізацією вмісту ДНК. У той же час вміст РНК ще не досягнув рівня інтактних тварин і складав 98,88 % з $p=0,835$ (табл. 3.19).

На рисунку 3.19 відображено зміну показника співвідношення РНК/ДНК у різні терміни до рівня інтактних тварин, який прийнято за 100 %.

У перших термінах (3-5-7-а доби), показник співвідношення РНК/ДНК складав відповідно 85,48 %, 87,08 % та 88,90 % до показника інтактних тварин та статистично достовірно відрізнявся від нього ($p < 0,05$ у всіх вказаних випадках). Але на 10-ту добу відмічено різке зростання значення вказаного показника на 8,75 % до рівня 97,65 % із $p=0,502$ (рис. 3.19). Тенденція до досягнення показника співвідношення РНК/ДНК інтактного рівня хоч менш інтенсивно, але зберігалася і надалі. На 14-у добу цей показник становив 98,50 %, а на 21-у – 99,25 % (рис. 3.19).

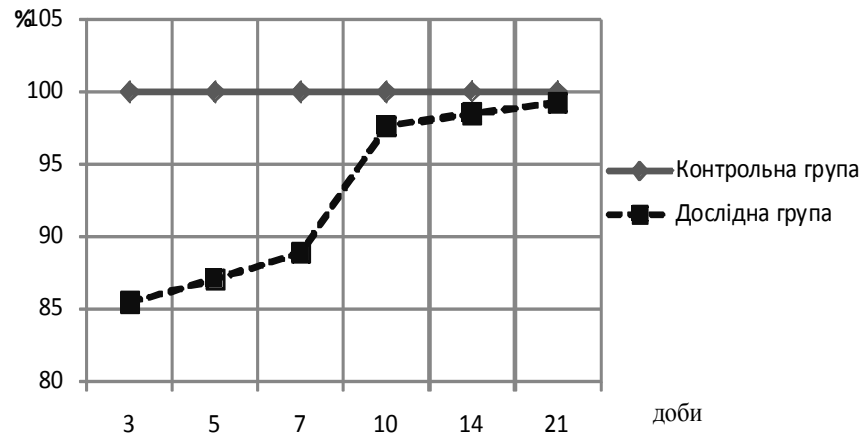


Рис. 3.19. Зміна показника співвідношення РНК/ДНК в м'яких тканинах тварин з АПМ

Отримані дані цього етапу досліджень вказують на значні зміни у метаболічних процесах шкірних покривів, які виникають після перенесеного АПМ. Особливо страждала біосинтетична активність тканин, про що свідчить статистично достовірне зменшення вмісту РНК, у той час, як кількість клітин суттєво не змінюється. Після зменшення ознак гіпоксії та ацидозу, яке на основі отриманих даних відбувалося у період між 7-10 добами, спостерігалось зростання біосинтетичного потенціалу. Проте, на завершальному терміні (21-а доба), досягнення інтактного рівня все ще не спостерігалось, а коефіцієнт співвідношення РНК/ДНК незначно поступався рівню інтактних тварин (становить 99,25 %).

Отримані результати досліджень даного розділу дозволяють зробити наступні проміжні висновки:

1. Некротичні зміни у серцевому м'язі викликають на 3-тю добу загальну гіпоксію циркуляторного генезу із падінням парціального тиску O_2 до 66,34 % від рівня інтактних тварин, зростанням pCO_2 до 140,92 % із достовірним зсувом рН крові у кислу сторону. У цей час спостерігаються порушення загального стану організму з вираженими ознаками пригнічення

усіх видів активності тварин. Ознаки нормалізації поведінки тварин виявляються на 7-у, а газового балансу крові – лише на 21-у добу.

2. У перші дні після АПМ визначалося порушення у гемоциркуляторній системі шкірних покривів, на що вказує достовірне зменшення їх температурних показників. Ознаки нормалізації виявлено після 10-ї доби, але навіть на 21-у добу температура в міжлопатковій ділянці достовірно різнилась інтактним тваринам.
3. Модельована некротична кардіоміопатія викликає виражене напруження клітинної та гуморальної ланок неспецифічної резистентності та пригнічення імунної системи організму з падінням як кількісних, так і функціональних показників. Перші ознаки нормалізації виявлено на 5-7-у доби, коли зменшуються ознаки циркуляторної гіпоксії та відновлюється ефективна гемодинамічна функція міокарда. Проте навіть на 21-у добу спостерігаються залишкові прояви навантаження на захисні механізми організму.
4. Внаслідок гіпоксії, зумовленої АПМ, в тканинах активізуються процеси вільнорадикального окиснення органічних структур із зростанням на 3-ю добу концентрації первинних продуктів ліпооксигенезу на 125,82 %, вторинних продуктів ПОЛ на 74,26 %. АОС у цей час функціонує з перевантаженням, активність супероксиддисмутази зростає на 31,72 % та каталази – на 15,04 %. Після нормалізації вмісту кисню в крові (7-14 доби), відмічено збалансування процесів окиснення органічних сполук. АОС повністю виконує свою захисну функцію, а всі показники на 21-у добу наближаються до даних фізіологічного гомеостазу.

Результати досліджень, представлених у даному розділі, опубліковані в двох наукових роботах [126, 136].

Огоновський Р. З. Газовий склад та рН крові при експериментальній адреналіновій міокардіодистрофії / Р. З. Огоновський // Львівський медичний

часопис. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 55–58.

Огоновський Р. З. Поведінкові реакції та особливості зміни температурних показників тіла експериментальних тварин, яким модельовано гостру міокардіодистрофію / Р. З. Огоновський // Практична медицина. – 2009. – Т. 15, № 6. – С. 38–43.

РОЗДІЛ 4

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕЛЮ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ

4.1. Визначення ефективної ранозагоювальної концентрації гелю композиційної суміші

При визначенні ефективної ранозагоювальної концентрації КС було використано її гелеву форму на стандартній основі. В експериментах застосовували 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 % концентрації з нанесенням 200 мг на одну тварину. Для контролю служили тварини, у яких рани гоїлися без лікування (детальний опис дослідження подано у розділі 2.3.2).

Ступінь лікувальної дії гелів, які досліджувались, оцінювали на 7, 14, 21 та 28 добу експерименту за динамікою зміни площі рани, вираховуючи відсоток зменшення ранової поверхні за відношенням до початкового стану – 400 мм² за відповідною формулою:

$$V = \frac{(400 - Sd) * 100}{400}, \quad (4.1)$$

де Sd – площа рани на день вимірювання у мм².

Клінічні спостереження проводили щоденно. На початку експерименту у всіх тварин спостерігалися виражені запальні ознаки з набряком та гіперемією тканин. Проте в дослідних тварин ці ознаки зменшувалися значно швидше, і вже починаючи з 3 доби рани були сухі, набряк країв практично відсутній, тварини спокійно реагували на нанесення гелю на поранену поверхню спини, площа ран почала поступово зменшуватися. У контрольній групі ознаки посттравматичного запального процесу зберігалися значно довше, рана очищувалася пізніше (на 5-6 добу). У всіх тварин відмічалось зменшення площі ран, проте у дослідних групах процеси регенерації відбувалися значно швидше, на закінчення дослідів у більшості випадків визначити місце пошкодження було важко, воно починало покриватися шерстю. У тварин контрольної групи ці процеси відбувалися повільніше, на 28 добу спостерігалися незагоєні рани,

вкриті кірками. Отримані результати вимірювання площі ран і її зміна впродовж усього спостереження наведені у таблиці 4.1.

Проведене дослідження показало, що всі гелеві препарати, які містять КС в концентраціях від 1 % до 2,5 % викликали ранозагоювальну дію при їх нанесенні на поверхню стандартних асептичних дерматомних ран у щурів. Це проявлялося прискоренням зменшення площі ран відносно контрольної групи тварин. При цьому гелі проявляли дозозалежну дію, яка посилювалась зі зростанням вмісту препарату.

Загальна тенденція зміни площі дослідних ран та їх загоєння вказана на рисунку 4.1.

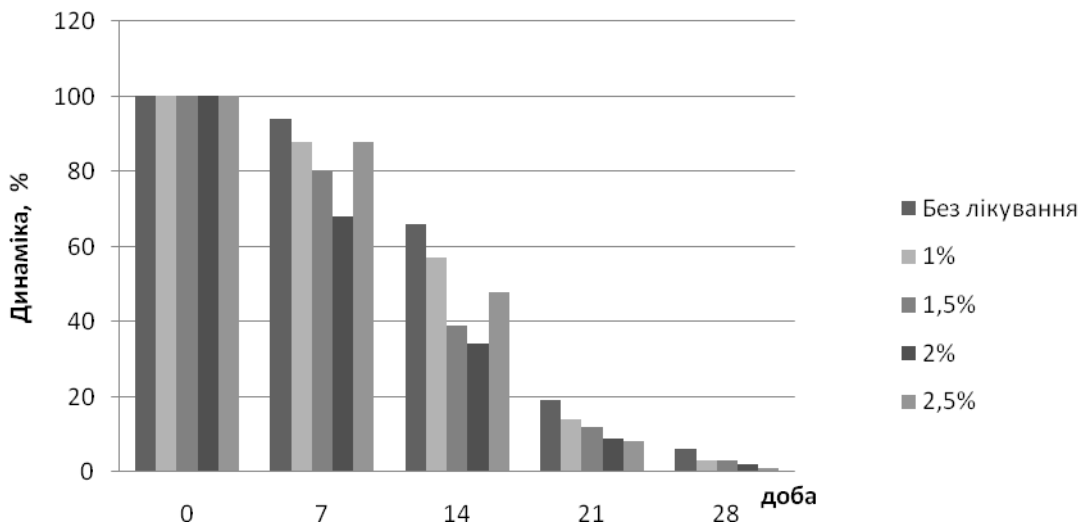


Рис.4.1. Загальна тенденція зміни площі рани у залежності від концентрації нанесених гелів (за 100 % прийнято початкову площу рани)

Статистично достовірні результати загоєння ран у порівнянні з контролем, у якому позитивна динаміка на закінчення становила 94,75 %, виявилися у більш концентрованих за вмістом гелях, а саме у 2 % (у середньому – 98,75 % зменшення площі у порівнянні до початкової та 50 % кількістю повністю загоєних ран) та 2,5 %, де вказані показники мали такі значення – 99,25 % та 60 % (табл. 4.1, рис. 4.1).

Таблиця 4.1

Вплив різних концентрацій гелю на загальну динаміку зміни площі дерматомних ран у щурів, $M \pm m$, (n=10)

Умови досліджу	Площа ран, мм ²								
	Початкова	7 доба		14 доба		21 доба		28 доба	
			Динаміка, %		Динаміка, %		Динаміка, %		Динаміка, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Рана без лікування	400	376,3±4,1	-6	264,8±8,6	-34	74,0±3,7	-81,5	21,0±3,6	-94,75
1 %	400	352,1±3,8 p≤0,001	-12	226,5±4,8 p=0,001	-43,5	54,0±4,8 p=0,005	-86,25	12,5±2,4 p=0,066	-97
1,5 %	400	328,3±10,1 p≤0,001	-20,5	155,5±7,2 p≤0,001	-61	44,5±3,7 p≤0,001	-88,87	10,5±2,4 (2) p=0,027	-97,25
2 %	400	268,8±4,9 p≤0,001	-32,75	135,3±5,3 p≤0,001	-66,25	35,1±2,6 p≤0,001	-91,25	4,8±1,9 (5) p≤0,001	-98,75
2,5 %	400	352,9±4,8 p=0,002	-12	192,8±12,7 p≤0,001	-52	29,6±5,5 p≤0,001	-92,75	3,0±1,4 (6) p≤0,001	-99,25

Примітки:

1. p – достовірність щодо контролю

2. у дужках (...) – кількість тварин із повністю загоєною ранною

Підводячи підсумки проведеного дослідження, можна зробити висновок, що як засіб для лікування ран доцільно застосовувати гель із концентрацією КС в межах 2-2,5 %, за допомогою яких вдалося досягти більшої інтенсивності в зменшенні площі експериментальної рани.

Під час досліджень, було виявлено, що в перші хвилини після нанесення 2,5 % гелю, тварини виявляли неспокій, старалися лапками зняти його з поверхні рани. Даний факт змусив нас провести дослідження місцевоподразнюючої дії висококонцентрованих складів гелів.

Дослідження подразнюючої дії проводили на слизових оболонках 6 кролів, яким в кон'юнктивний мішок правого ока вносили 100 мг 2 % гелю, а в інше око – 100 мг 2,5 %. Наявність та вираженість кон'юнктивних та рогівкових реакцій оцінювали через 1, 24, 48 годин.

Ілюстровані результати дослідження показані на рисунках 4.2 та 4.3.



Рис. 4.2. Стан кон'юнктиви кролика після внесення 2 % гелю на 24 год

Як бачимо, після внесення 2 % гелю через 24 години жодних змін слизової оболонки не відмічалось. У той же час, після внесення гелю з концентрацією 2,5 % спостерігалася дифузна яскраво-рожева еритема на всій ділянці без набряків та некротичних змін.



Рис. 4.3. Стан кон'юнктиви кролика після внесення 2,5 % гелю на 24 год

Проведене спостереження дає можливість констатувати, що застосування гелю із 2,5 % КС викликає помірну місцевоподразнюючу реакцію.

Враховуючи результати цих двох експериментів, було прийнято рішення про використання у подальших дослідженнях 2 % гелю КС похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину.

4.2. Дослідження безпечності гелю композиційної суміші при її нашкірному введенні

Першим етапом дослідження у цьому напрямку було визначення гострої токсичності гелю при нашкірному шляху введення. Оцінку проводили за такими критеріями, як порушення загального стану, зміна положення тіла, поява окремих симптомів (птоз, салівація, урінація, дефекація, сонливість, тремор, судоми та інші), зміни функціонального стану шкіри, летальність [56, 184].

Гостру токсичність гелю КС визначали шляхом його нанесення в дозах, які відповідають різним класам токсичності речовин, відповідно до прийнятої

класифікації [56, 107, 178]. Спостереження проводили впродовж 14 днів з реєстрацією показників стану тварин один раз на добу (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Показники гострої токсичності гелю КС при нашкірному внесенні у білих щурів (n=10)

№	Дози, мг/кг	К-сть тварин	Ефект дії	Терміни спостереження, доба						Кількість тварин, що загинули	% загибелі
				1	2	3	4	5	14		
1	контр.	10	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0
2	50	10	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0
3	500	10	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0
4	5000	10	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0
5	15000	10	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0

Отримані результати вказують, що впродовж дослідження у жодній експериментальній групі не було виявлено загибелі тварин та явищ гострої інтоксикації.

Місцевоподразнюючу дію 2 % концентрації КС вивчали двома методами. 10-кратне занурювання хвостів білих мишей в 2 % водний розчин препарату (дана концентрація відповідала її попередньо встановленій ефективній ранозагоювальній) з часом експозиції 2 години не викликало загибелі тварин та видимих ознак гострої інтоксикації. Внесення 1 краплі 2 % водного розчину препарату у кон'юнктивальний мішок ока кроля не викликало подразнення слизових оболонок.

На другому етапі дослідження проводилося спостереження за функціональним станом шкіри експериментальних тварин. Після нанесення гелю визначали зовнішні зміни у досліджуваній ділянці, а також зміни місцевої температури шкіри та товщину шкірної складки. Зміна показників функціонального стану вказана у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Показники функціонального стану шкіри щурів при вивченні гострої токсичності гелю КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни досвіду	Температура шкіри, °С		Товщина шкірної складки, мм	
	Гель КС	Інтактні тварини (контроль)	Гель КС	Інтактні тварини (контроль)
Початкові дані	38,41±0,04 p=0,531	38,45±0,04	1,81±0,05 p=0,895	1,81±0,05
30 хв	37,1±0,05 p=0,076	37,21±0,03	1,77±0,04 p=0,770	1,79±0,05
24 год	37,3±0,06 p=0,295	37,38±0,05	1,8±0,05 p=0,658	1,77±0,04
48 год	37,78±0,02 p=0,119	37,7±0,04	1,81±0,05 p=1,0	1,81±0,05
72 год	38,33±0,04 p=0,395	38,29±0,02	1,81±0,05 p=0,890	1,82±0,06

Примітка. p – достовірність щодо інтактних тварин

Спостереження за зовнішнім станом шкіри через 30 хвилин після нанесення не вказували на будь-які ознаки подразнення шкіри, були відсутні гіперемія та набряки. Така ж ситуація зберігалася і в наступні терміни.

Визначення температури шкіри виявило, що через 30 хв було зниження на 1,3 °С в дослідній групі та 1,2 °С в контрольній. Через 24-48 год температура шкіри залишалася нижчою за вихідну на 0,6-1 °С у дослідній та 0,9-1,1 °С у контрольній. На закінчення експерименту вона поверталася до початкових даних в обох групах спостереження. Усі показники знаходилися у межах статистично недостовірної різниці (табл. 4.3).

Схожа картина спостерігалась при дослідженні зміни товщини шкірної складки: через 30 хв ця величина зменшувалася в дослідній групі та контрольній в середньому на 0,04 мм та 0,02 мм, проте потім верталася до вихідних величин. При всіх вимірах показник $p > 0,05$ (табл. 4.3).

Дослідження сенсibiliзуючих властивостей препарату проводили на мурчаках-самцях за методом О.Г.Алексеевої, А.І.Петкевич [108]. Тестування здійснювали шляхом аналізу ряду неспецифічних показників крові, результати яких наведені у таблиці 4.4.

Таблиці 4.4

Результати показників крові при дослідженні сенсibiliзуючої дії гелю КС, ($M \pm m$, $n=10$)

	Показники	Контрольна група	Дослідна група	p
	Базофіли, %	0,83±0,30	1,5±0,42	0,003
	Еозинофіли, %	1,17±0,32	2,5±0,48	<0,001
	ЦК, у.о.	37,0±0,74	44,70±3,94	<0,001
розеткоутворення	Т-лімфоцити, %	41,1±1,1	39,2±2,62	0,048
	В-лімфоцити, %	16,5±1,95	12,5±1,71	<0,001
	Д-лімфоцити, %	1,83±0,23	2,0±0,49	0,339
	О-лімфоцити, %	40,3±1,7	46,0±2,0	<0,001
	Т акт., %	25,0±0,94	26,5±0,81	0,001
	Тх, %	30,0±0,95	29,19±0,97	0,074
	Тс, %	7,8±3,99	10,31±2,31	0,103
імуногло- буліни	IgA, г/л	0,36±0,03	0,46±0,04	<0,001
	IgM, г/л	0,69±0,03	0,80±0,07	<0,001
	IgG, г/л	0,65±0,07	0,72±0,07	0,031
Примітка. p – достовірність щодо контролю				

Аналізуючи отримані дані, можна констатувати, що лабораторні дані вказували на незначні зміни гематологічних показників. Отримана різниця кількісних величин свідчить про те, що препарат не викликав алергічної перебудови.

Таким чином, встановлено, що досліджуваний гель КС похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину не виявляв токсичної дії. LD₅₀ перевищувало 15000 мг/кг при епікутантному нанесенні. Відповідно до прийнятих

класифікацій, ця речовина відноситься до практично нетоксичних речовин [56, 108, 178]. Також досліджуваний засіб не володів шкірно-резорбтивною та місцево-подразнюючою дією при попаданні на шкіру та слизові оболонки, не викликав алергенної перебудови організму.

Враховуючи дані, отримані в попередніх токсикологічних досліджень при ентеральному шляху введення концентрованих водних розчинів КС, які вказували на відсутність її кумулятивних властивостей, досить низький рівень гострої токсичності, незначний вплив на стан організму при багаторазовому введенні, а також відсутність будь-яких ознак негативного впливу при нашкірному введенні препарату у рекомендованій концентрації та з біоетичних міркувань, далші токсикологічні дослідження не проводились, а зосередилися на вивченні специфічної активності при обраній патології – загоєнні інфікованих ран м'яких тканин.

4.3. Результати мікробіологічних досліджень гелю композиційної суміші за умов *in vitro*

4.3.1. Дослідження антимікробних та антифунгіцидних властивостей запропонованого засобу

Для обґрунтування місцевого застосування гелю КС похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину у визначеній оптимальній ранозагоювальній концентрації та визначенні особливостей її дії, було проведено ряд лабораторних досліджень.

На першому етапі вивчалася антимікробна та протигрибкова активність досліджуваного гелю КС в дослідах *in vitro* методом дифузії в агар (метод "колодязів"), що вважається найбільш оптимальною моделлю для оцінки дифузії протимікробних речовин [150] та проводилося її порівнювання з результатами, отриманими за аналогічних умов при дії основи, на якій

виготовлявся досліджуваний засіб. Отримані результати представлені у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Антимікробна активність гелю КС у досліді *in vitro*, ($M \pm m$, $n=6$)

Препарат	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
	St. aureus	Ent. faecalis	E. coli	Ps. aeruginosa	Bac. subtilis	Candida albicus
Основа гелю	12,16±0,31 p≤0,001	10,50±0,22 p≤0,001	12,83±0,16 p≤0,001	9,33±0,21 p≤0,001	12,50±0,22 p≤0,001	9,16±0,16 p≤0,001
Гель КС	23,66±0,21	20,50±0,22	22,50±0,72	24,50±0,56	25,33±0,42	21,50±0,34

Примітка. p – достовірність у порівнянні з досліджуваним гелем КС

Результати досліджень вказують, що гідрофільна основа гелю володіла незначною антимікробною та антифунгіцидною активністю. Найбільшу зону затримки росту було виявлено при дослідженнях з *E. coli*, *Bac. subtilis* та *St. aureus*. Найменший результат спостерігався на культурі *Candida albicus*. Антимікробну активність основи гелю можна пояснити її осмотично-сорбційними властивостями.

У той же час, у дослідях з гелем КС спостерігалися у двічі більші зони затримки росту мікроорганізмів, у всіх випадках різниця даних була у межах статистично достовірних величин ($p \leq 0,001$). Отримані результати переконливо вказують на наявність антимікробного потенціалу у запропонованій КС, в першу чергу пов'язаного з дією похідних γ -кроднолактону.

Найбільшу активність гель КС виявив до *Bac. subtilis* та *Ps. aeruginosa*, де зони затримки становили 24-25 мм. У дослідях з *E. coli* та *St. aureus* отримано результати 22-23 мм. Найменша активність спостерігалася на культурах *Ent. faecalis* та *Candida albicus* (20-21 мм).

4.3.2. Морфологічні зміни мікроорганізмів при дії гелю композиційної суміші

На другому етапі дослідження було поставлено завдання виявити особливості дії суббактеріальних концентрацій гелю КС на морфологічну структуру мікроорганізмів.

Забір матеріалу здійснювався стерильною бактеріологічною петлею з поверхні агару на межі зони затримки росту. Досліджуючи зразки, було виявлено, що кількість клітин, які сорбували дослідний засіб, що спричиняло їх морфологічні зміни, досягала 30-35 % біомаси.

Як контроль досліджували морфологічний стан мікроорганізмів, вирощених на середовищі без впливу досліджуваного препарату.

4.3.2.1 Електронномікроскопічні дослідження в культурі *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus, взятий для дослідження як контроль, має вигляд округлих структур не зовсім правильної форми (рис. 4.4).

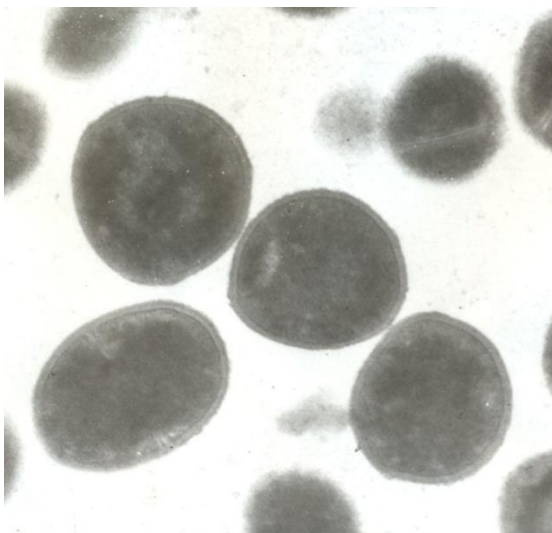


Рис. 4.4. *Staphylococcus aureus* – інтактні мікроорганізми. Фіксація чотирьохокисом осмію, контрастування за Рейнольдсом. $\times 20000$

Значна кількість мікроорганізмів знаходилася в логарифмічній фазі (в процесі поділу). На поверхні частини з них було виявлено елементи мікрокапсули. Клітинна стінка мала виражену двошарову структуру. Внутрішній її шар практично завжди виявлявся у вигляді електроннощільної пластинки.

Вміст цитоплазми мав дрібно гранулярну будову та розташовувався в клітині не зовсім рівномірно. Крім грануляційного компоненту в цитоплазмі можна було помітити структури мембранної будови, що розташовувалися поблизу клітинної оболонки і, в ряді випадків зв'язані з останньою. Найбільш чітко мембранні структури виявлялися в клітинах логарифмічної фази. В цьому випадку вдається відмітити зв'язок останніх з елементами клітинної перегородки, що формується. Нуклеоїд в більшості випадків мав вигляд менш щільної ділянки в центрі клітин.

Електронномікроскопічне дослідження препаратів культури *Staphylococcus aureus*, яка знаходилася під дією гелю КС, вказало на різке зменшення кількості бактерій, що вступають в фазу ділення. В частині випадків процес поділу мав виражено порушений характер, на що вказувало асиметричне формування перегородок (рис. 4.5).

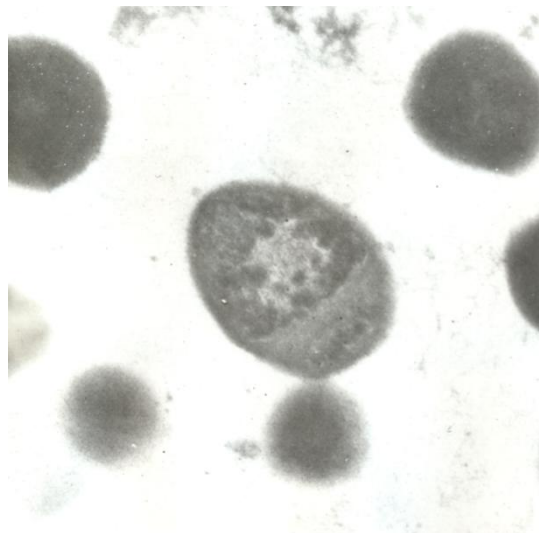


Рис. 4.5. *Staphylococcus aureus* – дослідна культура: грануляційне переродження цитоплазми. Фіксація чотирьохокисом осмію, контрастування за Рейнольдсом. $\times 20000$

В поодиноких клітинах в стадії поділу в цитоплазмі спостерігалися виражені мембранні структури, що займали центральну ділянку новоутворених мікроорганізмів. В клітинах стаціонарної фази, які переважали в препаратах, виявлялися морфологічні ознаки порушення структури. В багатьох випадках були зміни в структурі оболонки: поява мікрокапсул на частині оболонки, потовщення останньої та зникнення типової пошарової структури. В цитоплазмі частини мікроорганізмів виявлялися мембранні структури, а також зміни тинкторіальних властивостей останньої. Крім того, в препараті спостерігалася значна кількість фрагментів оболонки клітин, що загинули (рис. 4.5).

4.3.2.2 Морфологічні зміни в культурі *Escherichia coli* за даними електронномікроскопічного дослідження за умов дії досліджуваного гелю

Escherichia coli в стаціонарній фазі (між періодами розмноження) мають форму палочки із заокругленими кінцями. В представленому для електронномікроскопічного дослідження матеріалі контрольної групи містилися екземпляри подовгастої форми, що в поперечному перерізі надає їм округлого вигляду. Використаний метод забарвлення (фіксація чотирьохокисом осмію, контрастування за Рейнольдсом) джгутиків та війок на поверхні мікроорганізмів виявити не дозволяв. Не було вивлено також вираженої структурованої мікрокапсули (рис. 4.6). Поверхня більшості мікробів представлялася гладкою, іноді злегка хвилястою; в деяких випадках на поверхні виявлялися невеликі скупчення глибок незначної електронної щільності, що надавало в цьому місці деякої асиметричності поверхні клітини. *Escherichia coli* вкрита двошаровою клітинною стінкою, яка в ряді випадків мала дещо звивисту форму; під нею зрідка можна було побачити цитоплазматичну мембрану в вигляді досить електроннощільного шару.



Рис. 4.6. *Escherichia coli* – інтактні мікроорганізми. Фіксація чотирьохокисом осмію, контрастування за Рейнольдсом. $\times 20000$

Основна частина цитоплазми була заповнена гранулярним компонентом, що представляє компактно запаковані комплекси полірибосом. В окремих екземплярах можна було виявити невеликі ділянки, які містять дрібно гранулярний компонент, але для контрольної групи це явище не було типовим. Нуклеоїд був чітко відмежований від цитоплазми та містив скупчення дрібних, слабконтрастованих фібрил. В деяких випадках довкола останнього полірибосоми утворювали дещо ущільнене кільце, що його оточувало.

Переважає більшість мікроорганізмів в контрольному препараті знаходилася в стаціонарній фазі. Лише у поодиноких екземплярів вдалося виявити початкову стадію поділу у вигляді незначної інвагінації клітинної стінки. В препараті дослідної групи знаходилися мікроорганізми під впливом досліджуваного засобу. В полі зору з'являлися мікроби зміненої форми – коротші та ширші за звичайні, більш овальної форми. Частішали також випадки змін в оболонці: остання утворювала випини, при цьому внутрішній, електроннощільний шар, на відміну від контролю, не виявлявся. Зустрічалися мікроорганізми з сегментарним переродженням оболонки – остання втрачала типову для неї в нормі чітку двошарову структуру (рис. 4.7).

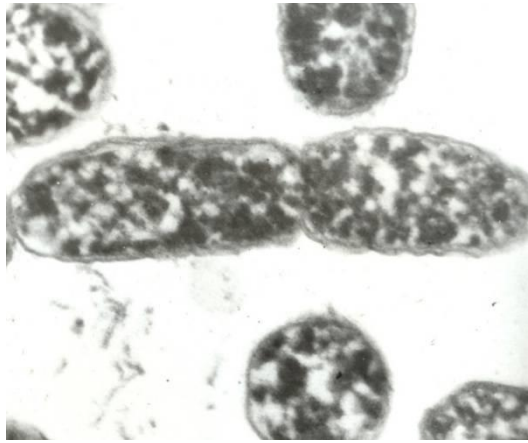


Рис. 4.7. *Escherichia coli* – дослідна культура: відсутність типових нуклеотидів, кільцеподібна інвагінація клітинної стінки Фіксація чотирьохокисом осмію, контрастування за Рейнольдсом. $\times 20000$

Внутрішній вміст цитоплазми мікробів цієї групи набував середньо- та дрібнозернистої будови. Зустрічалися *Escherichia coli* зі щільним, однорідним вмістом. Зрідка траплялися особини, цитоплазма яких містила тільки вузьку облямівку електроннощільних включень безпосередньо під оболонкою. Центральна частина клітини залишалася оптично пустою. В ряді випадків цитоплазматична мембрана утворювала кільцеподібні інвагінації в сторону цитоплазми, що, як правило, характерно для візованих клітин. Нуклеотиди в вигляді, типовому для даних мікроорганізмів, не виявлялися (рис. 4.7).

4.3.2.3 Особливості ультраструктурних змін в культурі *Candida albicans* при впливі гелю композиційної суміші

Електронномікроскопічні дослідження інтактною культурою *Candida albicans* показали, що остання складається з особин округлої форми або форми дещо витягнутого овалу. Зовні мікроорганізми вкриті оболонкою, яка складається з плазматичної мембрани та клітинної оболонки. Цитоплазматична мембрана утворена одним тонким електроннощільним шаром. Клітинна оболонка має складну будову і складається з широкого електронноосвітлого шару та зовнішньої темнішої облямівки (рис. 4.8).

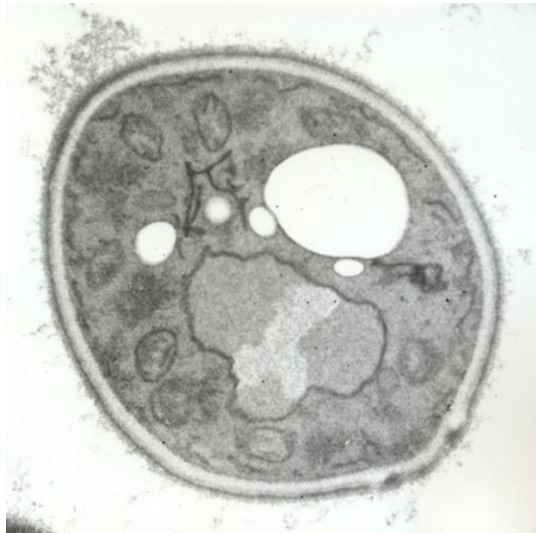


Рис. 4.8. *Candida albicans* – інтактна культура. Фіксація перманганатом, обробка чотирьохоксидом осмію. $\times 8000$

Ядро *Candida albicans* містить хроматин і має, за звичай, неправильну форму, розміри його на мікрофотограмах залежать від площини зрізу. В складі оболонки помітні ядерні пори.

Цитоплазма мікроорганізмів в нормі має гомогенний вигляд і містить ряд органел. Так, ближче до плазматичної мембрани розташовується гладкий ендоплазматичний ретикулум, що має форму більш чи менш розгалужених каналців. Дещо ближче до центру клітин розташовуються добре виражені мітохондрії з чітко помітними кристами всередині. Із інших структур цитоплазми можна відмітити наявність вакуоль, які мають вигляд переважно оптично пустих мішечків як округлої, так і не зовсім правильної форми (що залежить від площини зрізу), відмежованими від цитоплазми тонкою електроннощільною мембраною. Як непостійну структуру цитоплазми інтактних мікроорганізмів слід відзначити жирові включення, які мають вигляд дрібних округлих або овальних електроннопрозорих мішечків.

Переважна більшість об'єктів дослідження знаходилась в стаціонарній фазі, і лише окремі дріжджові грибки вступали в процес розмноження шляхом "брунькування" – тобто інвагінація клітинної оболонки завершалася переділом організму на дві незалежні особини.

Електронномікроскопічне дослідження культури *Candida albicans*, що знаходилися під впливом гелю КС дозволили виявити фрагментарну деструкцію плазматичної мембрани, а також, зменшення електронної щільності клітинної стінки, розшарування та розрихлення її (рис. 4.9).

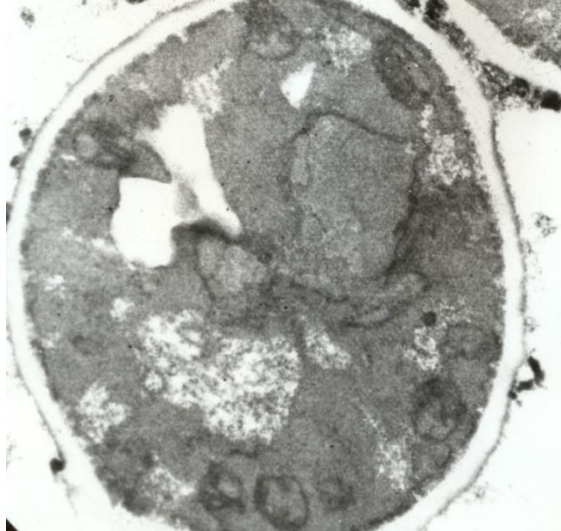


Рис. 4.9. *Candida albicans* – дослідна культура: деформація ядра, його ущільнення, деформація вакуоль, поява дрібнозернистого вмісту в частині з них. Фіксація перманганатом, обробка чотирьохоксидом осмію. $\times 8000$

На фоні загального ущільнення та гранулярного переродження цитоплазми були помітні розширення та деформація гладкого ендоплазматичного ретикулуму. Частина вакуоль була деформована, в їх просвіті постійно виявлялися дрібно гранулярні вclusions. Характерними також були ущільнення та деформація частини мітохондрій. Зі сторони ядра спостерігалася деформація, ущільнення та значне збільшення електронної щільності оболонки ядра та вмісту останнього.

4.3.3. Вивчення антимікробної та антифунгіцидної активності гелю композиційної суміші у порівняльному аспекті

Попередньо проведеними дослідженнями встановлено, що досліджуваний гель КС має високу антимікробну активність до грамположитивних, грамнегативних мікроорганізмів та простіших грибків. Метою наступного

експерименту було встановлення цієї активності в порівняльному аспекті із іншими сучасними фармакологічними препаратами із схожими властивостями та фізико-хімічними особливостями.

Результати дослідження представлено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Порівняльна антибактеріальна активність гелю КС, (M±m, n=6)

Препарат	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
	St. aureus	Ent. faecalis	E. coli	Ps. aeruginosa	Bac. subtilis	Candida albicus
Гель КС	23,66±0,21	20,50±0,22	22,50±0,72	24,50±0,56	25,33±0,42	21,50±0,34
Мазь "Мірамістин"	21,00±0,51 p≤0,001	18,00±0,51 p=0,001	13,50±0,72 p≤0,001	9,83±0,54 p≤0,001	15,66±0,33 p≤0,001	21,33±0,67 p=0,828
Мазь "Офлакаїн-Дарниця"	36,33±0,33 p≤0,001	19,33±0,84 p=0,210	26,00±0,63 p=0,005	33,83±0,40 p≤0,001	33,16±0,54 p≤0,001	20,83±0,83 p=0,476
5 % синтоміцинова емульсія	8,33±0,21 p≤0,001	8,16±0,16 p≤0,001	10,33±0,33 p≤0,001	7,16±0,16 p≤0,001	11,66±0,33 p≤0,001	6,66±0,21 p≤0,001
Мазь "Левоміколь"	32,50±0,34 p≤0,001	30,66±0,42 p≤0,001	30,00±0,51 p≤0,001	23,16±0,65 p=0,153	27,66±0,33 p=0,001	6,33±0,21 p≤0,001
10 % метилурацилова мазь	8,16±0,16 p≤0,001	7,66±0,21 p≤0,001	7,50±0,22 p≤0,001	8,00±0,01 p≤0,001	7,33±0,21 p≤0,001	7,50±0,22 p≤0,001
Примітка. p – достовірність у порівнянні з досліджуваним гелем КС						

При лабораторних дослідженнях із культурою *St. aureus* встановлено, що зона затримки росту за умов дії гелю КС достовірно переважала у 2,84 та 2,89 рази при порівнянні з впливом 5 % синтоміцинової емульсії та 10 % метилурацилової мазі. Незначна перевага КС (у 1,12 рази при p=0,395) виявлялася і над маззю "Мірамістин-Дарниця". Також, у цьому випадку, ефект дії досліджуваного гелю достовірно поступався у 1,53 рази впливу мазі "Офлакаїн-Дарниця" та у 1,37 рази мазі "Левоміколь" (табл. 4.6).

У дослідах з тест-культурою *Ent. faecalis* отримано схожі результати: зона затримки росту у випадку дії гелю КС, що достовірно у 2,46 рази переважала

результат 5 % синтоміцинової емульсії, у 2,67 рази – метилурацилової мазі, у 1,13 рази – мазі "Мірамістин-Дарниця" та у 1,06 рази – мазі "Офлакаїн-Дарниця", проте помітно, у 1,58 рази поступалося мазі "Левоміколь" (табл. 4.6).

Аналогічне виявлено при досліджах із культурою *E. Coli*. Зона затримки росту мікроорганізмів за умов дії досліджуваного гелю достовірно у 1,67, 2,17 та 3 рази була більшою відповідно за зони дії мазі "Мірамістин-Дарниця", 5 % синтоміцинової емульсії та 10 % метилурацилової мазі, та у 1,15 та 1,33 рази поступалися ефекту дії мазі "Офлакаїн-Дарниця" і мазі "Левоміколь" (табл. 4.6).

Дослідження із культурою *Ps. aeruginosa* виявили найбільшу ефективність в антимікробній дії у мазі "Офлакаїн-Дарниця" із зоною затримки, яка достовірно у 1,38 рази переважала зону дії гелю КС. При порівнянні з ефектом дії мазі "Левоміколь" отримано практично однакові дані із незначною перевагою гелю КС (у 1,05 рази при $p=0,153$). Показники інших тест-препаратів суттєво та достовірно поступалися, а перевага гелю КС була більшою в 2,49 рази у випадку мазь "Мірамістин-Дарниця", в 3,42 рази – 5 % синтоміцинова емульсія та в 3,06 рази – 10 % метилурацилова мазь (табл. 4.6).

Схожа тенденція зберігалася у наступному спостереженні за умов культури *Bac. subtilis*: найбільшу антимікробну активність було виявлено у мазей "Офлакаїн-Дарниця" та "Левоміколь", які достовірно у 1,19 та 1,09 рази переважали ефективність дії гелю КС. І навпаки, у випадках мазі "Мірамістин-Дарниця", 5 % синтоміцинової емульсії та 10 % метилурацилової мазі відповідно у 1,61, 2,17 та 3,45 рази визначалася достовірна перевага антимікробної дії гелю КС (табл. 4.6).

При лабораторних досліджах із культурою грибків *Candida albicus* виявлено, що такі препарати, як 5 % синтоміцинова емульсія, мазь "Левоміколь" та 10 % метилурацилової мазь практично не виявляли будь-якої активності. У той же час ефект дії інших препаратів є практично ідентичним: у гелю КС зона затримки росту недостовірно була більшою за аналогічну в мазі "Мірамістин-Дарниця" та у 1,03 рази – у мазі "Офлакаїн-Дарниця" (табл. 4.6).

На рисунку 4.10 представлено ефективність антимікробного впливу гелю КС та інших фармакологічних препаратів, використаних для порівняння.

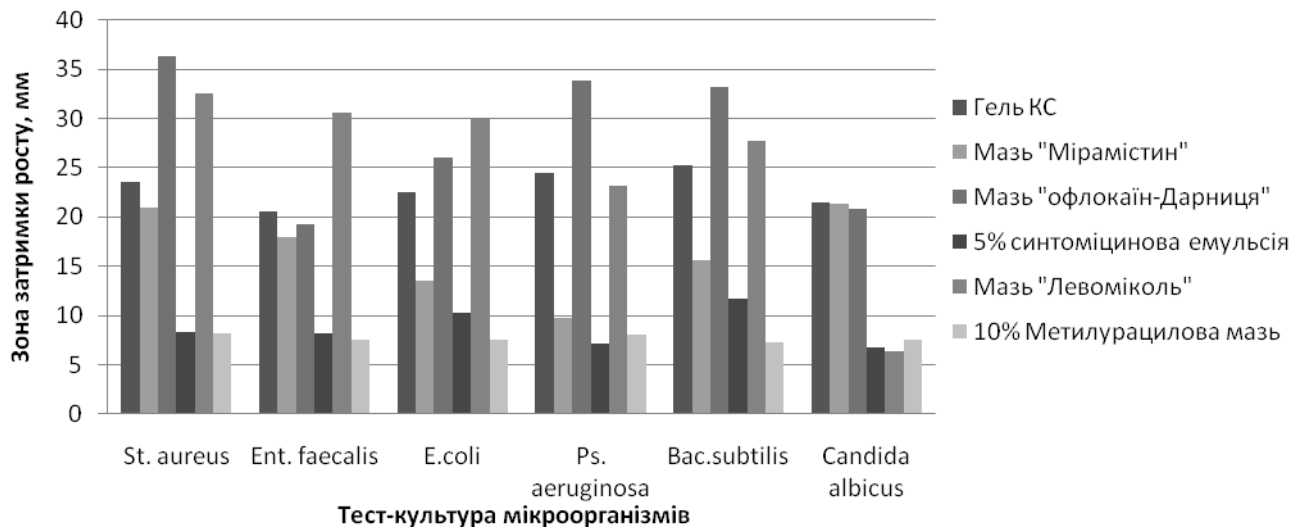


Рис. 4.10. Порівняння антимікробної активності гелю КС із контрольними скринінг-препаратами

Аналізуючи представлене графічне зображення, необхідно відмітити одну досить важливу особливість, що відрізняє досліджуваний гель КС від інших тест-препаратів – рівномірну антимікробну активність до всіх культур, які вивчалися у ході цього лабораторного дослідження (рис. 4.10).

В оцінці величини дії було використано шкалу, прийняту при визначенні чутливості мікроорганізмів до антибіотиків методом дифузії в агарі з використанням стандартних дисків – при діаметрі зони затримки 10-12 мм штам характеризується як резистентним до препарату; діаметр 12-17 мм свідчить про помірну чутливість; діаметри більшого розміру вказують високу чутливість мікроорганізмів до фармакологічного препарату [56].

Якщо використати вище вказану шкалу чутливості, можна констатувати, що досліджуваний гель КС володів високим антимікробним потенціалом: найменшу чутливість було виявлено у культури *St. aureus* зі зоною затримки росту до $20,50 \pm 0,22$ мм, а найбільшу – у культури *Bac. Subtilis* ($25,33 \pm 0,42$ мм).

За свої впливом на ріст мікроорганізмів гель КС переважав такий сучасний та широко застосовуючий у медичній практиці препарат, як мазь

"Мірамістин-Дарниця" та був практично однаково ефективним з маззю "Офлакаїн-Дарниця".

Підводячи підсумок аналізу результатів досліджень цього етапу роботи, можна стверджувати, що досліджуваний гель КС похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину володіє антимікробними та антифунгіцидними властивостями. У всіх тест-культурах зона затримки росту перевищувала 20 мм, що згідно з прийнятою шкалою, свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до запропонованого фармакологічного засобу. Ультраструктурне вивчення морфологічних змін при дії досліджуваного гелю КС виявило фрагментарну деструкцію плазматичних мембран та деформацію ядерних структур у мікроорганізмі тест-культур.

Отримані дані при порівняльному дослідженні вказали, що за своєю активністю гель КС не поступався, а в окремих випадках перевищував потенціал таких вітчизняних препаратів, як мазі "Мірамістин-Дарниця" та "Офлакаїн-Дарниця", які у даний час найчастіше застосовуються у клінічній практиці для лікуванні інфікованих та асептичних ран м'яких тканин у ранніх термінах їх перебігу.

4.4. Вивчення у порівняльному аспекті протизапального потенціалу гелю композиційної суміші

На сьогодні встановлено, що важливими елементами корекції перебігу ексудативного запального процесу є зменшення тканинної концентрації активних форм кисню та його продуктів ПОЛ, а також підвищення резистентності клітинних мембран [56, 190, 196].

Враховуючи наявність у КС багатофункціонального природного походження компоненту Zn-карнозину із вираженими АО властивостями, було поставлено мету вивчити патогенез та ефективність впливу запропонованого препарату на перебіг ексудативної фази запального процесу на моделях з різним патогенезом.

4.4.1. Визначення антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку

Різноманітні протизапальні засоби можуть впливати на окремі патофізіологічні та біохімічні механізми запалення або на кілька одночасно. Стандартним методом вивчення протизапального ефекту фармакологічних засобів є методика ексудативного набряку, викликаного субплантарним введенням 1 % водного розчину карагеніну. M. di Rosa et al [246], провівши серію дослідів, встановили таку схему механізму карагенінового набряку: у перші 30-90 хв у патогенезі запалення беруть участь гістамін та серотонін; в інтервалі між 1,5-2,5 годинами – кініни, а між 2,5-5,5 годинами – простагландини.

На першому етапі вивчення протизапальних властивостей досліджуваної КС було проведено моделювання карагенінового набряку лапки у білих щурів. У дослідній групі вивчалася ефективність впливу гелю запропонованої КС. Для порівняння було обрано мазь "Офлакаїн-Дарниця", 10 % метилурацилову мазь виробництва фірми "Дарниця", основу гелю КС. Отримані результати приведені в таблиці 4.7.

Для даної моделі експериментального асептичного набряку характерним було поступове його збільшення: на 1 год дослідження відмічено збільшення у 2 рази об'єму лапки в контрольній групі, у якій не проводилося жодного лікування; на 2 год таке збільшення відмічається до 4 разів. Пік набряку спостерігався на 4 год і досягав більше 5-ти разового збільшення.

У першому періоді експерименту, коли у патогенезі набряку активну роль відігравали такі медіатори запалення, як гістамін та серотонін, відмічено більший приріст у дослідній групі (на 173,28 %). На цей час показники контрольної групи, та групи, де лікування проводилося основою, на якій виготовлену гель КС, знаходилися у межах статистично недостовірної різниці з приростом відповідно на 140,20 % з $p=0,295$ та 159,01 % з $p=0,370$ (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Зміна об'єму лапки експериментальних тварин на моделі карагенінового набряку, ($M \pm m$, $n=10$)

Об'єкт дослідження	Отримані результати впродовж експерименту (умовні одиниці)			
	на початку	на 1 год	на 2 год	на 4 год
Контроль	2,91±0,11	7,00±0,30	12,83±0,98	16,25±0,92
Гель КС	2,62±0,12 p=0,065	7,16±0,41 p=0,719	10,20±0,68 p=0,024	11,45±0,63 p≤0,001
Основа гелю	2,83±0,12 p=0,591	7,33±0,47 p=0,522	9,75±0,59 p=0,007	13,12±0,60 p=0,005
10 % метилурацилова мазь	2,66±0,14 p=0,143	7,25±0,30 p=0,529	10,00±0,47 p=0,009	14,75±0,59 p=0,147
Мазь „Офлокаїн-Дарниця”	2,75±0,23 p=0,481	7,66±0,36 p=0,137	9,75±0,38 p=0,003	14,37±0,83 p=0,113
Примітка. p – достовірність щодо контролю				

У наступний період (2 год), коли у розвитку запалення найбільш активну роль відігравали кініни, відмічено значну позитивну динаміку у тварин, лапку яких піддавали лікуванню гелем КС – показник приросту об'єму дорівнював 292,36 %. У контрольній групі на цей час цей показник достовірно зростав до 343,64 % з $p=0,036$ (табл. 4.7). Слід також відмітити, що у групі, де лікування проводилося основою дослідного гелю, приріст залишався, хоча і не на багато, але все ж таки нижчим та становив – 253,01 % (табл. 4.7).

На піку набряку (4 год), у фазу, де головну роль розвитку запалення відіграють простагландини, абсолютно найбільший показник приросту об'єму лапки (до 422,26 %) було виявлено у контрольній групі. Показник приросту у групі, де у лікуванні застосовувалася основа дослідного гелю, був нижчим – 362,19 %. Найменший приріст був виявлений у тварин, лікованих гелем КС – 337,02 %, який достовірно відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи з $p=0,001$ (табл. 4.7).

Використавши отримані дані та рекомендовану формулу (див. розд. 2.3.11), було визначено величину антиексудативної властивості КС похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину на моделі карагенінового набряку та порівняно її із іншими препаратами, які традиційно використовуються у хірургічній практиці для лікування ранових процесів м'яких тканин (рис. 4.11).

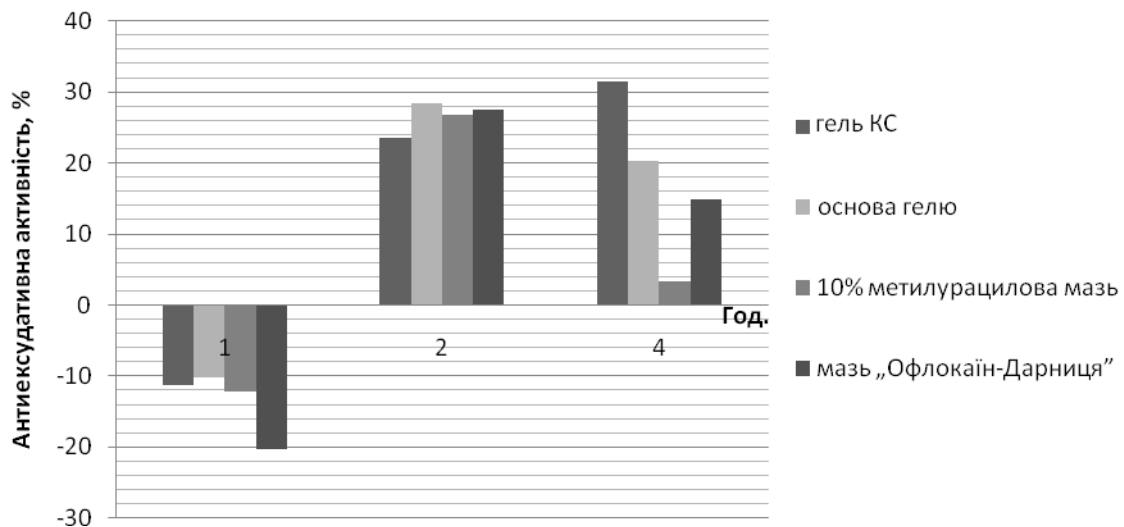


Рис. 4.11. Порівняльна характеристика антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку

Антиексудативна активність суттєво змінювалася впродовж усього експерименту в усіх тестованих фармакологічних засобах. Якщо у першій фазі карагенінового набряку гель КС не виявляв протизапальних властивостей, то, починаючи із наступної фази, його активність зростала до 23,4 %. Його найбільшу активність (31,39 %) було виявлено на піці набряку на 4 год спостереження. Необхідно також зауважити, що отримані результати у дослідній групі відрізнялися у позитивну сторону від ефекту, який спостерігався у тварин, яких лікували препаратом основи досліджуваного гелю. Ці дані особливо різнилися на заключній фазі, та є більшими у дослідній групі у 1,54 рази (антиексудативна активність основи гелю складала 20,35 %). Тобто, вплив гелю КС можна пояснити не лише дією її основи, для якої була характерна сорбційна властивість, але й активним безпосереднім її впливом на метаболізм медіаторів запалення, особливо простагландинів та їх похідних.

Також необхідно відмітити перевагу у протизапальній активності запропонованої КС над іншими фармакологічними препаратами. У 10 % метилурацилової мазі було виявлено активність у 2-й фазі карагенінового набряку, коли активну роль відіграють кініни (26,7 % до 23,4 % у дослідній групі) та її відсутність у завершальній фазі на вершині набряку. Мазь „Офлокаїн-Дарниця” у ці терміни мала таку активність: 2-а фаза – 27, %; 3-тя фаза – 14,91 %. У порівнянні з дослідною групою, її активність була більшою, але незначно, а в завершальному етапі вона зменшувалася у 2 рази.

4.4.2. Визначення антиексудативної активності гелю композиційної суміші на моделі зимозанового набряку

Поряд із такими медіаторами запалення як гістамін, серотонін, кініни та простагландини, важливу роль у розвитку запального процесу, зокрема, у розвитку його ексудативного компоненту, відіграють продукти ліпоксигеназного перетворення арахідонової кислоти – лейкотрієни.

К. Gado і G. Gigler [266], для вивчення даного механізму розвитку запалення, запропонували використовувати асептичне запалення в щурів, викликане зимозаном. Зимозан є структурним полісахаридом, який є складовою клітинних оболонок дріжджів, специфічно сприяє утворенню та виділенню лейкотрієнів та провокує запальну реакцію. Авторами також вказано, що у такій моделі високоактивними проти набрякових засобами є антигістамінні та антисеротонінні засоби. Попереднє дослідження вказало на відсутність таких властивостей у досліджуваній нами КС.

Отримані дані подано у таблиці 4.8.

У цій моделі динаміка розвитку набряку відрізнялася від попереднього дослідження. Вже, із самого початку, спостерігалось значне збільшення об'єму лапки експериментальних тварин. Пік ексудативної реакції був відмічений на 1 год дослідження із збільшенням величини об'єму лапки в контрольній групі, де не проводилося жодного застосування фармакологічних засобів на 23,68 %.

Надалі, у контрольній групі, вже на 2-у год, було відмічено ліквідацію запальних ексудативних ознак із поверненням об'єму лапки до початкових вихідних величин.

Таблиця 4.8

Зміна об'єму лапки експериментальних тварин на моделі зимозанового набряку, ($M \pm m$, $n=10$)

Об'єкт дослідження	Отримані результати впродовж експерименту (умовні одиниці)			
	на початку	на 1 год	на 2 год	на 4 год
Контроль	3,8±0,25	4,7±0,15	3,8±0,25	3,8±0,25
Гель КС	3,4±0,16 p=0,196	4,7±0,26 p=1,00	3,5±0,22 p=0,382	3,4±0,16 p=0,196
Основа гелю	3,5±0,22 p=0,382	4,8±0,39 p=0,813	4,2±0,33 p=0,343	3,6±0,27 p=0,590
10 % метилурацилова мазь	3,4±0,16 p=0,196	4,0±0,30 p=0,051	4,0±0,26 p=0,584	3,8±0,20 p=1,00
Мазь „Офлокаїн-Дарниця”	3,9±0,23 p=0,773	5,3±0,21 p=0,035	3,8±0,25 p=1,00	0,39±0,23 p=0,773
Примітка. p – достовірність щодо контролю				

Щодо досліджуваних препаратів, то загальна тенденція також є схожою: вершина набряку у всіх групах спостерігалася на 1-у год експерименту. Закономірно, що отримані результати, у залежності від ефективності впливу на ліпоксигеназний метаболізм арахідонової кислоти, відрізняються один від одного у кожного з досліджуваних препаратів. На 1-у годину у дослідній групі відмічено приріст об'єму лапки на 38,23 %. І хоча різниця є недостовірною (p=0,196), проте переважає на 14,55 % цей показник у контрольній групі (табл. 4.8). Надалі спостерігалася ліквідація набряку як у дослідній так і контрольній групах. Цей показник у дослідній групі становив 2,94 % на 2 год та 0 % на 4 год. Аналогічні результати у контрольній групі, де вже на 2 год не було виявлено приросту об'єму лапки (табл. 4.8).

Окремо необхідно дати характеристику особливості впливу на зимозановий набряк лапки білих щурів основі, на якій виготовлено дослідний

взірець гелю КС. На 1-у год досліду було отримано практично ідентичні дані із дослідною групою – 37,14 %. В подальшому, на 2-у год спостереження, було виявлено різницю в 17,14 % до даних дослідної групи. На закінчення досліду в цій групі зберігався приріст об'єму лапки у межах 102,85 % до початкових даних (табл. 4.8).

Наступним етапом було визначення приросту об'єму лапки білих щурів окремо у кожному терміні та визначення за допомогою відповідної формули (див. розд. 2.3.11) антиексудативних властивостей досліджуваних речовин. Отримані дані наведені на момент піку набряку (1-а година) на рисунку 4.12.

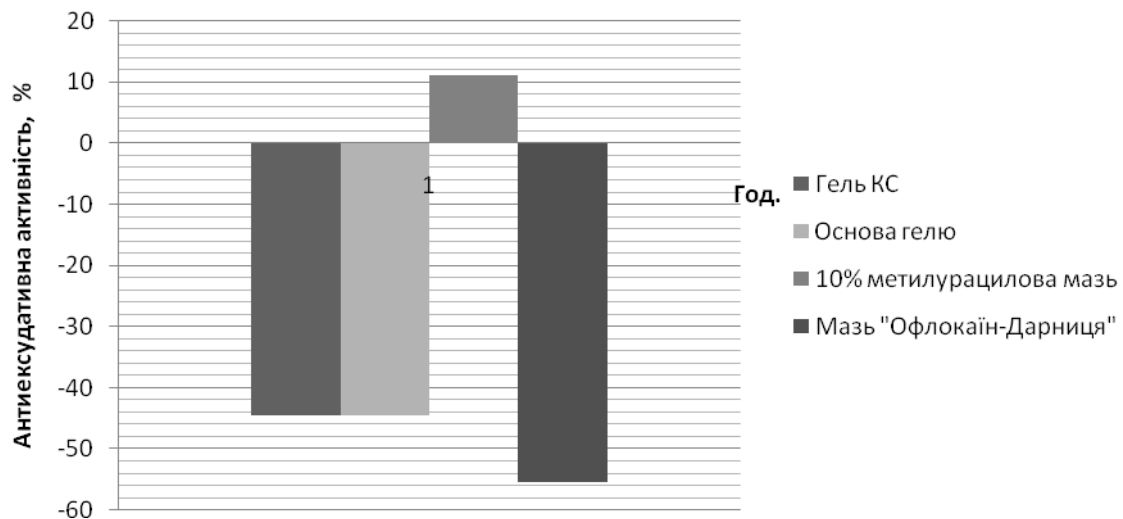


Рис. 4.12. Порівняльна характеристика антиексудативної активності на моделі зимозанового набряку

Вказані дані свідчать про потенціуючий вплив застосованої основи на продукти ліпоксигеназного метаболізму арахідонової кислоти (лейкотрієни), що проявлялося у інтенсивнішій запальній реакції тканин із більш вираженим ексудаційним процесом. В той же час, враховуючи наведені дані та їх фактичну ідентичність у дослідній групі та групі, де застосовувалася для лікування основа гелю, можна константувати про відсутність будь якого впливу ізольованої КС похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину на метаболізм ліпоксигеназних продуктів перетворення арахідонової кислоти та їх дію як прозапальних медіаторів.

Антиексудативна активність гелю КС та основи, на якій він був виготовленим, була фактично ідентичною і становила -44,45 % (відмічено збільшення набряку у порівнянні з контрольною групою). Пояснюється це відсутністю протизапального впливу КС на даний вид подразнення тканин та стимулюючим впливом на його перебіг компонентів основи.

Досліджувана як елемент порівняння мазь „Офлокаїн-Дарниця” також не володіла протинабряковими властивостями при даному виді запалення. Цей показник перевищував показник дослідної групи та становив -55,55 %.

Єдиним із скринінг-препаратів, який виявив позитивний ефект на даній моделі ексудативного запального процесу, була 10 % метилурацилова мазь, у якої на 1-у год спостереження антиексудативна активність виявилася на рівні +12,5 %.

4.4.3. Дослідження антиексудативної активності гелю композиційної суміші на моделі формалінового набряку

Враховуючи вплив стану клітинних мембран та їх опірність до зовнішніх подразників на інтенсивність запального процесу, наступним елементом наших досліджень нами було обрано модель формалінового набряку. За даними літературних джерел, при формаліновому набряку пусковим моментом у розвитку ексудативного запалення є білкова деструкція мембран [378].

Об'єктом дослідження було визначення величини впливу досліджуваних препаратів на стан цих мембран. Методика цього дослідження була ідентичною до попередньо проведених експериментів, де як флогоген використовували сублантантно введений 2 % розчин формаліну. Отримані результати представлені у таблиці 4.9.

На початковій фазі (впродовж 1 години) у всіх групах було відмічено незначне збільшення об'єму лапок у білих щурів. В контрольній групі таке збільшення дорівнювало 14,90 %. Пік набряку спостерігався на 2 годину і в контрольній групі збільшення було на 60,36 %. На закінчення дослідження (4

година) у контрольній групі спостерігалось повернення об'єму до даних, які були виявлені на 1-у годину експерименту. Аналогічна динаміка була в інших дослідних групах.

Таблиця 4.9

Зміна об'єму лапки експериментальних тварин на моделі формалінового набряку, ($M \pm m$, $n=10$)

Об'єкт дослідження	Отримані результати впродовж експерименту (умовні одиниці)			
	на початку	на 1 год	на 2 год	на 4 год
Контроль	2,75±0,12	3,08±0,06	4,41±0,21	3,00±0,18
Гель КС	2,58±0,13 p=0,328	3,08±0,09 p=1,0	3,83±0,18 p=0,032	2,87±0,12 p=0,529
Основа гелю	2,54±0,12 p=0,212	3,21±0,10 p=0,275	4,41±0,16 p=1,0	3,12±0,16 p=0,580
10 % метилурацилова мазь	2,66±0,08 p=0,544	3,25±0,10 p=0,152	3,66±0,12 p=0,028	2,91±0,11 p=0,670
Мазь „Офлокаїн-Дарниця”	2,41±0,13 p=0,057	3,16±0,16 p=0,591	3,83±0,21 p=0,041	2,75±0,08 p=0,177
Примітка. p – достовірність щодо контролю				

Як і у попередньому досліді, основа, на котрій було виготовлено дослідний зразок гелю КС проявляла потенціюючі набряк властивості. Вже на 1-у год приріст об'єму лапок у тварин, яких лікували основою досліджуваного гелю становив 25,98 % при 14,90 % в контролі. Схожа різниця була і на 2-у год – 73,62 % до 60,36 % відповідно. На час завершення (4-а год) об'єм лапки у тварин складав 122,83 % до 109,09 % у контролі (табл. 4.9).

Дані, отримані у тварин, яких лікували гелем КС, суттєво відрізнялися. Якщо на 1 год експерименту приріст становив 19,37 % та незначно перевищував контрольну групу, то вже в наступний термін спостерігався помітний позитивний зсув: приріст у дослідній групі був 48,44 %. На завершення дослідів отриманий результат в дослідній групі був практично ідентичним до результату у контрольній групі, а об'єм лапки склав 111,24 % (табл. 4.9).

Вказані результати вказують на наявність протекторних властивостей КС на клітинні мембрани у запалених тканинах. При застосуванні більш адаптованої основи для виготовлення фармакологічного засобу на основі запропонованої КС є можливість добитися значно вираженого антиексудативного ефекту.

Отримані результати дали можливість вирахувати за допомогою відповідної формули (див. розд. 2.3.11) антиексудативну активність досліджуваних лікарських засобів на вершині набряку (2 год дослідю). Результати представлено на рисунку 4.13.

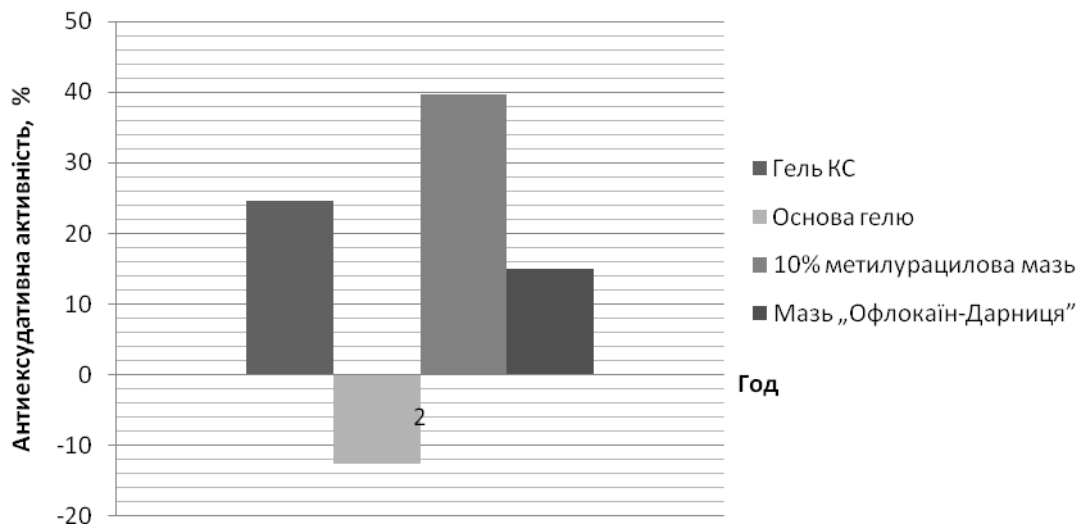


Рис. 4.13. Порівняльна характеристика антиексудативної активності на моделі формалінового набряку

Відмічено значну різницю у результатах дослідної групи та групи тварин, лікованих основою, яку застосували для виготовлення гелю КС. Антиексудативна активність у першій досягала рівня +24,69 %. У той же час у другій групі було відмічено збільшення величини набряку та антиексудативна активність знизилася до -12,65 % у порівнянні з контрольною групою. Отриманий результат дозволяє констатувати про наявність протизапальних властивостей у КС завдяки попередженню деструкції мембранних білків.

Необхідно відзначити позитивний у протекторному відношенні результат, отриманий при застосуванні 10 % метилурацилової мазі, який перевершив

аналогічний показник у дослідній групі майже на 15 % і становив 39,75 % ($p=0,002$).

Ефективним виявилось також використання мазі "Офлакаїн-Дарниця". Антиексудативна активність була у межах 15,06 % і знаходилася на проміжному положенні між дослідною групою та групою, де для лікування використали 10 % метилурацилову мазь.

Підводячи підсумок, можна зазначити, що запропонована КС похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину володіла виразними антиексудативними властивостями та впливала на різні патогенетичні ланки запального процесу. Протизапальний механізм дії КС в основному пов'язаний із впливом на циклогеназний комплекс метаболізму арахідонової кислоти. Завдяки виразним АО властивостям, КС дозволяла посилити нейтралізацію вільнорадикальних продуктів ПОЛ клітинних мембран, які особливий синергізм проявляють із такими медіаторами запалення, як простагландини. Саме у фазі їх дії спостерігалася найбільша антиексудативна активність, яка досягала 31,39 %. Дещо поступалася ця активність в попередньому періоді, коли головну роль в розвитку запалення відіграють кініни і становила 23,4 %. Також можна констатувати про відсутність протизапального ефекту у КС в період дії таких медіаторів, як гістамін та серотонін.

Встановлено, що досліджувана КС не впливала на ліпоксигеназний комплекс метаболізму арахідонової кислоти, продуктами якого є лейкотрієни.

Виявлено, що запропонована КС суттєво впливала на стійкість клітинних мембран та інгібує їх деструкцію. Антиексудативна активність цього протинабрякового компоненту досягає 24,69 %.

У порівняльному аспекті отримані експериментальні дані дозволяють твердити, що досліджувана КС володіла не меншими, а у вказаних вище періодах розвитку запалення, вищими антиексудативними властивостями, як такі сучасні фармакологічні засоби як 10 % метилурацилова мазь та мазь "Офлакаїн-Дарниця".

Отримані результати досліджень даного розділу дозволяють зробити наступні проміжні висновки:

1. Проведені дослідження інтенсивності зміни площі та швидкості загоєння рани показали, що 2 % концентрація КС похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину володіє найбільшим ранозагоювальним ефектом при відсутності місцево подразнюючої дії.
2. Аналіз токсикологічних досліджень вказав, що у 2 % концентрації КС досліджуваній гель відноситься до практично нетоксичних речовин, не викликає алергенної перебудови організму та не володіє шкірно-резорбтивною та місцево-пдрозражуючою дією при нашкірному та наслизовому її застосуванні.
3. Результати мікробіологічних досліджень *in vitro* свідчать, що досліджуваній гель КС володіє високим антимікробним та антифунгіцидним потенціалом та за своєю активністю переважає такі препарати, як мазь "Мірамістин-Дарниця" та "Офлакаїн-Дарниця". У своїй дії КС викликає фрагментарну деструкцію плазматичних мембран та деформацію ядерних структур у мікроорганізмів тест-культур.
4. Гель КС проявляє антиексудативні властивості та впливає на різні патогенетичні ланки запального процесу у м'яких тканинах, що у першу чергу пов'язано з нейтралізацією вільнорадикальних продуктів ПОЛ і мембранопротекторною дією в момент впливу кінінів та простагландинів. Також встановлено відсутність протизапальної дії у момент впливу таких медіаторів, як гістамін і серотонін, та лейкотрієнів. Антиексудативний ефект досліджуваного гелю є вищим у порівнянні з такими фармакологічними засобами як 10 % метилурацилова мазь та мазь "Офлакаїн-Дарниця".

Результати досліджень, представлених у даному розділі, опубліковані в дев'яти наукових роботах [2, 7, 28, 97, 123, 127, 133, 140, 143].

Антиексудативні властивості композиційної суміші похідних

γ-котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 1. – С. 11–15.

Антисептичні та ранозагоювальні властивості композиційної суміші похідних γ-котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, А. О. Гарбузов, М. С. Регеда [та ін.] / Человек и лекарство – Украина : матеріали I Національного конгресу : тези доп. – Київ, 2008. – С. 168–169.

Визначення ефективної ранозагоювальної концентрації композиційної суміші похідних γ-котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак, М. С. Регеда [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2007. – № 4. – С. 21–24.

Лікарські форми застосування нового комплексного антисептичного препарату на основі похідних γ-котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак [та ін.] // Практична медицина. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 86–90.

Огоновський Р. З. Антибактеріальний потенціал композиційної суміші похідних γ-котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Бъдеши изследвания – 2010 : матеріали за VI международна научна практическа конференция. – София, 2010. – С. 61–63.

Огоновський Р. З. Дослідження токсикологічних особливостей 2 % гелевої форми похідних γ-котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Львівський медичний часопис. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 107–111.

Огоновський Р. З. Новий комплексний антисептичний препарат на основі похідних γ-котонолактону / Р. З. Огоновський // Acta Medica Leopoliensia. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 129–131.

Огоновський Р. З. Протимікробні властивості композиційної суміші похідних γ-котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, А. О. Гарбузов, Ю. Б. Пастернак // Підсумки та перспективи розвитку стоматології та щелепно-

лицевої хірургії : збірник тезів ювілейної науково-практичної конференції. – Харків, 2008. – С. 64–65.

Огоновський Р. З. Токсикологічна характеристика композиційної суміші похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Практична медицина. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 77–83.

РОЗДІЛ 5

СТАН ФАКТОРІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ В ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ІНФІКОВАНОГО РАНОВОГО ПРОЦЕСУ НА ТЛІ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ КОМПОЗИЦІЙНОЮ СУМІШШЮ

Неспецифічні фактори захисту є природними механізмами, які забезпечують захист макроорганізму при його зустрічі з мікроорганізмами незалежно від їх видової приналежності, а найбільш помітна їх роль визначається в захисті при дії умовно-патогенної мікрофлори [158].

Враховуючи факт, що фонові патології помітно змінює характер відповіді організму на механічні та інфекційні пошкодження, метою досліджень даного розділу було вивчення характеру відповіді як клітинних, так і гуморальних складових неспецифічної резистентності на механічно-інфекційне пошкодження м'яких тканин експериментальних тварин, яке проходило на тлі гострого адреналінового пошкодження міокарда та можливості його корекції гелем композиційної суміші похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину.

Як об'єкт дослідження були обрані білі статевозрілі щурі-самці, розділені на чотири групи: 1) тваринам контрольної групи лікування не проводили, рани на спині гоїлися самостійно вторинним натягом; 2) дослідна група 1 – тваринам моделювали АПМ та інфіковану дерматомну рану, загоєння якої відбувалося; 3) дослідна група 2 – у цій групі додаткова не змінювали реактивність організму, а починаючи з наступного після моделювання ран дня, одноразово наносили однакову кількість 2% гелю КС; 4) дослідної групи 3 – після моделювання АПМ та інфікованої рани, здійснювали одноразово на добу нанесення досліджуваного 2% гелю КС.

5.1. Аналіз кількісних та функціональних показників клітинної ланки неспецифічної резистентності організму

Поряд з бар'єрними тканинами, у відповіді неспецифічних захисних систем організму на зовнішнє пошкодження вкрай важливу роль відіграють інші клітинні елементи, зокрема, такі складові системи крові як лейкоцити, основною функцією яких є їх міграція із судинного русла у ділянку ураження та здійснення фагоцитозу – захоплення мікроорганізмів та змертвілих тканин та їх перетравлення [24].

Так як фонові патологічні стани можуть помітно змінювати функціонування цієї системи, посилювати або пригнічувати утворення лейкоцитів в гемопоетичних тканинах, порушувати дозрівання лейкоцитів в кровотворних органах, індукувати продукцію патологічно змінених їх форми [281], на цьому етапі роботи встановлювалися особливості зміни як кількісних, так і функціональних показників клітинних елементів крові (лейкоцитів) при модельованому інфікованому рановому процесі у тварин як без, так і таких, які перенесли АПМ та зазнавали місцевої поверхневої терапії рани гелем КС похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину.

Зміна кількості лейкоцитів у периферичній крові тварин контрольної групи, де інфікований рановий процес проходив без лікування, повністю відповідала характеру реакції на інфекційно-механічне пошкодження за нормоергічним типом (таблиця 5.1 та рис.5.1). Інтенсивний розвиток запального процесу вже у перші дні перебігу модельованого ранового процесу спровокував зростання кількості лейкоцитів периферичної крові на 36,94 % від даних інтактних тварин. Вказаний лейкоцитоз був зумовлений зсувом формених елементів крові у сторону гранулоцитних форм, про що вказував результат вирахованого індексу зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК), який дорівнював 153,69 % інтактного рівню (табл. 5.2, рис. 5.2). У всі наступні терміни зміна кількості лейкоцитів у контролі мала тенденцію до зменшення. На 5-ту добу у цій групі вона падала до 134,56 % проти показника інтактних

тварин (табл. 5.1, рис. 5.1). Така ж сама тенденція спостерігалася і при визначенні ІЗЛК, величина якого у цей період зменшувалася на 7,33 % та становила 146,36 % до показника здорових тварин (табл. 5.2, рис. 5.2). Більш інтенсивне зменшення рівня лейкоцитозу в тварин контрольної групи було виявлено на 7-у добу, коли кількість лейкоцитів зменшувалася ще на 5,04 % та визначалася як 129,52 % до показника інтактних тварин (табл. 5.1, рис. 5.1). Значення ІЗЛК також спадало на 12,07 % до 134,29 % рівня здорових тварин.

Таблиця 5.1

Кількість лейкоцитів периферичній крові експериментальних тварин в динаміці розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, $10^9/\text{л}$						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
К	6,74±0,16	9,23±0,22 $p_1 \leq 0,001$	9,07±0,23 $p_1 \leq 0,001$	8,73±0,22 $p_1 \leq 0,001$	8,2±0,22 $p_1 \leq 0,001$	7,63±0,15 $p_1 \leq 0,001$	7,18±0,16 $p_1 = 0,066$
Д-1	6,74±0,16	6,93±0,20 $p_1 = 0,470$ $p_2 \leq 0,001$	6,11±0,21 $p_1 = 0,026$ $p_2 \leq 0,001$	5,83±0,19 $p_1 = 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	6,39±0,21 $p_1 = 0,199$ $p_2 \leq 0,001$	6,93±0,17 $p_1 = 0,408$ $p_2 = 0,012$	6,95±0,19 $p_1 = 0,419$ $p_2 = 0,298$
Д-2	6,74±0,16	8,85±0,22 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,240$	8,55±0,24 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,141$	7,96±0,20 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,017$	7,58±0,19 $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,048$	7,1±0,17 $p_1 = 0,141$ $p_2 = 0,033$	6,96±0,18 $p_1 = 0,369$ $p_2 = 0,376$
Д-3	6,74±0,16	7,15±0,22 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,476$	6,32±0,23 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,505$	6,16±0,20 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,256$	6,57±0,19 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,539$	7,11±0,18 $p_2 = 0,038$ $p_3 = 0,549$	6,87±0,18 $p_2 = 0,215$ $p_3 = 0,810$
Примітки:							
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;							
2. p_2 – достовірність щодо контролю;							
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.							

Аналогічна ситуація стосовно кількості лейкоцитів у тварин контрольної групи спостерігалася і надалі. Якщо на 10-ту та 14-ту доби їх кількість достовірно відрізнялася від показника інтактних тварин та дорівнювала відповідно 121,66 % та 113,20 % до рівня здорових тварин, то на завершення (21-а доба) їх величина складала 106,52 % показника інтактного контролю і

знаходилася у межах недостовірної різниці із $p=0,066$. Необхідно відмітити якісну зміну у кількісній характеристиці лейкоцитів. На 14-у добу початкове домінування гранулоцитів змінилось зростанням агранулоцитних форм, про що свідчить достовірне падіння величини ІЗЛК на 50,19 % до 84,09 % проти показника інтактних тварин. Більшим зростанням характеризуються форми, що відповідають за некроліз та фагоцитоз деструктивно змінених тканинних елементів. На 21-у добу кількість лейкоцитів не відрізняється від показника, характерного для інтактних тварин (табл. 5.1, рис. 5.1), а значення ІЗЛК становить 96,93 % з $p=0,081$ (табл. 5.2, рис. 5.2).

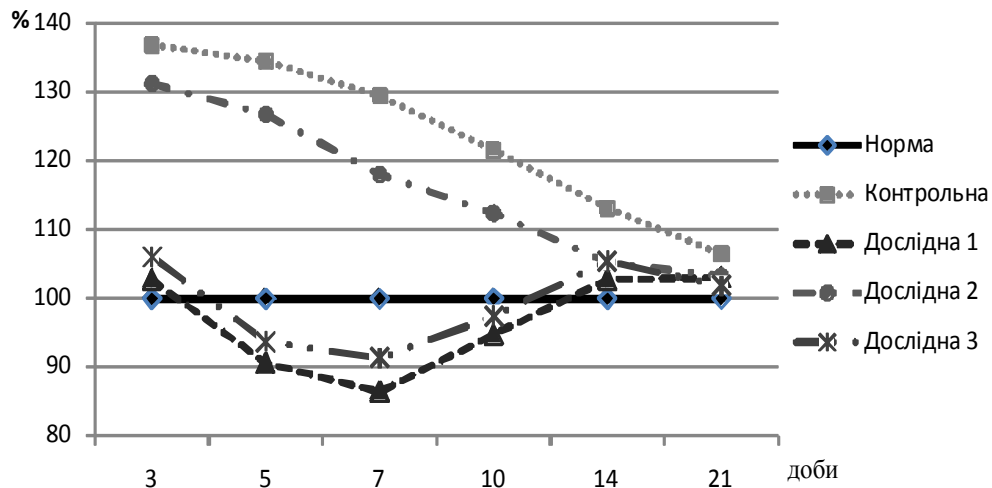


Рис. 5.1. Зміна відсоткового співвідношення кількості лейкоцитів периферичної крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних щурів (100 %)

Додаткове навантаження некротичним процесом у серцевому м'язі та розвитком циркуляторної гіпоксії в організмі, зумовило зовсім інші кількісні та якісні зміни лейкоцитарної формули у тварин дослідної групи 1, у яких модельований рановий процес проходив на тлі АПМ. Попередньо проведені дослідження вказували на ознаки пригнічення стану неспецифічної резистентності у тварин з АПМ впродовж перших 7-и днів після його моделювання (розділ 3.4.1).

Таблиця 5.2

Величина ІЗЛК експериментальних тварин в динаміці розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, од.						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
К	0,522±0,006	0,802±0,011 $p_1 \leq 0,001$	0,764±0,009 $p_1 \leq 0,001$	0,701±0,008 $p_1 \leq 0,001$	0,539±0,009 $p_1 = 0,127$	0,439±0,007 $p_1 \leq 0,001$	0,506±0,006 $p_1 = 0,081$
Д-1	0,522±0,006	0,877±0,092 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,888±0,015 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,931±0,008 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,692±0,009 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,551±0,008 $p_1 = 0,007$ $p_2 \leq 0,001$	0,502±0,008 $p_1 = 0,054$ $p_2 = 0,659$
Д-2	0,522±0,006	0,733±0,008 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,642±0,007 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,573±0,010 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,473±0,007 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,504±0,007 $p_1 = 0,068$ $p_2 \leq 0,001$	0,520±0,005 $p_1 = 0,784$ $p_2 = 0,089$
Д-3	0,522±0,006	0,839±0,010 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,013$	0,842±0,013 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,036$	0,786±0,011 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	0,591±0,012 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	0,525±0,005 $p_2 = 0,009$ $p_3 = 0,467$	0,509±0,006 $p_{12} = 0,195$ $p_3 = 0,503$

Примітки:
 1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;
 2. p_2 – достовірність щодо контролю;
 3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.

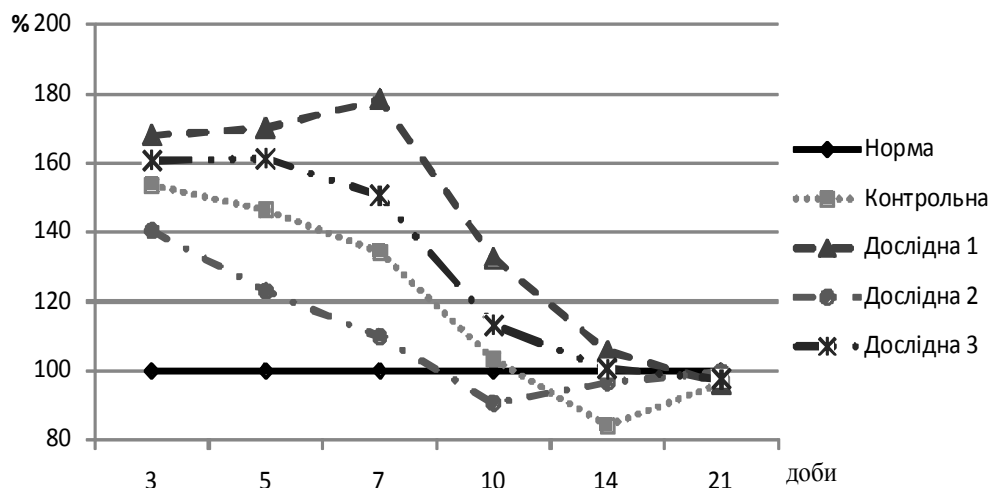


Рис. 5.2. Зміна відсоткового співвідношення індексу зсуву лейкоцитів крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних щурів (100 %)

Початкове зростання кількості лейкоцитів на 3-тю добу досягало лише рівня 102,81 % показника здорових тварин та було на 34,13 % меншим за аналогічний у контрольній групі (табл. 5.1, рис. 5.1). Також, у цей час помітним був зсув у сторону домінування гранулоцитів, про що свідчив показник ІЗЛК, який був вищим у порівнянні з контролем на 14,32 % та складав 168,01 % до показника показника інтактних тварин (табл. 5.2, рис. 5.2). Два наступні терміни (5-а та 7-а доби) відзначилися значним падіння вмісту лейкоцитів у крові, яке за своїм значенням було нижче показника інтактного контролю. Мінімальний результат, який свідчив про виснаження неспецифічних механізмів захисту організму визначався на 7-у добу, коли кількість лейкоцитів зменшувалася на 16,32 % та склала 86,49 % до показника здорових тварин і була на 43,03 % з $p=0,001$ меншою як у контрольній групі (табл. 5.1, рис. 5.1). В цей же час ІЗЛК досягнув свого максимального результату та складав 178,35 % від показника здорових тварин та на 44,06 % з $p<0,001$ перевищував показник контролю (табл. 5.2, рис. 5.2). Компенсація гемодинамічної функції серця із зменшенням ознак гіпоксії сприяла більш адекватній відповіді організму на перебіг ранового процесу та відновленню його захисного потенціалу. У наступні терміни спостерігалось зростання вмісту лейкоцитів, який свого максимуму досягнув на 14-у та 21-у доби та становив відповідно 102,81 % та 103,11 % рівня інтактних тварин та практично не відрізнявся від показників здорових тварин та тварин контрольної групи ($p=0,298$). Також, у цей період відбувалися зміни у співвідношенні гранулоцитних форм до агранулоцитів. Якщо на 14-ту добу ІЗЛК дорівнював 105,55 % до показника інтактних тварин та свідчив про незначне залишкове домінування гранулоцитів, то на 21-шу добу його величина становила 96,16 % до показника здорових тварин і свідчила про збільшення частки агранулоцитів (табл. 5.2, рис. 5.2).

Завдяки своїм помірним антисептичним та вираженим мембрано протекторним АО властивостям, місцева терапія гелем КС дозволила помітно скорегувати інтенсивність та тривалість запальної та некролітичної фази катаболічного періоду ранового процесу, зменшити навантаження на захисні

механізми тварин та пришвидшити початок репаративних явищ, на що побічно вказували отримані показники стану неспецифічної резистентності у 2-й дослідній групі (табл. 5.1). Вже у початковому терміні відмічали відмінності в їх величинах. Типовий лейкоцитоз на 3-ю добу у цій групі складав 131,30 % показника інтактних тварин, та на 5,64 % з $p=0,240$ був меншим за дані контрольної групи (табл. 5.1, рис. 5.1). Про менше навантаження на захисні механізми тварин 2-ї дослідної групи також свідчив помірний зсув лейкоцитів крові в сторону гранулоцитів: ІЗЛК на 3-тю добу дорівнював 140,42 % показника інтактних тварин, що на 13,21 % з $p<0,001$ було меншим за аналогічний показник контролю (табл. 5.2, рис. 5.2). Позитивна динаміка зберігалася впродовж усіх наступних термінів спостереження. Вже на 5-ту добу було відмічено падіння лейкоцитозу до рівня, який склав 126,85 % до показника здорових тварин та було на 7,71 % з $p=0,141$ меншим за контроль. Ще більшу різницю спостерігали на 7-у добу, коли вміст лейкоцитів дорівнював 118,10 % показника інтактних тварин та на 11,42 % з $p=0,017$ був меншим за аналогічний у контрольній групі (табл. 5.1). Надалі зменшення кількості лейкоцитів у периферичній крові тварин 2-ї дослідної групи було рівномірним і повністю співпадало за інтенсивністю з контрольною групою (рис. 5.1). Щодо співвідношення гранулоцитів до агранулоцитних форм лейкоцитів, то помітно суттєву різницю: якщо у контролі момент переваги агранулоцитів наступав лише на 14-у добу, то в дослідній групі 2 вже на 7-у добу ІЗЛК наближався до показника здорових тварин та становив 109,77 % його рівня та був меншим на 24,52 % з $p<0,001$ за показник у контролі. Явище домінування агранулоцитів спостерігалось на 10-у добу експерименту – ІЗЛК становив 90,61 % показника інтактних тварин та був на 6,52 % більшим за мінімальне значення досліджуваного індексу у контрольній групі (табл. 5.2, рис. 5.2). Отримані дані можна пояснити меншою деструкцією тканин дерми запально-інфекційним процесом та швидшим в середньому на 2-3 дні процесом завершення некролізу та початком анаболічної фази з проліферацією замісної грануляційної тканини.

На 21-у добу всі показники тварин дослідної групи 2 не відрізнялися від показників, характерних для інтактних тварин (табл. 5.1; 5.2).

Ефект корегуючої дії гелю КС також спостерігався і в тварин дослідної групи 3, у яких інфікований рановий процес проходив на тлі АПМ. У першій половині експерименту в цих тварин спостерігалися ознаки депресії захисних механізмів організму. Початкова реакція (3-я доба) на одночасно модельовані два патологічні стани проявилася у лейкоцитозі на рівні, що становив 106,08 % від показника здорових тварин та перевищував результат 1-ї дослідної групи на 3,27 % з $p=0,013$ та на 30,86 % з $p<0,001$ поступався показнику контролю (табл. 5.1, рис. 5.1). У цей час ІЗЛК становив 160,72 % від показника інтактних тварин, на 7,28 % достовірно ($p=0,013$) був меншим за аналогічний 1-ї дослідної групи та на 7,09 % з $p<0,001$ перевищував показник контролю (табл. 5.2, рис. 5.2). Сукупність одночасних патологічних процесів, які характеризувалися деструкцією тканин, депресивно впливало на стан неспецифічної резистентності, про що свідчило зменшення кількісного вмісту лейкоцитів у наступних двох періодах спостереження (5-а та 7-а доби). Проте, отримані результати дослідження свідчили про більш сприятливу ситуацію у тварин дослідної групи 3.

Як і у тварин 1-ї дослідної групи, мінімальну лейкопенію було визначено на 7-му добу, а її рівень становив 91,39 % до показника здорових тварин. Внаслідок менше виражених запально-деструктивних явищ в ділянці модельованої рани, а відповідно, меншої ендогенної інтоксикації та антигенного навантаження, цей показник був на 4,9 % з $p=0,256$ більшим за аналогічний у тварин 1-ї дослідної групи, хоча й поступався на 38,13 % з $p<0,001$ даним контролю (табл. 5.1, рис. 5.1). На 7-у добу ІЗЛК у тварин 3-ї дослідної групи дорівнював 150,57 % від показника здорових тварин та був на 27,78 % достовірно меншим у порівнянні з 1-ю дослідною групою при $p=0,036$ (табл. 5.2, рис. 5.2). Надалі, як і у тварин дослідної групи 1, відмічалось поступове та рівномірне зростання кількості лейкоцитів, кількість яких на 14-у добу становила 105,48 % від рівня здорових тварин, та на 2,67 % переважала

показник 1-ї дослідної групи ($p=0,549$) та наближалася до даних контролю ($p=0,038$), поступаючи їм на 7,72 % (табл. 5.1, рис. 5.1). ІЗЛК становив 100,57 % даних інтактних тварин та при $p=0,753$ знаходився у межах недостовірної різниці. Хоча отриманий результат переважав дані контрольної групи на 16,48 % з $p=0,009$, проте був меншим в порівнянні з 1-ю дослідною групою на цей час на 4,98 % ($p=0,467$). Так як значну частку агранулоцитів складають моноцити, відповідальні за очищення рани та ремодуляцію регенеративної тканини, отримані співвідношення вказують на менш виражені деструктивні процеси та швидший початок очищення самої поверхні рани (табл. 5.2, рис. 5.2). У завершальному терміні дослідження у тварин 3-ї дослідної групи кількість лейкоцитів складала 101,92 % показника здорових тварин, яка знаходилася у межах недостовірної різниці з даними контролю та інтактних тварин (відповідно $p=0,215$ та $p=0,591$). Цей показник на 1,19 % з $p=0,810$ був меншим за дані у 1-й дослідній групі (табл. 5.1, рис. 5.1). ІЗЛК також суттєво не відрізнявся від попередньо вказаних груп порівняння та на 1,34 % переважав результат, отриманий у 1-й дослідній групі з $p=0,503$ (табл. 5.2, рис. 5.2).

Поряд з кількісними показниками стану будь-якої системи організму, важливе значення має і її функціональний потенціал. Так, однією з найважливіших функцій лейкоцитів, які вийшли із судинного русла в ділянку запалення є фагоцитоз, під час якого відбувається розпізнавання, захоплення та руйнування мікроорганізмів, різноманітних чужорідних частин, а також власних нежиттєздатних клітин та тканин.

На цьому етапі роботи дослідження були зосереджені на фагоцитарній активності лейкоцитів (ФАЛ) як одному із важливих тестів напруження та ефективності роботи захисних механізмів, яка багато в чому залежить від стану реактивності організму. Отримані результати представлені у таблиці 5.3, рисунку 5.3.

Таблиця 5.3

Показники ФАЛ експериментальних тварин в динаміці розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
К	56,2±0,41	54,4±0,91 p ₁ =0,088	54,6±0,65 p ₁ =0,053	58,8±0,58 p ₁ ≤0,001	57,3±0,63 p ₁ =0,163	56,5±0,58 p ₁ =0,680	56,3±0,42 p ₁ =0,868
Д-1	56,2±0,41	50,7±0,83 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,007	49,4±0,60 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	51,8±0,70 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	53,9±0,53 p ₁ ≤0,002 p ₂ ≤0,001	54,8±0,70 p ₁ =0,101 p ₂ =0,077	55,9±0,43 p ₁ =0,623 p ₂ =0,517
Д-2	56,2±0,41	57,9±0,77 p ₁ =0,067 p ₂ =0,008	57,8±0,65 p ₁ =0,051 p ₂ =0,002	57,1±0,76 p ₁ =0,315 p ₂ =0,068	56,6±0,54 p ₁ =0,565 p ₂ =0,411	56,3±0,56 p ₁ =0,887 p ₂ =0,807	56,2±0,41 p ₁ =1 p ₂ =0,868
Д-3	56,2±0,41	51,7±0,87 p ₂ =0,045 p ₃ =0,416	51,0±0,59 p ₂ ≤0,001 p ₃ =0,487	52,4±0,73 p ₂ ≤0,001 p ₃ =0,560	54,4±0,69 p ₂ =0,056 p ₃ =0,099	55,3±0,47 p ₂ =0,126 p ₃ =0,559	56,0±0,48 p ₂ =0,641 p ₃ =0,877

Примітки:

1. p₁ – достовірність щодо інтактних тварин;
2. p₂ – достовірність щодо контролю;
3. p₃ – достовірність щодо дослідної групи 1.

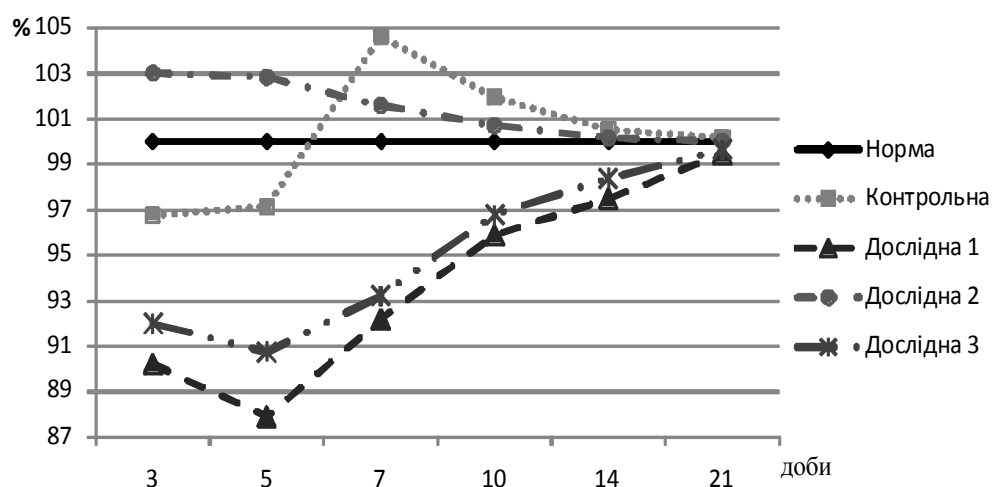


Рис. 5.3. Зміна відсоткового співвідношення ФАЛ тварин різних експериментальних груп до показника інтактних щурів (100 %)

Значне навантаження на захисні механізми неспецифічного захисту продуктами життєдіяльності мікроорганізмів, ендогенна інтоксикація, пов'язана з піком розвитку запального процесу та катаболічними явищами в ділянці рани, спричинили помірний депресивний вплив на фагоцитарний потенціал у початковому періоді спостереження в контрольній групі, де рановий процес проходив самовільно, без стороннього впливу. Впродовж 3-5 днів дослідження ФАЛ визначалася на рівні 96,76 %–97,15 % до показника інтактних тварин, яка при $p > 0,05$ знаходилася у межах статистичної недостовірності щодо нього (табл. 5.3, рис. 5.3). У наступному періоді, який клінічно відповідав завершенню запально-деструктивних змін та активним початком анаболічних процесів, у тварин контролю було відмічено значне зростання активності фагоцитів, яке на 7-у добу досягло свого максимуму впродовж усього часу спостереження та становило 104,62 % до показника здорових тварин при $p \leq 0,001$ (табл. 5.3). Надалі, впродовж усіх наступних термінів, відмічалася зменшення ФАЛ: вже у терміні дослідження 10-а доба її рівень знаходився у межах недостовірної різниці та склав 101,95 % до даних інтактних тварин. Завершення експерименту охарактеризувалося досягненням ФАЛ показника здорових тварин, який склав 100,17 % та незначно перевищував його (табл. 5.3, рис. 5.3).

Зовсім інші зміни можна було виявити при дослідженні тварин 1-ї дослідної групи. Розвиток інфікованого ранового процесу на тлі ще одного патологічного стану, пов'язаного з АПМ, спричинили додаткове напруження на захисні механізми організму з явищами їх виснаження та часткової депресії. Це виявилось у падінні функціональної активності фагоцитів у початкові терміни (3-5 доби), коли визначалося її падіння до найбільш мінімальних показників впродовж експерименту та складало 90,21 % – 87,90 % інтактного контролю відповідно та достовірно відрізнялося від показників як контролю, так і здорових тварин із $p < 0,001$ (табл.5.3). Після зменшення проявів циркуляторної гіпоксії організму, функціональна активність фагоцитів помітно зростала. Так на 7-у добу вона зростала до 91,17 % здорових тварин, а на 10-у – ще до

95,90 %. На 14-у добу величина фагоцитарної активності досягала 97,50 % показника інтактних тварин, а за статистичною характеристикою знаходилась у межах недостовірності як до рівня здорових тварин, так і рівня, що визначався у цей час у контрольній групі ($p_1=0,101$, $p_2=0,077$). Як і у контролі, на завершення експерименту, показник фагоцитарної активності на 21-у добу максимально близько наблизився до абсолютних величин, характерних для інтактних тварин, і визначався у 1-й дослідній групі на рівні 99,46 % показника здорових тварин (табл. 5.3, рис. 5.3).

Щоденна місцева терапія ранового процесу гелем КС дозволила суттєво скорегувати відповідь організму на зовнішнє інфекційно-механічне пошкодження. Антибактеріальний потенціал КС сприяв зменшенню мікробної контамінації рани, а АО властивості дозволяли здійснювати її мембрано-протекторний ефект, внаслідок чого зменшувалося подразнююче та антигенне навантаження на захисні механізми тварин 2-ї дослідної групи.

Застосування гелю КС дозволили уникати перевантаження неспецифічних факторів захисту та ознак депресії, яке було виявлено у контрольній групі. Максимальний рівень фагоцитарної активності впродовж експерименту у тварин 2-ї дослідної групи було виявлено на 3-ю добу, коли вона склала 103,02 % від рівня здорових тварин при $p=0,067$, та достовірно на 6,26 % переважало показник контролю у цей час з $p=0,008$ (табл. 5.3, рис. 5.3). Також, необхідно відмітити, що цей максимальний показник тварин 2-ї контрольної групи був на 1,6 % меншим за аналогічно максимальний у контролі, де він відзначався на 7-у добу. Отримані дані вказували на менше навантаження на захисні механізми у дослідних тварин. Ще одним позитивним впливом досліджуваного фармакологічного засобу місцевої дії можна вважати коротше у часовому відношенні напруження систем неспецифічного захисту та швидшу ліквідацію запальних явищ в ділянці рани. Вже на 5-у добу було відмічено зменшення ФАЛ до 102,84 % від показника здорових тварин (табл. 5.3, рис. 5.3). Вказана динаміка спостерігалася і надалі та характеризувалася рівномірним та поступовим наближенням ФАЛ до рівня, характерного

інтактним тваринам, який було досягнуто вже на 14-ту добу (табл. 5.3, рис. 5.3).

Позитивна дія гелю КС на рановий процес також спостерігалась і у тварин з АПМ (дослідна група 3). У першу чергу, це проявилось у меншій супресії захисних механізмів організму, та вищому у порівнянні з тваринами 1-ї дослідної групи мінімальному результату ФАЛ, яка також визначалась на 5-ту добу. На цей час рівень активності фагоцитів склав 90,74 % показника здорових тварин (при $p \leq 0,001$), який на 2,84 % з $p=0,487$ переважав аналогічні дані тварин 1-ї дослідної групи (табл. 5.3, рис. 5.3). В наступні два терміни, у тварин 3-ї дослідної групи виявлялося різке зростання активності фагоцитів, внаслідок чого на 10-у добу вона досягла показника в 96,79 % від рівня здорових тварин, що знаходився у межах статистичної недостовірності до рівня як інтактних тварин, так і результатів контрольної групи у цей час дослідження та переважало показник 1-ї дослідної групи на 0,89 % з $p=0,099$ (табл. 5.3, рис. 5.3). Надалі, із збереженням тенденції, інтенсивність нормалізації дещо зменшувалась, але на завершення отримані дані практично не відрізнялися від інтактного рівня та склали 99,64 % та переважили дані 1-ї дослідної групи на 0,18 % з $p=0,877$ (табл. 5.3, рис. 5.3).

5.2. Дослідження гуморальної ланки неспецифічної резистентності організму

Поряд з клітинними факторами захисту, помітну роль в підтримці високого рівня неспецифічної резистентності організму відіграють гуморальні фактори. Серед них необхідно виділити такі, як бактерицидна та лізоцимна активність сироватки крові (БАСК та ЛАСК). При гнійних запальних процесах відбувається неоднакове підвищення активації вказаних систем захисту сироватки крові [82].

Метою досліджень цього етапу роботи було вивчення зміни БАСК та ЛАСК під час загоєння модельованої інфікованої дерматомної рани у білих щурів без та з АПМ за умов місцевої дії гелю КС.

Загальна тенденція зміни величин як БАСК, так і ЛАСК була схожою у кожній групі, відрізняючись при цьому лише цифровими даними. Ця різниця визначалася між окремими експериментальними групами, і особливо це залежало від стану резистентності та реактивності тварин (табл. 5.4, 5.5, рис. 5.4, 5.5).

Таблиця 5.4

БАСК в динаміці розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
К	26,94±0,53	32,83±0,64 $p_1 \leq 0,001$	34,62±0,58 $p_1 \leq 0,001$	31,50±0,67 $p_1 \leq 0,001$	29,62±0,44 $p_1 = 0,001$	28,33±0,43 $p_1 = 0,058$	27,02±0,19 $p_1 = 0,889$
Д-1	26,94±0,53	21,08±0,79 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	18,64±0,57 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	23,58±0,60 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	28,32±0,44 $p_1 = 0,063$ $p_2 = 0,052$	28,18±0,46 $p_1 = 0,095$ $p_2 = 0,813$	27,20±0,24 $p_1 = 0,664$ $p_2 = 0,564$
Д-2	26,94±0,53	32,13±0,66 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,452$	31,41±0,67 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,002$	28,54±0,60 $p_1 = 0,062$ $p_2 = 0,004$	27,53±0,49 $p_1 = 0,428$ $p_2 = 0,005$	27,21±0,47 $p_1 = 0,711$ $p_2 = 0,097$	26,90±0,31 $p_1 = 0,949$ $p_2 = 0,744$
Д-3	26,94±0,53	22,68±0,97 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,217$	22,37±0,64 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	25,44±0,77 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,074$	29,36±0,42 $p_2 = 0,675$ $p_3 = 0,106$	28,91±0,50 $p_2 = 0,391$ $p_3 = 0,297$	27,06±0,20 $p_2 = 0,886$ $p_3 = 0,660$
Примітки:							
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;							
2. p_2 – достовірність щодо контролю;							
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.							

Найбільш типовою можна розглядати реакцію тварин контрольної групи, де рановий процес перебігав без стороннього впливу та на тлі природного рівня систем захисту організму. У перші доби було відмічено зростання активності обох показників, яке свого максимуму досягало на 5-у добу, коли досліджувані величини статистично достовірно відрізнялися від рівня здорових тварин та визначалися для БАСК у межах 128,50 % до показника інтактного рівня при $p \leq 0,001$ та для ЛАСК – 113,65 % при $p \leq 0,001$ (табл. 5.4; 5.5).

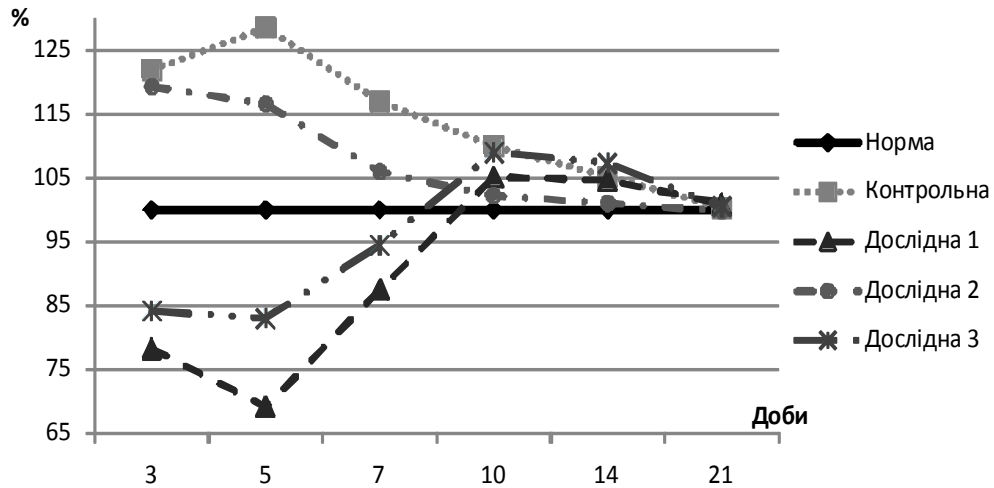


Рис. 5.4. Зміна відсоткового співвідношення БАСК тварин різних експериментальних груп до показника інтактних щурів (100 %)

Таблиця 5.5

ЛАСК в динаміці розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
К	41,0±0,26	45,0±0,72 $p_1 \leq 0,001$	46,6±0,69 $p_1 \leq 0,001$	43,9±0,46 $p_1 \leq 0,001$	42,5±0,50 $p_1 = 0,015$	41,5±0,27 $p_1 = 0,196$	41,1±0,23 $p_1 = 0,777$
Д-1	41,0±0,26	37,3±0,80 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	36,5±0,78 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	38,6±0,60 $p_1 = 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	41,0±0,47 $p_1 = 1$ $p_2 = 0,042$	41,3±0,48 $p_1 = 0,584$ $p_2 = 0,717$	41,2±0,21 $p_1 = 0,547$ $p_2 = 0,748$
Д-2	41,0±0,26	45,5±0,70 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,624$	45,0±0,56 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,087$	43,3±0,54 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,407$	42,1±0,48 $p_1 = 0,059$ $p_2 = 0,571$	41,0±0,33 $p_1 = 1$ $p_2 = 0,258$	41,0±0,30 $p_1 = 1$ $p_2 = 0,794$
Д-3	41,0±0,26	38,1±0,71 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,464$	37,5±0,65 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,338$	39,4±0,45 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,301$	41,2±0,49 $p_2 = 0,079$ $p_3 = 0,771$	41,5±0,43 $p_2 = 1$ $p_3 = 0,757$	41,1±0,28 $p_2 = 1$ $p_3 = 0,773$

Примітки:

1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;
2. p_2 – достовірність щодо контролю;
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.

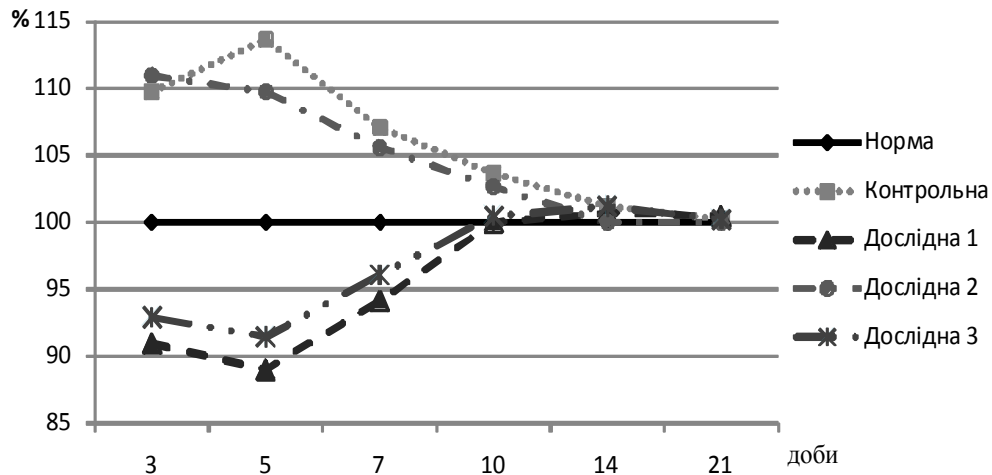


Рис. 5.5. Зміна відсоткового співвідношення ЛАСК тварин різних експериментальних груп до показника інтактних щурів (100 %)

У всі наступні терміни визначалося поступове та рівномірне падіння активності обох показників, а рівень, який знаходився у межах статистичної недостовірності у контрольній групі був досягнутий на 14-у добу, коли БАСК становла 105,15 % від показника інтактних тварин, а ЛАСК – 101,21 % (табл. 5.4; 5.5). Завершення спостереження (21-а доба) у цій групі характеризувалося досягненням величин, максимально близьких до рівня здорових тварин: БАСК склав 100,29 %, а ЛАСК – 100,24 % (табл. 5.4; 5.5).

Зовсім інші зміни можна було спостерігати у тварин дослідної групи 1, де модельований рановий процес відбувався на тлі АПМ. Внаслідок дії адреналіну на організм в цілому та розвитку некротичних змін у серцевому м'язі, появою ознак циркуляторної гіпоксії, було встановлено помітний пригнічений стан гуморальної ланки неспецифічної резистентності організму, а реакція на додаткове механічно-інфекційне пошкодження у перші дні охарактеризувалася суттєвим падінням величин БАСК і ЛАСК. Мінімальні результати було виявлено на 5-у добу, коли БАСК знаходилася на рівні 69,19 % до показника інтактних тварин, а ЛАСК – 89,02 %, та достовірно відрізнялися від показника, отриманого у цей час у контрольній групі, будучи на 59,31 % ($p < 0,001$) та 24,63 % ($p < 0,001$) відповідно меншим за них (табл. 5.4, 5.5). У наступні два терміни (7-а та 10-а доби) спостерігалось доволі стрімке зростання захисної

активності сироватки крові (рис. 5.4, 5.5). Ці терміни співпали з попередньо визначеним початком зменшення явищ гіпоксії та ацидозу в організмі уражених тварин. Як результат, на 10-у добу рівень БАСК досягнув рівня 105,12 % показника здорових тварин, що знаходився у межах недостовірності як до рівня інтактних тварин ($p=0,063$), так і до рівня контролю ($p=0,052$), будучи меншим за нього на 4,82 %. Показник ЛАСК також досягнув величин, характерних для рівня інтактних тварин ($p=1$), та достовірно був меншим у порівнянні з контролем на 3,65 % при $p=0,042$ (табл. 5.4, 5.5). 14-а доба характеризувалася незначним падінням значення БАСК до 104,60 % показника інтактних тварин, та зростанням ЛАСК до 100,73 % рівня здорових тварин. Всі вказані дані знаходилися у межах статистичної недостовірності до рівня контролю та інтактних тварин ($p>0,05$). У кінцевому терміні (21-а доба), було визначено незначне зменшення обох показників, які становили 100,96 % показника здорових тварин у випадку БАСК, та 100,48 % – для ЛАСК (табл. 5.4, 5.5).

Щоденні аплікації гелю КС, внаслідок її антимікробної та мембранопротекторної дії, дозволили скорегувати захисну відповідь у тварин 2-ї дослідної групи. Як і у контролі, у початковій фазі ранового процесу, яка характеризувалася інтенсивним подразненням захисних систем організму антигенними структурами та продуктами розвитку гострих запальних явищ у рані, відмічалось адекватне зростання активності гуморальної ланки системи неспецифічної резистентності. Така максимальна реакція була відмічена вже на 3-ю добу, коли рівень БАСК достовірно збільшувався до величини, що складала 119,26 %, а ЛАСК – відповідно до 110,97 % рівня інтактних тварин (табл. 5.4, 5.5). Порівнюючи отримані дані 2-ї дослідної групи з даними контрольної, можна констатувати більш швидшу (на 3-ю добу та 5-у в контрольній групі) реакцію організму та менш виражене зростання максимальних величин БАСК на 9,24 % та ЛАСК на 2,68 %. Отримані результати обумовлені менш інтенсивним напруженням систем захисту, пов'язаним з більш сприятливим перебігом ранового процесу, швидшою ліквідацією запальних явищ та некролізу у рані, та початком розвитку анаболічних явищ (рис. 5.4, 5.5). Вже на

5-у добу визначалося зменшення БАСК до 116,59 % рівня інтактних тварин, що при $p=0,002$ вказувало на достовірну різницю з даними контрольної групи у цей час. Аналогічна ситуація спостерігалася і у випадку ЛАСК, значення якого спадало до 109,75 % від показника рівня здорових тварин (табл. 5.4, 5.5). На 10-у добу експерименту були отримані результати, які після їх статистичної обробки, вказували на недостовірну різницю з показниками, характерними для інтактних тварин. На цей час величина БАСК складала 102,19 % до показника здорових тварин та була достовірно меншою за контроль на 7,75 % ($p=0,005$). Результат ЛАСК складав 102,68 % інтактних тварин, та був меншим за аналогічний у контрольній групі на 0,97 % при $p=0,571$ (табл. 5.4; 5.5). На 21-у добу отримані результати практично співпадали з результатами інтактних тварин та становили у випадку БАСК 99,85 % до їх показника та 100 % – для ЛАСК (табл. 5.4, 5.5).

Незважаючи на уражену АПМ резистентність організму та змінену реактивність, місцева терапія гелем КС дозволила скорегувати у більш позитивному напрямку відповідь гуморальної системи неспецифічного захисту. Для тварин 3-ї дослідної групи початковий період (3-я доба), який характеризувався депресивним станом захисних механізмів організму, рівень БАСК знижувався до 84,18 % показника інтактних тварин, а ЛАСК – до 92,92 %. Проте внаслідок місцевої антисептичної та антиоксидантної дії гелю КС та зменшення навантаження на захисний потенціал організму цих тварин, вказані результати перевищували показник 1-ї дослідної групи на 5,94 % з $p=0,217$ та на 1,95 % з $p=0,464$ відповідно (табл. 5.4, 5.5, рис. 5.4, 5.5). Ще більшу різницю між тваринами 3-ї та 1-ї дослідних груп можна було спостерігати у наступному терміні – 5-а доба. У цей час результати досліджуваної активності у тварин, які отримували місцеве лікування ранового процесу помітно не змінилися і становили 83,03 % для БАСК та 91,46 % у випадку ЛАСК. Наведені результати були достовірно вищими за показники 1-ї дослідної групи на 13,84 % при $p<0,001$ та 2,44 % при $p=0,338$ відповідно (табл. 5.4, 5.5; рис. 5.4, 5.5). Наступні два періоди (7-10 доби)

характеризувалися різким зростанням та активацією досліджуваної активності сироватки крові (рис. 5.4, 5.5). На 10-у добу абсолютне значення БАСК досягало 108,98 % показника інтактних тварин та ЛАСК – 104,48 % рівня здорових тварин при $p=0,079$. Отриманий результат стосовно БАСК за статистичною характеристикою знаходився у межах недостовірності до результату контрольної групи та переважав дані 1-ї дослідної групи у цей час 3,86 % ($p=0,106$). Дані ЛАСК також знаходилися у межах недостовірності як до контролю, так і до неушкоджених АПМ тварин, та перевищували рівень 1-ї дослідної групи лише на 0,48 % при $p=0,771$ (табл. 5.4, 5.5). У завершальних термінах дані помітно не змінилися, а усі показники цієї групи максимально наблизилися до рівня здорових тварин, складаючи у випадку БАСК 100,44 %, а ЛАСК – 100,24 % (табл. 5.4, 5.5).

Отримані результати досліджень даного розділу дозволяють зробити наступні проміжні висновки:

1. Щоденне застосування гелю КС зменшує інтенсивність запального процесу та пришвидшує перебіг катаболічної фази ранового процесу. Дослідження кількісних та функціональних показників клітинної та гуморальної ланок неспецифічної резистентності вказують, що досягнення рівня здорових тварин спостерігається у середньому на 10-14-т добу, що на 7 діб швидше у порівнянні з контролем.
2. АПМ помітно змінює відповідь захисних механізмів організму на інфекційний рановий процес. Надмірне навантаження двома патологічними процесами вже на 3-ю добу вичерпує потенціал захисних систем, а мінімальні кількісні та функціональні результати визначаються на 7-у добу. На 10-14 доби, коли зменшуються ознаки загальної циркуляторної гіпосії, відмічається тенденція до зростання кількості лейкоцитів, а показник ФАЛ, БАСК та ЛАСК недостовірно різняться даним контрольної групи.
3. Протекторна та антимікробна дія гелю КС сприяє зменшенню інтенсивності деструкції в ділянці ранового процесу, а за однакових умов

зміненої АПМ резистентності, лейкопенія та ІЗЛК у тварин дослідної групи 3 є меншими, а функціональні показники достовірно вищими в порівнянні з тваринами нелікованої дослідної групи.

4. У терміни спостереження 10-14 доба для тварин, у яких рановий процес перебігав на тлі АПМ та котрі отримували місцесу терапію гелем КС, досліджувані показники неспецифічної резистентності практично не відрізнялися від аналогічних у тварин із незміненою реактивністю організму.

Результати досліджень, представлених у даному розділі, опубліковані в трьох наукових роботах [122, 138, 142].

Огоновський Р. З. Аналіз зміни функціональної та ферментативної активності крові експериментальних тварин з модельованою асептичною дерматомною раною, яку лікували мазевою формою композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Практична медицина. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 117–122.

Огоновський Р. З. Порівняльний аналіз гемо- та протеїнограм тварин з модельованими асептичними дерматомними ранами та лікуванням їх мазевою формою композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5. – С. 17–21.

Огоновський Р. З. Стан гуморальної ланки неспецифічної резистентності організму тварин з модельованим рановим процесом та гострою міокардіодистрфією на тлі місцевого впливу 2 % гелю композиційної суміші похідних похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – № 2. – С. 98–105.

РОЗДІЛ 6

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСНОВНИХ ЛАНОК ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ РАНОВОМУ ПРОЦЕСІ НА ТЛІ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА КОРЕКЦІЇ КОМПОЗИЦІЙНОЮ СУМІШШЮ

Імунна система є високочутливою та швидко реагуючою ланкою організму, а за величиною та динамікою змін основних її показників можна чітко відслідковувати перебіг патологічного процесу, ефективність застосованого лікування та передбачати можливий наслідок захворювання [59].

Необхідно також відзначити, що супутні патологічні стани можуть помітно порушувати функціонування систем та органів імунітету, а тканинні гіпоксичні явища на тлі гемодинамічних порушень ведуть до посилення вільнорадикальних процесів і ПОЛ, що може сприяти виникненню імунодефіцитних станів [101].

Тому, завданням цього розділу роботи було дослідження змін основних показників цих ланок імунної системи в організмі експериментальних тварин з модельованою інфікованою дерматомною ранною без та на тлі АПМ за умов місцевого корегуючого застосування гелю КС похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину.

Схема досліду та використані методики моделювання патологічних станів (АПМ та експериментальної рани) не відрізнялася від описаної у попередніх розділах (див. розділи 2.1, 2.2). Усі тварини (білі щурі-самці) були розділені на чотири групи: контрольну (без зміни реактивності організму рановий процес проходив без лікування) та три дослідні: 1-а – рановий процес проходив без лікування, але на тлі АПМ; 2-а – рановий процес на тлі незміненої реактивності піддавався місцевому лікуванню гелем КС; 3-я – тваринам моделювали як АПМ, так і інфіковану дерматомну рану, яку піддавали одноразовим щоденним аплікаціям гелем КС.

6.1. Оцінка клітинної ланки імунітету

Реакції клітинного імунітету складаються з трьох ланцюгів: аферентного (фаза розпізнавання антигену), центрального (фаза проліферації лімфоцитів) та завершального еферентного (синтезу медіаторів). Основним об'єктом клітинної ланки імунітету, головний феномен якого полягає у формуванні імунологічної пам'яті, є тимусзалежні лімфоцити (Т-лімфоцити) [117].

У цільній крові визначали відносну кількість Т-лімфоцитів та їх окремих популяцій методом розеткоутворення з еритроцитами вівці. Також проводили диференційований підрахунок розеткоутворюючих лімфоцитів з різним ступенем їх функціональної активності (табл. 6.1, 6.2, рис. 6.1).

Таблиця 6.1

Показники Т-лімфоцитів у крові експериментальних тварин в динаміці розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	Терміни спостереження; отримані результати, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
К	41,3±0,26	46,7±0,73 $p_1 \leq 0,001$	45,6±0,87 $p_1 \leq 0,001$	44,8±0,44 $p_1 \leq 0,001$	42,4±0,34 $p_1 = 0,019$	41,9±0,23 $p_1 = 0,103$	41,4±0,42 $p_1 = 0,843$
Д-1	41,3±0,26	42,5±0,54 $p_1 = 0,061$ $p_2 = 0,002$	40,2±0,55 $p_1 = 0,089$ $p_2 \leq 0,001$	37,7±0,15 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	42,0±0,47 $p_1 = 0,210$ $p_2 = 0,500$	41,9±0,28 $p_1 = 0,131$ $p_2 = 1$	41,5±0,50 $p_1 = 0,726$ $p_2 = 0,880$
Д-2	41,3±0,26	45,3±0,49 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,130$	43,4±0,22 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,024$	42,7±0,52 $p_1 = 0,026$ $p_2 = 0,006$	41,8±0,39 $p_1 = 0,299$ $p_2 = 0,260$	41,6±0,22 $p_1 = 0,391$ $p_2 = 0,363$	41,3±0,36 $p_1 = 1$ $p_2 = 0,860$
Д-3	41,3±0,26	43,9±0,41 $p_2 = 0,003$ $p_3 = 0,053$	43,4±0,37 $p_2 = 0,032$ $p_3 \leq 0,001$	42,6±0,42 $p_2 = 0,002$ $p_3 \leq 0,001$	41,8±0,29 $p_2 = 0,196$ $p_3 = 0,722$	41,6±0,27 $p_2 = 0,408$ $p_3 = 0,445$	41,4±0,40 $p_2 = 1$ $p_3 = 0,877$

Примітки:

1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;
2. p_2 – достовірність щодо контролю;
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.

Таблиця 6.2

Розподіл Т-лімфоцитів за ступенем їх авідності в динаміці розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Показники	Терміни спостереження; отримані результати, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
Т-лімфоцити, ЩРЦ 3-5 (низькоавідні)							
К	31,1±0,31	32,4±0,45 p ₁ =0,029	31,6±0,50 p ₁ =0,407	31,9±0,16 p ₁ =0,167	30,5±0,16 p ₁ =0,109	30,6±0,15 p ₁ =0,325	30,9±0,35 p ₁ =0,674
Д-1	31,1±0,31	33,0±0,30 p ₁ =0,034 p ₂ =0,295	31,6±0,34 p ₁ =1 p ₂ ≤0,001	29,3±0,30 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	30,0±0,72 p ₁ =0,176 p ₂ =0,504	30,5±0,40 p ₁ =0,254 p ₂ =0,870	30,8±0,13 p ₁ =0,391 p ₂ =0,791
Д-2	31,1±0,31	27,4±0,34 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	27,9±0,31 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	30,9±0,46 p ₁ =0,723 p ₂ =0,140	30,8±0,44 p ₁ =0,587 p ₂ =0,533	30,9±0,71 p ₁ =0,798 p ₂ =0,724	31,1±0,28 p ₁ =1 p ₂ =0,659
Д-3	31,1±0,31	31,6±0,37 p ₂ =0,188 p ₃ =0,008	31,5±0,22 p ₂ =0,856 p ₃ =0,808	30,9±0,10 p ₂ =0,047 p ₃ ≤0,001	30,0±0,26 p ₂ =0,121 p ₃ =1,0	30,4±0,56 p ₂ =0,784 p ₃ =0,886	30,8±0,25 p ₂ =0,817 p ₃ =1,0
Т-лімфоцити, ЩРЦ 6-10 (середньоавідні)							
К	7,6±0,16	9,9±0,18 p ₁ ≤0,001	9,7±0,21 p ₁ ≤0,001	8,9±0,23 p ₁ ≤0,001	8,2±0,13 p ₁ =0,010	7,9±0,10 p ₁ =0,134	7,7±0,15 p ₁ =0,660
Д-1	7,6±0,16	7,0±0,26 p ₁ =0,065 p ₂ ≤0,001	6,5±0,31 p ₁ =0,005 p ₂ ≤0,001	6,4±0,22 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	8,1±0,18 p ₁ =0,054 p ₂ =0,666	7,9±0,19 p ₁ =0,232 p ₂ =1	7,8±0,20 p ₁ =1 p ₂ =0,660
Д-2	7,6±0,16	11,1±0,10 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	9,6±0,16 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,714	8,0±0,26 p ₁ =0,206 p ₂ =0,018	7,8±0,20 p ₁ =0,448 p ₂ =0,113	7,7±0,15 p ₁ =0,660 p ₂ =0,287	7,6±0,16 p ₁ =0,448 p ₂ =0,695
Д-3	7,6±0,16	8,2±0,13 p ₂ ≤0,001 p ₃ ≤0,001	8,0±0,33 p ₂ ≤0,001 p ₃ =0,003	7,9±0,18 p ₂ =0,003 p ₃ ≤0,001	8,0±0,26 p ₂ =0,500 p ₃ =0,754	7,9±0,10 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	7,8±0,25 p ₂ =0,627 p ₃ =0,355
Т-лімфоцити, ЩРЦ М (високоавідні)							
К	2,7±0,15	4,4±0,22 p ₁ ≤0,001	4,3±0,26 p ₁ ≤0,001	4,0±0,33 p ₁ =0,002	3,7±0,30 p ₁ =0,008	3,4±0,27 p ₁ =0,035	2,8±0,13 p ₁ =0,627
Д-1	2,7±0,15	2,5±0,47 p ₁ =0,694 p ₂ =0,001	2,1±0,31 p ₁ =0,103 p ₂ ≤0,001	2,0±0,15 p ₁ =0,004 p ₂ ≤0,001	3,9±0,10 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,535	3,5±0,16 p ₁ =0,002 p ₂ =0,754	2,9±0,18 p ₁ =0,407 p ₂ =0,660
Д-2	2,7±0,15	6,5±0,27 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	5,9±0,28 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	3,8±0,36 p ₁ =0,011 p ₂ =0,687	3,2±0,20 p ₁ =0,062 p ₂ =0,182	3,0±0,15 p ₁ =0,176 p ₂ =0,206	2,6±0,16 p ₁ =0,660 p ₂ =0,355
Д-3	2,7±0,15	4,1±0,10 p ₂ =0,232 p ₃ =0,004	3,9±0,11 p ₂ =0,168 p ₃ ≤0,001	3,8±0,33 p ₂ =0,673 p ₃ ≤0,001	3,8±0,20 p ₂ =0,784 p ₃ =0,660	3,3±0,15 p ₂ =0,748 p ₃ =0,388	2,8±0,20 p ₂ =1,0 p ₃ =0,714

Примітки:

1. p₁ – достовірність щодо інтактних тварин;
2. p₂ – достовірність щодо контролю;
3. p₃ – достовірність щодо дослідної групи 1.

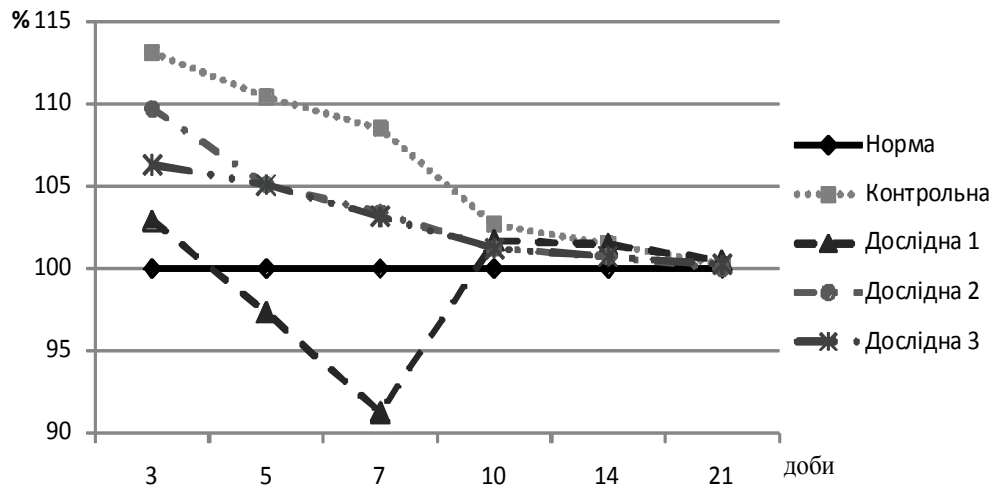


Рис. 6.1. Зміна відсоткового співвідношення показників Т-лімфоцитів в крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

Усі досліджувані показники помітно відрізнялися як у кількісному, так і часовому відношенні. У перші дні після моделювання патологічних станів у всіх групах відмічалось зростання загальної кількості еритроцитрозеткоутворюючих Т-лімфоцитів.

У тварин контрольної групи, початкове зростання відносної кількості Т-лімфоцитів було найбільшим та становило 13,07 %. Воно було обумовлене підвищенням вмісту потенційно низькофункціональної популяції з малою кількістю поверхневих рецепторів низькоавідних Т-лімфоцитів, відносна кількість яких становила 69,37 % (табл.6.2). Надалі, у контрольній групі спостерігалось падіння відносного вмісту Т-лімфоцитів, яке було неоднаковим у різні часові періоди: більш помірним з 3-ї до 5-ї доби (на 2,66 %) та з 5-ї по 7-у доби (на 1,93 %) до рівня 108,47 % здорових тварин та інтенсивнішим у наступному проміжку до 10-ї доби (на 5,81 %) з досягненням 102,66 %, що при значенні $p=0,019$ достовірно у цей час відрізнялося від показника інтактної групи. І лише на 14-у добу в контрольній групі було відмічено результат в 101,45 %, що знаходився на рівні статистичної недостовірності до показника інтактної групи ($p=0,843$). Аналогічна ситуація відмічалась у результатах диференціації за рецепторною чутливістю: на 10-у добу отримано дані у 71,93 % у низько-, 19,33 % у середньо- та 8,72 % у високоавідних популяціях до 73,03 %, 18,85 % та 8,11 % відповідно на 14-у добу (табл. 6.1; 6.2). Наведені

дані свідчать про зменшення не тільки кількісного, але і функціонального потенціалу загальної популяції Т-лімфоцитів. Завершальний період охарактеризувався повною нормалізацією, а всі отримані результати статистично не відрізнялися від показників інтактного контролю.

У тварин дослідної групи 1, де рановий процес проходив на тлі АПМ, реакція на пошкодження була найменш вираженою. Відносний вміст Т-лімфоцитів на 3-ю добу зріс лише на 2,90 %, що з $p=0,002$ було достовірно меншим у порівнянні з контрольною групою. Як і у контролі, вказане зростання обумовлене збільшенням популяції низькоавідних Т-лімфоцитів до 77,64 % (табл.6.1, 6.2). Надалі, вміст розеткоутворюючих Т-лімфоцитів у цій групі швидко зменшувався впродовж 5-ї та 7-ї діб: внаслідок надмірного навантаження на імунну систему як модельованою інфікованою раною, так і перенесеним АПМ, виявлялися ознаки її виснаження та тимчасової імунодепресії. Відносний вміст розеткоутворюючих Т-лімфоцитів спадав на 4,43 % і складав на 5-у добу 97,33 % рівня здорових тварин, а на 7-у добу – ще на 6,05 % до найнижчого свого значення у 91,28 % (табл. 6.1). Також, за рецепторночутливим поділом, значна перевага відмічалася за низькоавідною популяцією, яка склала 70,42 % від усіх Е-РУК Т-лімфоцитів (табл. 6.2). Починаючи з 10-ї доби, коли компенсуються показники гемодинаміки, у тварин 1-ї дослідної групи виявлено зворотнє зростання вмісту Т-лімфоцитів на 10,41 %, які досягали рівня, що дорівнював 101,69 % інтактних тварин та знаходився у межах статистичної недостовірності до показника контрольної групи на цей час ($p=0,500$). Вказане зростання відбувалося завдяки збільшенню частки лімфоцитів, плазматична мембрана яких багата рецепторними полями, а сумарно, їх складова зростає до 28,57 % при 22,28 % на 7-у добу (табл. 6.1, 6.2). Вже на 14-у добу відмічалася динаміка зменшення кількості Т-лімфоцитів до 101,45 % показника здорових тварин, що повністю відповідало рівню контрольної групи у цей час та недостовірно відрізнялося ($p=0,131$) від показників інтактних тварин. На 21-у добу, у 1-ї дослідній групі, було виявлено практично повну нормалізацію усіх досліджуваних показників (табл. 6.1).

Більш помірно первинне зростання вмісту Т-лімфоцитів, яке вказувало на менше напруження імунологічної системи, було виявлено у тварин 2-ї дослідної групи, де проводилося місцеве корегуюче лікування гелем КС: на 3-ю добу у цій групі спостерігалось зростання на 9,68 %, а даний результат був на 3,39 % меншим за показник контрольної групи ($p=0,130$). Якщо розглядати окремо популяції за характеристикою рецепторного поля, яке вказує на функціональний потенціал, то значно зросла складова середньоавідних та високоавідних Т-лімфоцитів, а їх вміст визначався як 24,50 % та 14,34 % відповідно (табл.6.1, 6.2). Зміна вмісту Т-лімфоцитів у тварин 2-ї дослідної групи до 10-ї доби характеризувалася рівномірним падінням до рівня, який становив на 5-у добу – 4,60 %, на 7-у – 1,69 %, на 10-у – 2,17 % з досягненням у загальному в цей час 101,21 % показника здорових тварин та недостовірно відрізнявся від їх рівня ($p=0,299$), будучи меншим на 1,45 % за показник контролю (табл. 6.1). Щодо характеристики кількості плазматичних рецепторів, ці дані також знаходилися у межах статистичної недостовірності в порівнянні до рівня інтактних тварин та склали 73,68 % низько-, 18,66 % середньо- та 7,65 % високоавідних Т-лімфоцитів (табл. 6.2). У останніх термінах (14-а та 21-а доби) тенденція до досягнення абсолютних показників інтактних тварин зберігалася, і становила відповідно 0,48 % та 0,72 % з досягненням абсолютної величини, характерної для здорових тварин.

Дані зростання вмісту Т-лімфоцитів, отримані у тварин 3-ї дослідної групи, де, як і у першій групі рановий процес перебігав на тлі АПМ, проте піддавався лікуванню гелем КС, досягали на 3-ю добу 6,29 %, яке на 3,39 % переважало показник 1-ї дослідної групи ($p=0,053$). У даному випадку таке зростання пояснювалося достовірним помірним та рівномірним збільшенням низькоавідної, середньоавідної та високоавідної популяції лімфоцитів (табл.6.1, 6.2). На 5-у добу відмічалось помірне падіння вмісту Т-лімфоцитів на 3,14 %, що свідчило про відносне виснаження імунологічного потенціалу, (рис. 6.1). Проте воно було на 2,43 % меншим відносно аналогічного показника 1-ї групи. На цей час показники відносного вмісту Т-лімфоцитів практично

знаходився на рівні даних 2-ї дослідної групи та складав 103,14 % рівня здорових тварин, та достовірно відрізняються від даних 1-ї дослідної групи з $p < 0,001$ (табл. 6.1). Завдяки фармакологічним властивостям КС, всі наступні результати у тварин 3-ї дослідної групи практично не відрізнялися від показників дослідної групи 2. Різниця відмічалася лише у перевазі низькоавідної популяції Т-лімфоцитів над високоавідною складовою, а її частка на 5-ту добу становила 72,58 % до 64,28 % в цей час у 2-й дослідній групі (табл. 6.2). Результати у 3-й групі були наступними: на 7-у добу падіння на 1,93 % у порівнянні з попереднім результатом; на 10-у добу – на 1,93 % з досягненням загального показника в 101,21 % рівня здорових тварин та недостовірною різницею із даними контролю ($p = 0,196$). Завершальні періоди (14-а та 21-а доби) характеризувалися повною нормалізацією стану клітинного імунітету у всіх експериментальних група як у кількісному, так і у функціональному значенні, а всі отримані результати статистично не відрізнялися від показників інтактних тварин.

Для об'єктивної оцінки ефективності роботи імунної системи, поряд з кількісними, важливе місце належить і функціональним показникам, зокрема такому, як визначення кількості Т-активних лімфоцитів, які лабораторно визначаються шляхом дослідження популяції, що вступила у реакцію без додаткового їх стимулювання (таблиці 6.3, 6.4).

Зміни функціональної активності Т-лімфоцитів помітно відрізнялися у кожній експериментальній групі. Найбільш типовою є ситуація, яка спостерігалася у контрольній групі. У перші дні ранового процесу (3-я доба) відмічалася зростання популяції Т-активних лімфоцитів на 17,27 %, яке досягало свого максимуму на 5-у добу, коли відносний вміст цієї популяції збільшився ще на 8,38 % до загального 125,65 % показника інтактних тварин ($p < 0,001$). Вказане зростання було обумовлене нерівномірним збільшенням низькоавідних (на 18,182 % з $p = 0,011$), та висоавідних (на 113 % з $p < 0,001$) Т-лімфоцитів (табл. 6.3, 6.4, рис. 6.2).

Таблиця 6.3

Показники Т-активних лімфоцитів периферичної крові експериментальних тварин в динаміці розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Показники	Терміни спостереження; отримані результати, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
К	19,1±0,28	22,4±0,27 p ₁ ≤0,001	24,0±0,30 p ₁ ≤0,001	23,6±0,16 p ₁ ≤0,001	22,8±0,13 p ₁ ≤0,001	20,0±0,33 p ₁ =0,052	19,1±0,10 p ₁ =1
Д-1	19,1±0,28	20,5±0,40 p ₁ =0,010 p ₂ ≤0,001	20,6±0,27 p ₁ =0,001 p ₂ ≤0,001	21,0±0,30 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	20,6±0,45 p ₁ =0,011 p ₂ ≤0,001	23,0±0,33 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	22,0±0,33 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001
Д-2	19,1±0,28	24,5±0,16 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	22,3±0,21 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	21,5±0,34 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	21,0±0,30 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	19,5±0,16 p ₁ =0,231 p ₂ =0,196	19,2±0,20 p ₁ =0,773 p ₂ =0,660
Д-3	19,1±0,28	21,0±0,53 p ₂ =0,031 p ₃ =0,465	21,0±0,15 p ₂ ≤0,001 p ₃ =0,206	21,0±0,15 p ₂ ≤0,001 p ₃ =1,0	21,0±0,33 p ₂ ≤0,001 p ₃ =0,485	21,5±0,43 p ₂ =0,012 p ₃ =0,012	21,0±0,26 p ₂ ≤0,001 p ₃ =0,029
Примітки:							
1. p ₁ – достовірність щодо інтактних тварин;							
2. p ₂ – достовірність щодо контролю;							
3. p ₃ – достовірність щодо дослідної групи 1.							

У всі наступні терміни спостереження за контрольною групою було виявлено поступове зменшення кількості Т-активної популяції лімфоцитів, а на 14-у добу результат досяг значення статистичної недостовірності із 104,74 % показника інтактних тварин (p=0,052). Це стосувалося також поділу за ознакою щільності сприймаючого рецепторного поля: відмічалось рівномірне та пропорційне зменшення як низько-, так і високоавідних Т-активних лімфоцитів. А на 21-у добу всі досліджувані показники у контрольній групі досягали рівня інтактних тварин (табл. 6.3, 6.4, рис. 6.2).

У тварин 1-ї дослідної групи, де на тлі АПМ та ознак гіпоксії, відмічалась реакція на інфекційно-механічну травму, схожа за своєю характеристикою до гіпоергічного типу реактивності. У перші терміни експерименту було відмічено

помірне зростання кількості Т-активних лімфоцитів, яке коливалося у межах 107,32 % від рівня здорових тварин на 3-ю добу, 107,85 % на 5-у до 109,94 % на 7-у.

Таблиця 6.4

Розподіл Т-активних лімфоцитів за ступенем їх авідності в динаміці розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Показники	Терміни спостереження; отримані результати, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
Т-активні, ЩРЦ 3-5 (низькоавідні)							
К	17,6±0,34	20,4±0,45 p ₁ ≤0,001	20,8±0,44 p ₁ =0,011	20,7±0,26 p ₁ ≤0,001	20,8±0,29 p ₁ ≤0,001	18,3±0,30 p ₁ =0,139	17,6±0,37 p ₁ =1
Д-1	17,6±0,34	19,4±0,30 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,083	18,2±0,25 p ₁ =0,171 p ₂ ≤0,001	18,5±0,17 p ₁ =0,028 p ₂ ≤0,001	18,1±0,23 p ₁ =0,240 p ₂ ≤0,001	21,5±0,27 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	20,4±0,16 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001
Д-2	17,6±0,34	20,0±0,47 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,547	18,9±0,35 p ₁ =0,015 p ₂ =0,003	18,1±0,23 p ₁ =0,240 p ₂ ≤0,001	18,0±0,26 p ₁ =0,361 p ₂ ≤0,001	17,5±0,45 p ₁ =0,861 p ₂ =0,158	17,8±0,13 p ₁ =0,590 p ₂ =0,618
Д-3	17,6±0,34	19,0±0,36 p ₂ =0,026 p ₃ =0,840	17,9±0,31 p ₂ ≤0,001 p ₃ =0,464	18,4±0,16 p ₂ ≤0,001 p ₃ =0,673	18,5±0,50 p ₂ ≤0,001 p ₃ =0,477	19,1±0,35 p ₂ =0,098 p ₃ ≤0,001	19,5±0,40 p ₂ =0,002 p ₃ =0,052
Т-активні, ЩРЦ 6-10 (високоавідні)							
К	1,5±0,16	2,0±0,26 p ₁ =0,121	3,2±0,20 p ₁ ≤0,001	2,9±0,18 p ₁ ≤0,001	2,0±0,30 p ₁ =0,160	1,7±0,30 p ₁ =0,567	1,5±0,16 p ₁ =1
Д-1	1,5±0,16	1,1±0,18 p ₁ =0,119 p ₂ =0,010	2,4±0,16 p ₁ =0,001 p ₂ =0,006	2,5±0,16 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,119	2,5±0,17 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,160	1,5±0,17 p ₁ =1 p ₂ =0,567	1,6±0,27 p ₁ =0,754 p ₂ =0,754
Д-2	1,5±0,16	4,5±0,16 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	3,4±0,22 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,510	3,4±0,16 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,054	3,0±0,21 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,013	2,0±0,29 p ₁ =0,160 p ₂ =0,487	1,4±0,16 p ₁ =0,673 p ₂ =0,673
Д-3	1,5±0,16	2,0±0,21 p ₂ =1 p ₃ =0,004	3,1±0,10 p ₂ =0,660 p ₃ =0,001	2,6±0,16 p ₂ =0,232 p ₃ =0,673	2,5±0,27 p ₂ =0,228 p ₃ =1,0	2,4±0,22 p ₂ =0,076 p ₃ =0,004	1,5±0,21 p ₂ =1 p ₃ =0,777

Примітки:

1. p₁ – достовірність щодо інтактних тварин;
2. p₂ – достовірність щодо контролю;
3. p₃ – достовірність щодо дослідної групи 1.

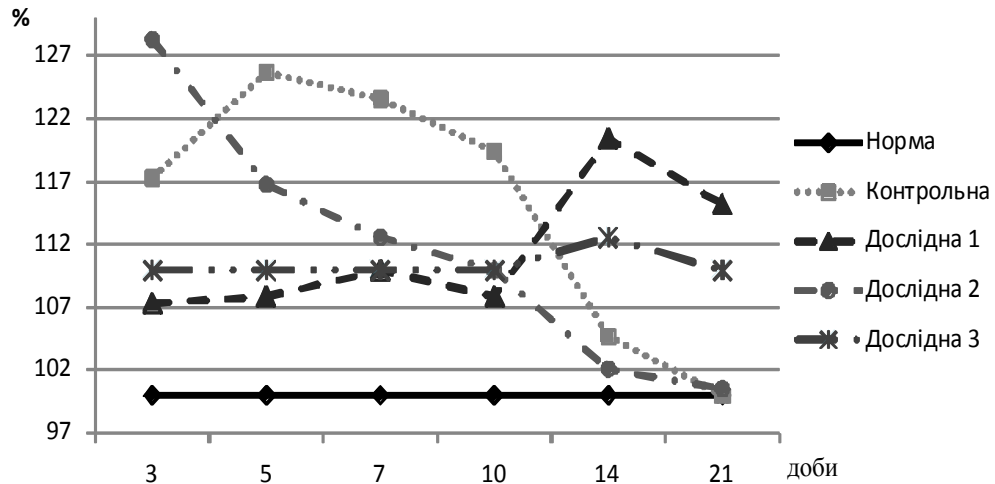


Рис. 6.2. Зміна відсоткового співвідношення показників Т-активних лімфоцитів в крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

Також необхідно зауважити на непропорційне зростання як низькоавідної групи Т-активних лімфоцитів (на 5,1 %), так і високоавідної (на 66,66 %) за вказаний період (табл. 6.3, 6.4, рис. 6.2). На 10-у добу було встановлено незначне падіння кількості Т-активних лімфоцитів на 2,09 % до 107,85 % рівня здорових тварин. Проте далі спостерігалось різке зростання вмісту Т-активних лімфоцитів, яке досягало максимального значення на 14-у добу на рівні 120,41 % до показника інтактних тварин із зростанням на 12,56 % при $p < 0,001$ (табл. 6.3, рис. 6.2). Необхідно зауважити, що вказане зростання було обумовлене в основному за рахунок збільшення вмісту низькоавідних лімфоцитів на 22,15 %, у той час як у популяції високоавідних Т-активних лімфоцитів спостерігалось зменшення з 10-добы до 14-ї доби на 43,34 % (табл. 6.3, 6.4). У завершальному періоді (21-а доба) було виявлено зменшення частки Т-активних лімфоцитів до 115,18 % рівня здорових тварин, що достовірно ($p < 0,001$) ще відрізнялося як від інтактного рівня, так і від рівня, визначеного на цей час у контрольній групі.

Застосування у місцевому лікуванні щоденних аплікацій гелю КС дозволило добитися іншої реакції системи клітинного імунітету у тварин 2-ї дослідної групи. Пік зростання кількості Т-активних лімфоцитів відмічався вже у першому терміні спостереження: на 3-ю добу їх відносна кількість становила

128,27 % показника інтактної групи, а таке зростання було обумовлене збільшенням кількості високоавідної популяції на 200 %, в той час як низькоавідна зросла лише на 10,22 % (табл. 6.3, 6.4, рис. 6.2). Надалі вміст Т-активних лімфоцитів поступово зменшувався: на 11,51 % на 5-у добу, 4,18 % на 7-у, 2,61 % на 10-у та на 7,85 % на 14-у добу, коли він за статистичними ($p=0,231$), а на 21-у добу і абсолютними показниками не відрізнявся від рівня інтактних тварин. Також необхідно відмітити, що застосування гелю КС дозволило зменшити навантаження на імунну систему, про що свідчили менші кількісні показники у кожному періоді спостереження у тварин 2-ї дослідної групи у порівнянні з контролем, а також більш активну у функціональному відношенні відповідь, на що вказували дані відносного зростання високоавідної популяції над низькоавідною (табл. 6.3, 6.4, рис. 6.2).

Аналогічні результати були отримані і у тварин 3-ї дослідної групи. Незважаючи на ознаки помірної імунодепресії, викликані АПМ, застосування гелю КС дало змогу скорегувати імунну відповідь, а кількість Т-активних лімфоцитів вже у перші дні досягала рівня 109,94 % показника інтактних тварин та зберігалася на цьому рівні впродовж 10-и днів експерименту. Вказане зростання пов'язане було із збільшенням низькоавідної популяції на 7,95 % та високоавідної – на 33,33 % на 3-ю та відповідно на 5,11 % та 66,66 % на 10-у доби (табл. 6.3, 6.4, рис. 6.2). Після 10-ї доби спостерігалася зростання функціональної активності клітинної ланки імунітету, а кількість Т-активної фракції лімфоцитів на 14-у добу досягала свого максимуму та складала 112,56 % показника здорових тварин (табл. 6.3, рис. 6.2). Необхідно також зазначити, що вказане зростання було обумовлене в основному збільшенням частки низькоавідної популяції Т-лімфоцитів, вміст якої збільшився на 3,40 % у порівнянні з попереднім терміном, в той час як вміст високоавідних Т-лімфоцитів зменшився на 6,66 % (табл. 6.4). Завершальний період дослідження характеризувався падінням вмісту Т-активних лімфоцитів в тварин дослідної групи 3, проте як і в 1-й дослідній групі, отримані показники ще достовірно відрізнялися від показників інтактних тварин та контрольної групи. На 21-у

добу вміст Т-активних лімфоцитів склав 109,94 % здорових тварин. Вміст високоавідної фракції повністю відповідав інтактному рівню, а низькоавідна переважала його на 10,79 % при $p=0,002$ (табл. 6.3, 6.4).

Важливим елементом життєдіяльності будь-якої системи є контроль організму над нею. Для імунної системи характерним є ауторегуляторний тип функціонування. Основний клітинний механізм імуносупресії здійснюється за участю супресорних Т-лімфоцитів. Їх основним об'єктом інгібуючої дії є Т-лімфоцити-хелпери, які шляхом продукції біологічно активних речовин (цитокінів) скеровують подальший розвиток імунної відповіді клітинного та гуморального типу [31].

За фізіологічних умов життєдіяльності організму субпопуляційний кількісний склад Т-лімфоцитів є збалансованим. Зміна його відсоткового значення у порівнянні до показника інтактних тварин впродовж експерименту подано в таблицях 6.5, 6.6.

Аналіз субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у кожному окремому періоді розвитку патологічного процесу дає більш глибоке розуміння характеру імунологічної відповіді у цей час. Зручним у цьому відношення є так званий імунорегуляторний індекс (ІРІ), який представляє собою кількісне співвідношення отриманих показників Т-хелперів до Т-супресорів [31]. Розраховані та статистично оброблені його дані представлено в таблиці 6.7 та рисунку 6.3.

Найбільш типова реакція організму на зовнішнє інфекційно-механічне пошкодження була виявлена у тварин контрольної групи, де у перші дні відмічалось різке зростання ІРІ. Свого піку такий підйом досягав на 5-у добу, коли його абсолютне значення досягало 210,97 % показника інтактних тварин з $p<0,001$ (табл. 6.7, рис. 6.3). Такий результат був обумовлений як достовірним зростанням Т-хелперів на 40,59 % (пропорційно однаковим як високо-, так і низькоавідних), так і достовірним зменшення популяції Т-супресорів на 13,28 % (табл. 6.5, 6.6).

Таблиця 6.5

Зміни субпопуляції Т-хелперів впродовж розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	Терміни спостереження; отримані результати, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
Т-хелпери, ЩРЦ 3-5 (низькоавідні)							
К	19,2±0,13	26,2±0,44 $p_1 \leq 0,001$	27,9±0,41 $p_1 \leq 0,001$	24,6±0,22 $p_1 \leq 0,001$	21,1±0,10 $p_1 \leq 0,001$	20,7±0,15 $p_1 \leq 0,001$	19,6±0,16 $p_1 = 0,073$
Д-1	19,2±0,13	21,1±0,10 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	17,9±0,23 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	19,7±0,15 $p_1 = 0,023$ $p_2 \leq 0,001$	23,4±0,16 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	22,4±0,16 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	20,9±0,23 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
Д-2	19,2±0,13	25,2±0,25 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,064$	23,5±0,16 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	22,4±0,15 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	20,8±0,13 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,088$	18,9±0,18 $p_1 = 0,196$ $p_2 \leq 0,001$	19,1±0,10 $p_1 = 0,555$ $p_2 = 0,017$
Д-3	19,2±0,13	22,4±0,22 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	22,3±0,15 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	22,7±0,33 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	20,9±0,10 $p_2 = 0,174$ $p_3 \leq 0,001$	21,0±0,15 $p_2 = 0,176$ $p_3 \leq 0,001$	19,2±0,20 $p_2 = 0,138$ $p_3 \leq 0,001$
Т-хелпери, ЩРЦ 6-10 (високоавідні)							
К	1,0±0,21	2,2±0,13 $p_1 \leq 0,001$	2,6±0,16 $p_1 \leq 0,001$	3,4±0,22 $p_1 \leq 0,001$	2,9±0,28 $p_1 \leq 0,001$	2,5±0,16 $p_1 \leq 0,001$	1,5±0,22 $p_1 = 0,121$
Д-1	1,0±0,21	1,5±0,27 $p_1 = 0,160$ $p_2 = 0,031$	1,2±0,20 $p_1 = 0,500$ $p_2 \leq 0,001$	2,0±0,15 $p_1 = 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	2,3±0,26 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,131$	2,5±0,22 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 1$	1,9±0,10 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,119$
Д-2	1,0±0,21	2,6±0,34 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,287$	2,5±0,33 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,794$	2,2±0,25 $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,002$	2,0±0,21 $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,018$	1,9±0,10 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,006$	1,2±0,13 $p_1 = 0,433$ $p_2 = 0,264$
Д-3	1,0±0,21	2,0±0,15 $p_2 = 0,330$ $p_3 = 0,121$	2,2±0,25 $p_2 = 0,196$ $p_3 = 0,005$	2,6±0,22 $p_2 = 0,019$ $p_3 = 0,037$	3,5±0,34 $p_2 = 0,189$ $p_3 = 0,011$	2,7±0,26 $p_2 = 0,525$ $p_3 = 0,567$	1,6±0,16 $p_2 = 0,722$ $p_3 = 0,134$
Т-хелпери							
К	20,2±0,13	28,4±0,72 $p_1 \leq 0,001$	30,5±0,62 $p_1 \leq 0,001$	28,0±0,26 $p_1 \leq 0,001$	24,0±0,30 $p_1 \leq 0,001$	23,2±0,13 $p_1 \leq 0,001$	21,1±0,31 $p_1 = 0,016$
Д-1	20,2±0,13	22,6±0,42 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	19,1±0,31 $p_1 = 0,044$ $p_2 \leq 0,001$	21,7±0,15 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	25,7±0,40 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,002$	24,9±0,28 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	22,8±0,29 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
Д-2	20,2±0,13	27,8±0,39 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,174$	26,0±0,26 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	24,6±0,30 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	22,8±0,20 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,003$	20,8±0,25 $p_1 = 0,$ $p_2 \leq 0,001$	23,3±0,26 $p_1 = 0,736$ $p_2 = 0,065$
Д-3	20,2±0,13	24,4±0,30 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,002$	24,5±0,22 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	25,3±0,40 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	24,4±0,27 $p_2 = 0,330$ $p_3 = 0,013$	23,7±0,21 $p_2 = 0,062$ $p_3 = 0,002$	20,8±0,13 $p_2 = 0,391$ $p_3 \leq 0,001$

Примітки:

1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;
2. p_2 – достовірність щодо контролю;
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.

Таблиця 6.6

Зміни субпопуляції Т-супресорів впродовж розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Показники	Терміни спостереження; отримані результати, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
К	21,1±0,31	18,3±0,26 p ₁ ≤0,001	15,1±0,18 p ₁ ≤0,001	16,8±0,13 p ₁ ≤0,001	18,4±0,22 p ₁ ≤0,001	18,7±0,15 p ₁ ≤0,001	20,3±0,26 p ₁ =0,065
Д-1	21,1±0,31	19,9±0,18 p ₁ =0,003 p ₂ ≤0,001	21,1±0,28 p ₁ =1 p ₂ ≤0,001	18,5±0,16 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	16,3±0,49 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	17,0±0,30 p ₁ =0,391 p ₂ ≤0,001	18,7±0,15 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001
Д-2	21,1±0,31	17,5±0,27 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,046	17,4±0,22 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	18,1±0,23 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	19,0±0,26 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,094	20,8±0,13 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	21,0±0,21 p ₁ =0,175 p ₂ =0,341
Д-3	21,1±0,31	19,5±0,16 p ₂ ≤0,001 p ₃ =0,119	18,9±0,10 p ₂ ≤0,001 p ₃ ≤0,001	17,3±0,26 p ₂ =0,104 p ₃ =0,001	17,4±0,16 p ₂ =0,001 p ₃ =0,049	17,9±0,28 p ₂ =0,020 p ₃ ≤0,001	20,6±0,16 p ₂ =0,051 p ₃ ≤0,001
Примітки:							
1. p ₁ – достовірність щодо інтактних тварин;							
2. p ₂ – достовірність щодо контролю;							
3. p ₃ – достовірність щодо дослідної групи 1.							

У всі наступні терміни спостереження було відмічено рівномірне падіння значення ІРІ, проте навіть у завершальному періоді (21-а доба) значення цього індексу складало 108,56 % показника інтактних тварин з p<0,001 (табл. 6.7, рис. 6.3). У цей час відносна кількість Т-супресорів складала 96,20 % рівня здорових тварин та за статистичною характеристикою не відрізнялася від нього (p=0,065), а кількість Т-хелперів (практично пропорційно однаково як низько-, так і високоавідних) становила 104,44 % до показника інтактного рівня (табл. 6.5).

Зовсім інші у кількісному і часовому відношенні зміни ІРІ спостерігали у тварин 1-ї дослідної групи, в якій рановий процес проходив на тлі АПМ. Після незначного зростання у перші дні ранового процесу (3-я доба) ІРІ до показника 118,59 % рівня здорових тварин (p<0,001), у наступному періоді (5-а доба) було

відмічено падіння ІРІ нижче рівня інтактних тварин до значення, що становило їх 94,56 % з $p=0,019$ (табл. 6.7, рис. 6.3).

Таблиця 6.7

Величина ІРІ впродовж розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m, n=10$)

Пок-и	Терміни спостереження, отримані результати %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
К	0,957±0,013	1,551±0,014 $p_1 \leq 0,001$	2,019±0,017 $p_1 \leq 0,001$	1,666±0,013 $p_1 \leq 0,001$	1,304±0,012 $p_1 \leq 0,001$	1,240±0,113 $p_1 = 0,023$	1,039±0,014 $p_1 \leq 0,001$
Д-1	0,957±0,013	1,135±0,010 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,905±0,016 $p_1 = 0,019$ $p_2 \leq 0,001$	1,172±0,011 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,576±0,023 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,464±0,028 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,070$	1,219±0,015 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
Д-2	0,957±0,013	1,588±0,024 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,183$	1,494±0,018 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,359±0,018 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,200±0,011 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,000±0,036 $p_1 = 0,249$ $p_2 = 0,060$	0,966±0,015 $p_1 = 0,666$ $p_2 = 0,002$
Д-3	0,957±0,013	1,251±0,011 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	1,296±0,009 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	1,462±0,020 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	1,402±0,016 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	1,324±0,011 $p_2 = 0,467$ $p_3 \leq 0,001$	1,009±0,017 $p_2 = 0,195$ $p_3 \leq 0,001$

Примітки:

1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;
2. p_2 – достовірність щодо контролю;
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.

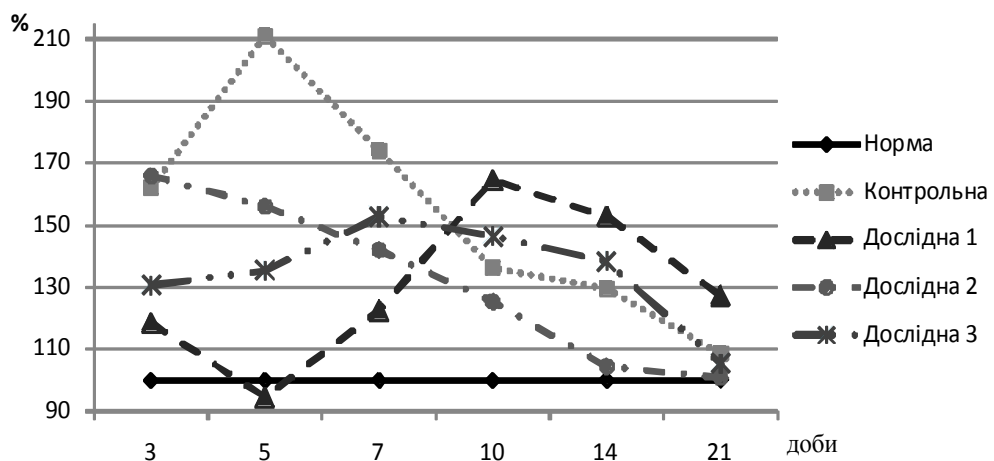


Рис. 6.3. Зміна відсоткового співвідношення ІРІ в крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних щурів (100 %)

Такий зсув відповіді, був пов'язаний із тимчасовим виснаженням імунної системи, яке розвинулося внаслідок одночасної дії двох патологічних процесів та циркуляторної гіпоксії. На це вказувало падіння кількості Т-хелперів до 94,55 % ($p=0,044$), в той час як кількість Т-супресорів не відрізнялася від рівня в інтактних тварин ($p=1$). Такі дані Т-хелперів обумовлені достовірним зменшення кількості низькоавідної їх складової до рівня 93,22 % ($p<0,001$), в той час як високоавідна субпопуляція характеризувалася достовірним зростанням до рівня 120 % показника інтактних тварин ($p<0,001$). У процесі зменшення ознак циркуляторної гіпоксії, було відмічено зворотну реакцію імунітету, на що вказувало зростання кількісного значення ІРІ до 164,68 % рівня здорових тварин на 10-у добу, обумовленого достовірним зростанням ($p<0,001$) як низько-, так і високоавідних субпопуляцій Т-хелперів до рівня 127,22 %, так і достовірним падінням ($p<0,001$) Т-супресорної складової до 77,25 % показника інтактних тварин (табл. 6.5, 6.6). У завершальних періодах експерименту (14-а та 21-а доби) спостерігалось падіння кількісного значення ІРІ. Проте на 21-у добу, отримані результати у 1-й дослідній групі достовірно відрізнялися як від показників інтактних тварин ($p<0,001$), так і контролю ($p<0,001$), а результат ІРІ 127,37 % до показника інтактних тварин вказував на залишкове навантаження на імунну систему організму.

Застосування гелю КС дозволило помітно скорегувати імунну відповідь у експериментальних тварин як у кількісному, так і часовому відношенні. Пік інтенсивності імунної відповіді у 2-й дослідній групі припадав на 3-ю добу, коли ІРІ досягав найвищого свого значення та становив 165,93 % до показника інтактних тварин (табл. 6.7, рис. 6.3). Такий результат пов'язаний із значним та достовірним зростанням Т-хелперної субпопуляції лімфоцитів за рахунок збільшення високоавідної їх складової на 160 % (табл. 6.5). У всіх наступних термінах спостерігалася помітна відмінність отриманих результатів у порівнянні з контролем, а у термінах експерименту 5-а, 7-а та 10-а доби із достовірною різницею даних при $p<0,001$, що вказувало на значно менше навантаження та більш сприятливий перебіг патологічного процесу (табл. 6.7,

рис 6.3). Лише у завершальних термінах (14-а та 21-а доби) результати контролю та 2-ї дослідної групи наблизилися до межі статистичної недостовірності. Завершення спостереження охарактеризувалося мінімальною відмінністю отриманих у цій групі даних від інтактних тварин (табл. 6.7).

На відміну від інших груп, отримані результати у тварин 3-ї дослідної групи (у яких інфікований рановий процес проходив на тлі АПМ та піддавався корекції гелем КС) вказували на помірне та, на відміну, від тварин дослідної групи 1, рівномірне зростання ІРІ, який свого максимуму досягав на 7-у добу та складав 152,76 % показника інтактних тварин (табл. 6.7, рис. 6.3). Цей результат на 21,32 % поступався даним контролю ($p < 0,001$), але на 30,29 % достовірно перевищував результат 1-ї дослідної групи ($p < 0,001$). Також слід відмітити, що спостерігалось зростання як низькоавідної фракції до 118,22 % рівня інтактних тварин, так і високоавідної їх складової – до 220 %. На відміну від тварин 1-ї дослідної групи, у представників 3-ї групи відмічалось рівномірне зниження значення ІРІ, що свідчило про менше навантаження та швидші процеси нормування в імунній системі. У всі завершальні терміни спостереження (10-а, 14-а, 21-а доби) дані ІРІ були достовірно значно нижчими за 1-у дослідну групу та достовірно наближалися до таких, як у контролі (табл. 6.7, рис. 6.3).

6.2. Стан гуморальної ланки імунітету

Одним з головних феноменів імунітету є здатність до антитілоутворення. Основу гуморальної імунної відповіді складає реакція В-лімфоцитів на зв'язування вільного антигену і костимуляцію із сторони Т-хелперів. В антигензалежному періоді В-лімфоцити осідають в В-зонах селезінки та лімфовузлів та переносять бласттрансформацію – із малих лімфоцитів перетворюються в великі, а потім – в плазматичні клітини. Ці процеси завершуються синтезом імуноглобулінів, які, зворотно, потрапляють в кров [42].

Першим елементом визначення стану гуморальної частини імунітету було дослідження особливостей зміни вмісту у крові та функціональної активності поверхневих рецепторів його клітинних представників – В-лімфоцитів (табл. 6.7, 6.8, рис. 6.4).

Таблиця 6.7

Вміст В-лімфоцитів крові експериментальних тварин в динаміці інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Показники	Отримані результати у терміни спостереження, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
К	45,0±0,47	46,9±0,31 $p_1=0,003$	49,5±0,34 $p_1\leq 0,001$	48,6±0,34 $p_1\leq 0,001$	46,9±0,41 $p_1=0,006$	45,7±0,21 $p_1=0,192$	44,7±0,15 $p_1=0,552$
Д-1	45,0±0,47	45,5±0,31 $p_1=0,385$ $p_2=0,005$	43,5±0,34 $p_1=0,019$ $p_2\leq 0,001$	46,3±0,40 $p_1=0,048$ $p_2\leq 0,001$	47,1±0,38 $p_1=0,002$ $p_2=0,723$	46,9±0,35 $p_1=0,004$ $p_2=0,008$	46,0±0,26 $p_1=0,079$ $p_2\leq 0,001$
Д-2	45,0±0,47	47,9±0,57 $p_1\leq 0,001$ $p_2=0,140$	47,5±0,45 $p_1=0,001$ $p_2=0,002$	46,8±0,51 $p_1=0,018$ $p_2=0,008$	45,7±0,30 $p_1=0,226$ $p_2=0,028$	45,3±0,26 $p_1=0,584$ $p_2=0,250$	44,9±0,23 $p_1=0,851$ $p_2=0,482$
Д-3	45,0±0,47	47,1±0,35 $p_2=0,674$ $p_3=0,002$	47,3±0,45 $p_2=0,001$ $p_3\leq 0,001$	47,5±0,52 $p_2=0,094$ $p_3=0,083$	47,0±0,53 $p_2=0,883$ $p_3=0,880$	45,9±0,31 $p_2=0,605$ $p_3=0,047$	45,4±0,16 $p_2=0,005$ $p_3=0,065$
Примітки: 1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин; 2. p_2 – достовірність щодо контролю; 3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.							

Так як популяція В-лімфоцитів високо чутлива до цитокінів, продукованих, зокрема Т-хелперами, зміна їх кількісного та якісного стану дуже схожа до такої, яку можна було спостерігати при вивченні ІРІ.

Таблиця 6.8

Розподіл В-лімфоцитів за ступенем їх авідності в динаміці інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Показники	Отримані результати у терміни спостереження, %						
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
В-лімфоцити, щрц 3-5 (низькоавідні)							
К	33,2±0,25	35,8±0,13 p ₁ ≤0,001	38,4±0,22 p ₁ ≤0,001	35,6±0,21 p ₁ ≤0,001	33,0±0,26 p ₁ =0,584	33,5±0,16 p ₁ =0,330	33,0±0,15 p ₁ =0,500
Д-1	33,2±0,25	35,0±0,26 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,013	34,2±0,39 p ₁ =0,044 p ₂ ≤0,001	35,6±0,22 p ₁ ≤0,001 p ₂ =1	34,7±0,30 p ₁ =0,001 p ₂ ≤0,001	34,8±0,25 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	34,2±0,13 p ₁ =0,002 p ₂ ≤0,001
Д-2	33,2±0,25	33,3±0,26 p ₁ =0,754 p ₂ ≤0,001	34,6±0,37 p ₁ =0,005 p ₂ ≤0,001	34,6±0,40 p ₁ =0,008 p ₂ =0,042	33,7±0,15 p ₁ =0,104 p ₂ =0,031	33,4±0,16 p ₁ =0,510 p ₂ =0,673	32,2±0,13 p ₁ =1 p ₂ =0,330
Д-3	33,2±0,25	34,9±0,31 p ₂ =0,016 p ₃ =0,808	34,8±0,33 p ₂ ≤0,001 p ₃ =0,252	34,7±0,40 p ₂ =0,062 p ₃ =0,062	34,4±0,42 p ₂ =0,011 p ₃ =0,572	33,8±0,13 p ₂ =0,176 p ₃ =0,002	33,5±0,16 p ₂ =0,038 p ₃ =0,004
В-лімфоцити, щрц 6-10 (середньоавідні)							
К	8,4±0,16	8,1±0,10 p ₁ =0,134	7,5±0,16 p ₁ =0,001	9,0±0,30 p ₁ =0,094	10,0±0,15 p ₁ ≤0,001	8,5±0,16 p ₁ =0,673	8,4±0,16 p ₁ =1
Д-1	8,4±0,16	8,0±0,33 p ₁ =0,295 p ₂ =0,777	7,2±0,13 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,176	7,5±0,16 p ₁ =0,001 p ₂ ≤0,001	8,6±0,27 p ₁ =0,530 p ₂ ≤0,001	8,5±0,27 p ₁ =0,754 p ₂ =1	8,3±0,15 p ₁ =0,660 p ₂ =0,660
Д-2	8,4±0,16	10,5±0,16 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	9,0±0,19 p ₁ =0,037 p ₂ ≤0,001	8,6±0,22 p ₁ =0,476 p ₂ =0,295	8,5±0,16 p ₁ =0,674 p ₂ ≤0,001	8,4±0,16 p ₁ =1 p ₂ =0,673	8,3±0,15 p ₁ =0,660 p ₂ =0,660
Д-3	8,4±0,16	8,5±0,16 p ₂ =0,054 p ₃ =0,196	8,7±0,26 p ₂ =0,001 p ₃ ≤0,001	8,9±0,31 p ₂ =0,820 p ₃ ≤0,001	8,8±0,20 p ₂ ≤0,001 p ₃ =0,555	8,6±0,27 p ₂ =0,754 p ₃ =0,794	8,5±0,16 p ₂ =0,673 p ₃ =0,388
В-лімфоцити, щрц М (високоавідні)							
К	3,4±0,16	3,0±0,26 p ₁ =0,206	3,6±0,27 p ₁ =0,530	4,0±0,21 p ₁ =0,037	3,9±0,23 p ₁ =0,096	3,7±0,15 p ₁ =0,196	3,3±0,16 p ₁ =0,660
Д-1	3,4±0,16	2,5±0,16 p ₁ =0,001 p ₂ =0,121	2,1±0,10 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	3,2±0,20 p ₁ =0,448 p ₂ =0,013	3,8±0,29 p ₁ =0,245 p ₂ =0,791	3,6±0,27 p ₁ =0,530 p ₂ =0,748	3,5±0,16 p ₁ =0,673 p ₂ =0,388
Д-2	3,4±0,16	4,1±0,31 p ₁ =0,063 p ₂ =0,014	3,9±0,41 p ₁ =0,269 p ₂ =0,545	3,6±0,30 p ₁ =0,570 p ₂ =0,295	3,5±0,22 p ₁ =0,722 p ₂ =0,231	3,5±0,16 p ₁ =0,673 p ₂ =0,388	3,4±0,16 p ₁ =1 p ₂ =0,660
Д-3	3,4±0,16	3,7±0,06 p ₂ =0,031 p ₃ ≤0,001	3,8±0,25 p ₂ =0,590 p ₃ ≤0,001	3,9±0,28 p ₂ =0,777 p ₃ =0,055	3,8±0,13 p ₂ =0,714 p ₃ =1,0	3,5±0,16 p ₂ =0,388 p ₃ =0,754	3,4±0,15 p ₂ =0,660 p ₃ =0,673

Примітки:

1. p₁ – достовірність щодо інтактних тварин;
2. p₂ – достовірність щодо контролю;
3. p₃ – достовірність щодо дослідної групи 1.

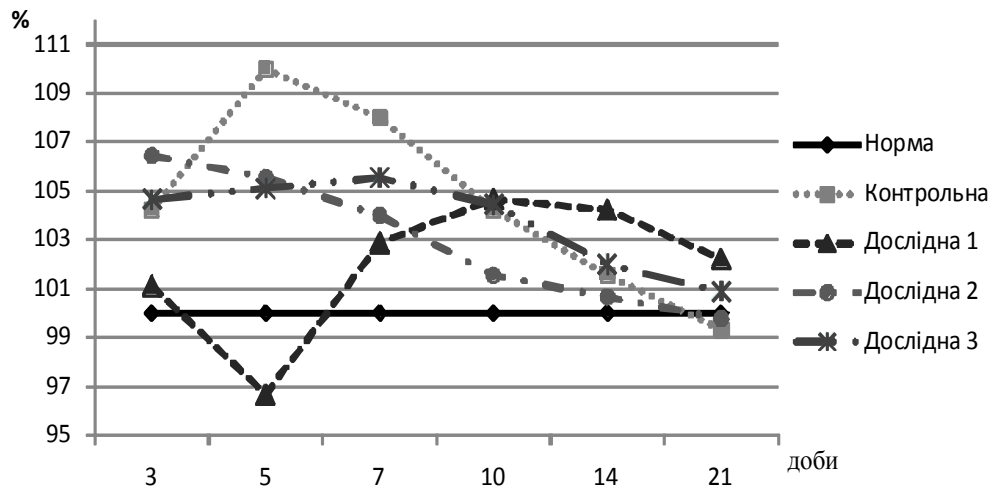


Рис. 6.4. Зміна відсоткового співвідношення вмісту В-лімфоцитів в крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

У перші дні експерименту (3-я доба) в тварин, які склали групу контролю, спостерігалось зростання відносного вмісту В-лімфоцитів, а максимальне значення визначалося на 5-у добу та складало 110,00 % показника рівня інтактних тварин з достовірною різницею ($p < 0,001$) до його значення (табл. 6.7). Таке значення було обумовлено зростанням частки В-лімфоцитів з низькою активністю поверхневого рецепторного поля, а їх значення достовірно відрізнялося від показника інтактних тварин ($p < 0,001$) і склало 77,57 % від кількості В-лімфоцитів у даний час (табл. 6.8). У всі наступні терміни спостереження виявлялося падіння відносного вмісту В-лімфоцитів. На 14-у добу їх загальна кількість за статистичною характеристикою не відрізнялася від показника інтактних тварин та становила його 101,55 % при $p = 0,192$. На завершення спостереження абсолютний показник у контролі був дещо нижчим за показник інтактних тварин з значенням 99,33 % його величини при $p = 0,552$. Таке зменшення в основному, було обумовлене падінням вмісту низькоавідної субпопуляції В-лімфоцитів до рівня 99,39 % з $p = 0,500$ (табл. 6.7, 6.8).

У тварин 1-ї дослідної групи, де рановий процес перебігав на тлі АМП, після незначного зростання вмісту В-лімфоцитів у перші дні (3-я доба) до 101,11 % рівня здорових тварин з $p = 0,385$, у наступному терміні (5-а доба) виявлялося достовірне падіння вмісту В-лімфоцитів нижче рівня інтактних тварин до 96,66 % їх показника з $p = 0,019$ (табл. 6.7). Такий результат був

обумовлений достовірним зменшення частки високоактивних у функціональному відношенні В-лімфоцитів: середньоавідна популяція становила 85,71 % рівня інтактних тварин ($p < 0,001$), а високоавідна – 61,74 % ($p < 0,001$). В той же час відмічалось достовірне у порівнянні з показником інтактного контролю зростання субпопуляції низькоавідних В-лімфоцитів до рівня 103,01 % ($p = 0,044$). Отримані дані свідчили про виснаження В-клітинної ланки імунітету з ознаками помірної імунодепресії, обумовленої двома одночасними патологічними процесами в організмі тварин (табл. 6.8). За умов зменшення ознак циркуляторної гіпоксії, на 7-10-у доби, спостерігалось відновлення ефективної діяльності імунної системи: на 10-у добу рівень В-лімфоцитів зростав до максимального значення 104,66 % показника інтактних тварин, що достовірно відрізнялось від такого ($p = 0,002$) та знаходилося у межах статистичної недостовірності у порівнянні з контрольною групою $p = 0,723$ (табл. 6.7). Такий результат був обумовлений достовірним збільшення високоактивних у функціональному відношенні субпопуляцій В-лімфоцитів до 111,76 %, в той час як низькоавідні зросли до 104,51 %, а середньоавідні – до 102,38 % (табл. 6.8). Завершальний період спостереження (21-а доба) охарактеризувався падінням відносного вмісту ЕАС-РУЛ, що на закінчення визначався у межах 102,22 % показника інтактних тварин та за статистичними показниками не відрізнявся від нього ($p = 0,079$). Необхідно відмітити, що такий результат обумовлений достовірним збільшенням вмісту низькоавідної субпопуляцій В-лімфоцитів у цій групі до 103,01 %, в той час як кількість середньоавідних була незначно нижчою від рівня здорових тварин, складаючи його 98,88 %.

Застосування гелю КС дозволило добитися помітної різниці у навантаженні на В-складову імунної системи. Максимальне зростання відносного вмісту В-лімфоцитів у тварин 2-ї дослідної групи спостерігалось вже на 3-ю добу і склало 106,44 % показника інтактних тварин (табл.6.7). Також необхідно відмітити, що значно та достовірно зростала кількість високоактивних В-лімфоцитів: середньоавідна субпопуляція досягала 125 %

показника інтактних тварин, високоавідна – 120,58 %; в той же час частка низькоавідної субпопуляції збільшувалася лише до рівня 100,30 % показника здорових тварин (табл. 6.8). Вже на наступний термін дослідження (5-а доба) показник відносного рівня В-лімфоцитів статистично достовірно відрізнявся не тільки від рівня інтактних тварин, складаючи 105,55 % його величини ($p=0,001$), але і від даних контрольної групи та був на 5,01 % меншим за нього з $p=0,002$ (табл. 6.7). Також спостерігалось зростання частки низькоавідної субпопуляції до 104,21 % рівня інтактних тварин, та зменшення вмісту середньо- та високоавідних В-лімфоцитів відповідно до 107,14 % та 114,70 %. Тенденція до падіння відносного вмісту В-лімфоцитів продовжувалася і надалі, і вже на 10-у добу отриманий показник за статистичним значенням не відрізнявся від рівня здорових тварин ($p=0,226$) та склав лише 101,55 % його значення (табл. 6.7). Результат, який знаходився у межах недостовірності до контрольної групи був визначений лише на 14-у добу ($p=0,250$) та був на 0,89 % меншим за нього і становив 100,66 % показника інтактних тварин. На завершення експерименту (21-а доба), отримані показники загального вмісту В-лімфоцитів та їх субпопуляцій за статистичною характеристикою не відрізнялися від даних, визначених у інтактних тварин (табл. 6.7, 6.8).

Застосування гелю КС в лікуванні інфекційного ранового процесу дозволило помітно зменшити навантаження на імунну систему та скорегувати у позитивному напрямку її зміну в тварин з АПМ (3-я дослідна група). У тварин цієї дослідної групи спостерігалось помірне рівномірне зростання відносного вмісту В-лімфоцитів, яке досягло свого максимуму на 7-у добу та склало 105,55 % інтактних тварин, достовірно відрізняючись від цього рівня ($p=0,002$) та було у межах статистичної недостовірності у порівнянні з контрольною групою ($p=0,094$). Також, цей показник був на 2,75 % вищим за аналогічний у 1-й дослідній групі ($p=0,083$). Проте необхідно зауважити, що такий результат був обумовлений достовірним зростанням низькоавідної складової В-лімфоцитів до результату в 104,51 % інтактного показника ($p=0,004$). Дані збільшення середньо- та високоавідної складових були у межах статистичної

недостовірності (табл. 6.7, 6.8). У наступні терміни досліду відмічалось падіння відносного вмісту В-лімфоцитів. На 10-у добу ці дані у тварин 3-ї дослідної групи (104,44 % показника інтактних тварин), практично співпали з даними 1-ї дослідної групи, які у цей час були максимальними за весь час експерименту. Вже на 14-у добу при значенні у 102,00 % до рівня інтактних тварин, показник вмісту В-лімфоцитів у тварин 3-ї дослідної групи за статистичною характеристикою не відрізнявся від показників як здорових тварин, так і контрольної групи ($p > 0,05$), та на 2,22 % був меншим значення тварин 1-ї дослідної групи ($p = 0,047$). На цей час вміст середньо- та високоавідних лімфоцитів був практично однаковим з рівнем інтактних тварин, а частка низькоавідних достовірно відрізнялася від нього, складаючи 101,80 % при $p = 0,04$ (табл. 6.7, 6.8). Кінець спостереження (21-а доба) у тварин 3-ї дослідної групи охарактеризувався досягненням усіх показників рівня, який не відрізнявся від показників інтактних тварин (табл. 6.7, 6.8).

В процесі еволюції В-клітини продукують імуноглобуліни з якими пов'язане антитілоутворення. Визначення вмісту сироваткових імуноглобулінів є одним із тестів гуморального імунітету. При оцінці кількості імуноглобулінів завжди враховується той факт, що у різного контингенту здорових організмів та при різноманітних захворюваннях спостерігається широкий діапазон змін у їх вмісті. Отримані результати при проведенні експериментальних досліджень з інфікованою дерматомною ранною та АПМ з застосуванням гелю КС вказано у таблиці 6.9, рисунок 6.5.

У представників контрольної групи, впродовж експерименту спостерігалася типова нормоергічна реакція організму на інфекційно-механічне пошкодження. Впродовж перших днів після перенесеної травми вміст імуноглобулінів різко зростав та досяг своїх максимальних результатів на 5-у добу, становлячи 143,10 % від показника інтактних тварин і достовірно ($p \leq 0,001$) відрізнявся від нього (табл. 6.9, рис. 6.5). Надалі, впродовж усього часу відмічалось поступове та рівномірне зменшення цієї величини. Так, на 10-у добу сумарний вміст сироваткових імуноглобулінів усіх класів становив

118,29 % показника здорових тварин. Навіть у завершальному терміні спостереження сумарний вміст сироваткових імуноглобулінів у контролі достовірно перевищував рівень інтактних тварин та визначався 106,55 % від їх показника з $p \leq 0,001$ (табл. 6.9, рис. 6.5).

Таблиця 6.9

Сумарний показник вмісту сироваткових імуноглобулінів усіх класів в динаміці інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни дослідження, доби	Отримані показники в досліджуваних групах, г/л			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	4,470±0,043	4,470±0,043	4,470±0,043	4,470±0,043
3	5,353±0,045 $p_1 \leq 0,001$	4,549±0,080 $p_1 = 0,393$ $p_2 \leq 0,001$	6,052±0,036 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	4,764±0,048 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,033$
5	6,397±0,071 $p_1 \leq 0,001$	3,937±0,074 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	5,748±0,035 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	4,872±0,054 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
7	5,759±0,064 $p_1 \leq 0,001$	4,195±0,056 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	5,342±0,069 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	5,094±0,050 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
10	5,288±0,049 $p_1 \leq 0,001$	4,907±0,134 $p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,015$	4,983±0,060 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,001$	4,925±0,085 $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,908$
14	5,060±0,049 $p_1 \leq 0,001$	5,359±0,045 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	4,787±0,058 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,002$	4,827±0,085 $p_2 = 0,009$ $p_3 \leq 0,001$
21	4,763±0,043 $p_1 \leq 0,001$	5,091±0,046 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	4,592±0,051 $p_1 = 0,083$ $p_2 = 0,020$	4,770±0,040 $p_2 = 0,909$ $p_3 \leq 0,001$
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p_2 – достовірність щодо контролю;				
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

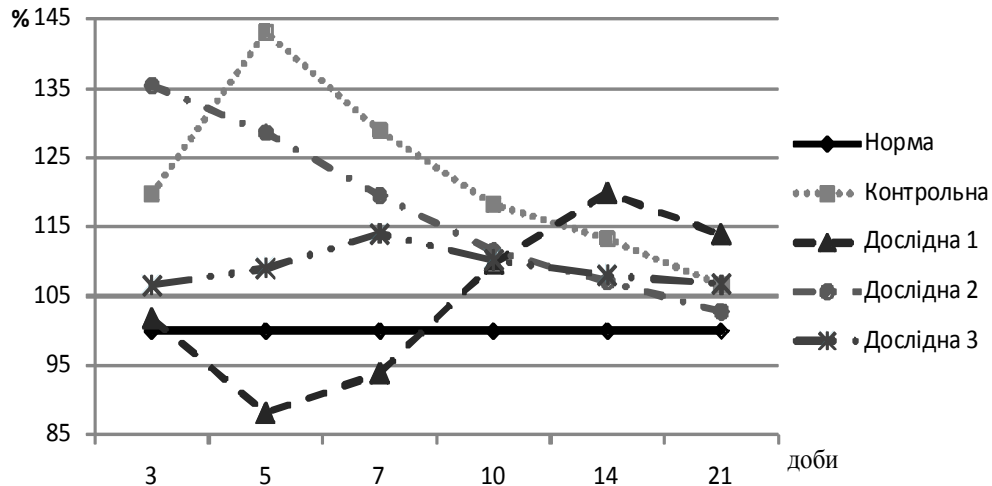


Рис. 6.5. Зміна відсоткового співвідношення показників вмісту сироваткових імуноглобулінів у сироватці крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

Інша зміна сумарного рівня сироваткових імуноглобулінів усіх класів визначалася у тварин 1-ї дослідної групи. Після незначного підйому у перші дні ранового процесу на тлі АПМ із результатом на 3-ю добу 101,76 % величини здорових тварин, відмічалася пригнічення їх синтезу, внаслідок чого на 5-у добу сумарна кількість сироваткових імуноглобулінів зменшувалася на 13,69 % та визначалася на рівні 88,07 % даних інтактних тварин, що достовірно відрізнялося як від показника неушкоджених тварин та показника у цей час контрольної групи та було на 55,03 % меншим за нього із $p \leq 0,001$ (табл. 6.9, рис. 6.5). У наступні кілька термінів визначалося поступове зростання їх вмісту, а його максимум спостерігався на 14-у добу та становив 119,88 % до показника здорових тварин при $p \leq 0,001$ та на 6,69 % переважав цей показник на даний час в контрольній групі (при $p \leq 0,001$). Завершальний період (21-а доба) охарактеризувався незначним зменшенням вмісту сироваткових імуноглобулінів до 113,89 % показника здорових тварин та достовірно ($p \leq 0,001$) відрізнявся від інтактного рівня та даних контрольної групи на цей час (табл. 6.9, рис. 6.5).

Місцеве використання гелю КС дозволило помітно вплинути на цей процес, про що побічно вказувала зміна вмісту сироваткових імуноглобулінів у

сироватці крові таких тварин. У тварин, що склали 2-у дослідну групу, максимум зростання сумарного вмісту сироваткових імуноглобулінів усіх класів був визначений у першому терміні експерименту (3-я доба), де він досягав 135,39 % показника інтактних тварин та достовірно відрізнявся від аналогічного показника у контрольній групі ($p < 0,001$), переважаючи його на 15,64 % (табл. 6.9, рис. 6.5). Антимікробний та антиоксидантний потенціал досліджуваної КС дозволив пришвидшити ліквідацію запальних явищ у ділянці рани, що дозволило зменшити навантаження на імунну систему експериментальних тварин, яке виражалось у поступовому зменшенні сумарної кількості сироваткових імуноглобулінів вже у наступному терміні. На 5-у добу їх вміст спав до рівня 128,59 % здорових тварин та на 14,52 % був меншим за аналогічний показник контролю у цей час із $p \leq 0,001$ для обох випадків (табл. 6.9, рис. 6.5).

Достовірна різниця у порівнянні з інтактними тваринами визначалася впродовж усіх термінів спостереження, але на завершення (21-а доба) цей показник максимально наблизився до рівня інтактних тварин, знаходився у межах статистичної недостовірності та склав 102,72 % показника неушкоджених тварин при $p = 0,083$. Вказаний рівень сироваткових імуноглобулінів достовірно відрізнявся від показника у контролі ($p = 0,020$) та був меншим від нього на 3,83 % (табл. 6.9, рис. 6.5).

Незважаючи на АПМ, застосування гелю КС дозволило збалансувати імунну відповідь організму на травматично-інфекційний запальний процес в м'яких тканинах тварин дослідної групи 3. У початковому періоді у них було відмічено помірне та практично рівномірне зростання сумарної кількості імуноглобулінів, і на 3-ю добу спостерігалось збільшення на 6,57 %. На 5-у добу, коли у тварин 1-ї дослідної групи було відмічено пригнічення в синтезі імуноглобулінів, їх вміст у тварин 3-ї дослідної групи зростав ще на 2,41 % та становив величину, що складала 108,99 % показника інтактних тварин та на 20,92 % достовірно перевищувала дані тварин дослідної групи 1 з $p < 0,001$ (табл. 6.9, рис. 6.5). З зменшенням ознак гіпоксії на тлі компенсації

гемодинамічних властивостей серцевого м'язу, на 7-у добу сумарний вміст сироваткових імуноглобулінів у 3-й дослідній групі досягнув свого максимуму впродовж усього експерименту та дорівнював 113,95 % показника здорових тварин та на 20,11 % достовірно ($p < 0,001$) перевищував аналогічний у 1-ї дослідної групі (табл. 6.9, рис. 6.5). Надалі, внаслідок дії КС та швидшої ліквідації гострих запальних явищ, сумарна кількість імуноглобулінів зменшувалась у напрямку до показника здорових тварин. На 21-у добу загальний вміст сироваткових імуноглобулінів усіх класів спав до 106,71 % рівня інтактних тварин та статистично достовірно відрізнявся від вказаного ($p \leq 0,001$). Зазначений результат практично дорівнював показнику контролю та на 7,18 % достовірно з $p < 0,001$ був меншим за результат 1-ї дослідної групи (табл. 6.9, рис. 6.5).

6.3. Комплементарна активності сироватки крові при дії гелю композиційної суміші на інфікований рановий процес

Система комплементу є одним з важливих факторів системи природного імунітету та представляє собою комплекс полімолекулярних сироваткових білків, які містяться в лімфі та тканинних рідинах, функціонують в крові людини та тварин. Самі по собі, компоненти комплементу циркулюють в крові у вигляді попередників, та не з'єднуються з вільними антитілами чи антигенами. Проте, після включення в склад імунних комплексів, здійснюють лізіс сенсibilізованих антитілами клітинних антигенів, обумовлюючи реакцію імунного прилипання, приймають участь в опсонізації бактерій, вірусів і корпускулярних антигенів, прискорюючи тим самим фагоцитоз та впливаючи при цьому на перебіг запального процесу [59].

Отримані дані комплементарної активності сироватки крові (КАСК) у ході проведення експериментальних досліджень з інфікованими дерматомними ранами та використанням гелю КС у тварин за прийнятою схемою (розділ 2.1), представлені у таблиці 6.10, рисунку 6.6.

Таблиця 6.10

КАСК в динаміці розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни дослідження, доби	Отримані показники в досліджуваних групах, од.			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	0,036±0,002	0,036±0,002	0,036±0,002	0,036±0,002
3	0,060±0,004 $p_1 \leq 0,001$	0,071±0,005 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,120$	0,060±0,003 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 1$	0,070±0,006 $p_2 = 0,187$ $p_3 = 0,893$
5	0,070±0,004 $p_1 \leq 0,001$	0,076±0,005 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,330$	0,055±0,002 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,002$	0,067±0,004 $p_2 = 0,610$ $p_3 = 0,163$
7	0,064±0,003 $p_1 \leq 0,001$	0,070±0,005 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,330$	0,050±0,003 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,006$	0,065±0,003 $p_2 = 0,837$ $p_3 = 0,416$
10	0,059±0,003 $p_1 \leq 0,001$	0,065±0,004 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,184$	0,039±0,002 $p_1 = 0,232$ $p_2 \leq 0,001$	0,062±0,002 $p_2 = 0,431$ $p_3 = 0,487$
14	0,040±0,004 $p = 0,303$	0,046±0,002 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,176$	0,037±0,001 $p_1 = 0,660$ $p_2 = 0,458$	0,042±0,004 $p_2 = 0,722$ $p_3 = 0,407$
21	0,037±0,002 $p_1 = 0,714$	0,040±0,003 $p_1 = 0,206$ $p_2 = 0,382$	0,036±0,002 $p_1 = 1$ $p_2 = 0,748$	0,038±0,004 $p_2 = 0,800$ $p_3 = 0,636$
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p_2 – достовірність щодо контролю;				
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

Закономірно, що з деструкцією тканин та розвитком запального процесу в ділянці модельованої рани у початкових періодах зростає і величина КАСК. У тварин контрольної групи, у яких експериментальний рановий процес проходив самовільно, без додаткового лікування, максимальне значення КАСК спостерігалось на 5-у добу та становило відповідало 194,44 % показника інтактних тварин ($p < 0,001$). Надалі, у всіх наступних термінах, досліджувана

активність відзначалась тенденцією до зменшення. У проміжку до 10-ї доби вона помірно знижувалася на 30,56 % та становила 163,88 % показника здорових тварин та, і надалі, достовірно відрізнялася від нього з $p \leq 0,001$ (табл. 6.10, рис. 6.6). Найбільш стрімке зменшення (52,77 %) спостерігалось за наступний проміжок, і на 14-у добу значення КАСК дорівнювало значенню 111,11 % рівня інтактних тварин та при $p=0,303$ знаходилося у межах статистичної недостовірності. На завершальному етапі експерименту (21-а доба) значення КАСК у контролі було ще ближчим за абсолютними величинами до інтактного рівня і складало його 102,77 % (табл. 6.10, рис. 6.6).

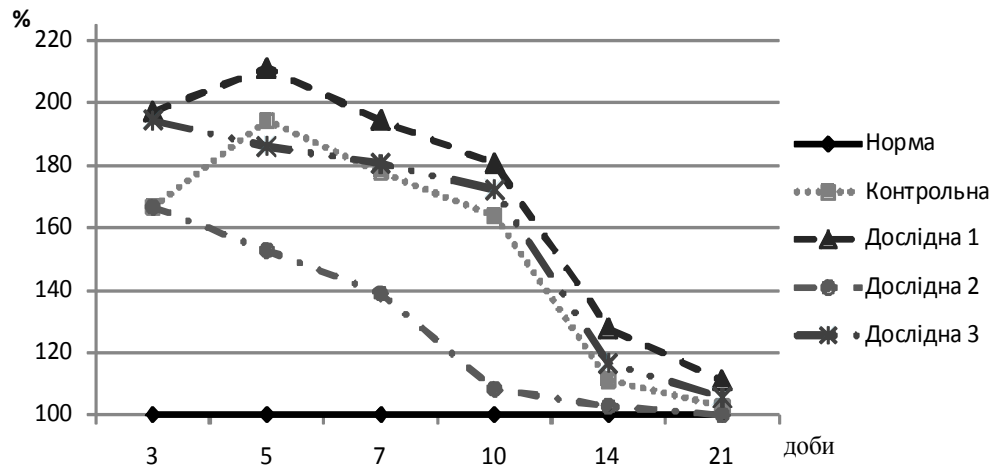


Рис. 6.6. Зміна відсоткового співвідношення показників КАСК тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

Характер зміни величини КАСК у дослідній групі 1, у тварин якої рановий процес відбувався на тлі АПМ, нагадував динаміку контролю. У перші дні було відмічено зростання активності, яка свого максимуму досягла на 5-у добу, коли її величина складала 211,11 % показника інтактних тварин при $p \leq 0,001$ та на 16,67 % перевищувала показник контрольної групи у даний час з $p=0,330$ (табл. 6.10, рис. 6.6). Наступні два терміни характеризувалися початком зменшення активності комплементу, а за інтенсивністю падіння вона була практично ідентичною до показників контролю. Внаслідок цього, на 10-у добу встановлена величина КАСК дорівнювала 180,55 % показника здорових тварин при $p \leq 0,001$ та на 16,66 % перевищувала дані, отримані у контрольній групі з

$p=0,184$ (табл. 6.10, рис. 6.6). У наступний термін спостерігалось різке зменшення КАСК на 52,78 %, яке на 14-у добу рівнялося величині, що ще достовірно перевищувала значення здорових тварин та становила їх 127,77 % при $p=0,001$. На цей час досліджувана величина на 16,65 % перевищувала значення контрольної групи, але при $p=0,176$ знаходилася у межах статистичної недостовірності (табл. 6.10, рис. 6.6). На 21-у добу значення КАСК у перевищувало показник інтактного рівня та дорівнювало 111,11 % до його величини, так і значення контрольної групи на 8,33 %. Необхідно також зазначити, що вказані дані в обох випадках, знаходилися у недостовірності, коли $p>0,05$ (табл. 6.10, рис. 6.6).

Застосування у місцевій терапії модельованої інфікованої рани гелю КС дозволило помітно скорегувати зміну активності системи комплементу сироватки крові. У тварин дослідної групи 2 максимальне зростання КАСК було виявлено вже у першому терміні спостереження: на 3-ю добу її величина зростала на 66,66 % (табл. 6.10, рис. 6.6). Вказані дані на цей час хоча й дорівнювали величині КАСК у контролі, проте на 27,78 % були меншими за її максимальне значення, виявлене у контрольній групі у наступному терміні (5-а доба). У всі наступні періоди експерименту значення КАСК у 2-й дослідній групі характеризувалося поступовим зменшенням, і вже на 10-у добу за статистичною характеристикою ($p=0,232$) не відрізнялося від показника інтактних тварин, хоча за абсолютними величинами перевищувало на 8,33 %. У цей час у порівнянні з контрольною групою величина КАСК у 2-й дослідній групі була на 55,56 % меншою та достовірно із $p\leq 0,001$ відрізнялася від неї (табл. 6.10, рис. 6.6). Внаслідок місцевої корегуючої дії КС при завершенні спостереження у тварин 2-ї дослідної групи показник КАСК за абсолютними величинами був ідентичним до показника інтактних тварин і меншим за дані у контрольної групи на 2,77 % з $p=0,748$ (табл. 6.10, рис. 6.6).

Схожий ефект спостерігався і у тварин дослідної групи 3, у яких рановий процес проходив на тлі АПМ, але з застосуванням щоденних аплікацій гелю КС. Максимальне значення КАСК визначалося на 3-ю добу та складало

194,44 % від показника здорових тварин. Вказана величина було меншою на 2,78 % з $p=0,893$ від такої на даний термін у тварин 1-ї дослідної групи, яким не проводилося зазначене лікування (табл. 6.10, рис. 6.6). Крім того, суттєва відмінність полягала у тому, що вже у наступному терміні (5-а доба) величина КАСК у тварин 3-ї дослідної групи охарактеризувалася незначним падінням на 8,33 % до 186,11 % від рівня інтактних тварин, а у випадку 1-ї дослідної групи – подальшим зростанням, внаслідок чого зазначена різниця зросла до 25 % (табл. 6.10, рис. 6.6). Помітне падіння активності системи комплементу спостерігалось і у подальші терміни експерименту, внаслідок чого на 10-у добу вона становила 172,22 % із достовірною різницею ($p<0,001$) від рівня здорових тварин. В той же час вказаний показник на 8,33 % був меншим за показник 1-ї дослідної групи (табл. 6.10, рис. 6.6). Як в контрольній та 1-ій дослідній групі, у 3-й групі на 14-у добу спостерігалось різке падіння величини КАСК до рівня, який складав 116,66 % показника інтактних тварин при $p=0,196$. За абсолютною величиною, показник КАСК був меншим за аналогічний у 1-ій дослідній групі на 11,11 % та практично рівнявся з даними контрольної групи ($p=0,722$). На завершення було отримано дані КАСК на рівні 105,55 %, що знаходилися у межах недостовірності як до величини контролю, так і показника здорових тварин. Також, досліджувана величина було меншою у порівнянні з аналогічною 1-ї дослідної групи на 5,56 % з $p=0,636$ (табл. 6.10, рис. 6.6).

6.4. Динаміка концентрації загальних циркулюючих імунних комплексів

Одним з індикаторів стану імунного статусу організму і розвитку аутоімунних процесів є рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в крові. Тривала циркуляція в організмі імунних комплексів навіть при незначному підвищенні їх рівня призводить до утворення накопичень останніх в тканинах, підвищеної агрегації і адгезії тромбоцитів, що, в свою чергу, спричиняє порушення мікроциркуляції крові та облітерацію судин гемомікроциркуляторного русла, пошкодження і некроз тканин [89].

Метою цього етапу роботи був моніторинг кількісної характеристики загальних ЦІК як показника інтенсивності і специфічності дії антигенів на організм при розвитку експериментального інфікованого ранового процесу на тлі АПМ та корекції його перебігу гелем КС.

Схема та терміни дослідження цього розділу роботи не відрізнялася від попередніх. Отримані результати представлені у таблиці 6.11, рисунку 6.7.

Таблиця 6.11

Концентрація загальних ЦІК сироватці крові в динаміці інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Терміни дослідження, доби	Отримані показники в досліджуваних групах, ммоль/л			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	66,2±0,61	66,2±0,61	66,2±0,61	66,2±0,61
3	76,6±0,75 p ₁ ≤0,001	79,3±0,56 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,009	74,8±0,70 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,095	75,5±0,69 p ₂ =0,293 p ₃ ≤0,001
5	78,7±0,68 p ₁ ≤0,001	82,1±0,38 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	74,2±0,65 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	75,4±0,64 p ₂ ≤0,002 p ₃ ≤0,001
7	76,3±0,59 p ₁ ≤0,001	81,1±0,71 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	71,1±0,53 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,002	74,2±0,77 p ₂ =0,045 p ₃ ≤0,001
10	73,2±0,65 p ₁ ≤0,001	79,5±0,66 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	69,3±0,87 p ₁ =0,009 p ₂ =0,002	72,2±0,49 p ₂ =0,233 p ₃ ≤0,001
14	71,5±0,66 p≤0,001	74,1±0,79 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,021	67,9±0,43 p ₁ =0,035 p ₂ ≤0,001	70,4±0,91 p ₂ =0,339 p ₃ =0,006
21	67,0±0,82 p ₁ =0,442	68,2±0,71 p ₁ =0,047 p ₂ =0,282	66,4±0,69 p ₁ =0,830 p ₂ =0,580	67,3±0,90 p ₂ =0,807 p ₃ =0,441
Примітки:				
1. p ₁ – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p ₂ – достовірність щодо контролю;				
3. p ₃ – достовірність щодо дослідної групи 1.				

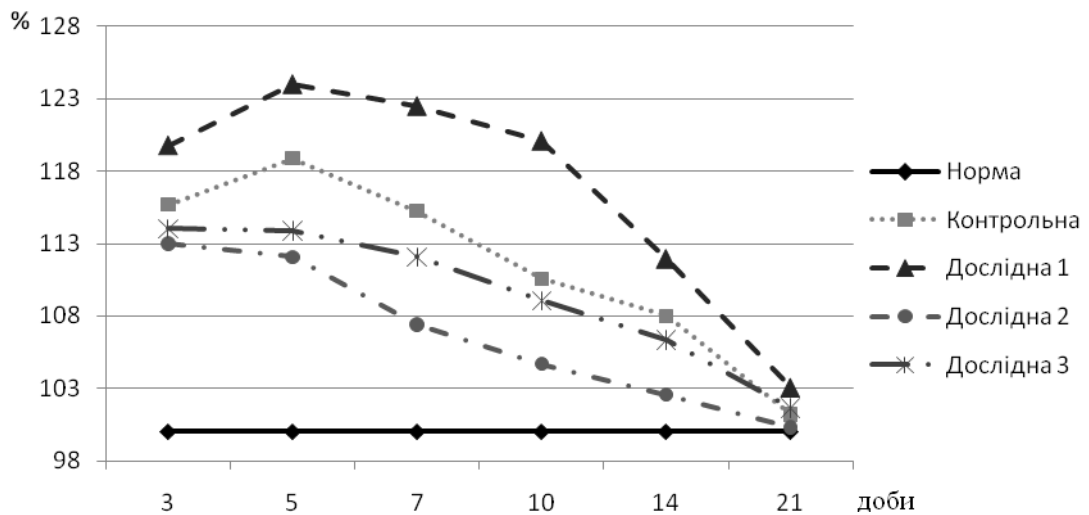


Рис. 6.7. Зміна відсоткового співвідношення показників концентрації загальних ЦК в сироватці крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

Зміни у концентрації ЦК в сироватці крові помітно відрізняються у представників кожної експериментальної групи. На 3-ю добу зростання концентрації загальних ЦК в контролі було відмічено на рівні 115,70 % від показника здорових тварин. Найбільший результат спостерігався при дослідженні крові тварин 1-ї дослідної групи, у яких рановий процес відбувався на тлі АПМ, та складав 119,78 % та достовірно на 4,08 % з $p=0,009$ був більшим в порівнянні з контрольною групою.

У той час, у тварин, де проводилася корекція ранового процесу щоденною аплікацією гелем КС, результати дослідження були меншими: у тварин 2-ї дослідної групи концентрація загальних ЦК була абсолютно меншою серед усіх експериментальних груп та складала 112,99 % і була меншою в порівнянні з контрольною на 2,71 % ($p=0,095$). Дещо вищі дані відмічено у тварин 3-ї дослідної групи, у яких рановий процес корегований щоденними аплікаціями гелю КС проходив на тлі АПМ. Вони склали 114,04 % до показника інтактних тварин та були достовірно меншими за результат 1-ї дослідної групи на 5,74 % з $p<0,001$ (табл. 6.11, рис. 6.7).

Помітна різниця виявлена у наступному терміні експерименту (5-а доба). У тварин контрольної та 1-ї дослідної групи відмічено тенденцію до зростання

концентрації загальних ЦІК: у контролі воно складало 3,18 % до рівня 118,88 % здорових тварин; ще більшу різницю виявлено у 1-й групі – 4,3 % до рівня 124,08 %, що свідчило про інтенсивні некротично-деструктивні процеси в ділянці рани та інтенсивне всмоктування денатурованих органічних структур в кров'яне русло та у відповідь потужніше навантаження на імунну систему (табл. 6.11, рис. 6.7).

У тварин, які отримували місцеву корекцію ранового процесу, спостерігалось зворотна динаміка: у тварин 2-ї дослідної групи відмічено падіння концентрації на 0,91 % до загального рівня 112,08 %, що свідчило про менш виразну деструкцію тканин ранової ділянки та завершення некролітичних процесів у рані; у тварин 3-ї дослідної групи за цей період спостерігалась практично стала картина з зменшенням концентрації лише на 0,15 % до 113,89 % рівня інтактних тварин. Вказаний результат був у цей час достовірно меншим у порівнянні з дослідною групою 1 на 10,12 % з $p < 0,001$ (табл. 6.11, рис. 6.7). Таке незначне зменшення можна пояснити ще й сумациєю некролітичних процесів як в ділянці рани, так і серцевому м'язі та виразними гемодинамічними змінами у цей час, зумовлених перенесеним АПМ, що збільшує напруження імунітету. Проте концентрація ЦІК була у даний час помітно меншою в порівнянні з 1-ю дослідною групою внаслідок менш виражених деструктивних явищ в ділянці рани.

Надалі, у зв'язку із зменшенням поступлення денатурованих білкових структур із вогнищ ушкодження, які мають антигенні ознаки, концентрація утворення загальних ЦІК у всіх експериментальних групах має однаковий напрямок зміни – поступове зниження до рівня, характерного неушкодженим тваринам. Проте у кожній окремій групі інтенсивність та швидкість змін була різною.

На 7-у добу було отримано наступні дані для кожної окремо групи: найнижча концентрація була виявлена у 2-й дослідній групі, вона складала 107,40 % рівня інтактних тварин при зменшенні на 4,68 % до попередніх даних; найвищий вміст загальних ЦІК спостерігався у 1-й дослідній групі та

дорівнював 122,50 % при зменшенні на 1,58 %; проміжне положення займали наступні дві групи: у тварин контрольної групи було виявлено падіння концентрації на 3,63 % до 115,25 %; а у 3-й дослідній групі – на 1,81 % до загального результату у 112,08 % та достовірної різниці з показниками 1-ї дослідної групи на 10,42 % при $p < 0,001$ (табл. 6.11, рис. 6.7).

Показовими виявилися показники, отримані на 10-у добу, коли спостерігався розвиток анаболічних процесів в ділянці рани. Найменшу концентрацію загальних ЦК, як і у попередніх випадках, було виявлено у 2-й дослідній групі – вона становила 104,68 % рівня інтактних тварин при зменшенні за період між 7-ю та 10-ю добами на 2,72 %. У тварин з однаковим станом реактивності організму (контрольна група), на цей час було отримано результат на рівні 110,57 % при інтенсивності зменшення на 4,68 %. У тварин 1-ї дослідної групи, які додатково перенесли АПМ, концентрація загальних ЦК у цей момент складала 120,09 % із падінням її на 2,41 % та достовірно відрізнялася від показників контролю. Для дослідної групи 3 результати визначалися 109,06 % показника інтактних тварин при падінні на 3,02 % за вказаний період. Ці дані були достовірно меншими в порівнянні з 1-ю дослідною групою на 11,03 % з $p < 0,001$ (табл. 6.11, рис. 6.7).

Як вказують отримані дані, у тварин дослідної групи 2 при розвитку анаболічної фази ранового процесу інтенсивність нормалізації досліджуваних показників дещо знижується та поступається у цей час контрольній групі. Проте, у цей час, застосування гелю КС у тварин з АПМ, яке сприяло більшій некротичній деструкції тканин та затримувало початок анаболічних процесів, дозволяє добитися більш сприятливого як загального, так і фрагментарного за період часу ефекту.

Проте вже у наступному терміні відмічалася дещо інша динаміка в утворенні та елімінації загальних ЦК. Внаслідок зменшення ознак циркуляторної гіпоксії та ацидозу, спостерігалось підвищення метаболічних процесів у рані, де активувалися процеси регенерації. У тварин 1-ї дослідної групи на 14-у добу було відмічено найвищі показники у падінні концентрації

ЦІК: вона спадала на 8,16 % до рівня 111,93 %, який все ж таки також є найвищим за своїм абсолютним значенням серед усіх груп. Для цього періоду у інших експериментальних груп характерними були наступні результати: у контрольній групі концентрація складала 108,00 % інтактних тварин при падінні за цей проміжок на 2,57 %; у 2-й дослідній групі – 102,56 % з падінням на 2,12 %; у тварин 3-ї дослідної групи отримані дані рівнялися 106,34 % із фрагментарним зменшенням на 2,72 % та достовірно різнилися до показників 1-ї дослідної групи з $p=0,006$ (табл. 6.11).

Як можна спостерігати, при досягненні певного рівня концентрації, інтенсивність нормалізації сповільнювалася та набирала більш помірному характеру. Також відмічалася певна інерція цих процесів, а як наслідок на завершення спостереження та практично повного загоєння рани у всіх групах концентрація загальних ЦІК, хоча і незначно, але перевищувала показник здорових тварин, та складала у контролі – 101,20 %; у 1-й дослідній групі – 103,02 %; у 2-й дослідній групі – 100,30 %; у 3-й дослідній групі – 101,66 %. У цей час різниця між показниками 1-ї та 3-ї дослідних груп, у яких рановий процес проходив на тлі АПМ, є недостовірною із $p=0,441$ (табл. 6.11).

Отримані результати досліджень даного розділу дозволяють зробити наступні проміжні висновки:

1. Застосування гелю КС дозволяє помітно зменшити навантаження на імунну систему дослідних тварин, а пік зростання показників тварин 2-ї дослідної групи виявся вже у першому терміні (3-я доба). Менше напруження імунної системи сприяє зростанню її функціональної активності: помітно зростає кількість лімфоцитів з багатим рецепторним полем, а зростання ІРІ характеризує адекватне та помірне імунологічне напруження організму. Вказане місцеве лікування дозволяє добитися величин досліджуваних показників імунної системи, які досягають меж статистичної недостовірності з показником інтактних тварин на 14-у добу.

2. АПМ помітно спотворює імунологічну відповідь на нанесену інфіковану травму м'яких тканин. У тварин 1-ї дослідної групи визначаються явища імунної супресії із зменшенням впродовж 5-7 діб експерименту кількості Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів та сироваткових імуноглобулінів нижче рівня інтактних тварин. В той же час спостерігається глибоке пригнічення їх функціонального потенціалу із зростанням кількості низькоавідної субпопуляцій при зменшенні високоавідної та зниженням значення ІРІ. Після 10-ї доби, відмічається відновлення потенціалу імунної системи, проте на завершення спостереження (21-а доба) у тварин 1-ї дослідної групи і надалі залишаються ознаки залишкового напруження гуморальної ланки імунної системи.
3. Щоденні аплікації гелю КС дозволяють скорегувати навантаження на імунну систему, реакція якої за своїм характером у 3-й дослідній групі є схожою до контрольної, а рівень супресорних змін помітно нижчий у порівнянні з тваринами, які перенесли АПМ та не отримували відповідне лікування.
4. Використання у місцевій терапії ранового процесу гелю КС дозволяє змінити його динаміку. Максимум концентрації ЦІК та активності системи комплементу у тварин 2-ї дослідної групи виявляється вже на 3-ю добу, коли отримані результати достовірно менші за максимально визначені у контрольній групі. У всі наступні терміни динаміка характеризується падінням їх величини, і вже на 10-у добу отримані результати вказують на максимальне наближення до рівня інтактних тварин, що вказує на менш інтенсивну реакцію утворення антигенів аутологічного походження у зв'язку із поміркованими деструктивними процесами в ділянці рани, швидшим її некролізом та початком у ній активних синтетичних процесів.
5. При дослідженні показників ЦІК та КАСК в тварин 1-ї дослідної групи, у яких модельовано два патологічні процеси, спостерігаються абсолютно максимальні величини серед усіх груп тварин, де піку вони досягають на 5-у добу експерименту. Навіть на 21-у добу, їх величини достовірно перевищують показник інтактних тварин, що вказує на продовження

інтенсивного утворення комплексів антиген-антитіло до аутологічних некротично змінених тканин у серцевому м'язі та ділянці рани.

6. Місцева протекторна та антимікробна дія гелю КС дозволяє суттєво зменшити інтенсивність первинної та вторинної деструкції в ділянці дерматомної рани в тварин 3-ї дослідної групи, про що свідчать максимальні результати концентрації ЦІК та КАСК, які на 3-ю добу експерименту достовірно менші за дані тварин нелікованої дослідної групи. Позитивна дія гелю КС виражається і у сприянні швидшого очищення ділянки рани від некротичних тканин, здатних стимулювати реакцію антитілоутворення. Вже на 10-у добу концентрація ЦІК та величина КАСК практично не відрізняються від показника контрольної групи. На завершення спостереження, обидва досліджувані показники рівняються даним контрольної групи та незначно переважають показник здорових тварин.

Результати досліджень, представлених у даному розділі, опубліковані в трьох наукових роботах [129, 170, 172].

Огоновський Р. З. Змін концентрації загальних циркулюючих імунних комплексів в крові тварин з модельованим інфікованим рановим процесом та гострою міокардіодистрофією при корекції 2 % гелем композиційної суміші / Р. З. Огоновський // Світ медицини та біології. – 2010. – № 4. – С. 144–148.

Протизапальні та репаративні властивості композиційної суміші на основі похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // Праці ІХ з'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства. – Вінниця, 2007. – С. 321–322.

Ранозагоювальні та протимікробні властивості мажевої форми композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, А. О. Гарбузов, Ю. Б. Пастернак, І. П. Патерега // Efektivní nástroje moderních věd-2008 : materiály IV mezinárodní vědecko-prackická konference. – Praha, 2008. – S. 13–16.

РОЗДІЛ 7

ВПЛИВ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДУ ТА МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГЕЛЮ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ НА МЕТАБОЛІЧНУ АКТИВНІСТЬ В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ІНФЕКЦІЙНО-МЕХАНІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ М'ЯКИХ ТКАНИН

Схема дослідження на цьому етапі не відрізнялася від такої на попередніх, описаних вище розділах, коли всі експериментальним тваринам (білі щурі-самці) з модельованою інфікованою раною ділили на 4 групи: контрольну, у якій на тлі не зміненої реактивності організму рана загоювалася без зовнішніх впливів самостійно; дослідну групу 1, де моделювали АПМ, а загоєння рани відбувалося без лікування; дослідну групу 2, тваринам якої здійснювали щоденні аплікації на поверхню рани однакової кількості гелю КС, проте не моделювали АПМ; дослідну групу 3, у котрій рановий процес перебігав на тлі зміненої АПМ реактивності організму та щоденного лікування шляхом аплікації гелю КС.

7.1. Характеристика окремих показників білкового обміну в різні терміни перебігу ранового процесу

Білковий обмін займає центральну позицію в життєдіяльності організму, а його порушення є компонентами патогенезу всіх патологічних процесів. Постійному розпаду та синтезу піддаються всі білки, проте швидкість цих процесів є неоднаковою і залежить як від виду тканин та структури самих білкових сполук, так і резистентності самого організму, яка суттєво може змінюватися різноманітними за своїм характером зовнішніми та внутрішніми впливами та патологічними процесами. Посиленому розпаду білків та загальній білковій недостатності можуть, зокрема, сприяти пошкодження тканин та інтоксикація інфекційного походження [9, 51, 165].

7.1.1. Динаміка показників вмісту загального білка плазми крові впродовж експериментального ранового процесу

Метою досліджень цього етапу роботи було встановлення зміни у білковому обміні у білих щурів-самців з інфікованими дерматомними ранами без та на тлі АПМ та визначення корегуючого впливу гелю КС за оцінкою вмісту загального білка у плазмі крові цих тварин.

Проведені дослідження вказали, що у різних експериментальних групах тварин були виявлені різні зміни у величині рівня загального білку в плазмі крові (табл. 7. 1, рис 7.1).

У всіх експериментальних групах тварин була схожі зміни вмісту загального білка у плазмі крові: гіпопротеїнемія у початкових термінах спостереження з поступовим зростанням показників до рівня здорових тварин. Проте, також були помітні відмінності між окремими групами у величині початкового падіння та інтенсивності нормалізації вказаного біохімічного показника.

У всіх експериментальних групах найнижчі показники виявлено у початковому терміні – на 3-ю добу. У цей час найвищу концентрацію загального білка плазми крові було встановлено у дослідній групі 2 з результатом 78,99 % показника інтактних тварин. Найбільше падіння вмісту загального білка в крові спостергалось у дослідній групі 1, де рановий процес проходив на тлі АПМ – 72,48 % рівня здорових тварин. Результати контрольної та 3-ї дослідної групи з величинами 78,99 % та 75,73 % відповідно займали проміжні позиції. При цьому величина досліджуваного показника у тварин, які отримували щоденні аплікації КС, була на 5,66 % з $p < 0,001$ та на 3,25 % з $p = 0,014$ достовірно вищою, якщо порівнювати експериментальні групи тварин з однаковим станом реактивності (контрольну з 2-ю дослідною, та 1-у з 3-ю дослідними групами відповідно).

Таблиця 7.1

Корегуючий вплив гелю КС на перебіг інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ за даними вмісту білка в плазмі крові білих щурів-самців, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, мг/мл			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	71,38±0,34	71,38±0,34	71,38±0,34	71,38±0,34
3	56,39±0,45 $p_1 \leq 0,001$	51,74±0,71 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	60,43±0,42 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	54,06±0,48 $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,014$
5	57,33±0,64 $p_1 \leq 0,001$	52,27±0,68 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	63,57±0,40 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	56,39±0,64 $p_2 = 0,311$ $p_3 \leq 0,001$
7	59,42±0,57 $p_1 \leq 0,001$	53,51±0,59 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	66,44±0,44 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	58,41±0,61 $p_2 = 0,245$ $p_3 \leq 0,001$
10	62,50±0,59 $p_1 \leq 0,001$	55,46±0,82 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	69,69±0,49 $p_1 = 0,010$ $p_2 \leq 0,001$	61,98±0,92 $p_2 = 0,640$ $p_3 \leq 0,001$
14	66,72±0,63 $p \leq 0,001$	60,66±0,64 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	70,52±0,46 $p_1 = 0,143$ $p_2 \leq 0,001$	65,94±0,68 $p_2 = 0,411$ $p_3 \leq 0,001$
21	70,57±0,45 $p_1 = 0,165$	68,56±0,58 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,014$	71,54±0,45 $p_1 = 0,768$ $p_2 = 0,148$	70,40±0,61 $p_2 = 0,825$ $p_3 = 0,042$
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p_2 – достовірність щодо контролю;				
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

На 5-у добу найстрімкіше зростали показники дослідних груп, в яких рановий процес корегувався гелем композиційної суміші: у 2-й дослідній групі вміст білку становив 89,05 % рівня інтактних тварин та був на 8,74 % більшим за контрольну ($p < 0,001$), а 3-ї дослідної групи – 78,99 % з перевагою на 5,72 % над 1-ю дослідною групою ($p < 0,001$). У контролі та дослідній групі 1 приріст

був значно меншим, а рівень білку визначався відповідно на рівні 80,31 % та 73,22 % (табл. 7.1, рис. 7.1).

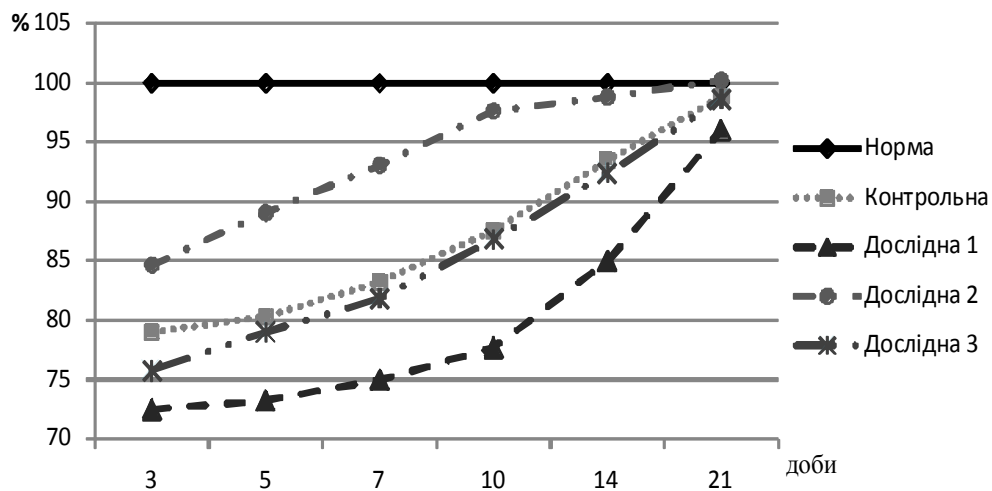


Рис. 7.1. Зміна відсоткового співвідношення показників вмісту загального білка в плазмі крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

На 7-у добу вказана тенденція приросту вмісту білка зберігалася і надалі. Так, найбільший приріст спостерігався у дослідній групі 2 та 3, а вміст білка досягав 93,07 % та 81,82 % рівня здорових тварин. Незначно зростала інтенсивність відновлення кількості білка крові у контрольній та 1-й дослідній групі до рівня 83,24 та 74,96 % відповідно. Різниця між показниками груп, які отримували корегуюче лікування гелем КС з такими, які його не отримували і надалі залишалася достовірною із $p < 0,001$ (табл. 7.1, рис. 7.1).

На 10-у добу в дослідній групі 2 вміст білка досягав 97,63 % даних інтактних тварин. У цей час прискорювалися відновні процеси у контрольній та дослідній групі 3, внаслідок чого вміст загального білка досягав 87,55 % та 86,83 %. У дослідній групі 1 на цей час і на далі зберігалися найнижчі темпи до нормалізації досліджуваного показника, а результат становив лише 77,69 % та був на 9,135 % меншим у порівнянні з аналогічним дослідної групи 3 з $p < 0,001$ (табл. 7.1, рис. 7.1).

У наступному часовому проміжку (14-а доба) спостерігалася зміна загальної тенденції: якщо у контрольній та 3-й дослідній групах інтенсивність

практично не змінювалася, а результат доходив до рівня 93,47 % та 92,37 % показника здорових тварин, то досягнувши практично показника інтактного контролю у 98,79 %, інтенсивність зростання вмісту білка у дослідній групі 2 помітно зменшилася. Також необхідно відмітити найбільш стрімке зростання вмісту загального білка у тварин дослідної групи 1, яке досягало на 14-у добу рівня 84,98 % здорових тварин, проте воно і надалі достовірно ($p < 0,001$) на 7,39 % поступалося показникам 3-ї дослідної групи (табл. 7.1, рис. 7.1).

Ще більше зростання у тварин дослідної групи 1 відмічено у заключному часовому періоді спостереження (14-21-а доби), але незважаючи на це досягнення показника здорових тварин не виявлено, а вміст білка визначався на рівні 96,04 %. У контрольній та дослідній групі 3 ця величина була практично однакова і становила відповідно 98,86 % та 98,67 %. Лише у тварин дослідної групи 2 показники загального вмісту білка крові повністю відновилися до рівня інтактних тварин і склали 100,22 % (табл. 7.1, рис. 7.1).

7.1.2. Вміст альбумінів та глобулінових фракцій крові при інфікованому рановому процесі

В плазмі крові існує стала рівновага як кількісних, так і якісних показників білкового обміну, які чутливо реагують на дію різноманітних патологічних впливів. Так, білки крові володіють АО властивостями, інактивуючи активні форми кисню, зв'язують іони перемінної валентності, що в першу чергу забезпечує захист на рівні еритроцитів, запобігаючи їх гемолізу на фоні активації ліпооксигенації. Така їх функція пов'язана з тим, що у позаклітинному середовищі активність АО ферментів є дуже низькою, але внаслідок потужного АО потенціалу у вигляді альбумінів, імуноглобулінів, церулоплазміну, фракцій α_2 - та β -глобулінів у концентраціях, значно нижчих за фізіологічний рівень, вони добиваються повного захисту еритроцитів і інших легко окиснюваних компонентів крові [92]. Особливу у цьому роль відіграє альбумінова фракція, яка несе основну АО функцію у плазмі крові. В той же

час, глобулінова складова білків крові відіграє важливу роль в імунологічному захисті організму. В плазмі крові існує строге співвідношення кількості альбумінів і глобулінів, яке характеризується як альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, а за його зміною дає можливість інтерпретувати резистентність організму та стан його реактивності у відповідь на дію такого зовнішнього фактору, як механічно-мікробіологічна травма [102].

Метою цього етапу роботи було встановити за показниками зміни фракційного складу плазми крові вплив АПМ на перебіг інфекційного ранового процесу та визначити ефективність корегуючої дії гелю КС.

Аналізуючи фракційний склад, було виявлено, що гіпопротеїнемія у всіх експериментальних групах тварин спостерігалася внаслідок зниження рівня альбуміну в сироватці крові. Зменшення його рівня було пов'язане як і з втратою через поверхню рани та використанням його в АО процесах, так і зменшенням синтезу альбуміну в печінці через вплив ендотоксинів (табл. 7.2).

Динаміка зміни альбумінової фракції була ідентична загальній протеїнограмі: у початкових термінах досліджу (3-я доба) спостерігалася різке її падіння до найнижчих величин. Також необхідно відмітити значну різницю отриманих даних у різних експериментальних групах. Найменший відсоток альбумінів було виявлено у дослідній групі 1, де рановий процес розвивався на тлі АПМ, та складав 64,24 % до показника інтактних тварин. У цей же час, у контрольній групі (тварини з ізольованою інфікованою раною), таке падіння альбумінової частки досягало лише рівня 68,88 %. Проміжне між ними місце займали результати дослідної групи 3 (де рановий процес на тлі АПМ піддавався впливові гелю КС) – 66,77 %, що на 2,53 % з $p=0,222$ були більшим в порівнянні з 1-ю дослідною групою. Найменший депресивний вплив на альбумінову складову було виявлено у дослідній групі 2 – 79,34 % рівня здорових тварин, що також відображало значний корегуючий вплив гелю КС на хід запального процесу, типового для цього часу у інфікованій рані.

Таблиця 7.2

Вміст альбумінів у крові тварин в динаміці інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, %			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	47,29±0,34	47,29±0,34	47,29±0,34	47,29±0,34
3	32,54±0,63 $p_1 \leq 0,001$	30,38±0,68 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,033$	37,52±0,69 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	31,58±0,65 $p_2 = 0,303$ $p_3 = 0,222$
5	33,80±0,90 $p_1 \leq 0,001$	31,66±0,91 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,109$	39,78±0,92 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	32,79±0,87 $p_2 = 0,428$ $p_3 = 0,377$
7	34,62±0,60 $p_1 \leq 0,001$	32,28±0,63 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,015$	41,37±0,65 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	34,57±0,60 $p_2 = 0,953$ $p_3 \leq 0,017$
10	36,34±0,66 $p_1 \leq 0,001$	34,56±0,62 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,064$	44,44±0,64 $p_1 = 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	35,50±0,65 $p_2 = 0,373$ $p_3 = 0,307$
14	38,41±0,42 $p \leq 0,001$	36,65±0,66 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,036$	46,41±0,43 $p_1 = 0,127$ $p_2 \leq 0,001$	38,49±0,68 $p_2 = 0,921$ $p_3 = 0,068$
21	45,38±0,43 $p_1 = 0,002$	42,45±0,60 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	47,41±0,44 $p_1 = 0,838$ $p_2 = 0,003$	45,57±0,57 $p_2 = 0,794$ $p_3 = 0,001$
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p_2 – достовірність щодо контролю;				
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

Надалі відбувалося повільне зростання відсоткового значення альбумінів у всіх експериментальних групах, хоча за своєю інтенсивністю цей процес мав суттєві міжгрупові відмінності. Так, завдяки додатковому впливові гелю КС, на 14-у добу у дослідній групі 2 цей показник досягнув значення, яке за статистичними показниками ($p=0,127$) не відрізнялося від показника інтактних тварин та становило 98,13 % його величини та на 16,91 % з $p=0,036$ достовірно

більше за дані контрольної групи, а на 21-у добу в абсолютному значенні співпадало з інтактним контролем (табл. 7.2). У цей час показники дослідної групи 3 та контрольної групи були практично ідентичними та становили відповідно 81,39 % та 81,22 % показника інтактних тварин, проте достовірно відрізнялися від нього. Найнижчий відсоток було виявлено у тварин дослідної групи 1, де перенесене АПМ сповільнювало процеси реконвалесценції та регенерації рани, а альбумінова фракція становила 77,50 % показника інтактних тварин та була меншою у порівнянні з 3-ю дослідною групою на 3,89 % з $p=0,068$. Необхідно також зазначити, що у трьох зазначених групах і на 21-у добу було відзначено достовірну різницю з показниками інтактних тварин, а у 1-ій дослідній групі – з показником контролю та 3-ї дослідної групи, де різниця становила 6,59 % з $p=0,001$ (табл. 7.2).

Водночас, зворотна ситуація спостерігалася у γ -глобуліновій фракції білку – у початкові терміни (3-я доба) досліді у всіх групах були найбільші кількісні показники, які у процесі загоєння рани поступово поверталися до показників здорових тварин (табл. 7.3).

Необхідно відмітити, що найменше зростання білків γ -глобуліновій фракції було виявлено у тварин дослідної групи 2 (116,15 % до показника інтактних тварин). Помірковане зростання спостерігалось у тварин контрольної групи (116,25 %) та дослідної групи 3 (121,85 %). Найбільше ж зростання, яке свідчить про агресивнішу інфекційно-запальну реакцію, було виявлено у 1-й дослідній групі – 124,78 %, що на 2,93 % з $p=0,562$ переважало дані тварин 3-ї дослідної групи. Вказані результати достовірно відрізнялися лише від даних здорових тварин, а різниця безпосередньо між ними самими була недостовірною (табл. 7.3).

Починаючи з 10-ї доби, коли відсоткове значення γ -глобулінової фракції у тварин дослідної групи 2 було 104,55 % рівня інтактних тварин та вже знаходилось у межах статистичної недостовірності ($p=0,078$), у тварин контрольної групи це значення було 114,42 % рівня інтактних тварин з статистично достовірною різницею ($p=0,007$). У тварин з модельованим

рановим процесом на тлі АПМ було виявлено також достовірну різницю з показником інтактних тварин: 120,11 % в 1-й та 117,88 % в 3-й дослідних групах. У тварин з АПМ, які не отримували лікування, цей показник на 2,23 % з $p=0,508$ переважав аналогічний при застосуванні гелю КС, котрий у свою чергу за кількісним значенням наближався до значення контролю у цей час (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Вміст γ -глобулінів у крові тварин в динаміці інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, %			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	20,18 \pm 0,22	20,18 \pm 0,22	20,18 \pm 0,22	20,18 \pm 0,22
3	23,46 \pm 0,54 $p_1 \leq 0,001$	25,12 \pm 0,60 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,055$	23,44 \pm 0,65 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,981$	24,59 \pm 0,67 $p_2 = 0,205$ $p_3 = 0,562$
5	23,36 \pm 0,52 $p_1 \leq 0,001$	24,37 \pm 0,64 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,236$	23,16 \pm 0,58 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,704$	24,06 \pm 0,59 $p_2 = 0,384$ $p_3 = 0,724$
7	23,30 \pm 0,50 $p_1 \leq 0,001$	24,20 \pm 0,41 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,178$	22,79 \pm 0,45 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,458$	23,82 \pm 0,43 $p_2 = 0,439$ $p_3 = 0,528$
10	23,09 \pm 0,49 $p_1 \leq 0,001$	24,24 \pm 0,42 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,092$	21,10 \pm 0,44 $p_1 = 0,078$ $p_2 = 0,007$	23,79 \pm 0,52 $p_2 = 0,341$ $p_3 = 0,508$
14	23,02 \pm 0,49 $p \leq 0,001$	23,54 \pm 0,45 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,455$	20,64 \pm 0,51 $p_1 = 0,419$ $p_2 = 0,003$	22,87 \pm 0,41 $p_2 = 0,829$ $p_3 = 0,301$
21	20,98 \pm 0,41 $p_1 = 0,103$	22,32 \pm 0,39 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,030$	19,99 \pm 0,34 $p_1 = 0,643$ $p_2 = 0,080$	20,42 \pm 0,41 $p_2 = 0,351$ $p_3 = 0,003$
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p_2 – достовірність щодо контролю;				
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

На 21-у добу найменші показники було виявлено у дослідній групі 2, які у межах статистичної недостовірності були меншими за рівень здорових тварин та становили 99,05 % при $p=0,643$. Таку ж недостовірну різницю з показником інтактних тварин було виявлено у контрольній групі (103,96 %) та дослідній групі 3 (101,18 %). А найбільше значення вмісту γ -глобулінів зберігалось у 1-й дослідній групі і становило 110,60 % до показника інтактного рівня, що достовірно відрізнялося як від даних здорових тварин ($p<0,001$) та контрольної групи ($p=0,030$), так і результату 3-ї дослідної групи, переважаючи його на 9,42 % з $p=0,003$ (табл. 7.3).

У крові тварин усіх груп на початку дослідження спостерігалось підвищення вмісту α - та β -глобулінових фракцій. До них відносяться білки гострої фази, які синтезуються у печінці. Чинниками, які індукують синтез вказаних білків, є продукти розпаду пошкоджених тканин та цитокіни, синтезовані лімфоцитами, що активуються під час запальних процесів (табл. 7.4).

На 3-ю добу, коли було відмічено найнижчий рівень загального білка, спостерігався найбільший відсотковий вміст α -глобулінів у плазмі крові тварин усіх експериментальних груп. Помітна різниця між показником 2-ї дослідної групи, в якій зростання їх частки досягало до 124,74 % рівня інтактних тварин ($p<0,001$) та показниками, виявленими у інших групах, які були практично однаковими: 142,89 % у контролі, 143,17 % у 1-й та 141,95 % у 3-й дослідних групах, що свідчило про більшу інтоксикацію продуктами ранового процесу у цих тварин (табл. 7.4).

У тварин дослідної групи 2 на 10-у добу відсотковий вміст α -глобулінів становив 106,08 % рівня інтактних тварин та був у межах статистичної недостовірності ($p=0,061$). На цей період показник контролю (128,25 %) та 1-ї дослідної групи (129,60 %) ще достовірно відрізнялися від даних здорових тварин. Таку ж достовірну різницю було виявлено і у представників 3-ї дослідної групи, проте результат у 128,90 % був нижчим за аналогічний дослідної групи 1, що також свідчило про менш виражену інтоксикацію цих тварин та швидшу їх реконвалесценцію.

Таблиця 7.4

Вміст α -глобулінів у крові тварин в динаміці розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, (M \pm m, n=10)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, %			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	21,38 \pm 0,24	21,38 \pm 0,24	21,38 \pm 0,24	21,38 \pm 0,24
3	30,55 \pm 0,84 $p_1 \leq 0,001$	30,61 \pm 1,10 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,966$	26,67 \pm 0,85 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,004$	30,35 \pm 1,09 $p_2 = 0,853$ $p_3 = 0,898$
5	29,57 \pm 0,87 $p_1 \leq 0,001$	30,20 \pm 0,96 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,633$	24,91 \pm 0,96 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,001$	29,71 \pm 0,97 $p_2 = 0,915$ $p_3 = 0,723$
7	28,89 \pm 0,68 $p_1 \leq 0,001$	29,83 \pm 0,83 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,392$	23,85 \pm 0,62 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	28,19 \pm 0,94 $p_2 = 0,555$ $p_3 = 0,208$
10	27,42 \pm 0,58 $p_1 \leq 0,001$	27,71 \pm 0,86 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,782$	22,68 \pm 0,60 $p_1 = 0,061$ $p_2 \leq 0,001$	27,56 \pm 0,77 $p_2 = 0,886$ $p_3 = 0,897$
14	25,55 \pm 0,45 $p \leq 0,001$	26,51 \pm 0,42 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,169$	21,53 \pm 0,55 $p_1 = 0,809$ $p_2 \leq 0,001$	25,56 \pm 0,62 $p_2 = 0,905$ $p_3 = 0,220$
21	21,31 \pm 0,41 $p_1 = 0,878$	22,55 \pm 0,43 $p_1 = 0,029$ $p_2 = 0,051$	21,30 \pm 0,63 $p_1 = 0,903$ $p_2 = 0,989$	21,67 \pm 0,59 $p_2 = 0,623$ $p_3 = 0,247$
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p_2 – достовірність щодо контролю;				
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

На 21-у добу у контрольній та 3-й дослідних групах вміст α -глобулінів також досягнув рівня, близького до рівня показника здорових тварин ($p > 0,05$). За кількісними даними у контрольній та 2-й дослідній групі він був незначно нижчим і складав 99,67 % та 99,62 % рівня інтактних тварин. У цей же час показник дослідної групи 1 ще значно відрізнявся від даних здорових тварин і складав 105,47 % з $p = 0,029$ (табл. 7.4).

Стосовно білків β -фракції, підвищений рівень яких може свідчити про великий вміст у плазмі крові С-реактивного білка, що має місце при значних травмах з бактеріальними або некротичними проявами, то найбільший його рівень спостерігався на 3-ю добу експерименту (таблиця 7.5). Найнижче його значення було виявлено у тварин дослідної групи 2 з результатом в 111,21 % інтактних тварин. Найвище ж значення визначалося у тварин 1-ї дослідної групи – 125,29 %, а проміжні позиції займали контрольна (120,08 %) та 3-я дослідна групи (120,89 %). Також, як і в попередньому випадку, протекторна дія гелю КС сприяла меншому зростанню β -фракції білків крові при порівнянні 2-ї дослідної групи з контрольною та 3-ї дослідної групи з 1-ю (табл. 7.5).

Вже на наступний термін експерименту (5-а доба) у тварин 2-ї дослідної групи цей показник (109,14 %) був у межах статистичної недостовірності у порівнянні з показником здорових тварин з $p=0,120$, а максимальне наближення даних до інтактних рівнів спостерігалось на 21-у добу із значенням 101,34 %. У інших експериментальних групах відмічалася більша інертність у нормалізації цього показника.

Навіть на закінчення експерименту (21-а доба) отримані дані достовірно відрізнялися від рівня здорових тварин: найближче до даних інтактних тварин були показники контрольної (110,49 %) та 3-ї дослідної груп (110,67 %). У тварин 1-ї дослідної групи спостерігалася найбільша різниця з інтактним рівнем і вміст β -фракції складав 113,90 % до рівня здорових тварин, що на 3,23 % з $p=0,533$ переважало показник 3-ї дослідної групи із схожим станом реактивності, але із лікуванням ранового процесу гелем КС (табл. 7.5).

Для об'легшення інтерпретації отриманих даних на цьому етапі дослідження було використано показник співвідношення кількості альбумінів і глобулінів та встановлено закономірність його зміни у тварин різних груп впродовж експерименту (табл. 7.6, рис. 7.2.).

На 3-ю добу у всіх групах тварин спостерігалось найнижче значення альбуміново-глобулінового коефіцієнту (А/Г коефіцієнт), за яким можна характеризувати інтенсивність запального процесу та інтоксикацію організму

його продуктами. Найменше його значення визначалося у дослідній групі 1, що складало 48,60 % показника інтактних тварин, а найбільше його значення було отримано у 2-й дослідній групі, де А/Г коефіцієнт дорівнював 66,88 % показника здорових тварин.

Таблиця 7.5

Вміст β -глобулінів у крові тварин в динаміці розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, %			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	11,15 \pm 0,21	11,15 \pm 0,21	11,15 \pm 0,21	11,15 \pm 0,21
3	13,39 \pm 0,56 $p_1=0,001$	13,97 \pm 0,64 $p_1 \leq 0,001$ $p_2=0,502$	12,40 \pm 0,53 $p_1=0,040$ $p_2=0,213$	13,48 \pm 0,57 $p_2=0,911$ $p_3=0,573$
5	13,26 \pm 0,67 $p_1=0,008$	13,84 \pm 0,57 $p_1 \leq 0,001$ $p_2=0,520$	12,17 \pm 0,59 $p_1=0,120$ $p_2=0,239$	13,43 \pm 0,73 $p_2=0,866$ $p_3=0,664$
7	13,20 \pm 0,65 $p_1=0,007$	13,79 \pm 0,59 $p_1 \leq 0,001$ $p_2=0,511$	12,03 \pm 0,60 $p_1=0,177$ $p_2=0,198$	13,37 \pm 0,59 $p_2=0,847$ $p_3=0,621$
10	13,15 \pm 0,66 $p_1=0,010$	13,49 \pm 0,58 $p_1=0,001$ $p_2=0,704$	11,84 \pm 0,37 $p_1=0,121$ $p_2=0,100$	13,20 \pm 0,68 $p_2=0,958$ $p_3=0,750$
14	13,02 \pm 0,42 $p \leq 0,001$	13,30 \pm 0,44 $p_1 \leq 0,001$ $p_2=0,649$	11,44 \pm 0,30 $p_1=0,441$ $p_2=0,006$	13,08 \pm 0,35 $p_2=0,914$ $p_3=0,700$
21	12,32 \pm 0,43 $p_1=0,038$	12,70 \pm 0,39 $p_1=0,002$ $p_2=0,418$	11,30 \pm 0,22 $p_1=0,629$ $p_2=0,073$	12,34 \pm 0,39 $p_2=0,843$ $p_3=0,533$
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p_2 – достовірність щодо контролю;				
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

Проміжні та близькі між собою значення було отримано у тварин контрольної та 3-ї дослідних груп, де А/Г коефіцієнт вираховувався на рівні

53,73 % та 51,39 % показника здорових тварин відповідно. Як бачимо, у даний час величина коефіцієнту в 1-й дослідній групі була на 2,79 % меншою як в 3-й дослідній групі з $p=0,229$ (табл. 7.6, рис. 7.2).

Таблиця 7.6

Альбуміново-глобуліновий коефіцієнт при дослідженні фракційного складу білків крові тварин в динаміці розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, од.			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	0,897±0,012	0,897±0,012	0,897±0,012	0,897±0,012
3	0,482±0,014 $p_1 \leq 0,001$	0,436±0,014 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,033$	0,600±0,018 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,461±0,014 $p_2 = 0,299$ $p_3 = 0,229$
5	0,510±0,021 $p_1 \leq 0,001$	0,463±0,019 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,107$	0,660±0,025 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,487±0,019 $p_2 = 0,425$ $p_3 = 0,373$
7	0,529±0,014 $p_1 \leq 0,001$	0,476±0,015 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,014$	0,705±0,019 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,528±0,014 $p_2 = 0,955$ $p_3 = 0,016$
10	0,570±0,016 $p_1 \leq 0,001$	0,528±0,015 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,063$	0,799±0,020 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,550±0,016 $p_2 = 0,372$ $p_3 = 0,300$
14	0,623±0,011 $p_1 \leq 0,001$	0,578±0,016 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,036$	0,866±0,015 $p_1 = 0,137$ $p_2 \leq 0,001$	0,625±0,018 $p_2 = 0,877$ $p_3 = 0,064$
21	0,830±0,014 $p_1 = 0,002$	0,737±0,018 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,901±0,016 $p_1 = 0,813$ $p_2 = 0,003$	0,837±0,019 $p_2 = 0,769$ $p_3 = 0,001$
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p_2 – достовірність щодо контролю;				
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

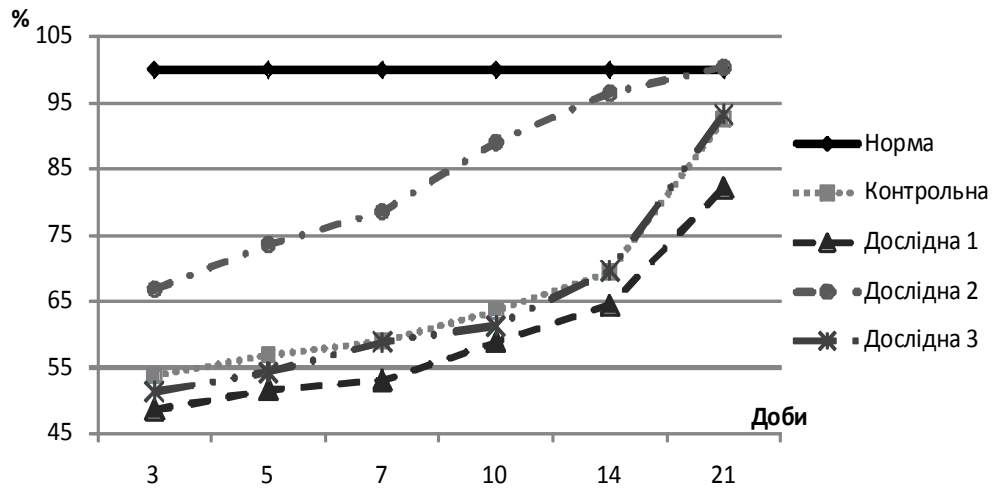


Рис. 7.2. Зміна відсоткового значення альбуміново-глобулінового коефіцієнту плазми крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

Важливими є не тільки абсолютні значення досліджуваних даних, але і інтенсивність та напрямок їх змін під час розвитку патологічного процесу. У цьому відношенні на 5-у добу тварини 2-ї дослідної групи були лідером у позитивній динаміці ранового процесу: при зростанні на 6,68 % А/Г коефіцієнт досягав рівня 73,57 % інтактних тварин. У тварин 1-ї дослідної групи таке зростання складало 3,01 % з досягненням значення в 51,61 %. Практично однакові зміни відмічено у тварин як контрольної (плюс 3,12 % до 56,85 %) так і 3-ї дослідних груп (плюс 2,9 % до рівня 54,29 %).

На 7-у добу в дослідній групі 2 динаміка зростання мала попередню інтенсивність, А/Г коефіцієнт зріс на 5,01 %, та становив 78,59 % показника інтактних тварин. Незначне підвищення зростання альбуміново-глобулінового співвідношення було встановлено на цей час у тварин 3-ї дослідної групи, яке було на 4,57 % більше попереднього значення та становило 58,86 %, що співпадало з показником контрольної групи на цей час (58,97 % із зростанням на 2,11 %). Величина досліджуваного коефіцієнту у тварин 3-ї дослідної групи достовірно із $p=0,016$ відрізнялася від аналогічної величини у тварин 1-ї дослідної групи, де А/Г коефіцієнт досяг рівня 53,06 % з зростанням на 1,44 %, що було абсолютно найнижчим значенням коефіцієнта серед усіх

експериментальних груп тварин, та на 5,8 % меншим до даних 3-ї групи зокрема (табл. 7.6, рис. 7.2).

10-а доба експерименту характеризувалася зростанням А/Г коефіцієнту у всіх групах. При цьому, як і в попередніх випадках, лідером були результати 2-ї дослідної групи, де його значення досягало рівня 89,07 % у порівнянні до даних інтактних тварин. У контрольній групі це значення склало відповідно 63,54 %; у 1-й дослідній групі – 58,86 %; у 3-ї дослідної групи – 61,31 %. Як бачимо, і надалі зберігалася різниця між 1-ю та 3-ю дослідними групами, яка у цей термін складала 2,45 % з $p=0,300$ (табл. 7.6, рис. 7.2).

На 14-у добу А/Г коефіцієнт зростав менш інтенсивніше у тварин 2-ї дослідної групи: зростання склало лише 7,47 %, а його значення максимально наближалось до рівня здорових тварин і склало 96,54 %. На противагу до цього, відмічалася інтенсивніша нормалізація А/Г коефіцієнту у тварин 3-ї дослідної групи: зростання склало 8,36 % з досягненням значення 69,67 %, що у цей час незначно перевищувало показник контрольної групи (69,45 % із зростанням на 5,90 %). Найнижче значення А/Г коефіцієнту визначалося у тварин 1-ї дослідної групи, де він досягав 64,43 %, рівня інтактних тварин з зростанням на 5,75 %, що співпадало з аналогічним у контролі (табл. 7.6, рис. 7.2).

Завершальний проміжок спостереження також мав свої особливості. Внаслідок позитивного корегуючого впливу гелю КС тільки у тварин 2-ї дослідної групи, незважаючи на низьку інтенсивність процесів нормалізації у цей час (відмічено зростання лише на 3,90 % до попереднього результату), спостерігалось повернення значення А/Г коефіцієнта до показника здорових тварин із незначним перевищенням його значення (100,44 %). Як бачимо, криві графіків контрольної та дослідної групи 3 повністю співпали між собою у цьому часовому проміжку, а зростання відзначалося найбільшою інтенсивністю (плюс 23,07 % у контролі та 23,63 % у 3-ій дослідній групі до попереднього результату), проте досягнення показника здорових тварин у абсолютних величинах все ж таки не спостерігалось: значення А/Г коефіцієнта у контролі складало 92,53 % до рівня інтактних тварин та 93,31 % відповідно у дослідній

групі 3. Найнижчий результат, який достовірно ($p < 0,005$) відрізнявся як від інтактних тварин, так і величин у контрольній та 3-й дослідній групі, було отримано в 1-й дослідній групі: спостерігалось зростання на 17,73 % до рівня, що відповідав лише 82,16 % показника здорових тварин.

7.2. Стан прооксидантної і антиоксидантної систем ушкоджених тканин в динаміці розвитку ранового процесу

Поглиблене вивчення патогенезу ранового процесу дало можливість встановити ряд універсальних механізмів вторинного некрозу тканин навколо рани, що пов'язано з посиленням вільнорадикального окиснення, накопичення в рановому ексудаті медіаторів запалення переважно ферментативного походження. Обмежувати процеси ПОЛ на всіх етапах, починаючи з стадії утворення активних форм кисню, покликана багатокомпонентна АОС. Одними із складників цієї системи є акцептори O_2^{\bullet} , зокрема, такі мікроелементи, як Zn, Mo, Se, та хелатори іонів металів з змінною валентністю (Cu^+ , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+}), які є каталізаторами неферментативних окиснювальних реакцій, прискорюючи таким чином ліпоксоокиснення [212, 305]. До таких сполук, які зв'язують залізо, відноситься такий природній внутрішньоклітинний АО дипептидної будови, як карнозин [212, 273].

Враховуючи вказане вище, метою досліджень цього розділу було вивчення особливостей зміни балансу про- та антиоксидантних систем в тканинах ранової ділянки на тлі зміненої реактивності організму шляхом моделювання АПМ та можливостей корекції місцевого АО статусу КС похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину.

7.2.1. Інтенсивність утворення первинних продуктів перекисного окиснення ліпідів

Контактуючи з активними формами кисню, фосфоліпіди і

неестерифіковані кислоти, які містять дивінілметанову структуру, легко вступають в реакцію відриву водню від атому вуглецю та сприяють утворенню стійких вільних радикалів, а в присутності кисню – утворенню перекисного радикалу, який, реагуючи з ліпідними структурами, утворює сполуки з двома супряженими подвійними зв'язками – гідроперекиси ліпідів [58, 359].

Отримані дані по визначенню вмісту гідроперекисів ліпідів викладено у таблиці 7.7, рисунку 7.3.

Початкові терміни експерименту характеризувалися значним зростанням вмісту гідропереку ліпідів в тканинах рани тварин усіх груп. Проте за інтенсивністю початкового зростання та змінами цих показників відмічено відмінності у кожній окремій групі.

У всіх досліджуваних випадках на 3-ю добу відмічалось збільшення концентрації первинних продуктів ПОЛ: найвищий їх вміст виявлено у тварин 1-ї дослідної групи, у котрих модельований рановий процес проходив на тлі АПМ без стороннього лікування, із результатом 328,47 % у порівнянні з показником здорових тварин (табл. 7.7). Найнижчі результати було виявлено у тканинах тварин дослідної групи 2 із підвищенням концентрації до 275,49 %. У представників контрольної групи та дослідної групи 3, де рановий процес на тлі АПМ піддавався корекції гелем КС, отримані дані були практично однаковими і становили відповідно 311,92 % та 328,47 %. Також слід відмітити значну та достовірну ($p < 0,001$) різницю на 13,24 % між даними 1-ї та 3-ї дослідних груп (табл. 7.7, рис. 7.3).

Надалі найвищі відсоткові показники були у тварин дослідної групи 1 (на 5-у добу – 245,03 %; на 7-у добу – 191,39 %). Лабораторні дані дослідження тканин дослідної групи 2 демонстрували найнищі відсотки: 171,52 % на 5-у добу та 150,33 % на 7-у добу (рис. 7.3). Між вказаними результатами, знаходилися показники контрольної групи та дослідної групи 3, які були максимально наближеними між собою: 210 % та 174,17 % до 219,33 % та 169,53 %. Якщо порівнювати вказані результати 3-ї дослідної групи з даними

1-ї, то слід зазначити достовірну різницю ($p < 0,001$) у всі ці терміни з перевагою останньої відповідно на 25,7 % та 21,86 % (табл. 7.7, рис. 7.3).

Таблиця 7.7

Вміст гідроперекисів ліпідів у біоптатах при розвитку інфікованого ранового процесом на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, ОЕ			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	1,51±0,01	1,51±0,01	1,51±0,01	1,51±0,01
3	4,71±0,01 $p_1 \leq 0,001$	4,96±0,02 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	4,16±0,003 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	4,76±0,01 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
5	3,17±0,02 $p_1 \leq 0,001$	3,70±0,01 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	2,59±0,003 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	3,31±0,01 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
7	2,63±0,02 $p_1 \leq 0,001$	2,89±0,01 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	2,27±0,01 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	2,56±0,01 $p_2 = 0,004$ $p_3 \leq 0,001$
10	1,63±0,003 $p_1 \leq 0,001$	1,95±0,01 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,57±0,01 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,59±0,003 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
14	1,60±0,01 $p \leq 0,001$	1,77±0,003 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,56±0,003 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,58±0,01 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
21	1,51±0,003 $p_1 = 1$	1,52±0,003 $p_1 = 0,065$ $p_2 = 0,024$	1,50±0,01 $p_1 = 0,038$ $p_2 = 0,024$	1,51±0,003 $p_2 = 1$ $p_3 = 0,065$
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p_2 – достовірність щодо контролю;				
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

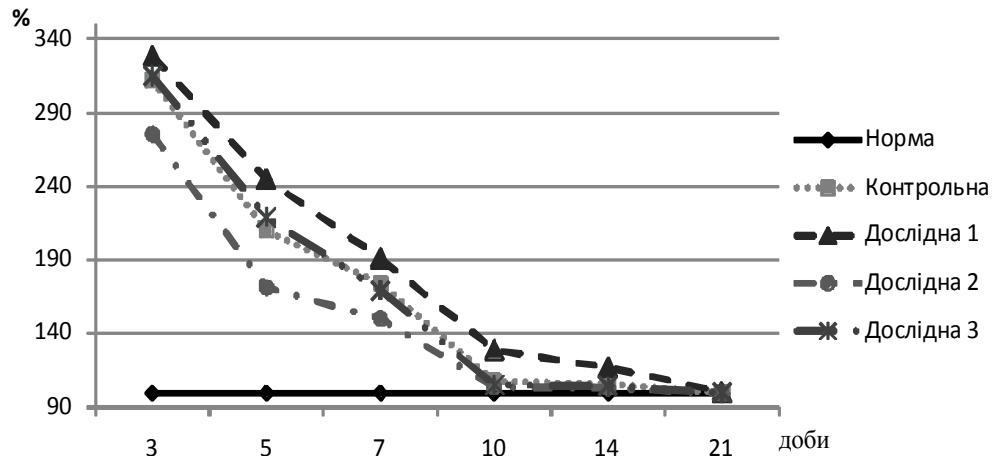


Рис. 7.3. Зміна відсоткового співвідношення показників ГПЛ в тканинах тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

10-а доба характеризувалася наближення відсоткових показників контрольної, 2-ї та 3-ї дослідних груп до показника інтактних тварин і становила відповідно 107,94 %, 103,97 % та 105,29 %. Дані у тварин 1-ї дослідної групи достовірно ($p < 0,001$) відрізнялися і були на рівні 129,13 % інтактних тварин, переважаючи на 23,84 % дані 3-ї дослідної групи (табл. 7.7, рис. 7.3).

У наступний термін дослідження (14-а доба) було відмічено рівномірне, однакове за своєю динамікою, зменшення відсотку і поступове наближення до показника інтактних тварин: 105,96 % для контролю; 117,21 % для 1-ї дослідної групи; 103,31 % для 2-ї та 104,63 % для 3-ї дослідних груп із збереженням достовірності різниці ($p < 0,001$) на 12,58 % до 1-ї групи (табл. 7.7, рис. 7.3).

Повне повернення до даних інтактних тварин та стабілізації вільнорадикального окиснення на фізіологічному рівні відмічено у кінцевому терміні, де у контрольній та у 3-й дослідній групах відсоток становив 100 %, у 1-й дослідній групі – 100,66 %. У тварин дослідної групи 2 спостерігалось незначне (недостовірне) зниження концентрації ГПЛ до рівня 99,33 %.

7.2.2. Концентрація вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів в тканинах експериментальної інфікованої рани

Первинні продукти ПОЛ – гідроперекиси є досить нестійкими сполуками, які підпадають під подальше окиснення з утворенням більш стійких вторинних продуктів, серед яких ключове місце посідає малоновий діальдегід (МДА) [159].

Наступним етапом роботи було виявлення залежності зміни концентрації малонового діальдегіду в тканинах інфікованої рани від стану реактивності організму та дії гелю КС, яка завдяки вмісту Zn-карнозину, володіє АО властивостями. Отримані результати викладені у таблиці 7.8, рисунку 7.4.

В початкові терміни, коли в ділянці рани домінують катаболічні процеси та активно проходить запальний процес, інтенсивність вільнорадикальних процесів, а, як наслідок, і збільшення концентрації продуктів їх взаємодії з органічними структурами тканин також зростає. Проте відносне зростання вмісту МДА над фізіологічним його рівнем є неоднаковим у різних експериментальних групах.

Так, у дослідній групі 1 відсоткові результати досягали 231,68 % від показника здорових тварин. Найменше зростання було виявлено у тканинах тварин 2-ї дослідної групи, яке доходило лише до рівня 171,28 %. У діапазоні між цими показниками є дані, отримані у представників контрольної та дослідної групи 3, що складали відповідно 197,02 % та 207,92 %. Необхідно також вказати на достовірну ($p < 0,001$) різницю на 23,76 % між показником у тварин, які поряд з рановим процесом, перенесли АПМ (1-а дослідна група) та тварин 3-ї дослідної групи, в якій був корегуючий вплив гелю КС (табл. 7.8, рис. 7.4).

Наступний термін (5-а доба) характеризувався такими результатами: 179,20 % із падінням на 17,82 % у контрольній групі; 231,68 % та різницею між добами у 15,61 % у першій дослідній групі; 154,45 % та падінням на 26,83 % у другій дослідній групі; 182,17 % та різницею у 25,75 % у третій дослідній групі.

Достовірна різниця між даними 1-ї та 3-ї дослідних груп на 33,90 % з $p < 0,001$ зберігалася і надалі (табл. 7.8, рис. 7.4).

Таблиця 7.8

Вміст малонового діальдегіду в біоптатах при розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, нМоль/г			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	1,01±0,01	1,01±0,01	1,01±0,01	1,01±0,01
3	1,99±0,01 $p_1 \leq 0,001$	2,34±0,01 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,73±0,02 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	2,10±0,01 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
5	1,81±0,01 $p_1 \leq 0,001$	2,18±0,01 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,45±0,02 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,84±0,01 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
7	1,61±0,003 $p_1 \leq 0,001$	1,81±0,01 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,24±0,02 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,63±0,01 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
10	1,28±0,01 $p_1 \leq 0,001$	1,52±0,003 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,14±0,01 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,29±0,001 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
14	1,15±0,01 $p \leq 0,001$	1,18±0,01 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,13±0,003 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,001$	1,15±0,003 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
21	1,01±0,003 $p_1 = 0,633$	1,02±0,003 $p_1 = 0,195$ $p_2 = 0,019$	1,00±0,01 $p_1 = 0,151$ $p_2 = 0,186$	1,01±0,003 $p_2 = 0,592$ $p_3 = 0,137$
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p_2 – достовірність щодо контролю;				
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

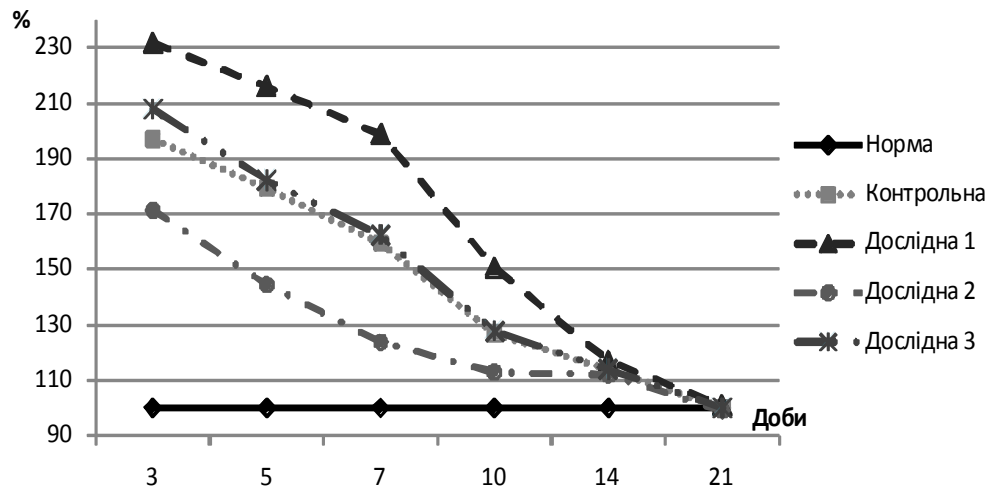


Рис. 7.4. Зміна відсоткового співвідношення показників МДА в тканинах тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

На 7-у добу інтенсивність нормалізації показників дещо змінилася: у контрольній групі було виявлено показник на рівні 159,4 % із різницею між даними попереднього терміну на 19,8 %; дослідна група 1 – 198,71 % та різницею на 17,36 %; дослідна група 2 – 123,7 % та різницею на 20,75 %; дослідна група 3 – 162,35 % та різницею на 19,82 % відповідно. Як і в попередніх випадках, різниця даних дослідної групи 3 з даними 1-ї дослідної групи і надалі була достовірною ($p < 0,001$) у цей час та становила 36,36 % (табл. 7.8, рис. 7.4).

10-а доба характеризувалася максимальним у порівнянні з попередніми термінами зближенням відсоткових даних у всіх групах тварин, коли різниця між ними коливалася від показника 150,64 % у тварин першої дослідної групи, 127,72 % у третьої дослідної до 126,73 % у контрольній та 112,87 % у другій дослідній групах (табл. 7.8, рис. 7.4).

В подальші терміни швидкість нормалізації даних у всіх групах була однаковою. На 14-у та 21-у доби було отримано наступні відсоткові дані: 113,86 % та 100 % у контролі; 116,83 % та 100,99 % у першій дослідній групі; 111,88 % та 99,00 % у другій дослідній групі; 113,86 % та 100 % у третій. Наближення отриманих даних до рівня статистичної недостовірності між 1-ю

та 3-ю дослідними групами виявлялося лише на 21-у добу, в момент безпосереднього рубцювання рани (табл. 7.8, рис. 7.4).

7.2.3. Активність ферментативної складової антиоксидантного захисту у експериментальних тварин

Пошкоджуючій дії вільнорадикальних сполук протистоїть потужна та багатокomпонентна АОС, яка включає у себе як неферментативну, так і ферментативну складову. Найважливішими АО ферментами організму є супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КА). Супероксиддисмутаза знешкоджує супероксиданіон шляхом його дисмутації і перетворення до перекису водню і триплетного кисню, не потребуючи ніяких кофакторів. Саме із окислювальною дією супероксиданіона пов'язано збільшення концентрації первинних продуктів ПОЛ [9, 51].

У таблиці 7.9 та рисунку 7.5 представлено отримані результати активності СОД в м'яких тканинах експериментальних тварин.

Напрямок змін активності ферментної складової АОС у всіх групах співпадала, але, за своїм вмістом він дещо відрізнявся.

На 3-ю добу було отримано наступні показники зростання у порівнянні з даними інтактних тварин: 129,32 % у контрольній, 125,28 % у третій, 124,86 % у другій та 122,49 % першій дослідних групах (табл. 7.9, рис. 7.5).

Для наступного терміну (5-а доба) була характерною тенденція до падіння активності цього ферменту, але її зміна відрізнялася у різних експериментальних групах: найвищий показник було виявлено у контрольній групі, який становив 126,14 % з різницею між попереднім терміном на 3,18 %; далі дані тварин третьої дослідної групи з показником 124,13 % та різницею на 1,15 %; у другій дослідній групі було встановлено такі результати – 121,67 % та 3,19 %; перша дослідна група – 116,91 % та різниця на 5,58 % (рис. 7.5).

Таблиця 7.9

Активність супероксиддисмутази в біоптатах при розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, УО/мг білка			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	30,45±0,07	30,45±0,07	30,45±0,07	30,45±0,07
3	39,38±0,12 p ₁ ≤0,001	37,30±0,08 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	38,02±0,04 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	38,15±0,08 p ₂ ≤0,001 p ₃ ≤0,001
5	38,41±0,08 p ₁ ≤0,001	35,60±0,07 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	37,05±0,09 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	37,80±0,03 p ₂ ≤0,001 p ₃ ≤0,001
7	36,21±0,12 p ₁ ≤0,001	30,45±0,13 p ₁ =1 p ₂ ≤0,001	33,64±0,11 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	33,01±0,04 p ₂ =0,045 p ₃ ≤0,001
10	31,15±0,18 p ₁ =0,002	26,26±0,04 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	30,71±0,10 p ₁ =0,049 p ₂ =0,049	30,50±0,06 p ₂ =0,003 p ₃ ≤0,001
14	30,55±0,06 p ₁ =0,293	30,05±0,05 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	30,55±0,03 p ₁ =0,208 p ₂ =1	30,22±0,02 p ₂ ≤0,001 p ₃ =0,010
21	30,45±0,06 p ₁ =1	30,40±0,03 p ₁ =0,512 p ₂ =0,476	30,44±0,05 p ₁ =0,907 p ₂ =0,901	30,43±0,04 p ₂ =0,788 p ₃ =0,552
Примітки: 1. p ₁ – достовірність щодо інтактних тварин; 2. p ₂ – достовірність щодо контролю; 3. p ₃ – достовірність щодо дослідної групи 1.				

7-а доба була відзначена, незважаючи на незавершеність ранового процесу, падінням активності СОД до 100 % рівня у 1-ій дослідній групі, де рановий процес проходив на тлі АПМ, а аналогічні показники у різних груп були наступними: 118,91 % у контрольній; 110,47 % у другій та 108,40 % у третій дослідній групі (табл. 7.9, рис. 7.5).

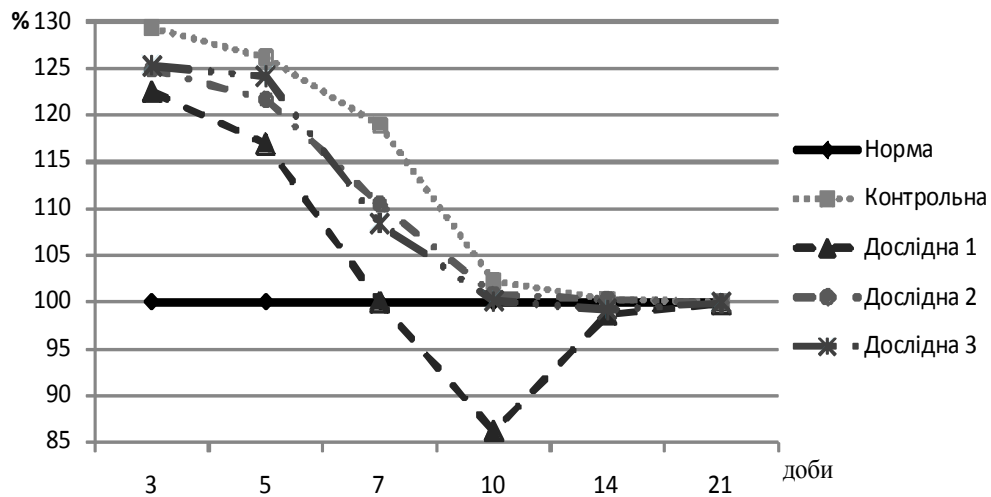


Рис. 7.5 Зміна відсоткового співвідношення активності СОД в тканинах тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

Падіння відсоткового співвідношення у першій дослідній групі спостерігалось і на 10-у добу, коли було відмічено зниження до 86,23 % від показника здорових тварин (на 13,77 % у порівнянні з попередніми даними). У контрольній групі на цей час результат становив 102,29 %, а показники у другій та третьій груп були практично ідентичні: 100,85 % та 100,16 % відповідно. У цьому періоді різниця між показниками 1-ї та 3-ї дослідних груп мала найбільше значення за весь період спостереження та становила 13,93 % з $p < 0,001$ (табл. 7.9, рис. 7.5).

14-а доба, коли у ранах усіх груп домінують анаболічні процеси регенерації, було відмічено, що нижче рівня показника інтактних тварин є результати першої та третьої дослідних груп, що відповідно становили 98,68 % (зростання на 12,45 % на тлі нормалізації показників гемодинаміки) та 99,21 % у третій дослідній групі, що свідчило про помірне виснаження АО потенціалу тканин у тварин. У контрольній та другій дослідній групі показники були ідентичними і наближеними до інтактного рівня – 100,32 %. Необхідно також вказати на достовірну різницю ($p = 0,010$) даних між показниками тварин, які перенесли АПМ (1-а та 3-я дослідні групи). Застосування гелю КС дозволило помітно скорегувати навантаження на ферментативну систему, а отримані результати у 3-й дослідній групі були у межах статистичної недостовірності до

показників 2-ї дослідної групи, де рановий процес проходив на тлі щоденних аплікацій досліджуваного гелю.

21-а доба, коли первинні процеси загоєння були практично завершеними, рівень активності СОД відповідав показникам інтактних тварин і коливався від 100 % у контрольній, 99,96 % у другій дослідній групі ($p=0,901$), до 99,93 % у третій та 99,83 % у першій дослідних групах.

Наступним у ферментативному ланцюгу АО захисної системи є каталаза. Каталаза є гемопротейдом, і за своєю функцією розщеплює перекис водню, який утворюється як описано вище, до двох стійких молекул води та молекули кисню.

Вже на початкових термінах, у відповідь на інтенсивне утворення вільно радикальних сполук та ініційовані ними процеси ліпооксигенації, компенсаторно підвищувалася активність АО системи, зокрема, і каталази. Вказане явище із різним ступенем інтенсивності було визначене у всіх експериментальних групах. Зміна активності каталази впродовж експерименту подана в таблиці 7.10 та рисунку 7.6.

У всіх експериментальних групах на 3-ю добу було відмічено максимальне збільшення активності ферменту каталази. Найбільші відсоткові результати отримано у контрольній групі – 119,60 % до рівня інтактних тварин. Далі слідували третя (119,45 %), друга (118,76 %) та перша (117,80 %) дослідні групи (табл. 7.10, рис. 7.6).

На 5-у добу відсоткова залежність у порівнянні до показника інтактних тварин становила: контрольна група – 112,42 % із різницею між попереднім терміном на 7,18 %; третя – 108,80 % та 9 % різниці; друга – 108,82 % та 9,94 %; перша дослідна група – 108,80 % та 9 % (табл. 7.10, рис. 7.6).

Вказана послідовність зберігалася і у наступному терміні: спад у контролі становив 6,51 % до 105,91 % показника інтактних тварин; у дослідній групі 3 8,12 % до рівня 103,84 %; у 2-ій дослідній групі – 5,67 % до 103,15 %; у першій відповідно 6,36 % до 102,44 % (табл. 7.10, рис. 7.6).

Таблиця 7.10

Активність каталази в біоптатах при розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, мкМоль/хв•мг білка			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	40,55±0,09	40,55±0,09	40,55±0,09	40,55±0,09
3	48,50±0,14 p ₁ ≤0,001	47,77±0,05 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	48,16±0,05 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,039	48,44±0,07 p ₂ =0,715 p ₃ ≤0,001
5	45,59±0,06 p ₁ ≤0,001	44,12±0,04 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	44,13±0,05 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	45,40±0,03 p ₂ =0,014 p ₃ ≤0,001
7	42,95±0,09 p ₁ ≤0,001	41,54±0,10 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	41,83±0,14 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	42,11±0,13 p ₂ =0,045 p ₃ =0,003
10	41,82±0,11 p ₁ ≤0,001	39,35±0,09 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	41,30±0,04 p ₁ =0,049 p ₂ =0,049	41,74±0,07 p ₂ =0,551 p ₃ ≤0,001
14	41,21±0,03 p ₁ ≤0,001	40,40±0,06 p ₁ =0,176 p ₂ ≤0,001	40,74±0,04 p ₁ =0,063 p ₂ ≤0,001	41,26±0,16 p ₂ =0,769 p ₃ ≤0,001
21	40,60±0,06 p ₁ =0,635	40,45±0,05 p ₁ =0,327 p ₂ =0,065	40,55±0,05 p ₁ =1 p ₂ =0,520	40,63±0,04 p ₂ =0,751 p ₃ =0,057
Примітки: 1. p ₁ – достовірність щодо інтактних тварин; 2. p ₂ – достовірність щодо контролю; 3. p ₃ – достовірність щодо дослідної групи 1.				

10-а доба була відмічена падінням активності каталази нижче рівня інтактних тварин до величини 97,04 % у тварин дослідної групи 1. Результати інших груп були відмічені приблизно на однаковому рівні від 103,13 % у контрольній групі до 102,93 % у третій дослідній та 101,84 % у другій дослідній групах.

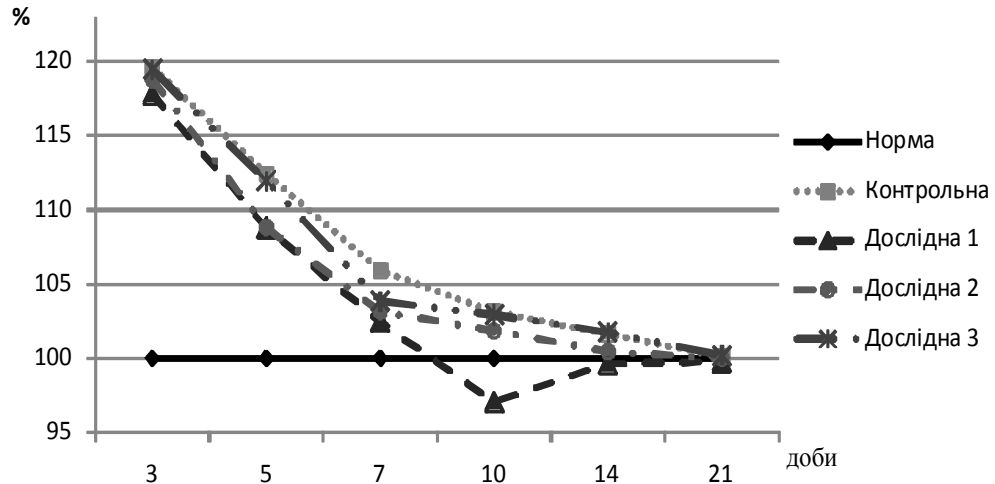


Рис. 7.6. Зміна відсоткового співвідношення активності каталази в тканинах тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

Різниця у величинах у порівнянні з попереднім терміном також була приблизно однаковою і становила 1,5-2 % (табл. 7.10, рис. 7.6). Як і при дослідженні СОД, на 10-у добу було виявлено найбільшу різницю між показниками у 1-й дослідній групі та 3-й, у якій рановий процес на тлі АПМ піддавався лікуванню щоденними аплікаціями гелю КС. При падінні нижче фізіологічного рівня, активність каталази була достовірно ($p < 0,001$) на 5,89 % меншою у дослідній групі 1, що свідчило про відносне виснаження захисних механізмів у цей час в цій експериментальній групі та позитивну корегуючу дію КС на перебіг ранового процесу у тварин 3-ї групи, де навантаження на протекторні механізми було меншим та не виснажувало їх.

На 14-у добу, у міру нормалізації метаблічних та окисно-відновних реакцій у тканинах, тенденція до досягнення фізіологічного рівня зберігалася у всіх експериментальних групах та були зафіксовані наступні показники: 99,63 % у першій дослідній групі; 100,46 % у другій; 101,62 % у контрольній та 101,75 % у третій дослідних групах (табл. 7.10, рис. 7.6).

Завершальний період (21-а доба) характеризувався відновленням активності каталази на рівні інтактних тварин у всіх експериментальних групах.

7.2.4. Стан системи глутатіону в біоптатах модельованих інфекційних ранами тварин різних експериментальних груп

Глутатіонова система займає особливе місце в системі АО захисту тканин. Проведені дослідження вказують на відсутність лінійної залежності, а індивідуальний рівень тіоломістких сполук більш стабільний, як загальна АО активність. Центральним метаболітом цієї системи є трипептид-глутатіон, який володіє АО активністю, і функціонує як кофактор, донатор водню, метаболіт та субстрат з іншими ферментами. Глутатіон приймає активну участь у знешкодженні різних активних форм кисню [199, 200].

Результати проведених лабораторних досліджень вмісту відновленого глутатіону в біоптатах рани за прийнятою стандартною схемою експерименту, описаною у розділі 2.1, приведені в таблиці 7.11, рисунку 7.7.

Тенденція зміни досліджуваного показника у всіх групах була однаковою, проте за своєю інтенсивністю відмічалися суттєві відмінності. У початковому періоді, коли в тканинах рани домінували процеси деструкції, зумовленої як первинною, так і вторинною альтерацією, а АОС працювала з перевантаженням, рівень відновленого глутатіону був найнижчим. Цей рівень також суттєво відрізнявся при порівнянні результатів, отриманих у препаратах тварин різних експериментальних груп.

На 3-ю добу найбільше падіння вмісту відновленого глутатіону спостерігалось у 1-й дослідній групі, де цей показник складав лише 61,35 % від показника інтактних тварин та достовірно на 6,44 % з $p < 0,001$ був меншим за дані у дослідній групі 3. Отримані показники у тварин 3-ї дослідної та контрольної груп були практично ідентичними, становили відповідно 67,79 % та 68,47 %. Найменше падіння вмісту глутатіону було виявлено у цей час у тварин 2-ї дослідної групи, який був визначеним на рівні 73,55 % (табл. 7.11, рис. 7.7). Вказані результати свідчили про вплив перенесеного АПМ на підвищений рівень ліпооксидних процесів в тканинах та компенсаторне напруження АОС у цей час. Застосування гелю КС сприяло зменшенню

напруження системи антирадикального захисту, а її використання у тварин з АПМ наближувало результати, типові для контрольної групи.

Таблиця 7.11

Вміст глутатіону в біоптатах при розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, мМ			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	0,295±0,003	0,295±0,003	0,295±0,003	0,295±0,003
3	0,202±0,002 p ₁ ≤0,001	0,181±0,002 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	0,217±0,051 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	0,200±0,003 p ₂ =0,613 p ₃ ≤0,001
5	0,225±0,003 p ₁ ≤0,001	0,203±0,002 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	0,240±0,0014 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,005	0,223±0,003 p ₂ =0,647 p ₃ ≤0,001
7	0,263±0,004 p ₁ ≤0,001	0,229±0,003 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	0,273±0,004 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,090	0,247±0,004 p ₂ =0,010 p ₃ =0,001
10	0,292±0,002 p ₁ =0,487	0,264±0,004 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	0,294±0,002 p ₁ =0,794 p ₂ =0,510	0,277±0,004 p ₂ =0,003 p ₃ =0,018
14	0,295±0,006 p ₁ =1	0,290±0,003 p ₁ =0,258 p ₂ =0,284	0,295±0,004 p ₁ =1 p ₂ =1	0,295±0,006 p ₂ =11 p ₃ =0,442
21	0,295±0,004 p ₁ =1	0,294±0,007 p ₁ =0,891 p ₂ =0,284	0,295±0,003 p ₁ =1 p ₂ =1	0,295±0,005 p ₂ =1 p ₃ =0,899
Примітки:				
1. p ₁ – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p ₂ – достовірність щодо контролю;				
3. p ₃ – достовірність щодо дослідної групи 1.				

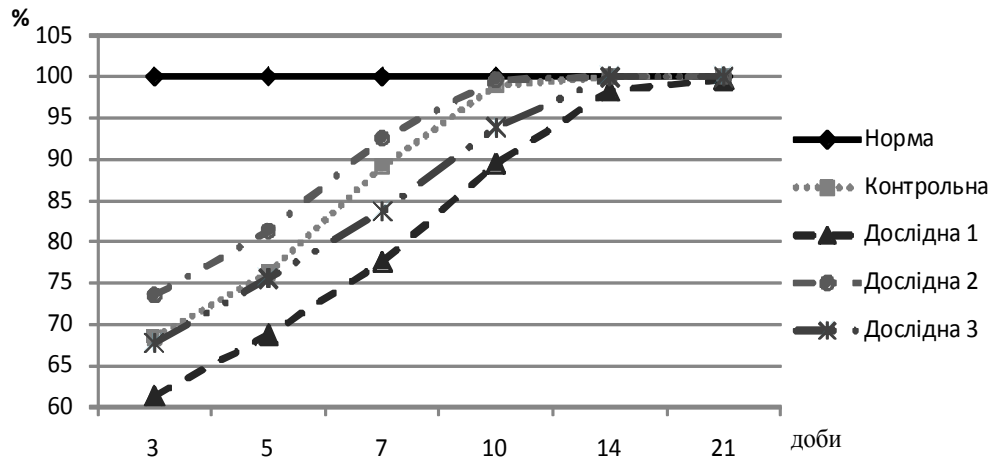


Рис. 7.7. Зміна відсоткового співвідношення вмісту глутатіону в тканинах тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

Надалі у всіх групах констатовалося повільне повернення вмісту відновленого глутатіону до рівня інтактних тварин. Необхідно також зауважити різну інтенсивність цього процесу у тварин різних експериментальних груп.

На 5-у добу, як і в попередньому терміні, найнижчий рівень було визначено у тварин 1-ї дослідної групи, який становив лише 68,81 % з позитивним приростом на 7,46 %. Найближчим до показника інтактного контролю були результати, отримані у тварин 2-ї дослідної групи – 81,35 % з приростом на 7,8 %. Проміжне становище з практично однаковими результатами займали дані у тварин контрольної та 3-ї дослідної групи, які визначалися відповідно у 75,59 % та 76,27 % (табл. 7.11, рис. 7.7).

7-а доба відзначилася незначною зміною динаміки. Як і у попередніх дослідженнях, найнижче від рівня інтактного контролю, що свідчило про ще інтенсивний перебіг реакцій нейтралізації вільно радикальних сполук, було відмічено результати у тканинах тварин 1-ї дослідної групи – 77,62 %. Найближче до інтактного рівня було виявлено результати у 2-ій дослідній групі – 92,54 %, що вказувало на нормалізацію та збалансування процесу утворення та нейтралізації вільно радикальних сполук. У цей час все ж таки була більша різниця між показниками контролю (89,15 %) та показниками вмісту глутатіону в тканинах тварин 3-ї дослідної групи (83,72 %). Отриманий результат вказував на те, що процеси утворення активних сполук кисню у даній групі були ще на

досить високому рівні, що провокувало активнішу роботу буферної мембраностабілізаційної АОС (табл. 7.11).

Практично повна нормалізація вмісту відновленого глутатіону була вивлена на 10-у добу у тварин контрольної групи (98,98 %) та другої дослідної групи (99,66 %). У тварин з зміненою АМП реактивністю на цей час процеси АО реакцій ще відбувалися досить інтенсивно, що зумовлювало активне використання відновленого глутатіону як донатора протонів з відповідним зменшенням його вмісту у тканинах до 89,49 % у 1-й дослідній групі та 93,89 % у третій із достовірною їх різницею ($p=0,018$). Вказана різниця була зумовлена екзогенним введенням АО препарату Zn-карнозину, що входить до складу досліджуваної КС, та сприяє зменшенню навантаження на фізіологічні буферні системи та швидшому відновленню рівня глутатіону в тканинах (табл. 7.11, рис. 7.7).

Наступні два терміни (14-а та 21-а доби) характеризувалися 100-відсотковим рівнем вмісту відновленого глутатіоду у порівнянні до показника інтактних тварин у контрольній, 2-й та 3-й дослідних групах. На цей час показники у тварин 1-ї дослідної групи були на рівні 98,30 % та 99,66 % відповідно та вперше досягнули межі статистичної недостовірності ($p=0,442$). Отримані результати свідчили про виснаженість АОС у цих тварин, зумовленої як впливом АПМ, так і інфікованої рани, що і сприяло більшій інертності у процесі відновлення фізіологічного рівня.

Функція відновленого глутатіону як потужного фізіологічного засобу антирадикального захисту тканин нерозривна з ферментною складовою цієї системи – з глутатіонпероксидазою, яка каталізує реакцію розщеплення перекису водню, та гідроперекисів ліпідів за допомогою вищезгаданого глутатіону, і таким чином захищає мембрани від окиснення перекисами, забезпечує цілісність органел, запобігаючи розвитку вторинних патологічних станів при дії фізичних, хімічних, біологічних стресових агентів [199, 200].

Отримані дані щодо активності цього ферменту під час проведення експерименту у тварин різних груп викладено у таблиці 7.12 та рисунку 7.8.

Таблиця 7.12

Активність глутатіонпероксидази в біоптатах при розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, мкМоль/мг білка за хв			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	7,445±0,003	7,445±0,003	7,445±0,003	7,445±0,003
3	8,787±0,003 p ₁ ≤0,001	8,805±0,004 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	8,741±0,003 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	8,791±0,004 p ₂ =0,418 p ₃ =0,013
5	8,666±0,008 p ₁ ≤0,001	8,726±0,004 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	8,553±0,000 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	8,677±0,004 p ₂ =0,216 p ₃ ≤0,001
7	8,182±0,003 p ₁ ≤0,001	8,272±0,005 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	8,066±0,008 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	8,228±0,004 p ₂ ≤0,001 p ₃ ≤0,001
10	7,787±0,003 p ₁ ≤0,001	7,825±0,005 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	7,689±0,003 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	7,784±0,002 p ₂ =0,464 p ₃ ≤0,001
14	7,510±0,004 p ₁ ≤0,001	7,578±0,002 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	7,493±0,001 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	7,557±0,002 p ₂ ≤0,001 p ₃ ≤0,001
21	7,440±0,003 p ₁ =0,308	7,448±0,004 p ₁ =0,533 p ₂ =0,103	7,441±0,004 p ₁ =0,441 p ₂ =0,856	7,447±0,004 p ₂ =0,174 p ₃ =0,840
Примітки: 1. p ₁ – достовірність щодо інтактних тварин; 2. p ₂ – достовірність щодо контролю; 3. p ₃ – достовірність щодо дослідної групи 1.				

На 3-ю добу найбільша активність даного ферменту спостерігалася у 1-й дослідній групі, що пояснювалося інтенсивним утворенням вільнорадикальних сполук у тканинах, зумовлених травматично-інфекційним пошкодженням тканин та порушеною гемоциркуляцією з розвитком гіпоксії у них. Такі зміни

спричиняли напруження АОС, а активність глутатіонпероксидази, зокрема, зростала до 118,26 %. На цей час у тварин контрольної групи аналогічна активність досягала 118,02 %. Найнижче зростання з найменшим напруженням АОС, зумовленим додатковим зовнішнім введенням речовин з антиоксидантними властивостями (Zn-карнозин, що є складовим елементом досліджуваної КС), спостерігалось у тварин 2-ї дослідної групи, та становило 117,40 %. Саме вище вказаною дією можна пояснити достовірно нижче зростання активності глутатіонпероксидази у 3-ій дослідній групі до 118,07 %, в порівнянні з 1-ю дослідною групою ($p=0,013$), що майже відповідало даним, отриманим у тварин контрольної групи (табл. 7.12, рис. 7.8). Подальше падіння величини активності відбувалося практично однаковими темпами.

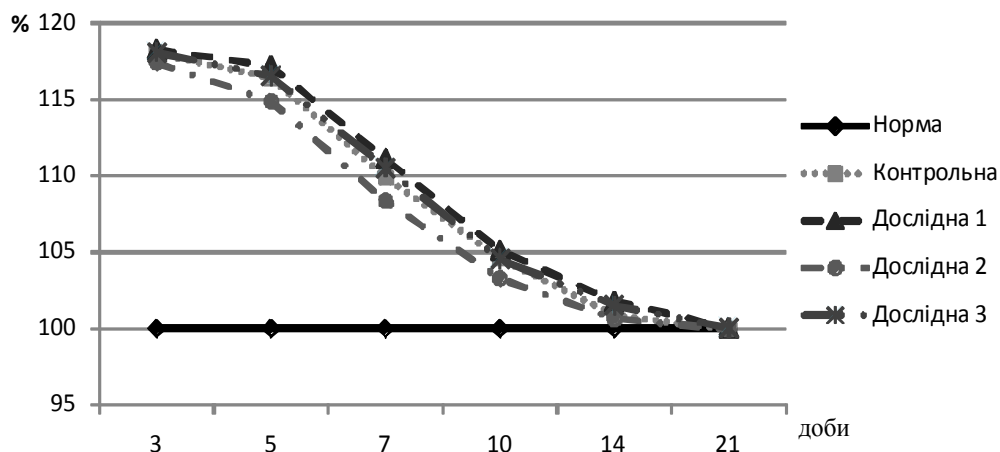


Рис. 7.8. Зміна відсоткового співвідношення активності глутатіонпероксидази в тканинах тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

На 5-у та 7-у доби активність глутатіонпероксидази у 1-й дослідній групі залишалася і надалі найбільшою з достовірною різницею до показників 3-ї дослідної групи, та складала відповідно 117,20 % та 111,10 %. У цей час у контролі результати становили 116,40 % та 109,89 %.

Застосування гелю КС дозволило отримати найнижчі відсоткові результати, що свідчило про найменше напруження системи антирадикального захисту в цей час у тварин 2-ї дослідної групи (114,88 % та 108,34 %), а також

результати, що незначно відрізнялися від даних контролю у тварин дослідної групи 3 (116,54 % та 110,51 %).

Починаючи з 10-ї доби (коли результати були наступними: 104,59 % у контролі, 105,10 % у першої, 103,27 % у другої та 104,55 % у третьої дослідних груп), швидкість нормалізації активності глутатіонпероксидази у всіх групах сповільнювалася. Хоча необхідно зауважити, що отримані результати вказували про менше навантаження на АОС в тканинах у тварин, яким як засіб впливу на перебіг ранового процесу застосовували гель КС (табл. 7.12, рис. 7.8).

Так, на 14-у та 21-у доби отримані результати у дослідній групі 2 складала 100,64 % та 99,94 %. У контрольній ці величини становили відповідно 100,87 % та 99,93 %. Очевидна різниця спостерігалася також при порівнянні результатів тварин, яким моделювання ранового процесу здійснювали на тлі АПМ. Якщо у 1-й дослідній групі на завершальному етапі відсоткове відношення складало 101,78 % та 100,04 %, то у тварин дослідної групи 3 відповідні відсотки становили 101,50 % та 100,02 % (табл. 7.12, рис. 7.8).

Діяльність вище досліджуваної глутатіонової складової АОС тканин нерозривно пов'язана з роботою ще одного фермента – глутатіонредуктази, що каталізує реакцію відновлення окисленого глутатіону [199, 200].

У таблиці 7.13 та рисунку 7.9 наведені отримані результати дослідження активності глутатіонредуктази.

У перші дні перебігу ранового процесу, коли домінували процеси утворення значної кількості вільнорадикальних сполук та, відповідно, інтенсифікується ліпооксидація, АОС захисту працює із значним перевантаженням, а, внаслідок цих реакцій та використання у них відновленого глутатіону, концентрація його метаболіту (окисленої форми) в тканинах збільшується. Важлива роль глутатіонредуктази належить в поверненні його до попереднього, активного в АО аспекті стану. Як наслідок цих прямо пропорційних процесів, активність вище згаданого ферменту на початкових стадіях є більшою за фізіологічний рівень. У той же час помітною є різниця

між величиною збільшення її активності та тенденцією до нормалізації у тварин різних експериментальних груп.

Таблиця 7.13

Активність глутатіонредуктази в біоптатах при розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, нМоль NADH ⁺ / хв•мг білка			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	0,598±0,003	0,598±0,003	0,598±0,003	0,598±0,003
3	0,896±0,004 p ₁ ≤0,001	0,914±0,0008 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,044	0,880±0,003 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,004	0,910±0,005 p ₂ =0,036 p ₃ =0,651
5	0,840±0,003 p ₁ ≤0,001	0,860±0,006 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,005	0,805±0,006 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	0,850±0,005 p ₂ =0,089 p ₃ =0,187
7	0,775±0,004 p ₁ ≤0,001	0,810±0,005 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	0,740±0,008 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,001	0,800±0,007 p ₂ =0,006 p ₃ =0,258
10	0,655±0,009 p ₁ ≤0,001	0,695±0,002 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	0,640±0,007 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,196	0,665±0,004 p ₂ =0,305 p ₃ ≤0,001
14	0,635±0,002 p ₁ ≤0,001	0,660±0,007 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,001	0,595±0,002 p ₁ =0,382 p ₂ ≤0,001	0,631±0,006 p ₂ =0,492 p ₃ =0,003
21	0,595±0,002 p ₁ =0,382	0,605±0,004 p ₁ =0,174 p ₂ =0,033	0,597±0,001 p ₁ =0,764 p ₂ =0,388	0,600±0,003 p ₂ =0,160 p ₃ =0,330
Примітки: 1. p ₁ – достовірність щодо інтактних тварин; 2. p ₂ – достовірність щодо контролю; 3. p ₃ – достовірність щодо дослідної групи 1.				

Найбільший ріст активності глутатіонредуктази у всіх експериментальних групах спостерігався у початковому терміні дослідження (3-я доба). На цей час найбільший відсоток був визначеним у дослідній групі 1 –

152,84 % до показника інтактних тварин, а найменший 147,15 % – у дослідній групі 2. Для тварин контрольної групи він складав 149,83 %, а у дослідній групі 3 – 152,17 % (табл. 7.13, рис. 7.9).

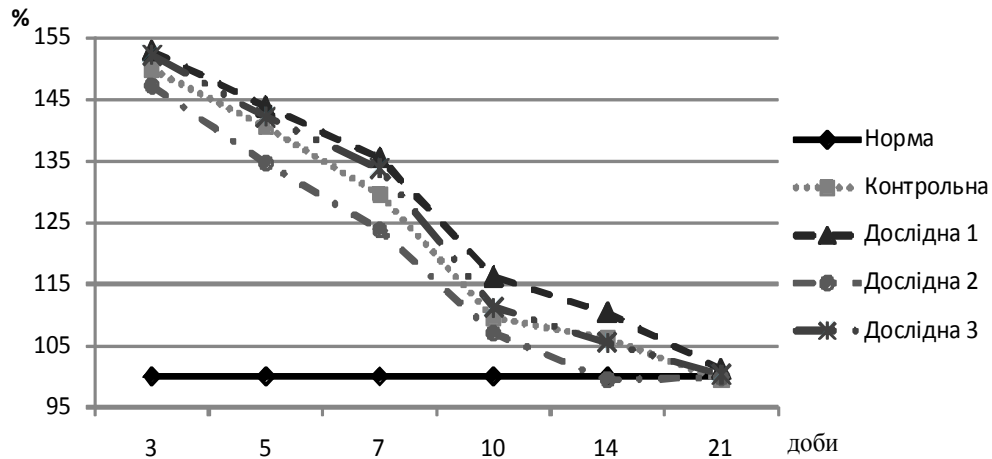


Рис. 7.9. Зміна відсоткового співвідношення активності глутатіонредуктази в тканинах тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

Вказана закономірність була визначена і у всіх наступних термінах. На 5-у добу падіння у дослідній групі 1 визначалося на 9,03 % до 143,81 %. У цей же термін у інших групах вказані величини були наступними – дослідна група 2 із падіння на 12,54 % активності до 134,61 % показника інтактних тварин; контрольна група – з падінням на 9,37 % до 140,46 %; і у дослідній групі 3 відповідно на 10,03 % до 142,14 %. Як бачимо, за тенденцією до нормалізації у цей час найоптимальніші результати було виявлено у тих випадках, коли експериментальний рановий процес піддавався лікуванню гелем КС (табл. 7.13, рис. 7.9).

На 7-у добу були отримані наступні результати: контрольна група – 129,59 %; дослідна група 1 – 135,45 %; дослідна група 2 – 123,74 %; дослідна група 3 – 133,77 % (табл. 7.13).

У наступному періоді (10-а доба), відбувалося пришвидшення падіння ферментативної активності. Проте різниця між експериментальними групами зберігалася. Найбільші відсоткові значення як і у попередніх термінах

визначалися у тканинах тварин 1 дослідної групи, які становили 116,22 % при різниці з попередніми на 19,23 %. Найнижчі показники виявлялися у тварин дослідної групи 2 – 107,02 % з різницею 25,72 %. Проміжні результати відмічено у тварин контрольної групи з 109,53 % та різницею на 20,06 % і у дослідної групи 3 – 111,20 % та 22,57 % відповідно, а статистична обробка даних вказала на достовірну різницю до показників 1-ї дослідної групи із $p < 0,001$ (табл. 7.13). Як бачимо, тварини, які отримували лікування ранового процесу щоденними аплікаціями гелю КС, мали найбільші темпи нормалізації, незважаючи на початкові вихідні дані.

У подальші терміни, коли для ранового процесу характерною була анаболічна фаза з інтенсивним синтезом замісної грануляційної тканини, концентрація вільнорадикальних сполук, а відповідно і інтенсивність ліпоокиснення практично відповідала фізіологічному рівню, а використання відновленого глутатіону для антиоксидних захисних реакцій нормалізувалося, ферментативна активність глутатіоредуктази також наближалася до показника інтактних тварин. У ході дослідження на 14-у добу було отримано наступні результати відповідно до груп: контрольна – 106,18 %; 1-а дослідна – 110,36 %; 2-а дослідна – 99,49 %; 3-я дослідна – 105,51 % (табл. 7.13, рис. 7.9).

Завершальний термін характеризувався повним поверненням показників досліджуваної ферментативної активності до рівня інтактних тварин у тварин всіх експериментальних груп: у контролі було отримано 99,49 %; у дослідній групі 1 – 101,17 %; у дослідній групі 2 – 99,83 %; у дослідній групі 3 – 100,33 % (табл. 7.13, рис. 7.9).

Отримані дані вказують, що на початку експерименту, у відповідь на інтенсивне утворення вільнорадикальних сполук та значну активність процесів ліпоокиснення, активність буферних систем захисту помітно збільшувалася, особливо у тварин з зміненою АПМ реактивністю (дослідна група 1). Застосування гелю КС у лікуванні експериментальних інфікованих дерматомних ран дозволило помітно знизити ПОЛ у пошкоджених тканинах та спричинити менше навантаження на АОС, помітно скорегувати перебіг

початкових фаз ранового процесу, що і відбилося на швидкості загоєння модельованої рани в цілому, про що свідчили отримані результати у другій та третій дослідних групах.

7.3. Активність трансаміназ в біоптатах рани тварин різних експериментальних груп

Механічне і запальне пошкодження сприяє підвищенню вмісту та активності в тканинах рани таких ферментів, як аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансфераза (АлАТ), головним завданням яких є перенос аміногруп з амінокислот на кетокислоти. Відносна стабільність процесів обміну цих ферментів в нормі, швидка мінливість їх при дії механічно-інфекційних і інших пошкоджуючих факторів на організм можуть бути використані як маркер інтенсивності та динаміки ранового процесу та ефективності його корекції різновидними хімічними речовинами з антисептичними, антиоксидантними, антизапальними властивостями [95].

Метою досліджень цього етапу роботи було визначення зміни активності трансаміназ в біоптатах експериментальної інфікованої дерматомної рани у тварин з різним станом реактивності організму при застосуванні гелю КС похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину.

7.3.1. Особливості зміни активності трансаміназ у тканинах інфікованих ран

Схема досліду та використані методики моделювання патологічних станів (експериментальної рани та АПМ) не відрізнялася від описаної у поперніх розділах. Отримані дані представлено у таблицях 7.14, 7.15.

Трансаміназна активність внаслідок інтенсивних запальних процесів та домінування катаболічних явищ у тканинах рани помітно збільшувалася у перші дні ранового процесу. Це відображалось у зростанні вмісту як АсАТ, так

і АлАТ. У контрольній групі на 3-ю добу спостерігалось зростання вмісту АсАТ до 121,89 % та АлАТ до 192,40 % від рівня інтактних тварин (табл. 7.14; 7.15).

Таблиця 7.14

Вміст АсАТ у біоптатах впродовж розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Група тварин	Терміни спостереження; отримані результати, мкмоль/г					
	3-я доба	5-а доба	7-а доба	10-а доба	14-а доба	21-а доба
Інтакт.	0,845±0,004	0,845±0,004	0,845±0,004	0,845±0,004	0,845±0,004	0,845±0,004
К.	1,030±0,005 $p_1 \leq 0,001$	1,020±0,003 $p_1 \leq 0,001$	0,935±0,005 $p_1 \leq 0,001$	0,895±0,006 $p_1 \leq 0,001$	0,850±0,007 $p_1 = 0,528$	0,845±0,003 $p_1 = 1$
Д-1	1,095±0,009 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,070±0,007 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,060±0,008 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,905±0,008 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,348$	0,850±0,005 $p_1 = 0,454$ $p_2 = 1$	0,845±0,005 $p_1 = 1$ $p_2 = 1$
Д-2	0,895±0,008 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,860±0,005 $p_1 = 0,046$ $p_2 \leq 0,001$	0,850±0,005 $p_1 = 0,454$ $p_2 \leq 0,001$	0,845±0,004 $p_1 = 1$ $p_2 \leq 0,001$	0,840±0,006 $p_1 = 0,495$ $p_2 = 0,251$	0,840±0,007 $p_1 = 0,562$ $p_2 = 0,535$
Д-3	1,070±0,008 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,047$	1,040±0,005 $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,001$	0,945±0,007 $p_2 = 0,268$ $p_3 \leq 0,001$	0,895±0,008 $p_2 = 1$ $p_3 = 0,399$	0,850±0,005 $p_2 = 1$ $p_3 = 1$	0,845±0,004 $p_2 = 1$ $p_3 = 1$
Примітки:						
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;						
2. p_2 – достовірність щодо контролю;						
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.						

Наступні терміни (5-а, 7-а та 10-а доби) характеризувалися поступовим зменшенням активності обох амінотрансферазних ферментів із величинами вмісту АсАТ 120,71 %, 110,65 % та 105,91 % та АлАт 189,87 %, 165,82 % та 136,70 % у порівнянні з даними інтактних тварин відповідно (табл. 7.14, 7.15). На 14-у добу у контрольній групі вміст АсАТ за статистичними показниками не відрізнявся від показника інтактних тварин ($p=0,525$) та рівнявся 100,51 % його величини. На цей час вміст АлАТ був у межах статистично достовірної різниці ($p < 0,001$) та дорівнював 103,79 % (табл. 7.14, 7.15). На закінчення експерименту

усі досліджувані показники у контрольній групі за абсолютними та відносними величинами повністю співпадали із значеннями, отриманими у інтактних тварин.

Таблиця 7.15

Вміст АлАТ у біоптатах впродовж розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Група тварин	Терміни спостереження; отримані результати, мкмоль/г					
	3-я доба	5-а доба	7-а доба	10-а доба	14-а доба	21-а доба
Інтакт.	0,395±0,003	0,395±0,003	0,395±0,003	0,395±0,003	0,395±0,003	0,395±0,003
К	0,760±0,003 $p_1 \leq 0,001$	0,750±0,004 $p_1 \leq 0,001$	0,655±0,006 $p_1 \leq 0,001$	0,540±0,008 $p_1 \leq 0,001$	0,410±0,003 $p_1 \leq 0,001$	0,395±0,004 $p_1 = 1$
Д-1	0,905±0,007 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,881±0,008 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,820±0,004 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,610±0,017 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,450±0,005 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,400±0,003 $p_1 = 0,258$ $p_2 = 0,330$
Д.-2	0,540±0,007 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,515±0,007 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,450±0,004 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,400±0,003 $p_1 = 0,284$ $p_2 \leq 0,001$	0,400±0,003 $p_1 = 0,284$ $p_2 = 0,020$	0,393±0,005 $p_1 = 0,726$ $p_2 = 0,750$
Д-3	0,821±0,009 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	0,793±0,013 $p_2 = 0,004$ $p_3 \leq 0,001$	0,675±0,010 $p_2 = 0,096$ $p_3 \leq 0,001$	0,553±0,012 $p_2 = 0,367$ $p_3 = 0,013$	0,426±0,007 $p_2 = 0,038$ $p_3 = 0,008$	0,398±0,006 $p_2 = 0,680$ $p_3 = 0,754$
Примітки:						
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;						
2. p_2 – достовірність щодо контролю;						
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.						

Дані, отримані у тварин дослідної групи 1, де, поряд з рановим процесом, моделювалася АПМ, помітно відрізнялися від показників як інтактних тварин, так і тварин, які склали контрольну групу. На початковому етапі (3-я доба), у біоптатах рани тварин 1-ї дослідної групи вміст АсАТ достовірно перевищував дані контролю, складаючи 129,58 % показника здорових тварин з $p < 0,001$. Стосовно вмісту АлАТ було отримано дані, які на 36,71 % достовірно перевищували аналогічні у контролі, та доходили до 229,11 % ($p < 0,001$) показника інтактних тварин (табл. 7.14, 7.15). В наступні

терміни спостерігалася тенденція до зменшення активності трансаміназ у тканинах рани у цій дослідній групі. На 5-у та 7-у доби було отримано результати, які за статистичними показниками достовірно відрізнялися від даних інтактних тварин та контрольної групи. Вміст АсАТ у ці терміни становив відповідно 126,62 % та 125,44 % показника інтактних тварин, а вміст АлАТ – 223,03 % та 207,59 % (табл. 7.14, 7.15). На 10-у добу було виявлено вміст АсАТ, який складав 107,01 % показника інтактних тварин, а статистична обробка якого вказала на недостовірну різницю при порівнянні з контрольною групою ($p=0,348$). За вмістом АлАТ, різниця даних була у межах достовірного результату ($p<0,001$) та на 17,6 % перевищувала результат контрольної групи, складавши 154,30 % рівня інтактних тварин (табл. 7.14; 7.15). У наступні терміни дослідження за вмістом АсАТ, отримані результати не відрізнялися від аналогічних, отриманих при дослідженні контрольної групи та показників здорових тварин. Нормалізація показника активності АлАТ відбувалася з меншою інтенсивністю. На 14-у добу при значенні у 113,92 % до показника інтактних тварин, вміст цього фермента у тканинах рани ще достовірно відрізнявся як у порівнянні з контролем, так і показником інтактних тварин. І лише у заключному терміні спостереження було відмічено наближення отриманого результату до межі статистичної недостовірності ($p=0,658$) при порівнянні з показником інтактних тварин, хоча за абсолютними даними різниця все ж таки зберігалася, а вміст складав 100,75 % (табл. 7.15).

За своєю тенденцією зміни активності трансаміназ у тканинах рани у тварин дослідної групи 2 (де рановий процес піддавався впливові досліджуваної КС) нагадувала попередньо описані, проте помітно відрізнялася за своєю інтенсивністю. На початку експерименту вміст АсАТ у біоптаті рани хоча й становив 105,91 % показника здорових тварин, але був на 15,98 % з $p<0,001$ достовірно меншим при порівнянні з результатом контрольної групи. Аналогічні зміни спостерігалися щодо вмісту АлАТ, який складав 136,70 % та був на 55,7 % з $p<0,001$ меншим за отримане у контролі (табл. 7.14, 7.15). Результати 5-ї доби (101,75 % показника інтактних тварин у випадку вмісту

АсАТ та 130,37 % для АлАТ) зберігали вказану закономірність достовірного перевищення показника здорових тварин та достовірно менше значення у порівнянні з контролем (табл. 7.14, 7.15). Важливий для аналізу показник було отримано у наступному терміні – 7-а доба. У цей час вміст АсАТ в біоптаті рани знизився до рівня 100,59 %, а статистична його обробка вказала на недостовірну різницю з результатом інтактної групи ($p=0,454$). Отриманий результат у порівнянні з контрольною групою був у межах достовірної різниці ($p<0,001$) та на 10,06 % меншим за нього (табл. 7.14). Вміст АлАТ на 7-у добу склав 113,92 % показника інтактних тварин, що достовірно перевищувало дані інтактних тварин та було достовірно меншим на 51,9 % з $p<0,001$ у порівнянні з контролем (табл. 7.15). Проте вже на 10-у добу отримані результати дослідження тканин рани вказали на зниження вмісту АлАТ до рівня 101,26 % показника здорових тварин, а його статистична обробка – на недостовірну різницю у порівнянні з показником здорових тварин ($p=0,284$). Активність АсАТ суттєво не змінилася: отримане значення було аналогічне до даних інтактних тварин та 4,65 % достовірно меншим ($p<0,001$) за результат контролю (табл. 7.14, 7.15). В наступні терміни усі інші показники цієї дослідної групи мало відрізнялися від результатів груп порівняння (контрольної групи та групи інтактних тварин).

Корегуюча дія досліджуваної КС також мала позитивний ефект при дослідженні перебігу ранового процесу у тварин з зміненою АПМ реактивністю (дослідна група 3). Її вплив вже був помітним на 3-ю добу експерименту, коли вміст АсАТ у цій групі склав 126,62 % даних інтактних тварин, що достовірно перевищувало проказники інтактних тварин та контролю, але на 2,95 % достовірно було меншим ($p=0,047$) за результат тварин дослідної групи 1, де за однакових умов реактивності вказане лікування рани не проводилося. Активність АлАТ у тканинах рани на цей термін становила 207,84 %, що достовірно переважало результат інтактних тварин та контролю, але також достовірно ($p<0,001$) на 21,27 % було меншим за 1-у дослідну групу (табл. 7.14, 7.15). Схожі дані були одержані і на 5-у добу, коли вміст АсАТ знизився до

123,76 % даних неушкоджених тварин, що було достовірно меншим за результат у 1-й дослідній групі на 2,86 % при $p < 0,001$. Отриманий результат вмісту АлАТ також понизився до рівня 200,75 %, який достовірно на 22,28 % був меншим за результат дослідної групи 1 ($p < 0,001$). Всі ці дані також достовірно відрізнялися на цей момент від контролю та показника здорових тварин (табл. 7.14, 7.15).

Важливим терміном в інтерпретаційному аспекті щодо інтенсивності цитолітичних реакцій в тканинах рани тварин дослідної групи 3 виявилася 7-а доба. Власне у цей термін вміст обох трансаміназ у статистичному відношенні порівнявся з показниками контрольної групи ($p = 0,268$). Хоча, необхідно зазначити, що в абсолютних величинах вміст АсАТ був на 1,18 % більшим за контроль і становив 111,83 %. Також слід відмітити, що отриманий результат на 13,61 % достовірно був меншим за отриманий у цей термін в тканинах рани тварин дослідної групи 1 із $p < 0,001$ (табл. 7.14). Схожа картина спостерігалася і стосовно активності АлАТ. При значенні її вмісту в біоптаті тварин 3-ї дослідної групи у 170,88 % рівня інтактних тварин, перевага в вмісті над контрольною групою на 7-у добу була значно меншою, складала лише 5,06 %, що при показнику $p = 0,096$, вказана відмінність вважалася недостовірною у статистичному відношенні. Також необхідно зазначити, що отриманий результат був на 36,71 % меншим за показник 1-ї дослідної групи при $p < 0,001$ (табл. 7.15). Стосовно подальших термінів (10-а, 14-а та 21-а доби), отримані результати вмісту АсАТ не відрізнялися від показників контрольної групи та повністю нормалізувалися у завершальному періоді експерименту. Проте у всіх термінах спостереження була значно меншою та достовірною у порівнянні з дослідною групою 1: на 14,43 % на 10-у добу ($p = 0,013$) та на 6,07 % на 14-у добу досліду ($p = 0,008$). Завершальний період (21-а доба) характеризувався наближення даних вмісту АлАТ до показників інших експериментальних груп та показника інтактних тварин та склав 100,75 % його рівня (табл. 7.15).

7.3.2. Величина показника де Рітиса при експериментальному інфікованому рановому процесі

Для об'єднання аналізу активності амінотрансфераз у тканинах та їх змін, розроблено інтегральний показник де Рітиса, суть якого полягає у вирахованні коефіцієнту співвідношення АсАТ до АлАТ (АсАТ/АлАТ).

У таблиці 7.16 та рисунку 7.10 представлені отримані результати при визначенні цього співвідношення, враховуючи дані вмісту трансаміназ впродовж експерименту.

Найменший відсотковий результат було виявлено у дослідній групі 1, де він становив 56,52 % показника інтактних тварин. Найбільше значення було при обстеженні матеріалу тварин дослідної групи 2, де коефіцієнт співвідношення становив 77,46 % показника інтактних тварин. У проміжному становищі були результати контрольної групи (63,34 %) та дослідної групи 3 (60,91 %, що було достовірно на 4,39 % з $p < 0,001$ більшим за показний у цей час 1-ї дослідної групи).

Отримані результати, вказують на значну ферментативну активність трансаміназ, зумовлену інтенсивними цитолітичними процесами в тканинах рани. Проте вже на цьому етапі виявлялася мембранопротекторна дія досліджуваної КС, так як результати, отримані у групах з її застосуванням (дослідні групи 2 та 3) вказували на менш інтенсивні процеси руйнації структур клітин (таб. 7.16).

На 5-у добу помітних змін у трансаміназній активності у тканинах ран не спостерігалось, а значення коефіцієнта де Рітиса практично не змінилося у тварин усіх груп.

Значно суттєвіші зміни у цитолітичних процесах раневих тканин відбулися на 10-у добу, про що свідчать отримані результати дослідження їх вмісту у біоптатах. Ефект корегуючої дії гелю КС чітко прослідковувався у результатах дослідної групи 2.

Таблиця 7.16

Величина коефіцієнту де Рітиса біоптатах при розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, од.			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	2,140±0,010	2,140±0,010	2,140±0,010	2,140±0,010
3	1,356±0,003 $p_1 \leq 0,001$	1,210±0,006 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	0,657±0,28 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,303±0,004 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
5	1,360±0,006 $p_1 \leq 0,001$	1,214±0,003 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,671±0,012 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,312±0,015 $p_2 = 0,007$ $p_3 \leq 0,001$
7	1,428±0,007 $p_1 \leq 0,001$	1,292±0,005 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,889±0,009 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	1,401±0,010 $p_2 = 0,041$ $p_3 \leq 0,001$
10	1,659±0,013 $p_1 \leq 0,001$	1,483±0,026 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	2,112±0,005 $p_1 = 0,021$ $p_2 \leq 0,001$	1,618±0,023 $p_2 = 0,143$ $p_3 = 0,001$
14	2,073±0,008 $p_1 \leq 0,001$	1,889±0,009 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	2,100±0,006 $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,009$	1,996±0,022 $p_2 = 0,004$ $p_3 \leq 0,001$
21	2,140±0,016 $p_1 = 0,969$	2,112±0,004 $p_1 = 0,019$ $p_2 = 0,099$	2,138±0,010 $p_1 = 0,899$ $p_2 = 0,894$	2,124±0,023 $p_2 = 0,552$ $p_3 = 0,632$
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p_2 – достовірність щодо контролю;				
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

На 10-у добу коефіцієнт співвідношення у таких тварин дорівнював 98,73 % до показника інтактних тварин, що при $p=0,021$ вважалось недостовірною різницею та за статистичними мірками однаковим результатом з фізіологічним рівнем. У порівнянні з контрольною групою, різниця складала 21,27 %. Ефект дії гелю КС також виявлявся і у тварин з перенесеним АПМ. Так, показники у біоптатах тварин дослідної групи 3 – 75,64 % практично не

відрізнялися від таких у контрольній групі – 77,46 %. У цей час показник де Рітіса у дослідній групі 1 був визначений на рівні 69,33 % до встановленого фізіологічного рівня та достовірно на 6,31 % з $p=0,001$ відрізнявся від даних 3-ї дослідної групи (табл. 7.16, рис. 7.10).

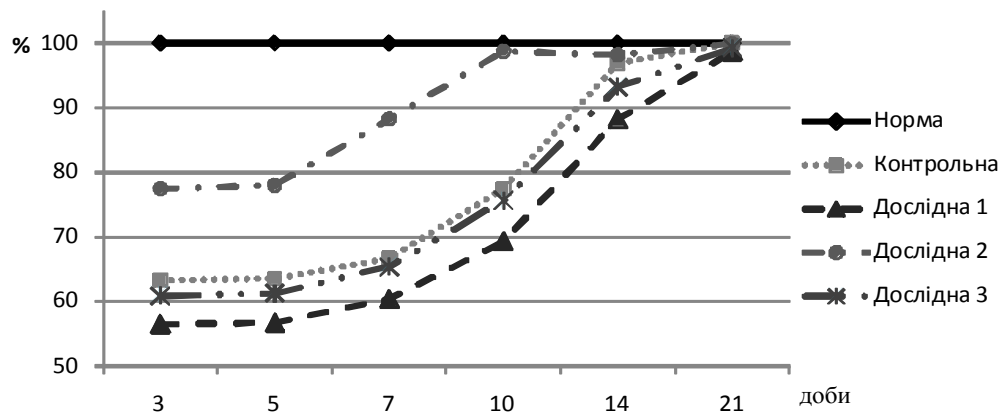


Рис. 7.10. Зміна відсоткового значення коефіцієнту співвідношення АсАТ/АлАт в тканинах тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

Тенденція до досягнення фізіологічного балансу у цитолітичних процесах в тканинах ран відзначалася і у наступні терміни. Цей рівень у контрольній групі спостерігався на 14-у добу експерименту, коли відсоткове значення дійшло до 96,91 %. Доволі близький до показника інтактної групи спостерігався результат у тварин дослідної групи 3, який сягав 93,26 % та достовірно із $p<0,001$ переважав показник 1-ї дослідної групи на 5,0 %, який складав на цей час 88,26 % (табл. 7.16, рис. 7.10). У тварин з перенесеним АПМ нормалізація активності трансаміназ була визначена лише на 21-у добу експерименту.

Таким чином, місцеві аплікації гелю КС, яка володіє завдяки присутності у ній похідних Zn-карнозину антиоксидантними властивостями, дозволяють скореговувати перебіг ранового процесу у тварин, зменшуючи при цьому інтенсивність цитолітичних процесів, які відбуваються на тлі вторинної альтерації продуктами вільнорадикальних реакцій, у першу чергу ліпідними ділянками клітинних мембран.

7.4. Інтенсивність синтезу нуклеїнових кислот в тканинах ран

Одним із головних факторів успішного місцевого лікування ран різного генезу є використання препаратів комбінованого складу, що дозволяє комплексно впливати на їх перебіг і значно підвищувати ефективність терапії та вагомо знижувати ризик можливих ускладнень.

Поряд з антисептичними та протизапальними властивостями, сучасні фармакологічні засоби місцевого лікування ран повинні володіти такими якостями, як захист грануляційної тканини від механічного ушкодження та висихання, нормалізації обмінних процесів завдяки відновленню мікроциркуляції, направленою стимуляцією репаративних процесів [198].

Метою цього розділу досліджень було вивчення впливу гелю КС на репаративні процеси, що відбуваються у експериментальній інфікованій дерматомній рані у тварин з різним станом реактивності.

Об'єктивними маркерами інтенсивності регенерації було обрано показники вмісту нуклеїнових кислот в тканинах рани, стимуляція синтезу яких є одним із механізмів дії ранозагоювальних препаратів. У ході експерименту проводили біохімічні дослідження біоптатів рани для визначення кількості РНК як критерію біосинтетичної активності клітин, кількості ДНК як критерію кількості клітин та відношення РНК/ДНК як критерій біосинтетичної активності в перерахунок на 1 клітину.

7.4.1. Оцінка кількісних показників синтезу нуклеїнових кислот в біоптатах ран

Отримані результати на цьому етапі відповідно до груп тварин і термінів дослідження наведені у таблицях 7.17, 7.18.

Напрямок та тенденція змін досліджуваних показників є однаковими у всіх експериментальних групах тварин. Проте також можна зауважити і суттєві відмінності між ними у величині отриманих результатів.

Таблиця 7.17

Вміст РНК в біоптатах при розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Група тварин	Терміни спостереження; отримані результати, мг/мг білка					
	3-я доба	5-а доба	7-а доба	10-а доба	14-а доба	21-а доба
Інтакт.	2,68±0,11	2,68±0,11	2,68±0,11	2,68±0,11	2,68±0,11	2,68±0,11
К	1,60±0,08 $p_1 \leq 0,001$	1,64±0,10 $p_1 \leq 0,001$	1,78±0,36 $p_1 \leq 0,001$	2,28±0,12 $p_1 = 0,028$	2,66±0,06 $p_1 = 0,880$	2,85±0,10 $p_1 = 0,271$
Д-1	1,33±0,04 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,007$	1,34±0,07 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,025$	1,44±0,06 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,016$	1,61±0,05 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	2,25±0,09 $p_1 = 0,008$ $p_2 = 0,001$	2,64±0,09 $p_1 = 0,788$ $p_2 = 0,129$
Д-2	1,68±0,0 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,485$	1,77±0,11 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,392$	2,05±0,09 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,083$	2,38±0,07 $p_1 = 0,042$ $p_2 = 0,494$	2,55±0,11 $p_1 = 0,428$ $p_2 = 0,403$	2,75±0,13 $p_1 = 0,688$ $p_2 = 0,538$
Д-3	1,49±0,07 $p_2 = 0,326$ $p_3 = 0,063$	1,53±0,09 $p_2 = 0,437$ $p_3 = 0,134$	1,78±0,10 $p_2 = 1$ $p_3 = 0,007$	2,16±0,08 $p_2 = 0,426$ $p_3 \leq 0,001$	2,47±0,08 $p_2 = 0,074$ $p_3 = 0,075$	2,63±0,09 $p_2 = 0,123$ $p_3 = 0,940$
Примітки:						
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;						
2. p_2 – достовірність щодо контролю;						
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.						

У контрольній групі, де за умов експерименту, модельована рана гоїлася самостійно, без додаткового зовнішнього впливу, на 3-ю добу було відмічено зниження вмісту РНК до 59,70 % аналогічного показника інтактних тварин та зниження вмісту ДНК до 67,83 % (табл. 7.17, 7.18). У наступному терміні було виявлено недостовірне зростанням концентрації нуклеїнових кислот у тканинах тварин контрольної групи. Якщо на 5-у добу спостерігалось незначне зростання вмісту РНК до 61,19 % та ДНК до 68,18 %, то на 7-у добу показники РНК досягали результату у 66,41 %. У той же час було виявлено зменшення вмісту ДНК до 66,08 %, що свідчило про зменшення кількості клітин, що оточували рану (табл. 7.17, 7.18).

Таблиця 7.18

Вміст ДНК в біоптатах при розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Група тварин	Терміни спостереження; отримані результати, мг/мг білка					
	3-я доба	5-а доба	7-а доба	10-а доба	14-а доба	21-а доба
Інтакт.	2,86±0,16	2,86±0,16	2,86±0,16	2,86±0,16	2,86±0,16	2,86±0,16
К	1,94±0,09 $p_1 \leq 0,001$	1,95±0,07 $p_1 \leq 0,001$	1,89±0,07 $p_1 \leq 0,001$	2,29±0,09 $p_1 = 0,005$	2,49±0,10 $p_1 = 0,068$	2,79±0,04 $p_1 = 0,681$
Д-1	1,85±0,10 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,504$	1,83±0,06 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,173$	1,78±0,11 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,403$	1,98±0,13 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,064$	2,26±0,05 $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,057$	2,74±0,07 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,531$
Д-2	2,01±0,08 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,629$	1,98±0,06 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,741$	2,06±0,09 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,136$	2,26±0,11 $p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,829$	2,40±0,09 $p_1 = 0,021$ $p_2 = 0,501$	2,75±0,09 $p_1 = 0,556$ $p_2 = 0,682$
Д-3	1,91±0,05 $p_2 = 0,778$ $p_3 = 0,589$	1,87±0,07 $p_2 = 0,397$ $p_3 = 0,641$	1,89±0,09 $p_2 = 1$ $p_3 = 0,437$	2,20±0,05 $p_2 = 0,371$ $p_3 = 0,136$	2,37±0,08 $p_2 = 0,350$ $p_3 = 0,242$	2,73±0,06 $p_2 = 0,426$ $p_3 = 0,911$
Примітки:						
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;						
2. p_2 – достовірність щодо контролю;						
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.						

Ще більше зростання вмісту нуклеїнових кислот у тварин контрольної групи було виявлено у наступні терміни: на 10-у добу вміст РНК у біоптатах рани зріс до 85,07 % від показника інтактних тварин, а рівень ДНК – до 80,06 %. Необхідно відмітити достовірну різницю вище вказаних даних до показників у інтактних тварин (табл. 7.17, 7.18). У періоді між 10-ю та 14-ю добами вбуло зростання вмісту нуклеїнових кислот до величин, які на 14-у добу знаходилися у межах недостовірності з показником інтактних тварин та дорівнювали 99,25 % при $p=0,880$ у випадку РНК та 87,06 % з $p=0,068$ для ДНК (табл. 7.17, 7.18). Завершальний період (21-а доба) виявив наступні відсоткові результати: РНК – 106,34 % та ДНК – 97,55 % показника інтактних тварин.

Зовсім інші кількісні результати дослідження вмісту нуклеїнових кислот було виявлено у тварин дослідної групи 1, де загоєння експериментальної рани відбувалося на тлі зміненої реактивності шляхом моделювання АПМ. Так, початкове зменшення вмісту РНК та ДНК було значно більшим, а отримані результати становили відповідно 49,62 % та 64,68 % показника інтактних тварин, що було меншим на 10,08 % з $p=0,007$ (при дослідженні вмісту РНК) та на 3,15 % з $p=0,504$ (при визначенні вмісту ДНК) до показників контрольної групи (табл. 7.17, 7.18). Надалі, аналогічно до контролю, було відмічено зростання кількісних показників вмісту РНК. На 5-у добу вміст РНК збільшився незначно, до 50,00 %, а у наступному часовому проміжку (на 7-у добу) – до рівня 53,73 % показника інтактних тварин (табл. 7.17). У цьому періоді вміст ДНК у тварин дослідної групи мав протилежний напрямок змін. На 5-у добу було відмічено падіння вмісту ДНК у біоптатах рани до 63,98 %. Аналогічне спостерігалось і на 7-у добу досліду, коли було виявлено зменшення вмісту ще до 62,23 % показника інтактних тварин (табл. 7.18). Проте, у всі наступні терміни напрямок зміни вмісту нуклеїнових кислот у тканинах рани співпадав і характеризувався зростанням та наближенням до показника інтактних тварин. Вже на 10-у добу було виявлено зростання до 60,07 % рівня інтактних тварин щодо вмісту РНК, та збільшення вмісту ДНК до 69,23 % показника інтактних тварин. Надалі, на 14-у добу вміст РНК складав 83,95 %, що на 15,3 % з $p=0,001$ менше контролю, та вміст ДНК – 79,02 % при аналогічній різниці на 8,04 % з $p=0,057$ (табл. 7.17, 7.18). Також необхідно відмітити, що всі зазначені вище результати щодо вмісту РНК були статистично достовірними при їх порівнянні з показниками як інтактних тварин, так і тварин, що склали контрольну групу. У той же час результати дослідження вмісту ДНК були статистично достовірними лише при порівнянні з неушкодженими тваринами, а дані порівняння до контрольної групи були у межах статистичної недостовірності. У завершальному терміні спостереження, було виявлено наступні дані: на 21-у добу вміст РНК та ДНК становив 98,50 % та 95,80 %, що

статистично не відрізнялося від інтактних тварин та контрольної групи (при $p > 0,05$ в обох випадках).

Зміни досліджуваних на цьому етапі роботи показників у тварин, які отримували відповідне лікування експериментальної інфікованої рани гелем КС мало інший характер як за інтенсивністю, так і за тенденцією змін. На 3-ю добу у тварин дослідної групи 2 було виявлено результат на рівні 62,68 % до даних інтактних тварин при дослідженні вмісту РНК, проте на 2,98 % більше контролю ($p = 0,485$). Дослідження вмісту ДНК виявило наступні дані: вміст складав 70,27 %, що більше контролю на 2,44 % із $p = 0,629$ (табл. 7.17, 7.18). Період розвитку ранового процесу на 5-у добу характеризувався зростанням вмісту РНК в біоптатах рани до 66,04 %, та падінням вмісту ДНК, що склало в результаті 69,23 % рівня у здорових тварин. У всі наступні терміни спостереження за тваринами дослідної групи 2 було виявлено зростання вмісту нуклеїнових кислот, хоча його інтенсивність дещо відрізнялася у різних часових проміжках. На 7-у добу було виявлено результати, які склали 76,49 % для вмісту РНК, що перевищувало контроль на 10,08 % з $p = 0,083$, та 72,02 % для вмісту ДНК з перевищенням контролю на 5,94 % з $p = 0,136$ (табл. 7.17, 7.18). Інтенсивність зростання у наступні терміни цієї дослідної групи характеризувалася незначним сповільненням у порівнянні як до попередніх даних, так і даних порівняння з контролем. На 10-у добу дані вмісту РНК склали 88,80 % з переважанням даних контролю на 3,73 % з $p = 0,494$, а вміст ДНК дорівнював 79,02 % та був меншим у порівнянні до контролю на 1,04 % з $p = 0,829$ (табл. 7.17, 7.18). У пізні періоди експерименту (14-а та 21-а доби) виявлено вміст РНК на рівні 95,14 % та 102,61 %, а вміст ДНК відповідно на рівні 83,91 % та 96,15 %, які за своєю статистичною характеристикою не відрізнялися від показників контролю та інтактних тварин (табл. 7.17, 7.18).

При дослідженні біоптатів тварин з АПМ, у яких здійснювали лікування ранового процесу гелем КС (3-я дослідна група), було виявлено первинне падіння вмісту РНК на 3-ю добу до рівня 55,59 % інтактних тварин, що було на

4,11 % з $p=0,326$ менше показника тварин контрольної групи, але на 5,97 % з $p=0,063$ більше аналогічного в 1-й дослідній групі (табл. 7.17). Щодо вмісту ДНК у цей термін, було отримано результат вмісту на рівні 66,78 % інтактних тварин з наступною різницею до груп порівняння: на 1,05 % з $p=0,778$ менше контролю, та на 2,10 % з $p=0,589$ більше за аналогічне у тварин дослідної групи 1, де за однакових умов реактивності організму не здійснювали екзогенного місцевого впливу на експериментальну рану (табл. 7.18). На 5-у та 7-у доби напрямки зміни вмісту нуклеїнових кислот були взаємно протилежними. Так, для РНК спостерігалось зростання її вмісту в досліджуваних тканинах відповідно до 57,08 % та 66,41 % показника здорових тварин. У той же час, вміст ДНК рухався у сторону зменшення до 65,38 % та 65,03 % (табл. 7.17, 7.18). На 10-у добу було отримано наступні дані: вміст РНК складав 80,59 %, що достовірно перевищувало дані тварин дослідної групи 1 на 20,52 % ($p>0,001$) та був у межах статистичної недостовірності у порівнянні з контролем ($p=0,426$); вміст ДНК дорівнював 76,92 % показника інтактної групи, який на 7,69 % перевищував аналогічний у 1-й дослідній групі ($p=0,136$), та статистично не відрізнявся у порівнянні з контрольною групою із $p=0,371$ (табл. 7.17, 7.18). На наступний термін дослідження (14-а доба), вміст РНК у біоптатах рани тварин 3-ї дослідної групи складав 92,16 % та вже статистично не відрізнявся не тільки від показника контролю ($p=0,074$), але й даних інтактних тварин, проте на 8,21 % з $p=0,075$ перевищував показник тварин 1-ї дослідної групи (табл. 7.17). У той час, вміст ДНК рівнявся 82,86 % показника інтактних тварин, проте переважав показник 1-ї дослідної групи на 3,84 % з $p=0,242$. Отриманий результат був меншим за показник контролю на 4,20 %, але у всіх випадках $p>0,05$, що вказувало на недостовірну у статистичному відношенні різницю даних (табл. 7.18). Завершальний термін відзначився досягненням показників вмісту нуклеїнових кислот у тварин цієї групи, який практично не відрізнявся від показників інтактних тварин, контрольної та 1-ї дослідної груп і становив відповідно 98,13 % для РНК та 95,45 % для ДНК (табл. 7.17, 7.18).

7.4.2. Характер коефіцієнта біосинтетичної активності при експериментальному рановому процесі

Для спрощення аналізу даних вмісту нуклеїнових кислот в біоптатах ран експериментальних тварин та їх інтерпретації, було визначено коефіцієнтний показник відношення РНК/ДНК, який виявляє біосинтетичну активність у тканинах з перерахунку на 1 клітину. Отримані значення викладено у таблиці 7.19 та рисунку 7.11.

На 3-ю добу найнижче відсоткове значення коефіцієнту РНК/ДНК виявлено у тварин дослідної групи 1 із величиною у 76,87 % показника інтактних тварин, що достовірно на 11,35 % з $p=0,005$ було меншим за показник контролю. На цей момент найбільша величина спостерігалася у біоптатах рани тварин дослідної групи 2 із значенням у 89,40 % показника інтактних тварин. Величина коефіцієнту виявлена у тварин контрольної групи становила 88,22 % показника інтактних тварин. Для дослідної групи 3 на цей час характерною була величина коефіцієнту 83,51 % від рівня у здорових тварин, що достовірно при $p=0,022$ перевищувала показник 1-ї дослідної групи на 6,64 % (табл. 7.19).

На 5-у добу найбільше значення коефіцієнту РНК/ДНК було виявлено у дослідній групі 2 із зростанням на 6,21 % до рівня 95,61 %. У дослідній групі 3 значення коефіцієнту становило 87,58 % з зростанням на 4,07 %, що достовірно на 9,21 % з $p=0,007$ перевищувало дані 1-ї дослідної групи. Для контрольної групи вказане зростання коефіцієнту РНК/ДНК становило 1,82 % з досягненням рівня 90,04 %, а аналогічні дані, отримані у тварин 1-ї дослідної групи – плюс 1,5 % до рівня 78,37 %, які достовірно на 11,67 % з $p=0,003$ поступалися даним контролю (табл. 7.19, рис. 7.11).

На 7-у добу відсоткове зростання у контрольній групі склало 10,7 % з досягненням рівня значення коефіцієнту 100,74 % показника інтактних тварин. Як і в попередньому терміні, у тварин дослідної групи 1 було виявлено найменше зростання значення співвідношення РНК/ДНК на 8,13 % до загального рівня 86,50 %, що як і в попередніх випадках достовірно

відрізнялося від всіх інших груп порівня, включно з інтактними тваринами. Використання дослідного взірця КС дозволило добитися найкращих результатів у цей час в обох групах.

Таблиця 7.19

Коефіцієнт співвідношення РНК/ДНК в біоптатах при розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, (M±m, n=10)

Терміни дослідження, доби	Експериментальні групи; отримані показники, од.			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	0,937±0,022	0,937±0,022	0,937±0,022	0,937±0,022
3	0,824±0,029 p ₁ =0,006	0,719±0,016 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,005	0,836±0,006 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,692	0,779±0,019 p ₂ =0,210 p ₃ =0,022
5	0,842±0,025 p ₁ =0,010	0,733±0,020 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,003	0,893±0,029 p ₁ =0,243 p ₂ =0,197	0,819±0,021 p ₂ =0,490 p ₃ =0,007
7	0,941±0,030 p ₁ =0,907	0,809±0,017 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,001	0,996±0,028 p ₁ =0,114 p ₂ =0,202	0,942±0,016 p ₂ =0,995 p ₃ ≤0,001
10	0,996±0,023 p ₁ =0,081	0,813±0,033 p ₁ =0,005 p ₂ ≤0,001	1,053±0,020 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,076	0,982±0,031 p ₂ =0,727 p ₃ =0,001
14	1,068±0,020 p ₁ ≤0,001	0,996±0,022 p ₁ =0,075 p ₂ =0,025	1,061±0,022 p ₁ ≤0,001 p ₂ =0,824	1,042±0,012 p ₂ =0,269 p ₃ =0,071
21	1,022±0,032 p ₁ =0,042	0,963±0,012 p ₁ =0,305 p ₂ =0,105	1,001±0,031 p ₁ =0,109 p ₂ =0,644	0,963±0,022 p ₂ =0,153 p ₃ =0,993
Примітки:				
1. p ₁ – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p ₂ – достовірність щодо контролю;				
3. p ₃ – достовірність щодо дослідної групи 1.				

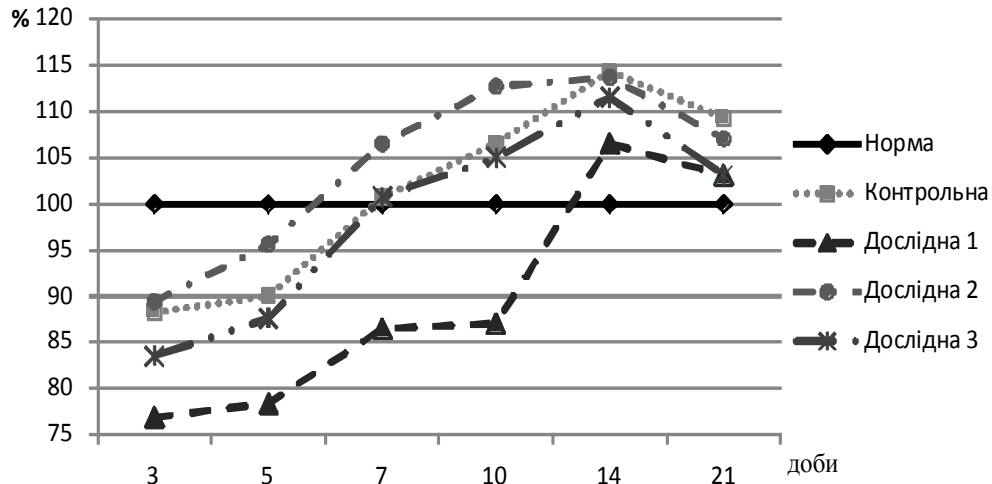


Рис. 7.11. Зміна відсоткового значення коефіцієнту співвідношення РНК/ДНК в м'яких тканинах тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

У дослідній групі 2 при зростанні на 10,92 % результат на 7-у добу складав найвищий відсоток у 106,53 % рівня інтактних тварин. Аналогічно у тварин дослідної групи 3 при зростанні на 13,16 %, результат був на рівні контролю – 100,74 % та достовірно переважав на 20,03 % з $p < 0,001$ показник 1-ї дослідної групи (табл. 7.19, рис. 7.11).

Схожа до попередньої, зберігалася тенденція і у наступному періоді досліді (10-а доба). Так, у контрольній групі співвідношення РНК/ДНК в біоптаті рани становив 106,53 % рівня інтактних тварин з зростанням за цей проміжок на 5,79 %. У тварин дослідної групи 1 зростання було відмічене лише на 0,54 % до 87,04 %. Дані, отримані при дослідженні матеріалу тварин дослідної групи 2 вказали на цей час на співвідношення, яке складало 112,74 % рівня інтактних тварин при зростанні на 6,21 %. Ці ж величини у тварин дослідної групи 3 становили відповідно 105,03 % з зростанням на 4,29 %, а різниця між 1-ю дослідною групою досягала 17,99 % при $p = 0,001$ (табл. 7.19, рис. 7.11).

У подальші терміни відмічалася сповільнення зростання співвідношення РНК/ДНК у групах з застосуванням у лікуванні ранового процесу гелю КС. У контролі на 14-у добу було відмічено найвищий показник – 114,34 % рівня

інтактних тварин при зростанні на 7,81 %. Різде збільшення біосинтетичної активності у цей проміжок було виявлено у тварин дослідної групи 1 на 19,49 % до 106,53 %. У тварин дослідної групи 2 у цей час було різке зменшення біосинтетичної активності клітин з зростанням на 0,96 % до 113,7 %. У тварин дослідної групи 3 процеси біосинтезу у цей час були ще на високому рівні, зростання (на 6,53 %) зберігалось і далі, а загальний рівень досягав максимуму у цій групі на позначці 111,56 % рівня інтактних тварин, та був більшим за величину у 1-й дослідній групі на 5,03 %, проте знаходився в межах недостовірності при $p=0,071$ (табл. 7.19, рис. 7.11).

Завершальна стадія експерименту (21-а доба) характеризувалася повільним спаданням активності біосинтетичних процесів та наближенням їх до показників інтактних тварин у всіх експериментальних групах.

Таким чином, завдяки своїм антисептичним та протекторним властивостям, місцеве використання гелю КС у терапії інфекційного ранового процесу прискорювало початок анаболічної фази загоєння та підвищувало біосинтетичну активність в тканинах.

Отримані результати досліджень даного розділу дозволяють зробити наступні проміжні висновки:

1. При місцевому застосуванні гелю КС, початкове зростання концентрації первинних, та, особливо, вторинних продуктів ПОЛ є меншим у порівнянні з контрольною групою, а активація усіх ланок АОС більш поміркованою. Внаслідок незначної вторинної альтерації продуктами вільнорадикального окиснення, ендогенна інтоксикація продуктами розпаду в ділянці рани також є меншою, про що свідчать скореговані показники протейнограми. Цитолітична активність за показниками трансаміназ нормалізується у 7-у добу, внаслідок чого інтенсивні анаболічні процеси в ділянці рани розпочинаються на 3 доби швидше у порівнянні з контролем.
2. Перенесене АПМ спричинило достовірну інтенсифікацію ПОЛ у тканинах рани із початковим зростанням вмісту його первинних продуктів у порівнянні

з контролем на 16,55% та вторинних продуктів – 34,65%. Посилене утворення вільнорадикальних сполук у цій групі викликає виснаження усіх ланок АО захисту на 10-у добу. Зменшення ознак циркуляторної гіпоксії та ацидозу, нормалізація мікроциркуляції та ліквідація гострих запальних явищ з очищенням рани сприяє поступовому відновленню балансу про- та антиоксидантних систем у тканинах рани, проте навіть на завершення відмічається достовірна різниця у порівнянні з контрольною групою.

3. За однакових умов реактивності організму (3-я дослідна група) застосування досліджуваної КС дозволило достовірно зменшити вміст ГПЛ на 13,24%, а МДА – на 23,76% у порівнянні з нелікованою дослідною групою. Менше навантаження продуктами ПОЛ дозволило уникнути виснаження АОС і на 10-у добу активність СОД та каталази у лікованій групі є на 13,92% та 5,89% більшою у порівнянні з 1 дослідною групою, а на закінчення спостереження усі досліджувані показники статистично не відрізняються від показників інтактних тварин.
4. Механічно-інфекційне пошкодження м'яких тканин на тлі АПМ викликає значну активацію цитолітичних з супресією синтетичних процесів у тканинах рани із достовірним зростанням активності АсАт та АлАт на 3-ю добу на 7,69% і 36,70% та падінням вмісту РНК та ДНК на 10,01% і 3,14% в порівнянні з групою контролю. Лише на 14-у добу після зменшення ознак циркуляторної гіпоксії та ацидозу, відмічається різке зниження трансаміназної активності та зростання біосинтетичної активності в ділянці рани.
5. Антиоксидантні та антисептичні властивості гелю КС дозволяють зменшити величину деструкції в ділянці рани тварин 3-ї дослідної групи, про що свідчить достовірно менше зростання активності трансаміназ у початковому періоді ранового процесу, а також швидшим (на 7 діб) її досягненням такого рівня, який є типовим для тварин контрольної групи. Внаслідок цього активні анаболічні процеси розпочинаються в середньому на 4 доби швидше у порівнянні з нелікованою дослідною групою.

6. Рановий процес на тлі АПМ супроводжується гіпо- та диспротеїнемією, найбільші ознаки яких виявляються на 3-ю добу, коли кількість загального білка є достовірно на 7% меншою за контрольну групу, спостерігається виражена гіпоальбумінемія та зростання частки α - та γ -глобулінових фракцій, що вказує на значну інтоксикацію організму. Місцеве застосування 2% гелю КС призводить до менших змін у кількості загального білка та його фракційного складу впродовж усього часу загоєння рани, а показники тварин цієї дослідної групи мало відрізняються від даних контрольної, що свідчить про швидший перебіг запальної фази, менш інтенсивні деструктивні процеси в ділянці рани з швидшим їх некролізом, а відповідно меншу ендogenous інтоксикацію організму.

Результати досліджень, представлених у даному розділі, опубліковані в дванадцяти наукових роботах [14, 44, 80, 102, 120, 121, 130, 138, 144, 146, 147, 149].

Білковий спектр крові як показник інтенсивності запального процесу у ранах м'яких тканин / І. М. Готь, Р. З. Огоновський, Ю. О. Медвідь, І. Я. Максимович // *Acta Medica Leopoliensia*. – 2007. – Т. 13, № 1–2. – С. 20–22.

Готь І. М. Дослідження показників про- та антиоксидантної системи при запальних процесах м'яких тканин / І. М. Готь, Р. З. Огоновський, Ю. О. Медвідь // *Український морфологічний альманах*. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 16–18.

Композиційна суміш похідних γ -критонолактону та карнозину – її протизапальні та регенеративні властивості (короткий огляд попередніх результатів, перспективи розвитку) / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // *Світ медицини та біології*. – 2007. – № 1. – С. 34–36.

Медвідь Ю. О. Дослідження показників білкового спектру крові у комплексній діагностиці запальних процесів м'яких тканин щелепово-лицевої ділянки /

Ю. О. Медвідь, Р. З. Огоновський // Молодь та перспективи сучасної медичної науки : матеріали IV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених. – Вінниця, 2007. – С. 93.

Огоновський Р. З. Активність синтезу нуклеїнових кислот в тканинах ран на тлі гострої адреналінової міокардіодеструкції та застосування 2 % гелевої форми досліджуваної композиційної суміші / Р. З. Огоновський // Věda a technologie : krok do budoucnosti – 2010 : materiály VI mezinárodní vědecko-praktická konference. – Praha, 2010. – S. 19–24.

Огоновський Р. З. Активність системи глутатіону в антиоксидантних реакціях, що відбувалися у дермальних тканинах тварин, які перенесли гостру адреналінову міокардіодистрофію / Р. З. Огоновський // Медична гідрологія та реабілітація. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 31–35.

Огоновський Р. З. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів в динаміці розвитку ранового процесу на тлі гострої адреналінової міокардіодистрофії, та можливість його корекції композиційною сумішшю похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 3. – С. 29–36.

Огоновський Р. З. Порівняльний аналіз гемо- та протеїнограм тварин з модельованими асептичними дерматомними ранами та лікуванням їх мазевою формою композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5. – С. 17–21.

Огоновський Р. З. Трансаміазна активність та оцінка динаміки її зміни в біоптатах тканин рани організмів з різним видом реактивності організму при застосування гелевої форми композиційної суміші γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Naukowa przestrzec Europy – 2010 : materialy VI międzynarodowej naukowo-praktychnej konferencji. – Przemysł, 2010. – S. 50–55.

Огоновський Р. З. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем дермальних тканин експериментальних тварин в динаміці розвитку

гострої адреналінової міокардіодистрофії / Р. З. Огоновський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 2. – С. 17–24.

Огоновський Р. З. Характеристика білкового обміну в різні терміни перебігу ранового процесу на тлі гострої міокардіодистрофії та можливість його корекції композиційною сумішшю похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Практична медицина. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 33–38.

Огоновський Р. З. Характеристика показників гістохімічного дослідження при аналізі ефективності використання мажевої форми композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину у лікуванні експериментальних асептичних дерматомних ран / Р. З. Огоновський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 3. – С. 28–33.

РОЗДІЛ 8

КОРЕГУЮЧИЙ ВПЛИВ ГЕЛЮ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ НА РАНОВИЙ ПРОЦЕС ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА

Специфіка інфікованих ран проявляється у тому, що гострий запальний процес тканин рани обумовлений з одного боку механічним пошкодженням, а з другого – патогенною дією бактерій. Така особливість активно впливає на захисну реакцію організму, скеровану на ліквідацію порушень, викликаних як безпосередньо травмою, так і дією мікроорганізмів, що суттєво відбивається на процесі загоєння та регенерації ушкоджених тканин [51]. Характер відповіді на вплив зовнішніх патогенних факторів визначається як і особливістю місцевих форм захисту, так і реактивністю організму. Її стан може вагомо змінювати перебіг регенерації ушкоджених тканин [198].

Для з'ясування ефективності дії запропонованої КС похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину, було вивчено у порівняльному аспекті процес загоєння інфікованих експериментальних дерматомних ран у динаміці ранового процесу. Поділ на експериментальні групи тварин, терміни, у які проводилися дослідження здійснювалося за встановленою за вище описаною схемою (див. розділ 2.1, 2.2).

8.1. Оцінка дії гелю композиційної суміші на перебіг загоєння експериментальних ран за візуальними показниками

Після виведення тварин із досліду, рани фотографували та досліджували їх шляхом огляду. Як критерії оцінки ранового процесу були терміни ліквідації перифокального запалення, гіперемії, інфільтрації країв вогнища ураження, кількість і характер ексудату, очищення рани від гнійно-некротичних тканин, поява грануляцій, виповнення грануляціями, початок краєвої епітелізації.

Потрібно зазначити, що перед лікуванням тварини були малорухомі, кволі, погано приймали їжу. У всіх тварин з інфікованими дерматомними

ранами в початкові терміни спостерігалася виражена клінічна картина, для якої були характерні явища гострого запального процесу із гіперемією та набряком країв рани, які набирали валикоподібної форми. У всіх групах спостерігалось збільшення площі ран, які були вкриті товстими кірками коричневого кольору, з під яких виділявся гнійний ексудат. Характерним також було формування зони некрозу по краям рани, який розповсюджувався на структури шкіри.

Найбільш виражена картина виявлена у тварин першої дослідної групи, де було змодельовано АПМ та не проводилось жодного лікування. Найменш виражені вказані ознаки виявлялися у дослідній групі 2, у якій рана оброблялася гелем КС (рис. 8.1-8.4).



Рис. 8.1. Контрольна група – стан рани на 3-ю добу

Вже на 5-у добу спостерігалися значні відмінності у динаміці перебігу загоєння рани в тварин різних експериментальних груп. У контрольній групі ознаки запального процесу наростали, спостерігалася масивна ексудація, набряк оточуючих тканин, по всій поверхні рани виявлено некротичні тканини (рис. 8.5).



Рис. 8.2. Дослідна група 1 – стан рани на 3-ю добу

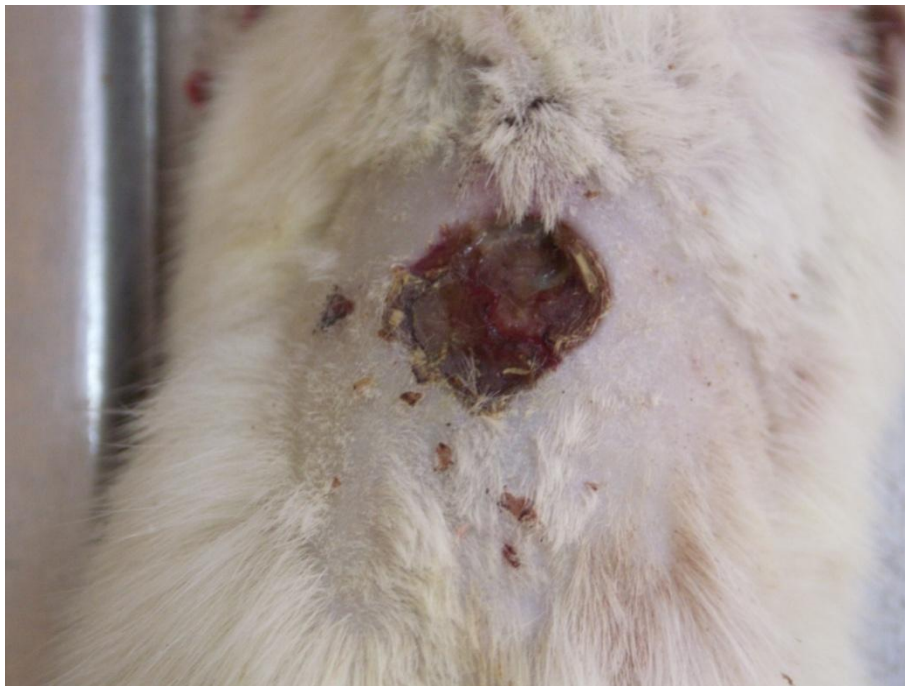


Рис. 8.3. Дослідна група 2 – стан рани на 3-ю добу

Для стану ран у тварин першої дослідної групи характерним було не стільки наростання запальних явищ, як домінування некротичних процесів. набряк тканин був вираженим, проте кількість ексудативних мас досить помірною (рис. 8.6).



Рис. 8.4. Дослідна група 3 – стан рани на 3-ю добу



Рис. 8.5. Контрольна група – стан рани на 5-у добу

У дослідній групі 2, на відміну від контрольної, було виявлено зменшення гіперемії та набряку оточуючих рану тканин. Поверхня була суха, вкрита щільною кіркою коричневого кольору, виділень з-під якої не було. Некротичні зміни було виявлено лише на шкірних покривах. Також спостерігалися значні відмінності у поведінці тварин цієї групи – вони були активнішими, охоче приймали їжу (рис. 8.7).



Рис. 8.6. Дослідна група 1 – стан рани на 5-у добу



Рис. 8.7. Дослідна група 2 – стан рани на 5-у добу

Стан ран тварин 3-ї дослідної групи, де на фоні АПМ проводилася обробка гелем КС, також характеризувався позитивною динамікою, що проявлялося у зменшенні перифокального набряку та гіперемії. Рана була вкрита вологою кіркою темно-коричневого кольору. На 5-у добу все ще спостерігалися ексудативні виділення, хоча їх інтенсивність у порівнянні

зменшувалася. Некротичні тканини було виявлено по всій площині рани (рис. 8.8).



Рис. 8.8. Дослідна група 3 – стан рани на 5-у добу

Ще більш виразні зміни було виявлено на 7-у добу експерименту, коли у контрольній групі явища гострого запального процесу зберігалися, краї рани гіперемовані, валикоподібні. Перифокальний набряк зберігався, хоча мав тенденцію до зменшення. Ексудативні виділення присутні, рана волога, виявлялися ділянки масивного некрозу (рис. 8.9). Ознаки в'яло протікаючого запального процесу із помірним набряком перифокальних тканин і мізерними ексудативними виділеннями та значними некротичними процесами на дні рани були характерні у цей період для стану тварин першої дослідної групи (рис. 8.10). У цей час, в тварин дослідної групи 2 було виявлено повну ліквідацію запальних ознак, рана повністю очищена від некротичних тканин, відмічалася поява острівців грануляційної тканини біля шкірних покривів (рис. 8.11).

Для стану рани у щурів, де було модельовано АПМ та здійснювалося лікування досліджуваним гелевим засобом, також характерною була ліквідація гострих ексудативних процесів та гіперемії навколишніх тканин. Проте рана все ще залишалася вкритою масивними некротичними тканинами та щільними кірками. Розвитку грануляцій не спостерігалось (рис. 8.12)



Рис. 8.9. Контрольна група – стан рани на 7-у добу



Рис. 8.10. Дослідна група 1 – стан рани на 7-у добу

10-а доба у контрольній групі тварин характеризувалася ліквідацією проявів гострого запального процесу. На цей час поверхня ран практично повністю очистилася від некротичних мас, місцями, біля шкірних покривів було виявлено початкові ознаки розвитку репаративної грануляційної тканини (рис. 8.13).

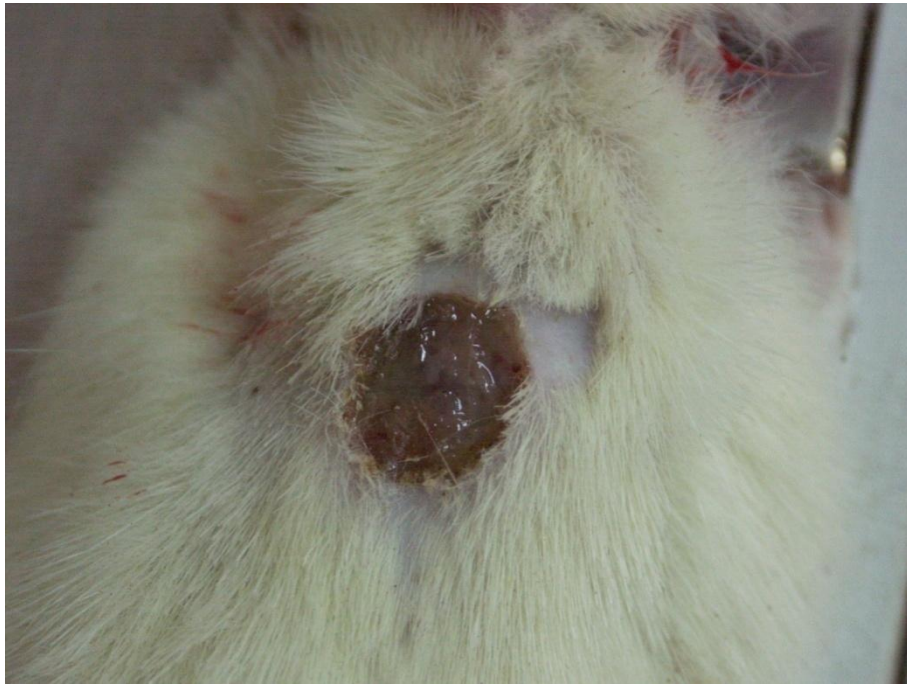


Рис. 8.11. Дослідна група 2 – стан рани на 7-у добу



Рис. 8.12. Дослідна група 3 – стан рани на 7-у добу

Ознаки ліквідації запального процесу спостерігалися також у в тварин 1-ї дослідної групи: відсутні ексудативні виділення та перифокальний набряк; оточуючі шкірні покриви звичного забарвлення, не гіперемовані. У рані тривали процеси очищення від некротичних мас, кількість яких помітно

зменшилася у порівнянні із попереднім терміном спостереження. Ознак початкового розвитку грануляційної тканини ще не спостерігалось (рис. 8.14).



Рис. 8.13. Контрольна група – стан рани на 10-у добу



Рис. 8.14. Дослідна група 1 – стан рани на 10-у добу

У 2-й дослідній групі було відмічено різке зменшення площі шкірного дефекту, активно розпочиналися процеси регенерації. Рана була суха, грануляційна тканина розвивалася по всій площині (рис. 8.15).

Схоже зменшення площі рани та початок розвитку грануляційної тканини було виявлено на 10-у добу у білих щурів 3-ї дослідної групи, де на тлі АПМ проводилося лікування гелем КС. Хоча необхідно зауважити, що інтенсивність регенераційних процесів на даний час була значно меншою у порівнянні з дослідною групою, а місцями ще спостерігалися невеличкі островці некротичних мас (рис. 8.16).

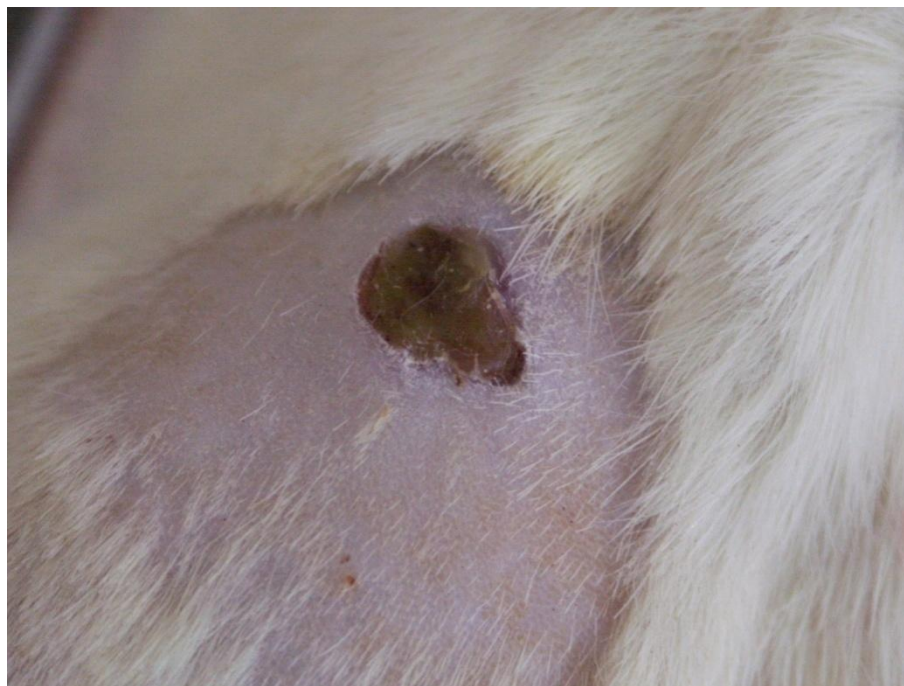


Рис. 8.15. Дослідна група 2 – стан рани на 10-у добу

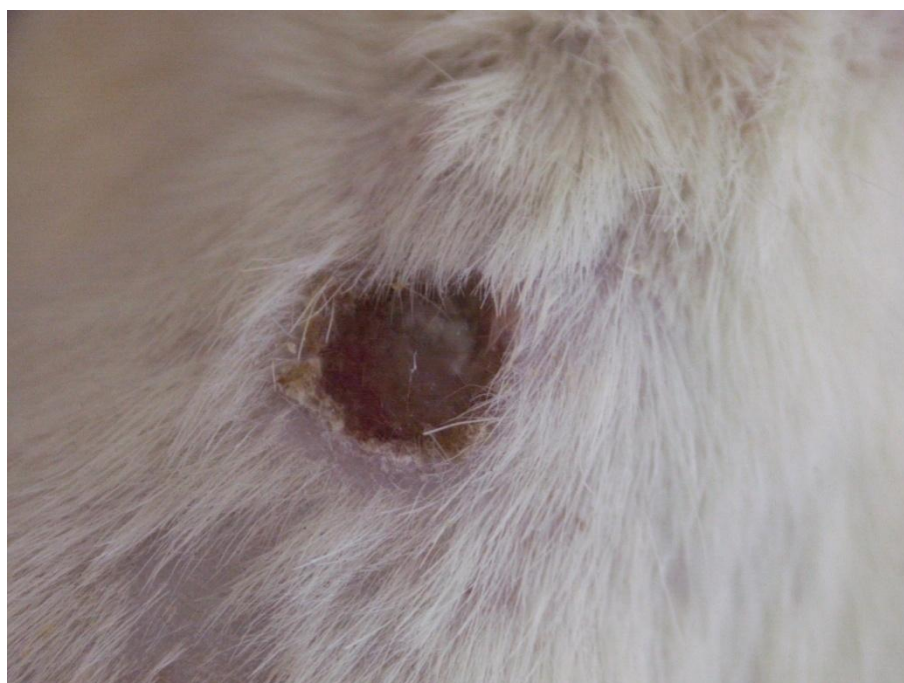


Рис. 8.16. Дослідна група 3 – стан рани на 10-у добу

14-а доба в контрольній групі відзначалася тими ж ознаками, які були виявлені у дослідній групі 2 в попередньому терміні спостереження: різке зменшення площі рани та інтенсивний розвиток грануляційної тканини по всій площині дефекту, початком епітелізації з ранових країв (рис. 8.17). Повне очищення рани та заповнення її поверхні грануляційною тканиною було на 14-у добу і у тварин 1-ї дослідної групи. Явищ краєвої епітелізації на цей час ще не виявлено (рис. 8.18).



Рис. 8.17. Контрольна група – стан рани на 14-у добу



Рис. 8.18. Дослідна група 1 – стан рани на 14-у добу

У цей час для ран тварин 2-ї дослідної групи характерним вже був розвиток краєвої епітелізації та подальше зменшення площі рани, яка набувало розтягнутої овальноподібної форми. Чітко виявлялися ділянки, де відбувалося рубцювання тканин та її епітелізація (рис. 8.19).



Рис. 8.19. Дослідна група 2 – стан рани на 14-у добу

Схожі явища регенерації спостерігаються і у тварин, де поряд з АПМ здійснювалося лікування гелем КС. Так як їх початок був дещо відтермінованим, то на цей час з'являлися лише початкові ознаки краєвої епітелізації та площа рани дещо більша як у дослідній групі (рис. 8.20).

Закінчення експерименту характеризувалося повним рубцюванням та епітелізацією рани у 2-й дослідній групі, місце попереднього травмування відрізнялося лише характерною пігментацією та втягнутим рубцем. Для контрольної групи у цей період типовою була епітелізація від країв рани із характерним для загоєння вторинним натягом "напливанням" епітелію на грануляційну тканину у середині дефекту. Аналогічні процеси спостерігалися і в першій дослідній групі. Але, так як їх початок відбувся із незначним відставанням у порівнянні з контролем, величина незепітелізованої ділянки була дещо більшою. У тварин 3-ї дослідної групи на місці минулої рани

визначалася невелика ділянка, вкрита щільним струпом. Більша частина дефекту була епітелізована (рис. 8.21-8.24).



Рис. 8.20. Дослідна група 3 – стан рани на 14-у добу



Рис. 8.21. Контрольна група – стан рани на 21-у добу

Дані про лікувальну ефективність в досліджуваних групах тварин подані у таблиці 8.1.

Аналізуючи отримані дані та порівнюючи перебіг процесу у дослідній групі 1 та контрольній, можна відмітити, що на початкових фазах запальний

процес протікав з деякими відмінностями: у групі з зміненою АПМ реактивністю спостерігалися менш виражені явища гіперемії, набряку та ексудації, домінування компоненту альтерації і, як наслідок, масивне некротичне пошкодження перифокальних тканини рани.



Рис. 8.22. Дослідна група 1 – стан рани на 21-у добу



Рис. 8.23. Дослідна група 2 – стан рани на 21-у добу

Якщо у термінах ліквідації запальних явищ оточуючих тканин в цих групах достовірної різниці не було виявлено, хоча у 1-й дослідній групі вона

спостерігалася в середньому у 1,07 рази пізніше як у контролі (при $p=0,072$), то в такому важливому елементі загоєння як очищення рани, було відмічено вже статистично достовірну різницю даних у 1,08 рази з $p=0,016$ відповідно (табл. 8.1). Надалі, при зменшенні ознак циркуляторної гіпоксії та реабілітації реактивності організму, який зазнав АПМ, динаміка процесу загоювання у цих двох групах суттєво не відрізнялася. Незначне, статистично недостовірне відставання у процесах проліферації у рані тварин дослідної групи 1 було зумовлено пролонгацією катаболічної фази ранового процесу.



Рис. 8.24. Дослідна група 3 – стан рани на 21-у добу

Як бачимо, досліджувана КС завдає значного позитивного лікувального ефекту при застосуванні її у випадку інфікованої рани. Вже у першій фазі ранового процесу спостерігалася помітно швидша (у 1,86 рази з $p<0,01$ при порівнянні до контролю) ліквідація гострих запальних явищ та припинялися масивні ексудативні виділення у тварин 2-ї дослідної групи (табл. 8.1). Припинення запального процесу сприяло прискореному переходу процесу загоєння до фази некролізу та очищення від некротичних мас. Такі явища у тварин 2-ї дослідної групи в середньому спостерігалися у 1,772 швидше та статистично достовірно ($p<0,001$) як у контрольній (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Порівняльна оцінка ефективності застосування гелю КС, (M±m, n=10)

Критерії оцінки ранового процесу	Експериментальні групи тварин, дані в добах			
	Контрольна	Дослідна 1	Дослідна 2	Дослідна 3
Ліквідація перифокального запалення	9,5±0,3	10,2±0,3 p ₁ =0,072	5,1±0,23 p ₁ ≤0,001	8,8±0,2 p ₁ =0,051 p ₂ ≤0,001
Очищення рани	11,7±0,2	12,6±0,25 p ₁ =0,016	6,6±0,16 p ₁ ≤0,001	11,8±0,1 p ₁ =0,695 p ₂ =0,015
Поява грануляцій	13,7±0,22	13,8±0,2 p ₁ =0,736	9,3±0,16 p ₁ ≤0,001	13,5±0,16 p ₁ =0,567 p ₂ =0,382
Виповнення грануляціями	14,3±0,1	14,6±0,3 p ₁ =0,391	11,4±0,16 p ₁ ≤0,001	14,5±0,25 p ₁ =0,525 p ₂ =0,808
Початок краєвої епітелізації	16,7±0,16	17,1±0,22 p ₁ =0,168	13,3±0,15 p ₁ ≤0,001	16,9±0,22 p ₁ =0,482 p ₂ =0,552
Примітки:				
1. p ₁ – достовірність щодо контролю;				
1. p ₂ – достовірність щодо дослідної групи 1.				

Фаза початку розвитку грануляційної тканини у 2-й дослідній групі, випереджала показники контрольної та відбувалася у 1,47 рази швидше (p<0,001). Проте, необхідно звернути увагу на певну сповільненість репаративних процесів у дослідній групі. Якщо різниця між початком попередньої та цієї фази у контрольній групі становила у середньому 2 доби, то

у дослідній вона збільшилася до 3 діб. У контрольній та дослідних групах зберігається стала різниця між початком кожної наступної фази (табл. 8.1).

Застосування гелю КС у тварин дослідної групи 3, де рановий процес проходив на тлі АПМ, також дозволяло добитися більш сприятливого перебігу загоєння інфікованої рани. Внаслідок дії компонентів КС, величина альтерації навіть на тлі АПМ статистично не перевищувала показники контрольної групи, а ліквідація гострих явищ запалення навіть відбувалася у 1,16 рази достовірно швидше, як у тварин 1-ї дослідної групи ($p < 0,001$). Також, очищення рани у 3-й групі було практично ідентичне як у контрольній, але достовірно у 1,07 рази швидше, ніж у тварин 1-ї дослідної групи з $p = 0,015$ (табл. 8.1). Надалі, всі ключові етапи загоєння рани в дослідній групі 3 внаслідок дії компонентів КС, які володіють антисептичними і протизапальними властивостями, перебігали в практично ідентичні часові терміни з етапами контрольної групи, і епітелізація рани у ній відбувалася в середньому у 1,01 рази швидше, як у дослідній групі 1 (табл. 8.1).

На рисунку 8.25 подано пофазну динаміку ранового процесу у інфікованій дерматомній рані контрольної та дослідних груп при застосуванні гелю КС.

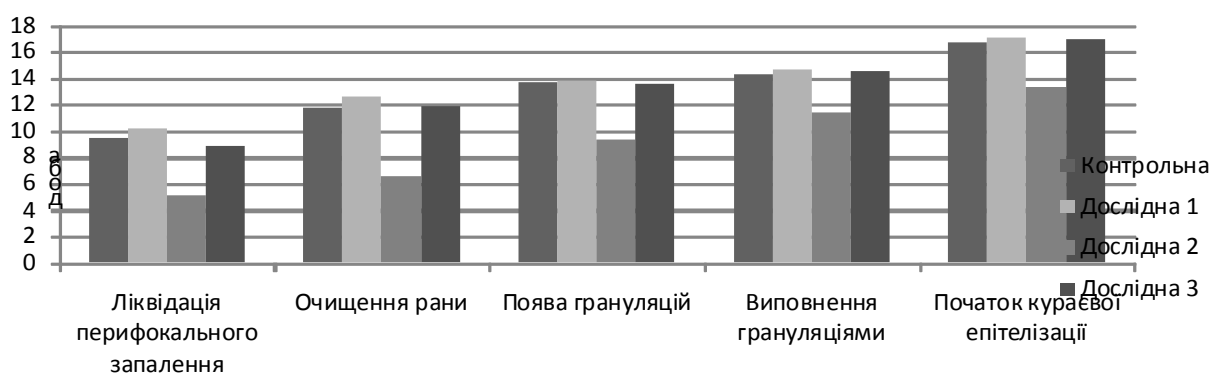


Рис. 8.25. Порівняльна оцінка ефективності дії гелю КС за умов інфікованої дерматомної рани у тварин різних експериментальних груп

Як бачимо, гель КС виявився ефективним засобом для корекції перебігу

загоєння експериментальних інфікованих ран м'яких тканин. Піком його позитивного впливу були фази розвитку ексудативного процесу та очищення рани від некротичних мас. Внаслідок дії компонентів КС, які виявляли протизапальний ефект, різко скорочувався часовий період цих двох етапів, значно швидше наступала фаза анаболічних змін в тканинах рани. В наслідок цього суттєво скорочувався сам період загоєння рани. Також потрібно відмітити незначне гальмування синтетичних процесів при регулярному нанесенні гелю КС на активно проліферуючі грануляційні тканини.

На фоні АПМ у перші дні перебігу рани домінували некротичні процеси на тлі невиражених ексудативних явищ. Внаслідок цього поява активно проліферуючих грануляційних тканин сповільнювалася, а терміни загоєння здовжувалися. У той же час, використання запропонованої КС як засобу корекції, дозволяло активізувати процеси некролізу та добитися його закінчення у ті ж часові терміни, що і в контролі. Застосування гелю дозволяло внормувати процеси загоєння навіть на тлі АПМ та добитися показників, що не відрізнялися від даних здорових тварин.

8.2. Характеристика інтенсивності процесів регенерації ран за даними планіметричних досліджень

Наступним об'єктивним показником ефективності дії гелю КС нами було використано результати планіметричного дослідження. Пофазна зміна площі рани та терміни її загоєння свідчили про перебіг ранового процесу та ефективність застосування досліджуваних препаратів у тому, чи іншому його періоді.

Після виведення тварин із дослідження, обмальовували краї рани на прозорий папір. Визначення площі рани та її зміну здійснювали шляхом сканування отриманого зображення із прозорого паперу та наступної комп'ютерної обробки. Отримані дані подано у таблиці 8.2.

Таблиця 8.2

Площа інфікованих дерматомних ран в динаміці розвитку на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни досліджень, доби	Експериментальні групи тварин, площа рани в мм ²			
	Контрольна	Дослідна 1	Дослідна 2	Дослідна 3
Початкові дані	120	120	120	120
3	214,7±3,5	198,0±3,3 $p_1=0,003$	206,8±2,7 $p_1=0,09$	192,6±2,8 $p_1 \leq 0,001$ $p_2=0,223$
5	182,7±3,1	189,6±1,9 $p_1=0,07$	150,3±1,2 $p_1 \leq 0,001$	148,9±1,2 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
7	166,3±1,9	180,3±1,3 $p_1 \leq 0,001$	98,3±1,1 $p_1 \leq 0,001$	108,8±1,5 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
10	123,3±3,0	141,2±1,8 $p_1 \leq 0,001$	64,2±1,5 $p_1 \leq 0,001$	77,8±1,3 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
14	47,8±2,7	72,3±1,3 $p_1 \leq 0,001$	31,5±1,2 $p_1 \leq 0,001$	48,1±0,9 $p_1=0,915$ $p_2 \leq 0,001$
21	11,6±0,8	36,5±1,9 $p_1 \leq 0,001$	5,3±0,8 $p_1 \leq 0,001$	20,9±1,2 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо контролю;				
2. p_2 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

Отримані дані корелюють з даними клініко-візуального дослідження перебігу загоєння рани. У початковій фазі ранового процесу, внаслідок інтенсивних набрякових процесів, у всіх без винятку групах спостерігалось значне збільшення площі рани. У контрольній групі таке збільшення сягало до 178,91 % (табл. 8.2).

У дослідній групі 1 набрякові та ексудативні процеси були виражені в меншій мірі – приріст площі становив лише 165,00 %, що було у межах статистично достовірного результату при порівнянні з контрольною групою ($p=0,003$) та на 13,91 % меншим за неї.

Застосування гелю КС дозволило добитися зменшення величини набряків тварин 2-ї та 3-ї дослідних груп, де збільшення площі становило відповідно 172,33 % та 160,50 %. Необхідно зауважити, що результати виміру площі рани у 3-й дослідній групі також вказали на достовірну різницю із тваринами контролю ($p<0,001$), що можна пояснити невиразними ексудативними процесами. Проте позитивізм застосування гелю КС виразився у, хоча і статистично недостовірному ($p=0,223$), меншому зростанні площі рани на цьому етапі на 4,50 % до 1-ї дослідної групи (табл. 8.2).

Суттєва різниця між контрольною та дослідними групами, у яких як лікувальний засіб використано гель КС, виявлена у наступний термін експерименту: на 5-у добу, яка відповідає фазі дегідратації та некролізу, площа рани у контролі зменшилася до 152,25 % площі модельованої рани. У 1-й дослідній групі також виявлено зменшення площі до 158,0 %, що було у межах статистичної недостовірності при порівнянні з контрольною групою. Проте статистично достовірну різницю до показника контрольної групи було виявлено у 2-й дослідній (125,25 %) та 3-й дослідній групі тварин (124,08 %). В останній отриманий результат також достовірно з $p<0,001$ на 33,92 % був меншим до даних 1-ї дослідної групи, де аналогічний рановий процес на тлі АПМ не піддався впливові КС (табл. 8.2).

Внаслідок дії компонентів КС, для яких властивий протизапальний ефект, ліквідація гострих запальних явищ та очищення рани від некротичних мас відбувалася в значно стисліші терміни, що створювало сприятливі умови для швидшого переходу до наступного етапу – фази зародження репаративної грануляційної тканини (7-10 доба).

Площа рани у контрольній групі на 10-у добу становила 102,75 % до початкової площі, а у дослідній групі 2 – 53,55 % (на 49,2 % з $p<0,001$ менше

показника контролю). У зв'язку з в'яло протікаючим запальним процесом та, як наслідок, повільним очищенням рани від некротичних мас, площа рани у 1-й дослідній групі була найбільшою за абсолютними показниками та дорівнювала 117,66 %. Щоденне застосування гелю КС дозволило добитися результату в 64,83 % у 3-й дослідній групі, що було достовірно ($p < 0,001$) меншим на 52,83 % за площу рани тварин 1-ї дослідної групи (табл. 8.2).

Внаслідок швидшої ліквідації гострих запальних явищ, інтенсивнішого некролізу, початок репаративних процесів у 2-й дослідній групі спостерігався на кілька (2-3) діб швидше і на 21-у добу рани тварин дослідної групи 2 практично повністю зарубцювалися (середня площа рани усіх тварин цієї групи становила 4,58 %). У контролі ця величина становила 9,66 %. Для дослідних груп з модельованим АПМ залишкова площа рани була відповідно 30,41 % у 1-й дослідній та 17,41 % у 3-й дослідній групі початково модельованих величин ран із $p < 0,001$ як при порівнянні з контролем, так і 1-ю групою (табл. 8.2).

Використовуючи формулу (2.11) відношення різниці площі рани між термінами спостереження до кількості днів між вимірюваннями, була встановлена швидкість загоєння рани в окремі періоди (рис. 8.26).

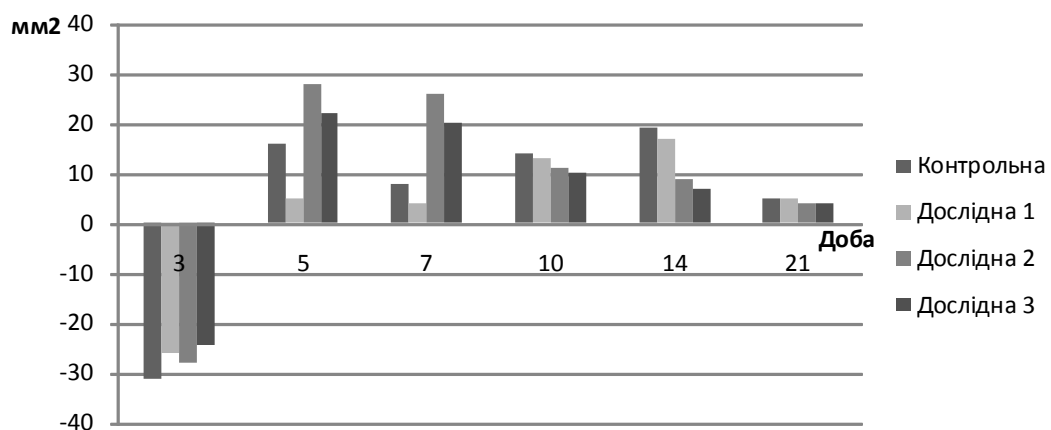


Рис. 8.26. Швидкість загоєння інфікованих дерматомних ран тварин контрольної та дослідних груп

Пофазна швидкість зміни площі експериментальної рани дозволила визначити ефект корегуючої дії КС на різних етапах загоєння рани. Як вже було

вказано вище, у перші дні перебігу, які відповідали періоду гідратації або розвитку гострих запальних явищ, у всіх групах було відмічено від'ємну динаміку та збільшення площі рани внаслідок ексудаційно-набрякових процесів. У контрольній групі цей показник становив $-31 \text{ мм}^2/\text{добу}$. Менший у цей період показник у 1-й дослідній групі з АПМ пояснювався відносною гіпорективністю та на фоні цього запалення з невираженим ексудаційним компонентом. У дослідній групі 2, де на фоні нормоергічного перебігу здійснювалося лікування гелем КС, швидкість зміни площі була на рівні $-26 \text{ мм}^2/\text{добу}$, що на $5 \text{ мм}^2/\text{добу}$ відрізнялося у позитивну сторону у порівнянні з контрольною групою. У дослідній групі 3 (тваринам здійснювали лікування рани гелем КС на тлі АПМ), у зв'язку із лікувальним впливом компонентів КС, позитивна тенденція була виявлена у порівнянні з даними тварин усіх інших експериментальних груп: $7 \text{ мм}^2/\text{добу}$ до контрольної; $2 \text{ мм}^2/\text{добу}$ до 2-ї та $4 \text{ мм}^2/\text{добу}$ до 1-ї дослідних груп (рис. 8.26).

Позитивна тенденція впливу гелю КС відмічена у наступні два терміни, які характеризувалися завершенням ексудації та дегідратацією тканин та завершенням катаболічних явищ у вигляді некролізу поверхні рани.

На 5-у добу (фаза дегідратації) швидкість зміни площі рани у контролі становила $16 \text{ мм}^2/\text{добу}$, у дослідній групі 1 – $5 \text{ мм}^2/\text{добу}$, у 2-ї дослідній групі – $28 \text{ мм}^2/\text{добу}$, а у 3-й – $22 \text{ мм}^2/\text{добу}$. На основі цих даних можна стверджувати, що явища гострого ексудаційного запалення проходили значно інтенсивніше, а процес загоєння швидше переходив у наступний етап – очищення рани від зруйнованих тканин (рис. 8.26). На 7-у добу показники швидкості загоєння для кожної групи були відповідно на такому рівні: контрольна група – $8 \text{ мм}^2/\text{добу}$; 1-а дослідна – $4 \text{ мм}^2/\text{добу}$; 2-а дослідна – $26 \text{ мм}^2/\text{добу}$; 3-тя дослідна – $20 \text{ мм}^2/\text{добу}$ (рис. 8.26).

Можна констатувати, що окрім виразних протизапальних властивостей, у КС було виявлено властивість активно впливати на процеси некролізу та сприяти інтенсивнішому очищенню рани від некротичних мас. Вказана особливість вела до швидшого початку анаболічних процесів та виявлялася в

розвитку островців грануляційної тканини. Перенесене АПМ суттєво подовжувало перебіг загоєння, а невиразний запальний процес лише сповільнював процес очищення рани. В той же час, застосування КС дозволяло скорегувати цей процес та наблизити його часові терміни до фізіологічно прийнятих.

У наступний термін (10-а доба, яка характеризувалася початком анаболічних процесів у рані у вигляді розвитку грануляційної тканини) швидкість загоєння починала змінюватися: для контрольної групи вона становила $14 \text{ мм}^2/\text{добу}$; у 1-й дослідній – $17 \text{ мм}^2/\text{добу}$; у 2-й – $11 \text{ мм}^2/\text{добу}$; у 3-й – $10 \text{ мм}^2/\text{добу}$ (рис. 8.26).

Для наступного терміну (14 доба, коли розпочиналася краєва епітелізація рани) вказана тенденція зберігалася і надалі: швидкість загоєння у контролі була на рівні $19 \text{ мм}^2/\text{добу}$; у 1-й дослідній групі – $17 \text{ мм}^2/\text{добу}$; у 2-й – $9 \text{ мм}^2/\text{добу}$; у 3-й – $7 \text{ мм}^2/\text{добу}$ (рис. 8.26).

У тварин 1-ї дослідної групи внаслідок нормалізації гемодинамічної діяльності серця та стану реактивності організму, було відмічено й нормалізацію процесів регенерації пошкоджених тканин, і показники цієї групи рівні показникам природного рівня (показникам контролю).

У той же час, необхідно також зауважити, що із початком інтенсивних репаративних процесів, які клінічно виражалися в розростанні репаративних тканин та їх епітелізації, було відмічено негативний вплив застосованого гелю на анаболічні процеси. Це виражалось у тому, що показник швидкості загоєння на 21-у добу у контролі становив $5 \text{ мм}^2/\text{добу}$, у дослідній групі 1– також $5 \text{ мм}^2/\text{добу}$, а у обох групах, де застосовувалася досліджувана КС, вони дорівнювали $4 \text{ мм}^2/\text{добу}$ (рис. 8.26). Клінічно, більш швидше загоювання у дослідній групі 2 можна пояснити лише значним скорочення катаболічної фази ранового процесу при дії гелю КС.

Отже, враховуючи отримані дані, можна зробити висновок, що найбільш оптимальним застосування гелю КС у організмів з нормоергічним та гіпоергічним перебігом загоєння ран є ранній період на фоні гідратації,

дегідратації та некролізу. Застосування досліджуваного засобу у пізніші терміни може спричинити затримку синтетичних процесів та сповільнити інтенсивність регенераційних явищ у тканинах.

8.3. Антимікробна активність композиційної суміші за умов *in vivo*

Мікробна контамінація здатна суттєво змінити перебіг ранового процесу. Поряд із механічним пошкодженням тканин, продукти бактеріальної життєдіяльності можуть значно розширити ділянку альтерації та внести специфіку в патогенез первинних фаз загоєння. Високий рівень бактеріальної забрудненості порушує метаболічні процеси та призводить до підвищення осмотичного тиску та ацидозу в тканинах, змінює мікроциркуляцію, що призводить до розвитку вторинних некрозів. Для мікробно інфікованих ран характерним є більш інтенсивний та довготривалий запальний процес, наявність великої кількості некротичних тканин. Це сповільнює перехід на наступної катаболічної фази та утруднює розвиток регенераційної грануляційної тканини. Некротичні тканини є своєрідним поживним середовищем для бактерій; їх наявність сприяє розмноженню патогенів та погіршує доступ до них протимікробних середників.

Вказані явища ще більше проявляються на тлі зміненої АПМ реактивності організму, коли його опірність до дії зовнішніх факторів знижена. Відомо, що при виражених гіпоксичних станах відбувається зменшення ефективності систем імунологічного нагляду, що зумовлює розвиток різних імунопатологічних станів, одним з яких може бути імунодефіцит.

Як збудник для моделювання ранового процесу було вибрано золотистий стафілокок (*S.aureus*). Це пов'язано з його високою вірулентністю, широкою розповсюдженістю як збудника нагноєних ран, стійкістю в умовах зовнішнього середовища, високою частотою висівання як збудника внутрішньолікарняних інфекцій і, нарешті, частими випадками виділення полірезистентних штамів з

клінічного матеріалу, особливо MRSA (метицилін-резистентний золотистий стафілокок).

Активний антимікробний вплив на флору рани здатний корегувати процеси загоєння. Для визначення антимікробної активності досліджуваного гелю КС, були проведені кількісні дослідження висівання мікрофлори з поверхні інфікованої рани у контрольній та дослідних групах та проведено їх порівняльний аналіз.

При проведенні експерименту вважалось доцільним враховувати кількість бактерій не в 1 мл гнійного вмісту, а в перерахунку на 1 см^2 рани, оскільки такі дані більш коректно будуть відображати стан інфікованої рани, що знаходиться на поверхні шкірних покривів. Крім того, при розрахунках на одиницю ваги важко уникнути неточностей, що пов'язані з похибками зважування.

Проведені дослідження на початку експерименту вказали, що бактеріальне обсіменіння чистою культурою стафілококу ран у всіх групах тварин в середньому становив $1291 \pm 2,8 \text{ КУО/см}^2$. Надалі ці показники помітно відрізнялися у залежності від стану реактивності та способу впливу на інфіковану рану (дані представлено у таблиці 8.3). Сторонньої мікрофлори в інфікованій рані не спостерігалось, про що свідчив той факт, що кількість стафілококів, що висівали з рани, була аналогічна загальному мікробному обсіменінню рани.

На 3-ю добу спостерігалася чітка відмінність результатів, коли в контрольній групі показник бактеріального обсіменіння чистою культурою стафілококу незначно змінився від вихідних даних і був у межах 84,04 % до початкового значення, а в дослідній групі 1 він був практично на рівні вихідних даних – 89,93 %, а в дослідній групі 2 та 3 виявлено достовірну різницю у падінні цих показників до 52,20 % та 73,27 % відповідно з $p \leq 0,001$ (табл. 8.3). Найбільше зменшення кількості стафілококів на одиницю площі рани спостерігалось у тварин, де проводилося лікування гелем КС. Завдяки виразним антибактеріальним властивостям якої, на 5-у добу показник у дослідній групі 2

становив 27,57 % та 50,50 % у 3-й дослідній групі, а у дослідній групі 1 становив 78,77 % та 70,87 % у контролі (табл. 8.3).

Таблиця 8.3

Мікробне обсіменіння інфікованих дерматомних ран тварин на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни досліджень, доби	Експериментальні групи тварин, КУО/см ²			
	Контрольна	Дослідна 1	Дослідна 2	Дослідна 3
Початкові дані	1291±2,8	1291±2,8	1291±2,8	1291±2,8
3	1085±7,6	1161±4,6 $p_1 \leq 0,001$	674±2,7 $p_1 \leq 0,001$	946±4,5 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
5	915±12,3	1017±3,0 $p_1 \leq 0,001$	356±8,3 $p_1 \leq 0,001$	652±3,3 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
7	520±5,2	677±3,4 $p_1 \leq 0,001$	30±0,7 $p_1 \leq 0,001$	321±5,0 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
10	122,6±1,5	270±3,5 $p_1 \leq 0,001$	0 $p_1 \leq 0,001$	67,5±2,5 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
14	0	0	0	0
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо контролю;				
2. p_2 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

На 10-у добу в тварин дослідної групи 2 бактеріального росту чистої культури стафілококів із мазків з поверхні рани не було виявлено, в той час як у контрольній групі показник росту становив 9,49 %; у дослідних групах з АПМ було виявлено наступні величини: 20,91 % у 1-й та 5,22 % у 3-й групі, де проводилося лікування гелем КС (для всіх результатів характерною була статистично достовірна відмінність).

14-а доба була характерною відсутністю росту бактерій культури *S.aureus* із мазків з поверхні рани у всіх групах тварин (табл. 8.3).

Отримані результати дозволили визначити терміни припинення висівання мікрофлори з поверхні ран дослідних і контрольних тварин (рис. 8.27).

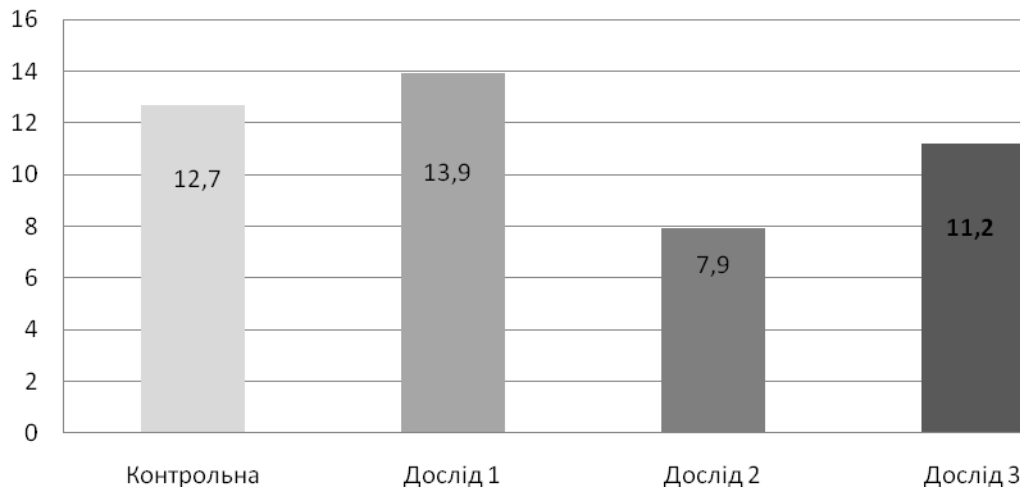


Рис. 8.27. Терміни припинення виділення мікрофлори з інфікованих дерматомних ран експериментальних тварин

Наведені вище дані лише підтверджують біологічну істину про важливість елементів неспецифічного захисту організму в рівні резистентності до дії зовнішніх факторів впливу, зокрема таких, як умовно-патогенні мікроорганізми та механічне пошкодження тканин.

Як бачимо, середні терміни припинення виділення чистої культури стафілококів у контрольній групі становили $12,7 \pm 0,4$ доби. Внаслідок зумовленої АПМ гіпоксії гемодинамічного генезу, відносної імунодепресії і неповноцінності елементів антимікробного захисту, цей період в дослідній групі 1 пролонгувався до $13,9 \pm 0,7$ доби (рис. 8.27). Дані, отримані у дослідній групі 2 з середнім терміном очищення поверхні рани від мікроорганізмів на $7,9 \pm 0,7$ добу, свідчили про великий антимікробний потенціал КС та значну чутливість до її дії мікроорганізмів (рис. 8.27). Результат 3-ї дослідної групи ($11,2 \pm 0,6$ доба), який перевищував результат 1-ї дослідної групи і, практично, був однаковий з результатом контрольної, можна інтерпретувати як наслідок впливу компонентів КС (зокрема, як вказують попередні дослідження, γ -

кротонолактону, для якого характерний виразний бактеріостатичний ефект у заданій дозі) на проліферацію стафілококів (рис. 8.27). Проте зміна реактивності, зумовлена гіпоксичними впливами у перші дні перебігу загоєння рани, неповноцінність імунної відповіді та фагоцитозу на патогенні мікроорганізми, подовжило бактеріальне обсіменіння рани. Застосування гелю КС лише скорегувало перебіг процесу та наблизило до показників контролю.

Отримані результати дають підставу стверджувати, що КС похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину володіє виразними антисептичними властивостями при застосуванні її за умов *in vivo* і має гарну перспективу для успішного лікування інфікованих ран м'яких тканин.

8.4. Термометричне обстеження тварин при загоєнні експериментальних інфікованих ран

Локальна температура шкірних покривів залежить від інтенсивності обміну речовин та ступеня кровопостачання досліджуваної ділянки і є чутливим методом для оцінки термоіндукційних змін в тканинах [76].

Для загоєння рани, особливо, на першому його етапі (фазі гострих запальних змін) характерним є зміна місцевого крово- та лімфообігу, в першу чергу на рівні мікроциркуляторного русла та збільшення інтенсивності обміну речовин. [51].

Вказане пояснює одну з кардинальних ознак підвищення температури. Отже, визначаючи температуру в ділянці рани та аналізуючи її зміну, можна судити про процеси загоєння рани, вплив реактивності та мікроциркуляції на її перебіг та досліджувати ефективність дії різноманітних фармакологічних засобів впливу.

У таблиці 8.4 та рисунку 8.28 вказані отримані дані, оброблені статистичними методами.

Показники температури в ділянці рани у контрольній групі були типовими для нормоергічної реакції організму на нанесене пошкодження. На

3-ю добу було відмічено збільшення температури у межах фебрильної гарячки до 108,97 % показника здорових тварин. Надалі, при самостійній ліквідації гострих запальних явищ, відмічалася поступова нормалізація цих показників (5 доба – 106,02 %; 7 доба – 103,79 %; 10 доба – 102,31 %). На 14-у добу показники температури тканин в ділянці рани не відрізнялися від показників здорових тварин (100,68 %) і зберігалися на такому рівні (табл. 8.4, рис. 8.28).

Таблиця 8.4

Термометрія ділянки рани впродовж розвитку інфікованого ранового процесу на тлі та без АПМ і корекції КС, ($M \pm m$, $n=10$)

Терміни досліджень, доби	Експериментальні групи тварин, °С			
	Контрольна	Дослідна 1	Дослідна 2	Дослідна 3
Інтактні тварини	37,98±0,09	37,98±0,09	37,98±0,09	37,98±0,09
3	41,39±0,10 $p_1 \leq 0,001$	41,04±0,03 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,005$	40,55±0,16 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,005$	40,86±0,08 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 0,048$
5	40,27±0,04 $p_1 \leq 0,001$	40,8±0,05 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	39,68±0,05 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	39,88±0,04 $p_2 = 0,002$ $p_3 \leq 0,001$
7	39,42±0,16 $p_1 \leq 0,001$	40,57±0,08 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	39,20±0,10 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,270$	39,48±0,04 $p_2 = 0,728$ $p_3 \leq 0,001$
10	38,86±0,07 $p_1 \leq 0,001$	39,47±0,04 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	38,21±0,21 $p_1 = 0,326$ $p_2 = 0,007$	38,92±0,09 $p_2 \leq 0,583$ $p_3 \leq 0,001$
14	38,24±0,09 $p_1 = 0,020$	38,24±0,06 $p_1 = 0,034$ $p_2 = 1,000$	38,18±0,10 $p_1 = 0,171$ $p_2 = 0,597$	38,22±0,17 $p_2 = 0,908$ $p_3 = 0,911$
21	37,86±0,03 $p_1 = 0,240$	37,24±0,06 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	37,84±0,06 $p_1 = 0,221$ $p_2 = 0,764$	37,38±0,04 $p_2 \leq 0,001$ $p_3 = 1,0$
Примітки:				
1. p_1 – достовірність щодо інтактних тварин;				
2. p_2 – достовірність щодо контролю;				
3. p_3 – достовірність щодо дослідної групи 1.				

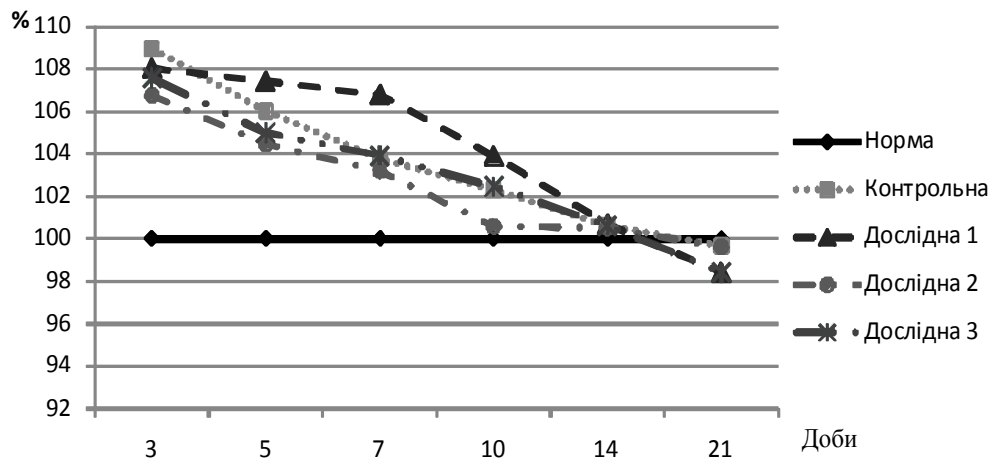


Рис. 8.28. Зміна відсоткового співвідношення температурних показників тварин різних експериментальних груп до показника інтактних (100 %)

У той же час, помітно відрізнялися за своєю тенденцією до нормалізації показники тварин з зміненою АПМ реактивністю організму. Зростання температури у 1-й дослідній групі було меншим за аналогічні дані контрольної та становило 108,05 %. Надалі спостерігалось більш плавне зниження до 107,42 % на 5-у добу, 106,81 % на 7-у та 103,52 % на 10-у добу. Досягнення показника рівня інтактних тварин було на 14-у добу, та становило 100,68 %. Надалі спостерігалось зменшення температури, а дані на 21-у добу були на рівні 98,42 % інтактних тварин (табл. 8.4, рис. 8.28).

Показники тварин 2-ї дослідної групи, де проводилося лікування інфікованої рани гелем КС, були схожими до контрольної групи. Різниця полягала у тому, що внаслідок впливу діючих речовин КС, гострі запальні явища мали більш обмежений характер з помірним зростанням температурних показників до 106,76 %. Також було відмічено швидше їх падіння у період некролізу в ділянці рани (104,47 % на 5-у добу та 103,21 % на 7-у добу). Надалі ці показники досягали рівня інтактних тварин (100,6 % на 10-у добу) та зберігалися на цьому рівні до закінчення експерименту (табл. 8.4, рис. 8.28).

Зміна температури у тварини 3-ї дослідної групи, де на тлі АПМ та інфікованої рани проводилася місцева терапія шляхом щоденної аплікації гелю КС, також була схожою до зміни у контрольній групі. Початкове зростання спостерігалось до рівня 107,58 %. У подальшому зниження

температури на 5-у добу було до рівня 105 %, на 7-у до 103,94 % та на 10-у добу – 102,47 %. На 14-у добу, аналогічно до інших груп, було виявлено досягнення рівня показника інтактних тварин, коли процентне співвідношення досягало 100, 63 %. Як і в 1-й дослідній групі, на 21-у добу спостерігалось незначне падіння отриманих даних до 98,42 % (табл. 8.4, рис. 8.28).

8.5. Морфологічні зміни в тканинах експериментальних рани

Загальновідомо, що загоєння ранових дефектів шкіри є проявом репаративної регенерації тканин, що входять до її складу, тобто епітелію (епідерміс) та сполучної тканини (дерма). Порушення процесу регенерації тканин шкіри, що найчастіше пов'язане з інфікуванням ран та станом реактивності організму, проявляється як в подовженні термінів загоєння, так і в морфологічних проявах останнього [51].

В даному розділі роботи досліджували морфологічні особливості перебігу експериментального інфікованого дерматомного ранового процесу у тварин, а також вивчали у порівняльному аспекті вплив на процес загоєння ран АПМ та місцевої терапії гелем запропонованої КС.

При вивченні гістологічних препаратів звертали увагу на такі показники як терміни відторгнення некротичних мас, стан перифокальних тканин, терміни появи та дозрівання грануляційної тканини (останнє оцінювалося за кількістю та станом судин мікроциркуляторного русла, кількістю та специфічністю клітинних елементів, термінами та швидкістю утворення волокнистих структур, початком та інтенсивністю епітелізації ранового дефекту).

8.5.1. Особливості загоєння інфікованих дерматомних ран

Морфологічні дослідження одержаного матеріалу вказали, що в контрольній групі, де рановий процес перебігав без стороннього впливу, на 5-у добу в ділянці рани спостерігалось гнійне запалення тканин з масивною

інфільтрацією нейтрофільними лейкоцитами – як незміненими, так і, в значній мірі, деструктивно зміненими (рис. 8.29). Особливо це явище було виражене в центральній зоні рани, де виявлявся фіброзно-лейкоцитарний шар (рис. 8.30). Сполучна тканина як в ділянці дна, так і по бокових поверхнях рани, мала ознаки набряку та гіперемії: гемокапіляри розширені, повнокровні (рис. 8.31).

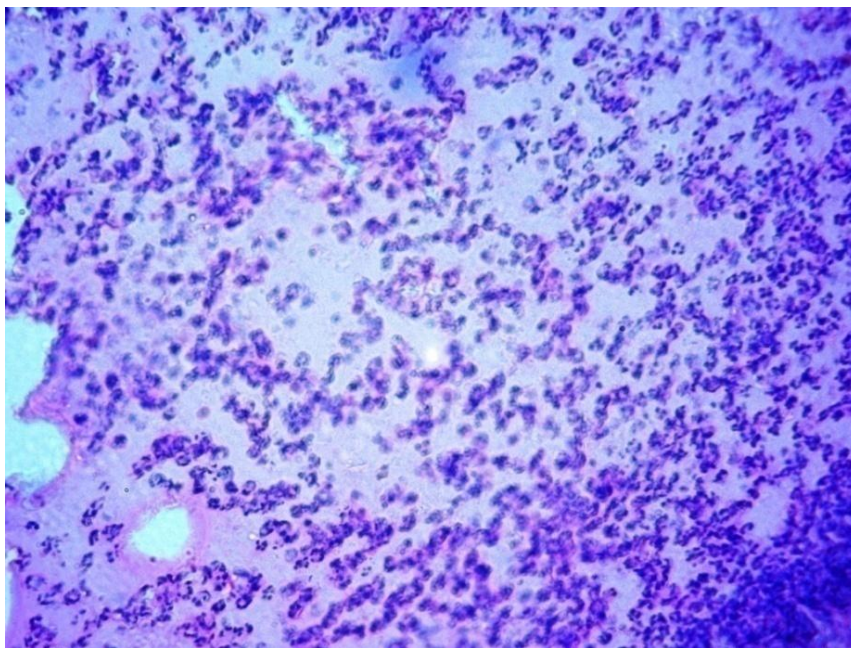


Рис.8.29. Контрольна група. 5 доба. Масивна інфільтрація дна рани нейтрофільними гранулоцитами. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 200$

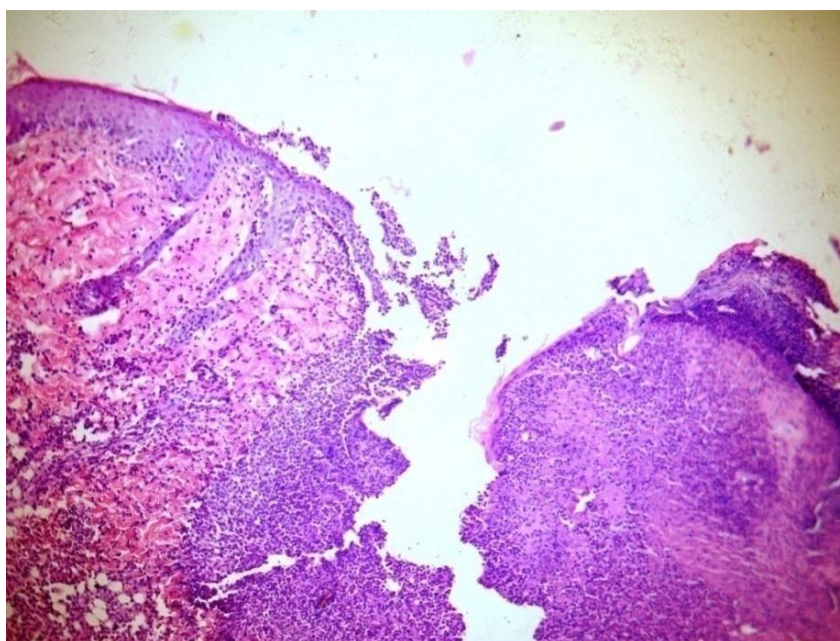


Рис. 8.30. Контрольна група. 5 доба. Фіброзно-лейкоцитарний шар, що заповнює рановий дефект. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

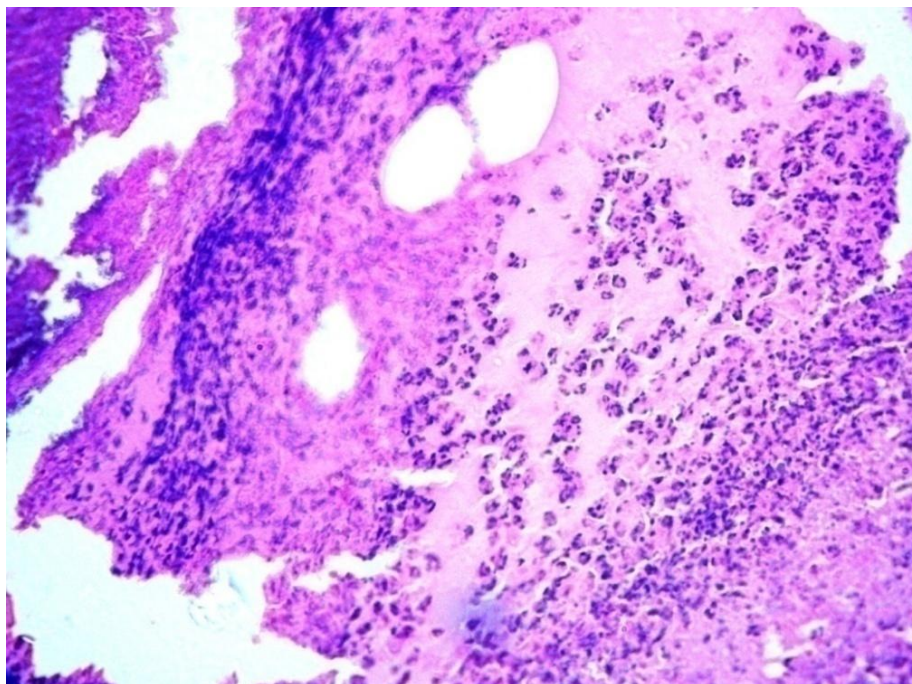


Рис.8.31. Контрольна група. 5 доба. набряк та гіперемія перифокальних тканин. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 200$

На 7-у добу у контролі зберігалися морфологічні прояви в вигляді набряку та повнокров'я судин сполучної тканини в ділянці рани. На дні та частково по бокових поверхнях виявлялися некротичні маси з великою кількістю нейтрофілів (рис. 8.32).

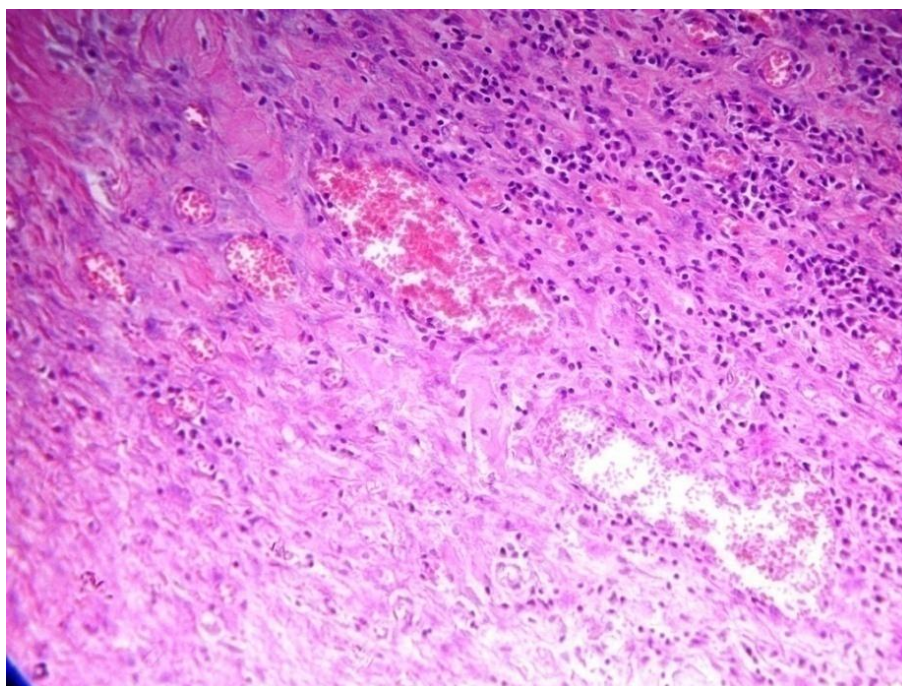


Рис. 8.32. Контрольна група. 7 доба. Некротичні маси з великою кількістю нейтрофілів. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 200$

Під останніми в ряді випадків виявлявся тонкий прошарок молодої незрілої грануляційної тканини з великою кількістю малодиференційованих клітин, яка інфільтрована нейтрофільними гранулоцитами (рис. 8.33).

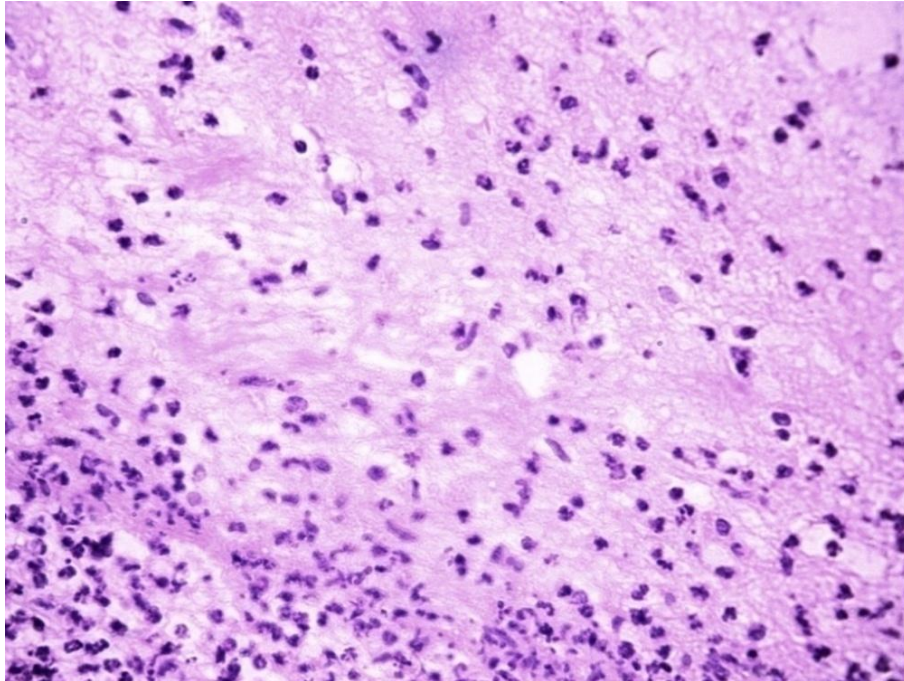


Рис. 8.33. Контрольна група. 7 доба. Молода грануляційна тканина дна рани. Помірна нейтрофільна інфільтрація. Забарвлення гематомсилін-еозином. $\times 200$

На 10-у добу у порівнянні з попереднім терміном помітна була тенденція до зменшення периметру рани, зменшення ознак перифокального запального процесу в вигляді набряку інтерстицію та гіперемії судин мікроциркуляторного русла. В центрі рани спостерігався процес відторгнення некротичних мас, по периферії виявлялися ділянки утворення грануляційної тканини, що мала пошарову будову. Найбільш поверхнево знаходився шар, що складався з некротичних мас з великим вмістом лейкоцитів, серед яких переважали як незмінні, так і деструктивно змінені нейтрофіли (рис. 8.34). Нижче була розташована молода незріла грануляційна тканина з великою кількістю повнокровних судин, клітин фібробластичного ряду, переважно молодих (рис. 8.35).

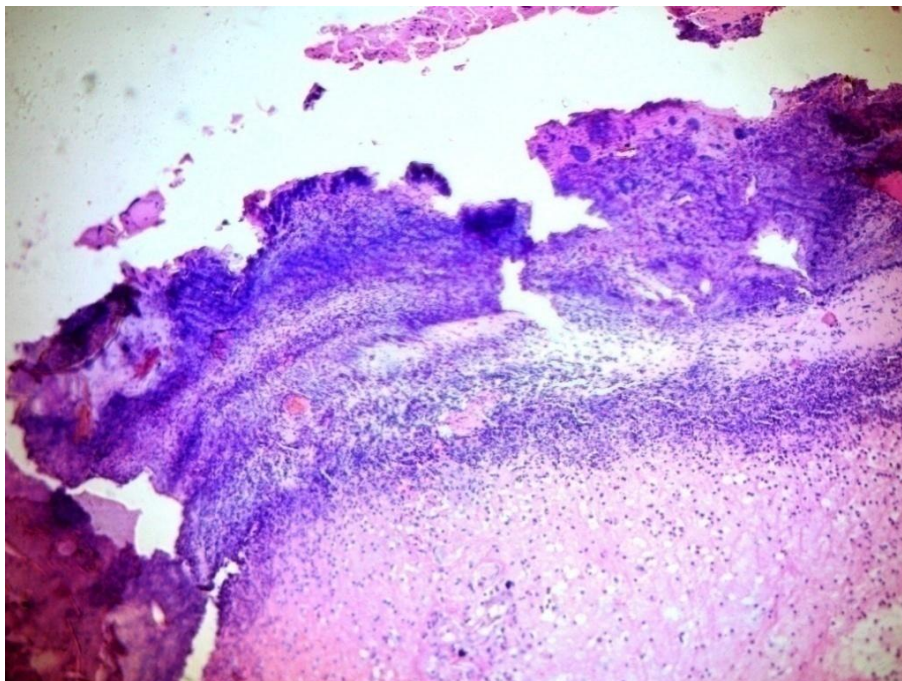


Рис. 8.34. Контрольна група. 10 доба. Некротичні маси в процесі відторгнення. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

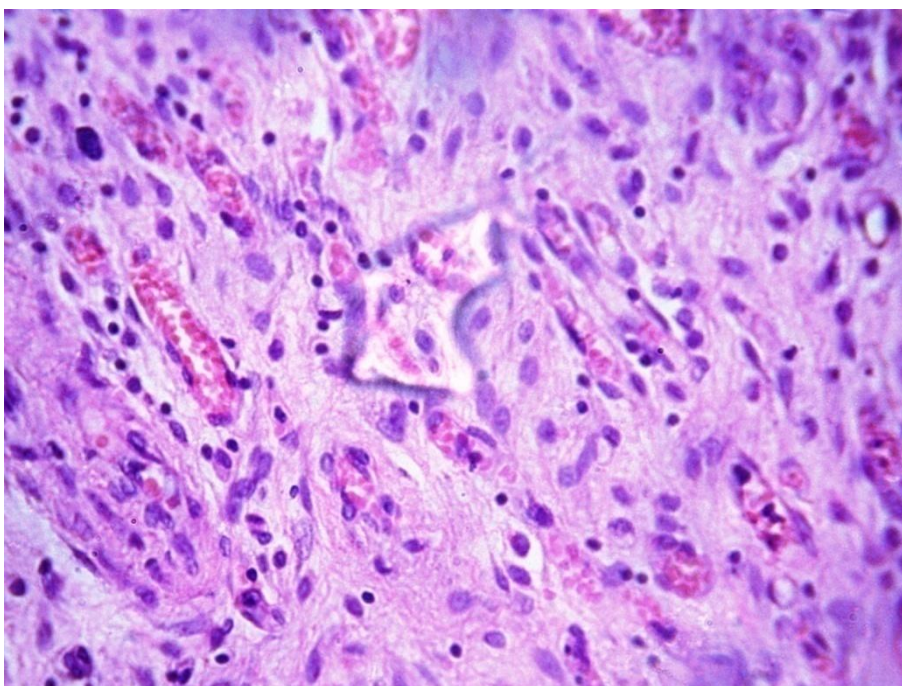


Рис. 8.35. Контрольна група. 10 доба. Грануляційна тканина з дна рани. Помірна лейкоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 400$

В препаратах, зроблених на 14-у добу експерименту спостерігалася тенденція до зменшення ранового дефекту внаслідок розростання грануляційної тканини. Остання містила лімфоїдні елементи, велику кількість судин, клітин фібробластичного ряду та окремі лейкоцити (рис. 8.36). На

поверхні зберігався тонкий шар фіброзно-некротичних мас (рис. 8.37). Зі сторони прилеглої непошкодженої шкіри були прояви епітелізації у вигляді активного розмноження клітин росткового шару епідермісу та "наповзання" новоутворених епітеліальних клітин на грануляції в рані (рис. 8.38).

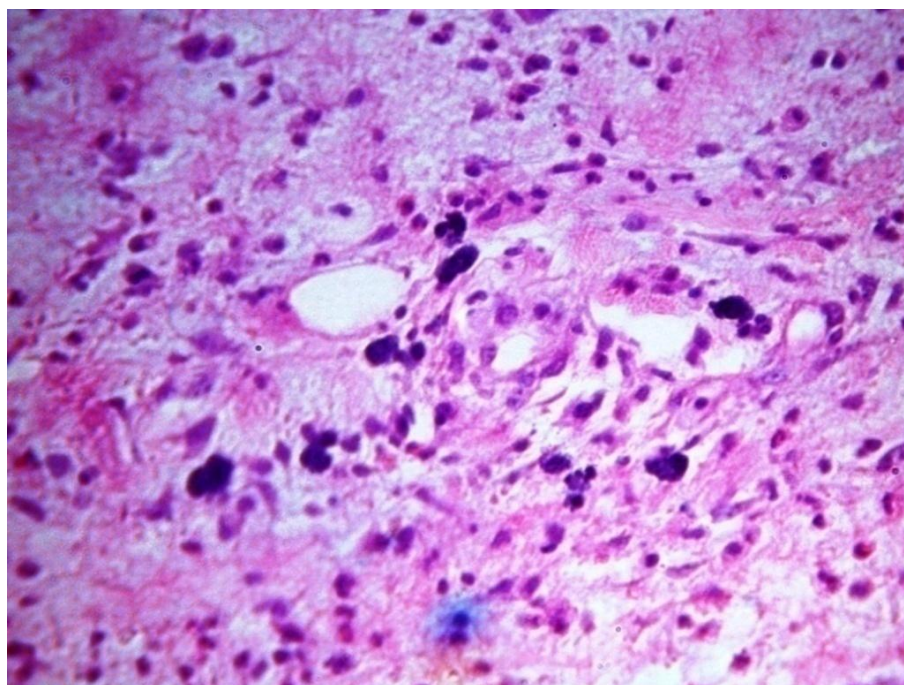


Рис. 8.36. Контрольна група. 14 доба. Грануляційна тканина дна рани. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 400$

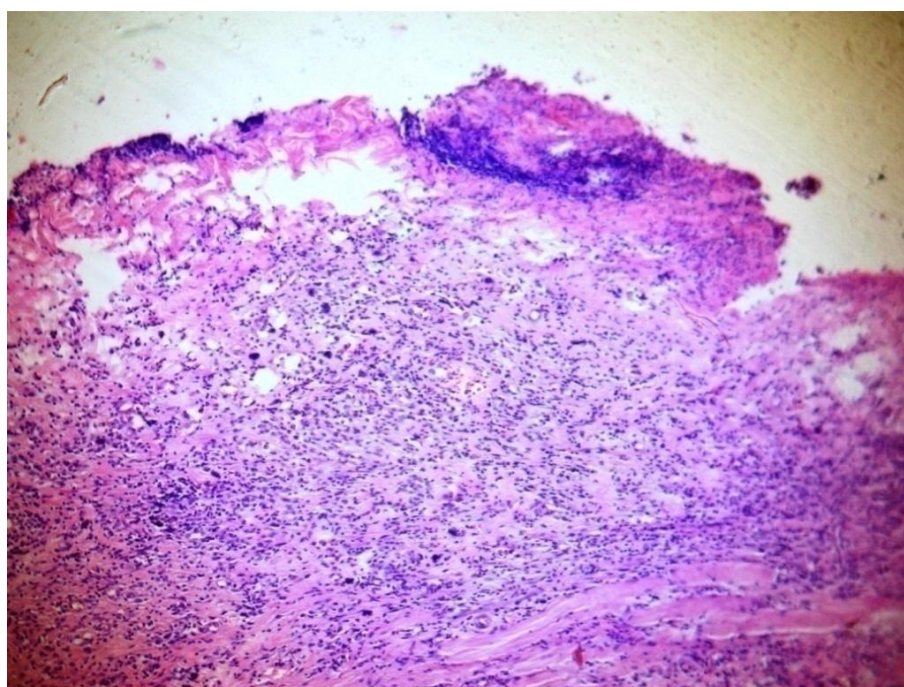


Рис. 8.37. Контрольна група. 14 доба. Фіброзно-некротичні маси на поверхні рани. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

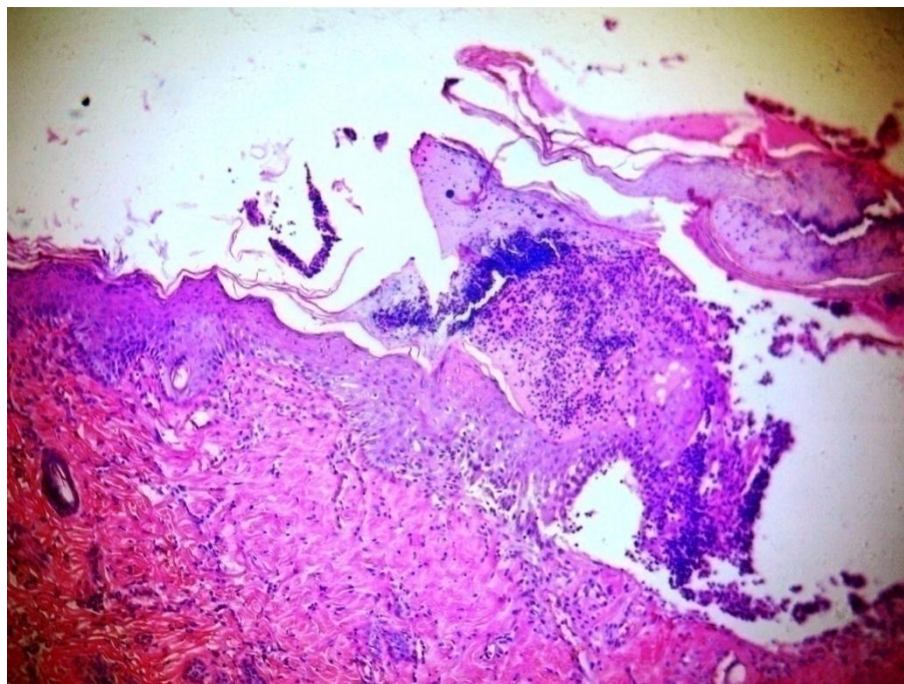


Рис. 8.38. Контрольна група. 14 доба. "Наповзання" епітелію на раневий дефект. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

На 21-у добу в контролі було майже повне заміщення ранового дефекту, грануляційна тканина замінювалася сполучною з великою кількістю переважно колагенових волокнистих структур та клітин, серед яких переважали юні та зрілі фібробласти та зустрічалися мастоцити (рис. 8.39). Епітелій розростався від країв рани до її центру, проте процес епітелізації не закінчений (рис. 8.40).

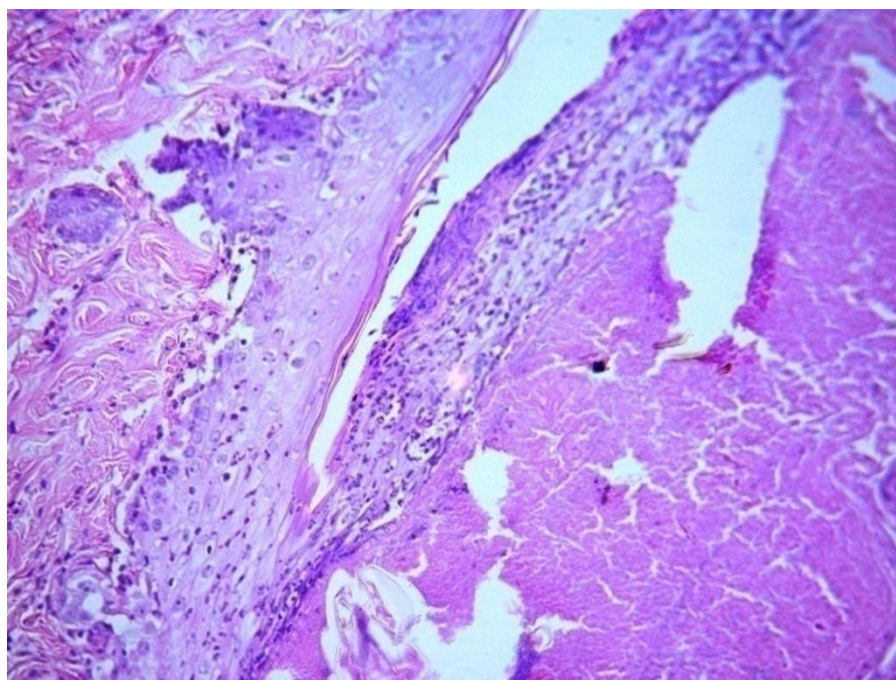


Рис. 8.39. Контрольна група. 21 доба. Молода сполучна тканина в ділянці рани. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 200$

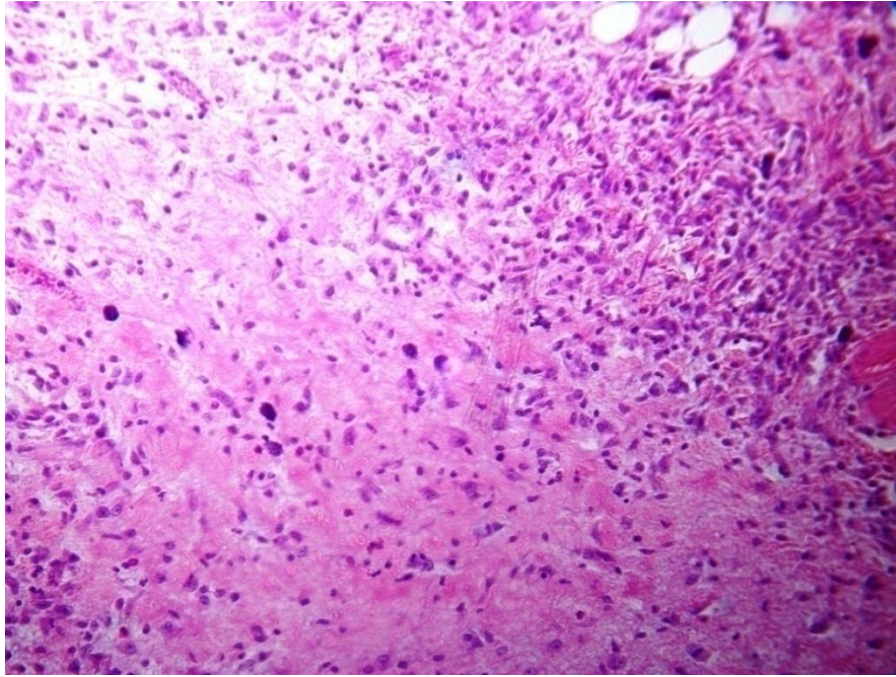


Рис. 8.40. Контрольна група. 21 доба. Епітелізація рани. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

8.5.2. Ефективність впливу композиційної суміші на перебіг інфікованого дерматомного ранового процесу

В тварин 2-ї дослідної групи, де модельовані рани піддавалися щоденній аплікації гелю КС, перебіг ранового процесу дещо відрізнявся від контролю.

Мікроскопічні дослідження препаратів шкіри в ділянці рани виявили, що на 5-у добу рановий дефект був вкритий щільною гомогенною масою, під якою виявлялися острівці молодих грануляцій. Сполучна тканина дерми, що безпосередньо прилягає до рани, помірно набрякла, судини мікроциркуляторного русла дещо розширені, повнокровні (рис. 8.41).

Гістологічна картина ділянки ранового дефекту у тварин цієї групи на 7-у добу характеризувалася зменшенням реактивних проявів в тканинах довкола рани, а останні набували звичного вигляду. Сам дефект містив на дні новоутворену молоду грануляційну тканину з великою кількістю клітинних елементів фібробластичного ряду та тканинних базофілів (рис. 8.42).

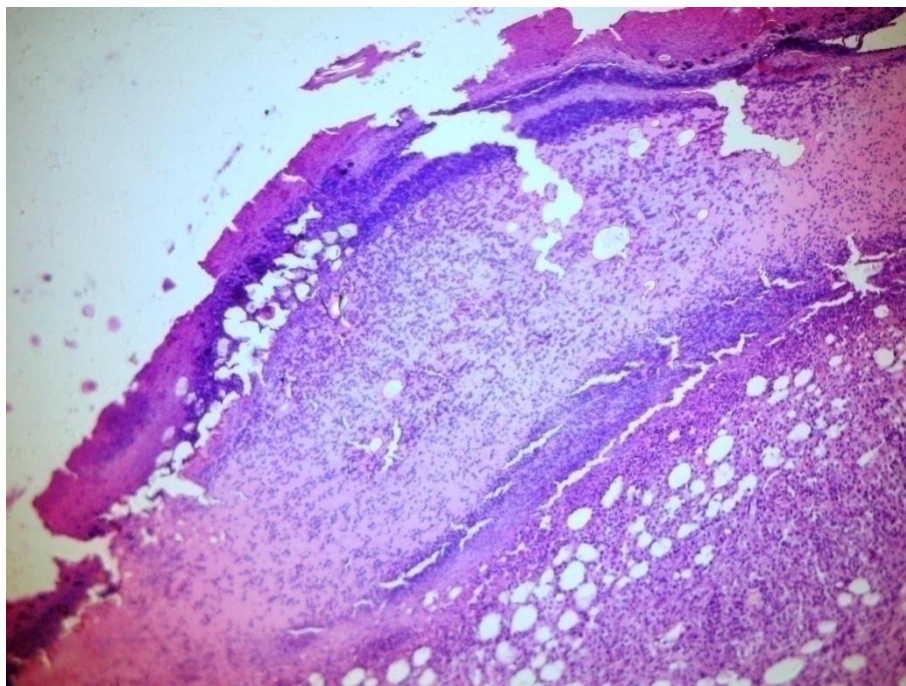


Рис. 8.41. 2-а дослідна група. 5 доба. Фіброзно-некротичні маси в ділянці ранового дефекту. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

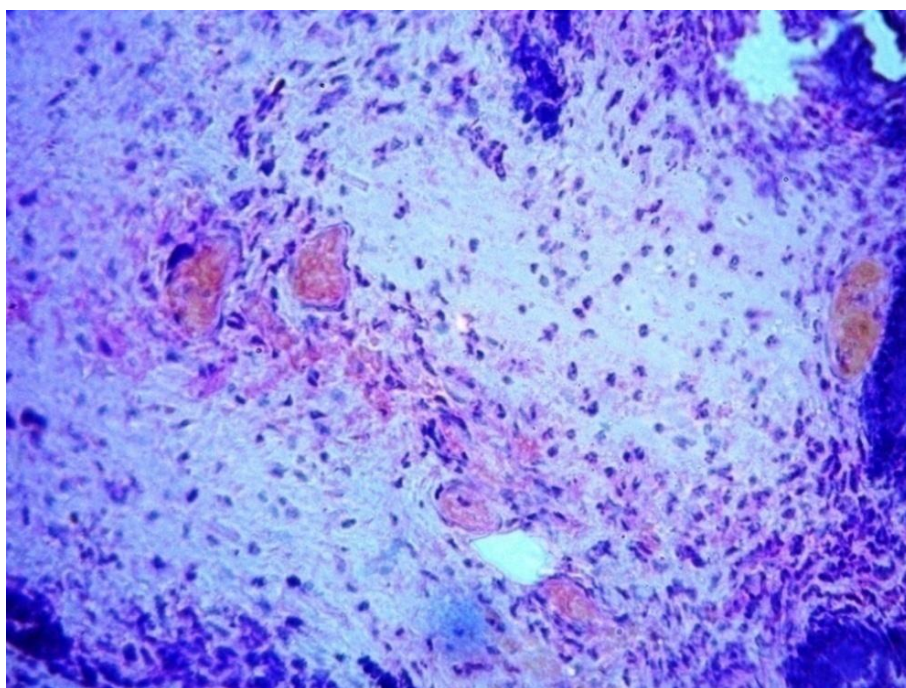


Рис. 8.42. 2-а дослідна група. 7 доба. Молода грануляційна тканина дна рани. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 200$

На 10-у добу відмічалось зменшення площі дефекту за рахунок активного розростання грануляцій, що супроводжувалося гіперемією судин мікроциркуляторного русла (рис. 8.43).

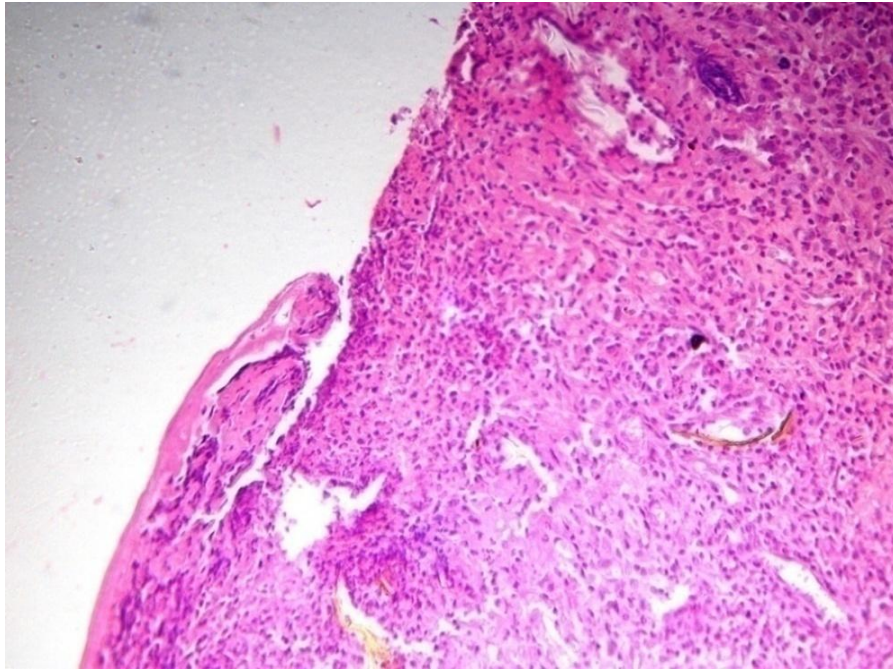


Рис. 8.43. 2-а дослідна група. 10 доба. Розростання грануляцій в ділянці ранового дефекту. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

На 14-у добу було розростання епітелію за рахунок розмноження клітин росткового шару епідермісу, що забезпечувало активну краєву епітелізацію рани; візуально це мало вигляд "наповзання" епітелію з країв рани в сторону її центральної частини, де спостерігалися ділянки заміни грануляційної тканини щільною сполучною з утворенням окремих невеликих рубців (рис. 8.44).

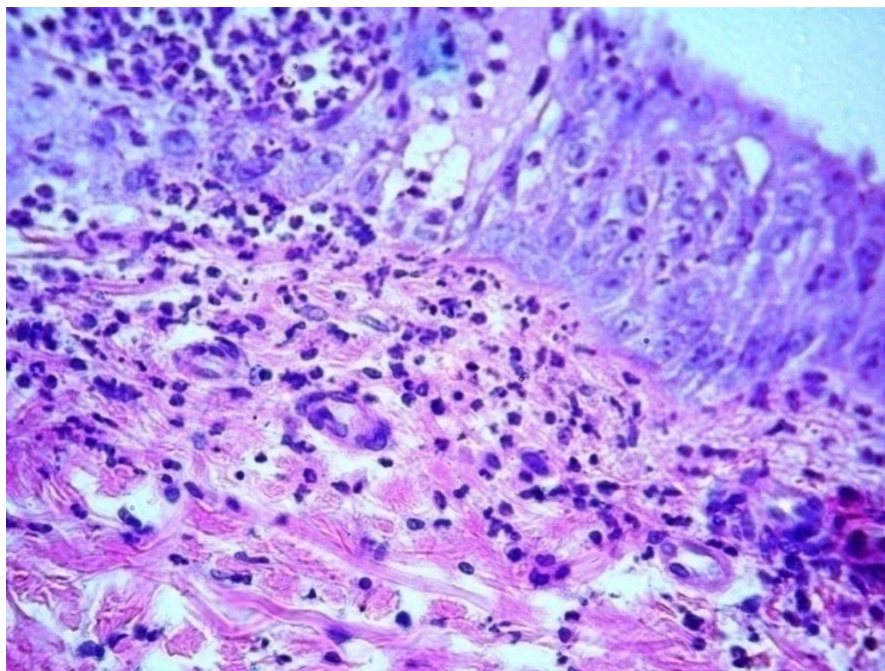


Рис. 8.44. 2-а дослідна група. 14 доба. "Наповзання" епітелію на раневий дефект. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 200$

На 21-у добу досліду в ділянці ранового дефекту грануляції були повністю заміщені рубцевою тканиною; поверхня дефекту повністю закрита епітелієм (рис. 8.45).

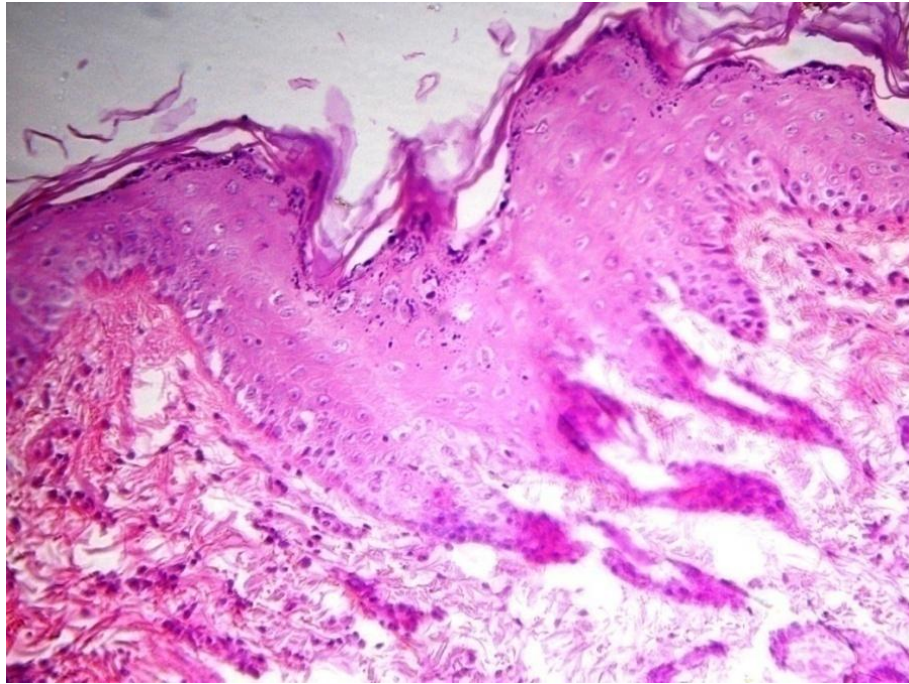


Рис. 8.45. 2-а дослідна група. 21 доба. Епітелізація рани. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

8.5.3. Вплив адреналінового пошкодження міокарда на морфологічні зміни в інфікованій дерматомній рані

В тварин 1-ї дослідної групи, рановий процес у яких протікав на тлі змодельованого АПМ на 5-у добу спостерігалось наростання морфологічних ознак запального процесу та виражені явища некрозу. На дні ранового дефекту виявлявся тонкий шар грануляційної тканини. Остання була слабо васкуляризована, в її клітинному складі переважали недиференційовані клітини (рис. 8.46). Відмічалася інфільтрація нейтрофільними гранулярними лейкоцитами. Над грануляціями виявлялася щільна структура, що складалася з фібриноїдних мас, густо інфільтрованих лейкоцитами (рис. 8.47).

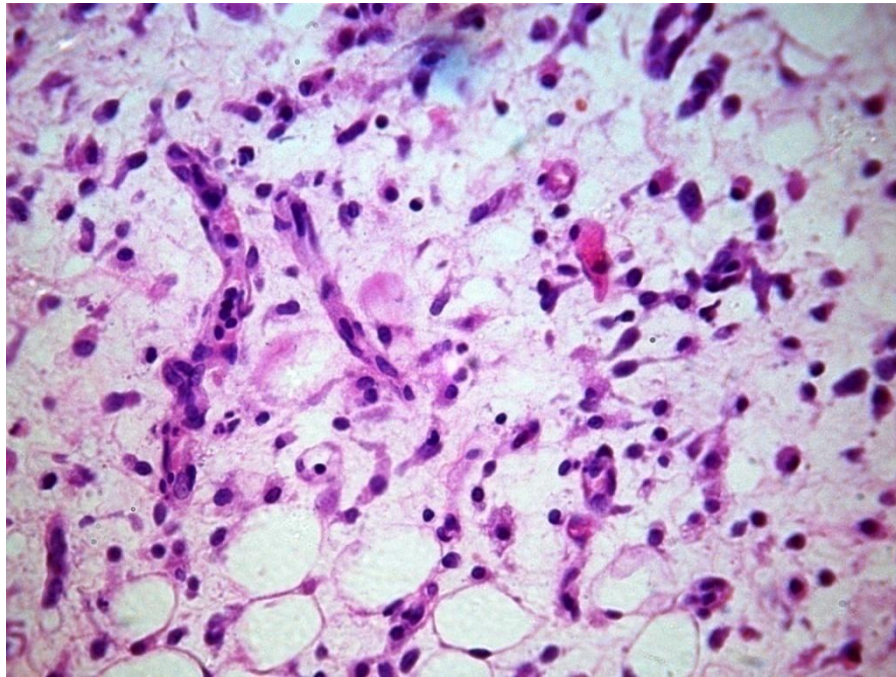


Рис. 8.46. 1-а дослідна група. 5 доба. Грануляційна тканина дна рани. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 400$

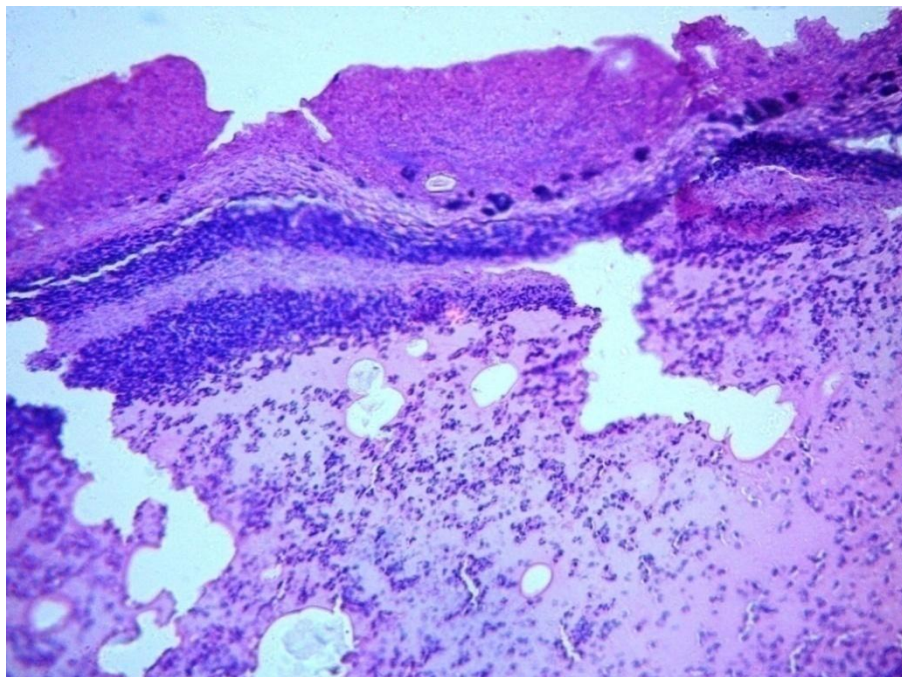


Рис. 8.47. 1-а дослідна група. 5 доба. Великий фібринозно-лейкоцитарний шар, що заповнює дефект. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

Морфологічні зміни в ділянці рани на 7-у добу були характерні для вираженого запального процесу. Сполучна тканина довкола рани набрякла. Дно рани було заповнене некротичними масами з переважанням як незмінених, так і деструктивно змінених нейтрофільних лейкоцитів (рис. 8.48).

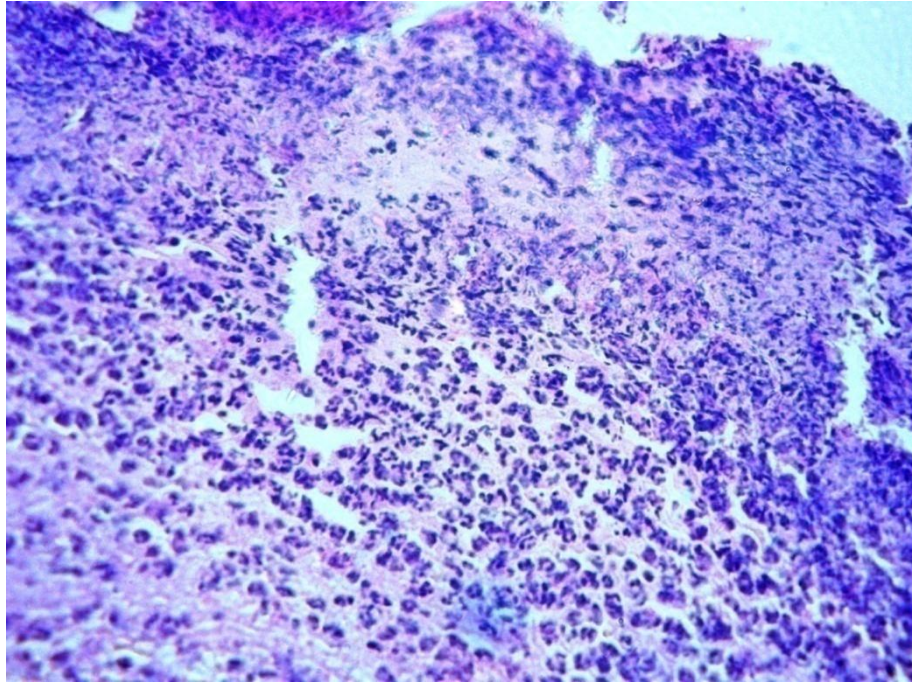


Рис. 8.48. 1-а дослідна група. 7 доба. Некротичні маси дна рани. Інфільтрація незмінними та деструктивно зміненими нейтрофілами. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 200$

На 10-у добу дослідження спостерігалася нормалізація структури тканин шкіри, що оточує рану – зникали ознаки набряку та гіперемія; шкіра набувала звичного вигляду. Ділянка рани характеризувалася зменшенням об'єму фіброзно-некротичних мас, порівняно з попереднім терміном. Поряд з цим необхідно відмітити, що об'єм грануляційної тканини майже не збільшувався (рис. 8.49).

І лише на 14-у добу відмічалася очищення ранового дефекту від некротичних мас. Невелика кількість нейтрофілів була лише в ділянці ранового дна (рис. 8.50). Водночас відмічався розвиток грануляцій – дефект заповнювався грануляційною тканиною різного ступеня зрілості, переважно молодого, багатою на лімфоцитоподібні клітини, фібробластичні елементи та тучні клітини, з густою сіткою повнокровних капілярів. Процес епітелізації рани знаходився в початковому стані (рис. 8.51).

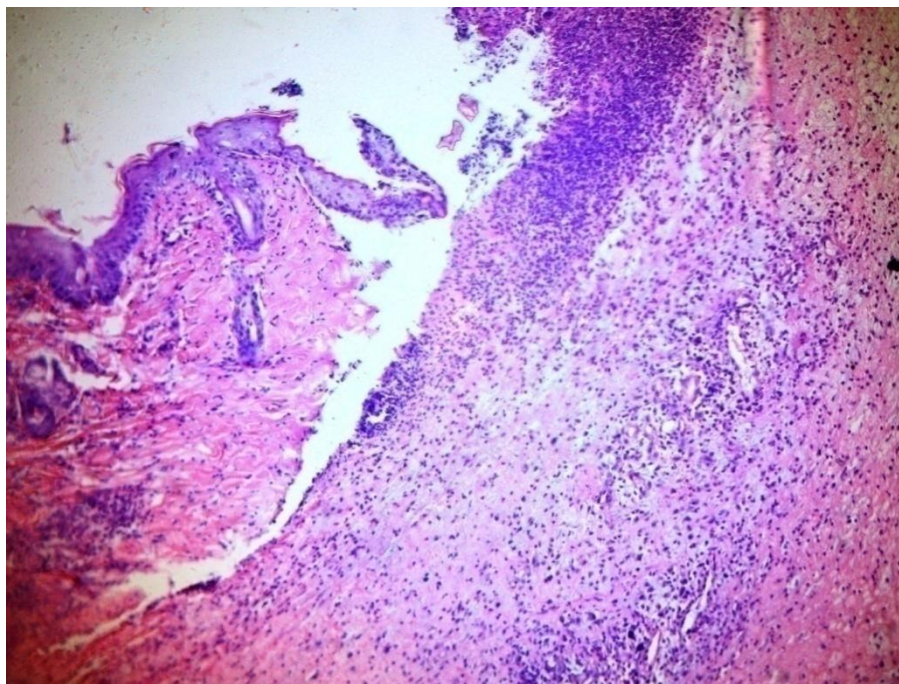


Рис. 8.49. 1-а дослідна група. 10 доба. Зменшення об'єму фібринозно-некротичних мас. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

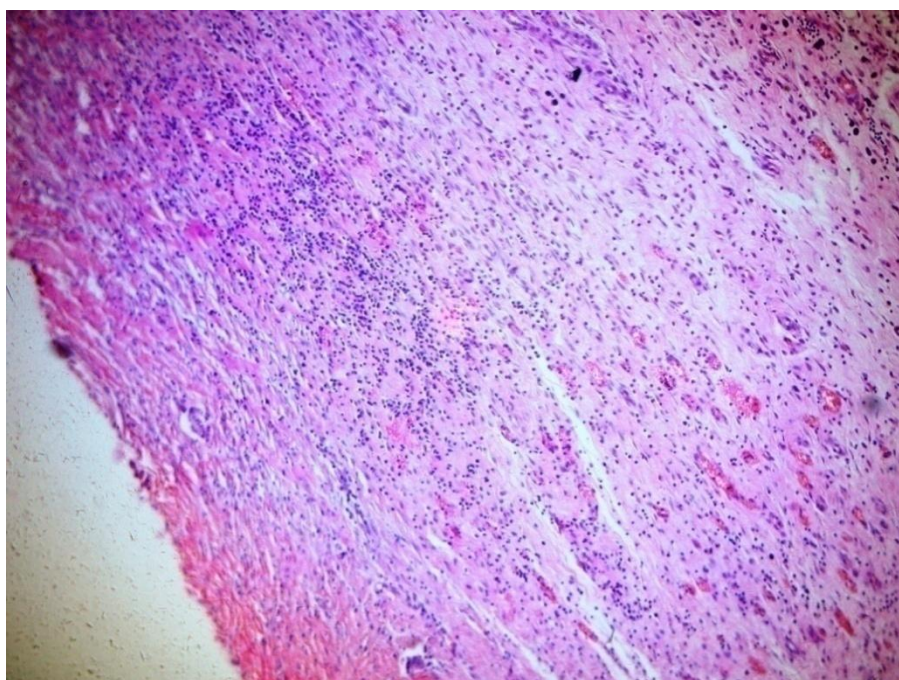


Рис. 8.50. 1-а дослідна група. 14 доба. Молода грануляційна тканина в ділянці дна рани. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

На 21-у добу рана була заповнена зрілою грануляційною тканиною, спостерігалася надлишкова кількість волокнистих структур з ознаками гіалінозу (рис. 8.52).

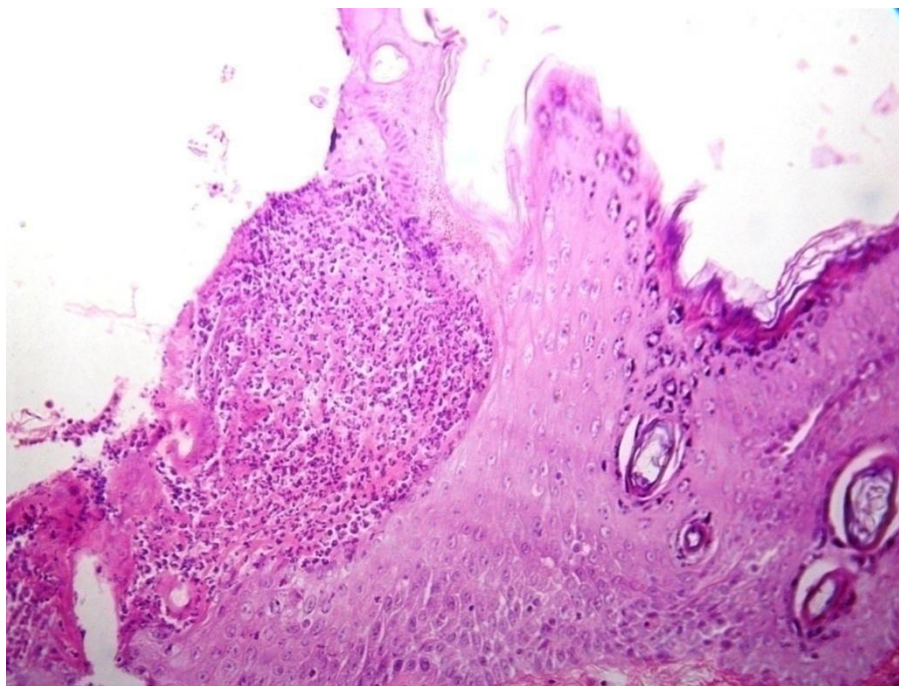


Рис. 8.51. 1-а дослідна група. 14 доба. Початок процесу епітелізації. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

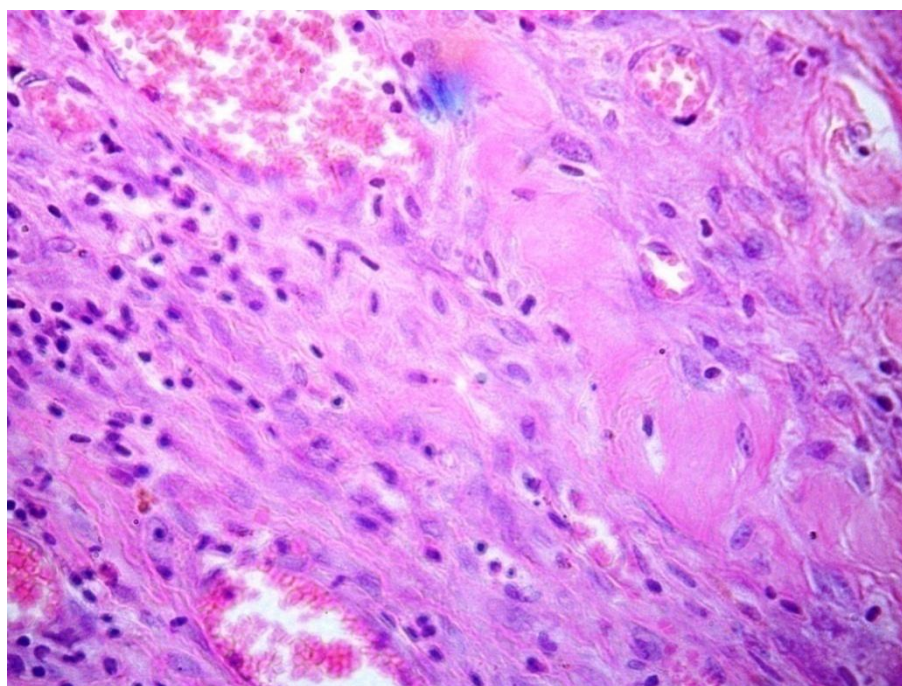


Рис. 8.52. 1-а дослідна група. 21 доба. Зріла грануляційна тканина дна рани. Волокнисті структури з ознаками гіалінозу. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 400$

Зі сторони непошкодженої оточуючої шкіри спостерігалось наростання епітелію, проте досить значна ділянка в центральній частині рани лишалася неепітелізованою (рис. 8.53).

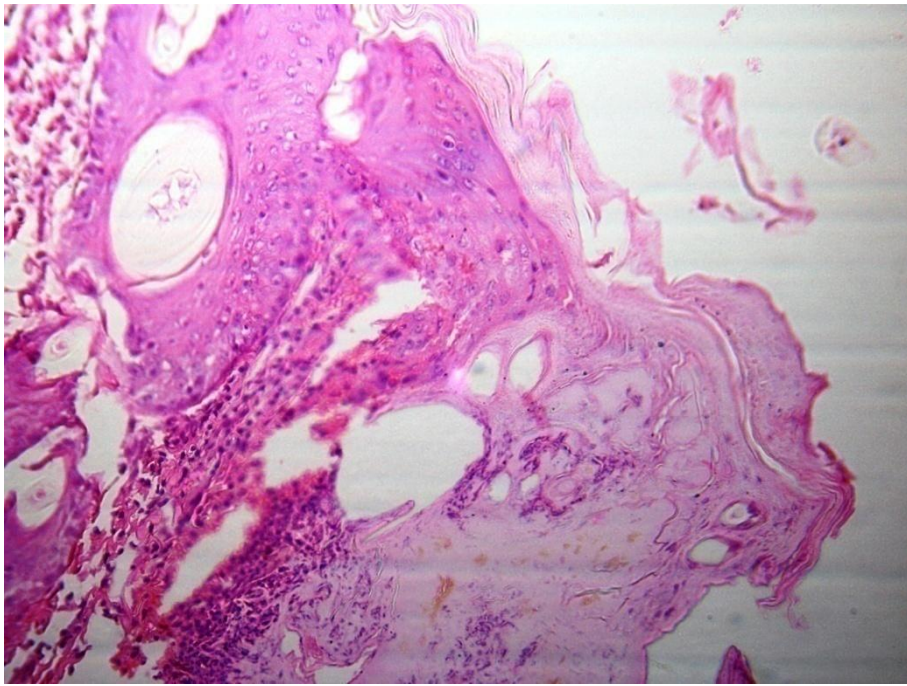


Рис. 8.53. 1-а дослідна група. 21 доба. Наростання епітелію за сторони непошкодженої шкіри (незавершена епітелізація). Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

8.5.4. Оцінка корегуючого впливу композиційної суміші в динаміці ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарда

В групі тварин 3-ї дослідної групи, де рановий процес проходив на тлі модельованого АПМ, та інфіковані рани обробляли гелем КС, на 5-у добу тканини, що оточують рану, мали ознаки набряку та помірно вираженої гіперемії. Сам рановий дефект був заповнений фібринозно-некротичними масами; грануляційна тканина не виявлялася (рис. 8.54).

На 7-у добу експерименту морфологічні зміни спостерігалися тільки в оточуючих тканинах і проявлялися значним зменшенням ознак набряку; різко зменшувалися, а місцями і зникали явища гіперемії. В самій рані і надалі виявлялися некротичні маси. В зоні дна рани починали утворюватися острівці грануляцій (рис. 8.55).

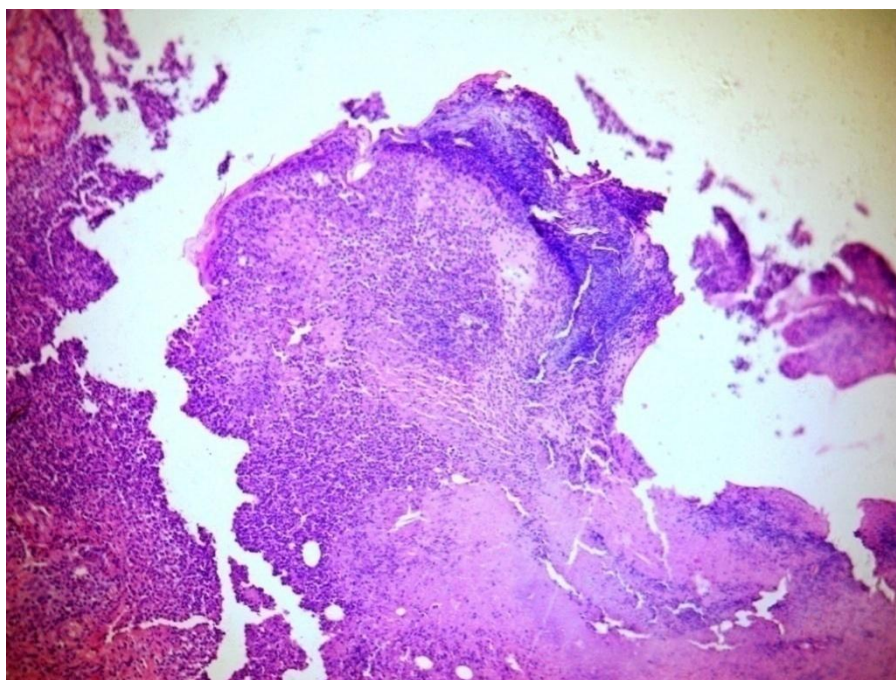


Рис. 8.54. 3-я дослідна група. 5 доба. Фібринозно-лейкоцитарний згусток в центрі. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

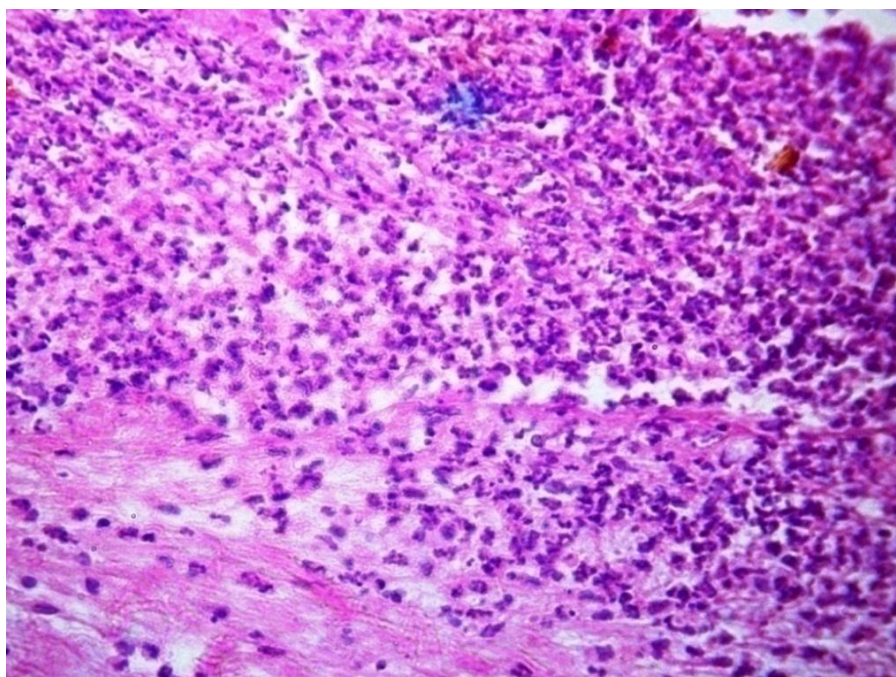


Рис. 8.55. 3-я дослідна група. 7 доба. Залишки некротичних мас в ділянці дна рани. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 200$

На 10-у добу в даній групі тварин було відмічено зменшення площі ранового дефекту, в якому спостерігалися залишки некротичних мас (рис. 8.56). Шар грануляцій виявлявся переважно в ділянці дна рани, та мав порівняно

невеликий об'єм, містив велику кількість клітин фібробластичного ряду, мастоцити; гемокапіляри численні та повнокровні (рис. 8.57).

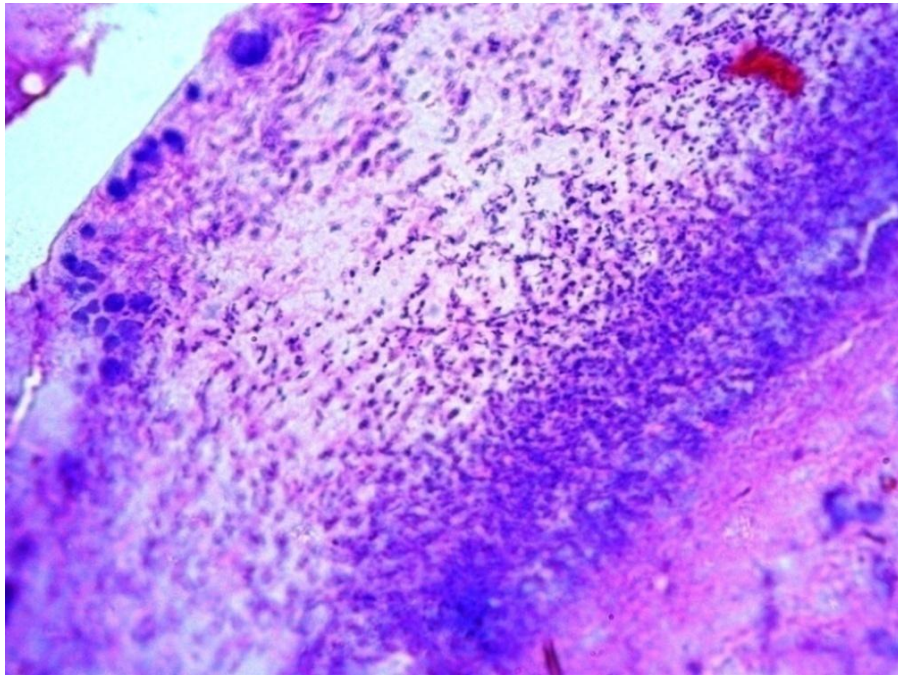


Рис. 8.56 3-я дослідна група. 10 доба. Залишки некротичних мас. Невелика кількість грануляцій. Зabarвлення гематоксилін-еозином. $\times 200$

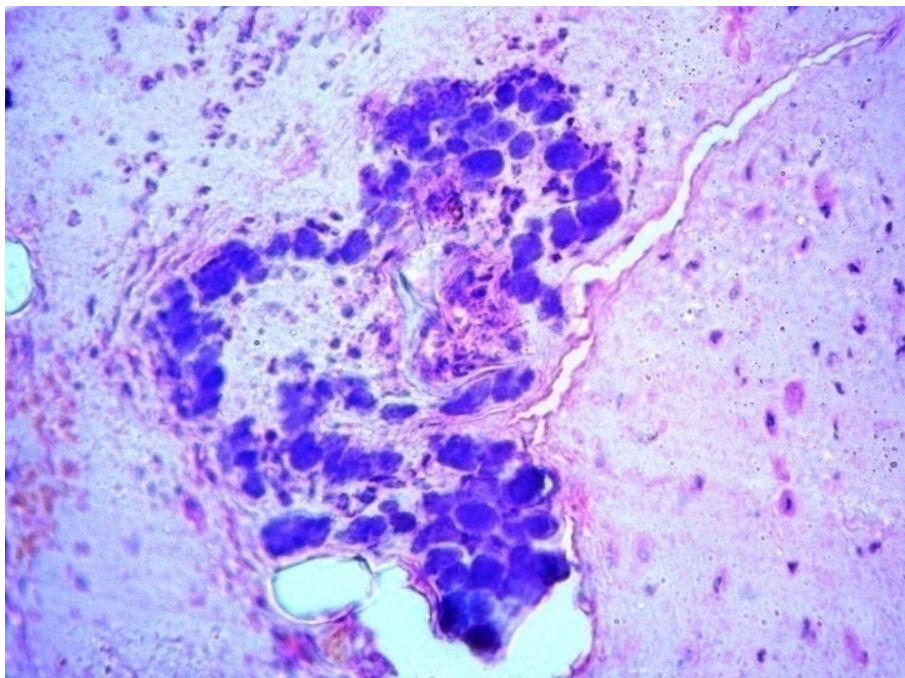


Рис. 8.57. 3-я дослідна група. 10 доба. Скупчення мастоцитів в ділянці дна. Зabarвлення гематоксилін-еозином. $\times 400$

В цій групі тварин епітелізація краєвих ділянок рани відмічалася лише на 14 добу. В центральній ділянці спостерігалися явища рубцювання (рис. 8.58).

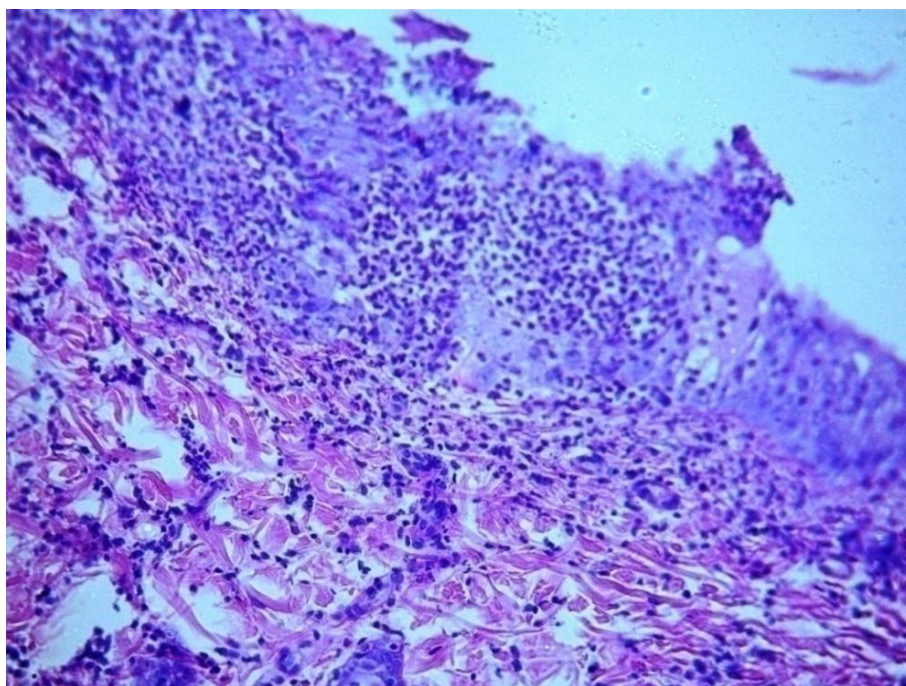


Рис. 8.58. 3-я дослідна група. 14 доба. Епітелізація краєвих ділянок рани. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 200$

На 21-у добу процес загоєння ран у тварин не завершувався, хоча площа дефекту була значно зменшена (місце рани було у вигляді залишкових явищ), заповнена рубцевою сполучною тканиною (рис. 8.59).

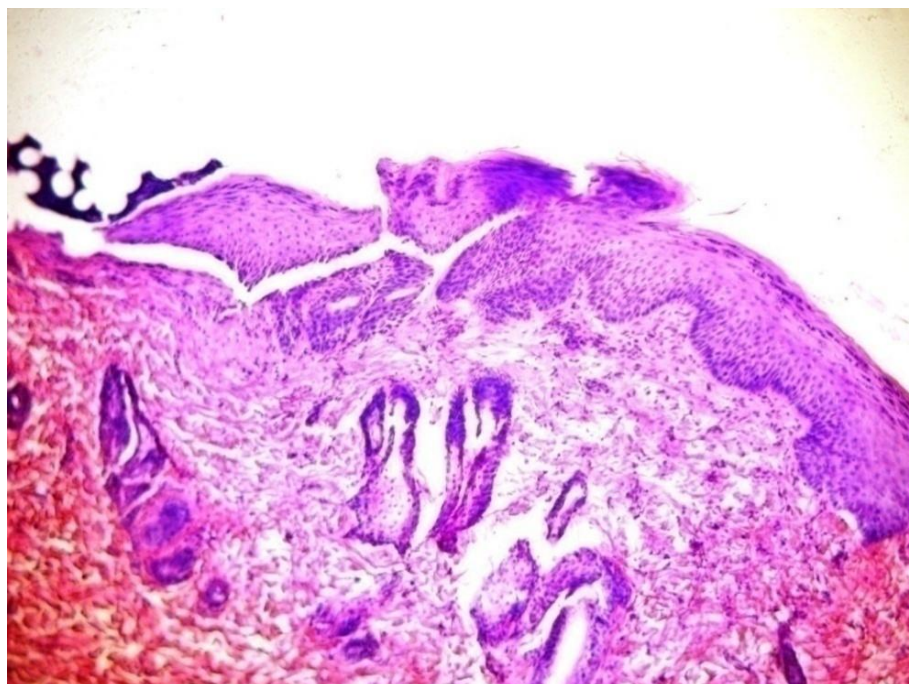


Рис. 8.59. 3-я дослідна група. 21 доба. Центральна частина рани, заповнена рубцевою сполучною тканиною. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

Епітелізація рани проходила активно, хоча процес не закінчений, в центрі епітеліальна тканина не виявлялася (рис. 8.60).

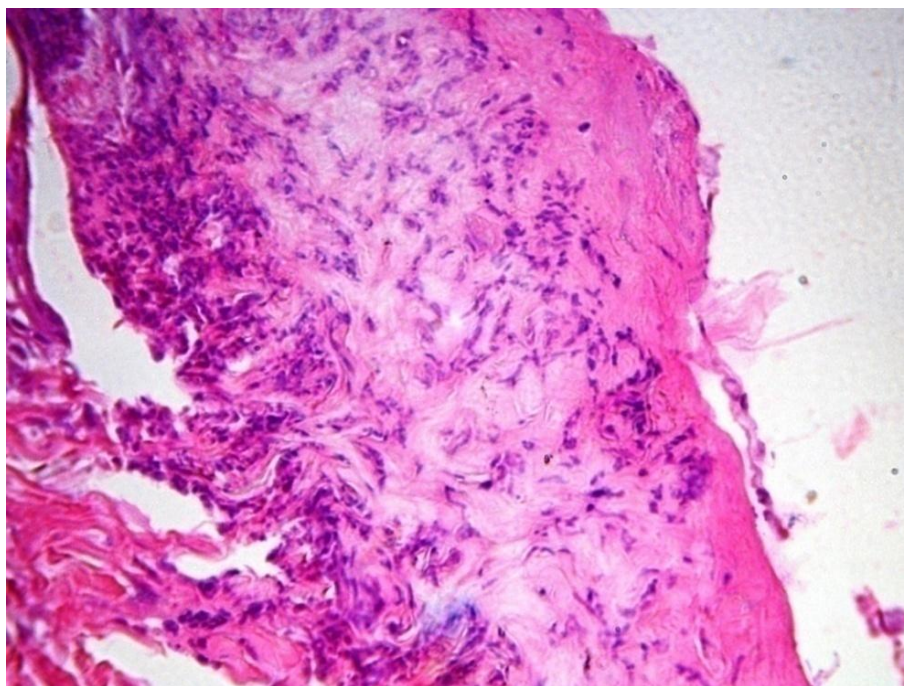


Рис. 8.60. 3-я дослідна група. 21 доба. Незавершена епітелізація. Центр рани. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

Отримані результати досліджень даного розділу дозволяють зробити наступні проміжні висновки:

1. Володіючи виразними бактеріостатичними властивостями γ -кроднолактона та антиоксидантим впливом Zn-карнозина, застосований гель КС сприяє меншій інтенсивності та коротшому терміну перебігу фази гідратації при інфекційно-травматичному пошкодженню м'яких тканин, прискорює та оптимізує фазу дегідратації та некролізу в ділянці рани (в середньому на 3-4 дні) та сприяє швидшому початку анаболічних процесів.
2. Досліджуваний гель КС володіє значним корегуючим впливом на процеси загоєння рани у організмів, які перенесли АПМ, коли в перші дні перебігу рани домінують некротичні процеси на тлі невиражених ексудаційних явищ, що сповільнює появу активно проліферуючої грануляційної тканини та здовжує терміни загоєння. Щоденне застосування гелю КС дозволяє активізувати процеси некролізу та добитися його закінчення у ті ж часові терміни, що і в контролі та на завершення спостереження отримані

показники тварин 3-ї дослідної групи не відрізняються від фізіологічного рівня.

3. Аналіз зміни площі експериментальної інфікованої дерматомної рани свідчить, що найбільш оптимальним застосування гелю КС є у ранній період на фоні гідратації, дегідратації та некролізу. Використання досліджуваного засобу у пізніші терміни може спричинити затримку синтетичних процесів та сповільнити інтенсивність регенераційних явищ у тканинах.
4. КС у її 2 % концентрації володіє виразними антисептичними властивостями при застосуванні її за умов *in vivo* та сприяє очищенню від мікроорганізмів ранової поверхні на 8 добу у тварин без АПМ та 11 добу у тварин, які перенесли АПМ, в той час як у груп порівняння ці величини становили відповідно 13 та 14 доби.
5. Морфологічне дослідження біоптатів ран тварин з застосуванням гелю КС (дослідна група 2) вказує, що вже на 5-у добу припиняються явища гострого запального процесу, а на 7-у (на три доби швидше за контроль) відбувається очищення поверхні рани від некротичних мас та розпочинається активне новоутворення молодої грануляційної тканини. Явища активної епітелізації у групі присутні вже на 14-у добу, що на 3-5 днів швидше у порівнянні з контролем, а на 21-у добу поверхня ранового дефекту повністю закрита епітелієм.
6. У тварин, які перенесли АПМ (1-а дослідна група) морфологічні ознаки запального процесу та некрозу тканин в рані значно перевищують аналогічні об'єми у порівнянні з контролем на 5-у та 7-у доби спостереження. Перші ознаки зменшення набряку та гіперемії виявляються на 10-у добу, а очищення рани відмічається лише на 14-у добу (у середньому на 4-и доби пізніше, як у контрольній групі). На 21-у добу в рані ще відбуваються анаболічні процеси, епіталізація часткова, уся центральна частина ранового дефекту залишається неепітелізованою.

7. Для тварин 3-ї дослідної групи у початковому періоді спостереження на відміну від тварин 1-ї дослідної групи виражених ознак некрозу не виявляється. На 7-у добу відмічено значне зменшення ознак запального процесу, а на 10-у добу рана практично повністю очищена від некротичних тканин, що аналогічно загосенню у тварин контрольної групи. Застосування гелю КС сприяло швидшому початку анаболічних процесів, і на завершення спостереження (21-а доба) площа ранового дефекту за виключенням центральної ділянки повністю вкрита епітелієм, що також відповідає картині, яка спостерігається у контролі.

Результати досліджень, представлених у даному розділі, опубліковані в дванадцяти наукових роботах [7, 66, 79, 124, 125, 128, 132, 134, 135, 137, 141, 174].

Антисептичні та ранозагоювальні властивості композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, А. О. Гарбузов, М. С. Регеда [та ін.] / Человек и лекарство – Украина : материалы I Национального конгрессу : тези доп. – Київ, 2008. – С. 168–169.

Застосування 2 % гелевої форми композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину як антимікробного засобу за умовах інфікованої дерматомної рани / Р. З. Огоновський, А. О. Гарбузов, Ю. Б. Пастернак [та ін.] // Nauka i inowacja – 2008 : materialy IV międzynarodowej naukowo-praktychnej konferencji. – Przemyśl, 2008. – S. 66–69.

Комплексний антисептичний препарат на основі похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // Дни науки-2007 : материалы III международной научно-практической конференции. – Дніпропетровськ, 2007. – С. 9–10.

Огоновський Р. З. Антимікробна активність композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину в умовах експериментальної інфікованої

дерматомної рани / Р. З. Огоновський // Досягнення біології та медицини. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 26–30.

Огоновський Р. З. Антимікробна активність композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину в інфікованій дерматомній рані за умов видозміненої реактивності організму / Р. З. Огоновський // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15 (2). – С. 70–73.

Огоновський Р. З. Експериментальне дослідження асептичних та ранозагоювальних властивостей композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – № 11. – С. 88–90.

Огоновський Р. З. Морфологічні зміни в тканинах експериментальної інфікованої рани за умови дії композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину та гострої адреналінової міокардіодистрофії / Р. З. Огоновський // Практична медицина. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 19–24.

Огоновський Р. З. Особливості загоєння та можливості реабілітації при застосуванні в лікуванні інфекційних ран 2 % гелевої форми похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Медична гідрологія та реабілітація. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 109–115.

Огоновський Р. З. Перспективи застосування 2 % гелевої форми композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину у лікуванні інфікованих ран м'яких тканин / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак // Актуальні питання сучасної стоматології : матеріали ювілейної міжнародної науково-практичної конференції. – Львів, 2008. – С. 109–112.

Огоновський Р. З. Порівняльна оцінка ефективності дії 2 % гелевої форми композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину на загоєння експериментальних інфікованих дерматомних ран / Р. З. Огоновський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – № 1. – С. 34–38.

Огоновський Р. З. Ранозагоювальні та протимікробні властивості мазевої форми композиційної суміші похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Acta Medica Leopoliensia. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 68–70.

Регенераційний процес в неінфікованих ранах м'яких тканин за умов дії композиційної суміші похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак, М. С. Регеда [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 1. – С. 27–31.

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Рановий процес характеризується закономірним стадійним перебігом та стереотипними змінами, хоча виділення окремих фаз і стадій носить умовний характер, тому неможливо провести чітку межу між закінченням однієї стадії і початком наступної [169, 279].

Згідно до сучасних поглядів, його можна розглядати як окремий випадок запалення, який проявляється місцевими запально-деструктивними змінами в різноманітних тканинах з відповідною загальною реакцією організму, яка представлена двома послідовними фазами: катаболізму та анаболізму [51]. Фаза запалення становить найбільший інтерес у вивченні процесів загоєння ран, бо саме вона в значній мірі визначає перебіг та результати репаративного процесу [49, 51, 291].

Початковою ланкою патогенезу ранового процесу є альтерація – загибель клітин внаслідок дії травматичного чи інфекційного фактору. Зміни, викликані ними складають первинну альтерацію [23, 54, 55, 186, 284, 294]. Гіпоксія та продукти первинної альтерації ініціюють вторинну альтерацію [64, 70, 78, 185, 226, 312, 366].

Зміни, які відбуваються безпосередньо в гнійній рані, є наслідком взаємодії двох пошкоджуючих факторів – вогнища деструкції тканин і мікробного збудника. Ступінь прояву місцевих ознак визначається кількістю та видом мікроорганізмів, станом входних воріт інфекції, а також загальною реактивністю організму [51, 244].

Саме стан реактивності організму зумовлює характер відповіді організму на дію зовнішніх факторів. Підвищена чутливість до проникнення інфекції, послаблення бар'єрних систем і фагоцитарної активності клітин сполучної тканини, зниження здатності до продукції антитіл є характерним для організмів з пониженою реактивністю. Для таких випадків типовим є в'яле протікання запального процесу, менш виражена больова реакція, ділянки інфільтрації та

набряку м'яких тканин за звичай не досягають значних розмірів та часто не перетворюються в абсцеси та флегмони, проте розсмоктуються вкрай повільно, що помітно здовжує часовий період протікання захворювання [41, 71, 155, 207, 269].

Різноманітні патологічні процеси можуть помітно змінювати реактивність та резистентність організму, а відповідно і характер ранового процесу. Статистичні та клінічні дослідження вказують, що патологія серцево-судинної системи займає провідне місце за своїм розповсюдженням, а основною її причиною є некротичні процеси міокарда, що виникли як результат метаболічних порушень [71, 101, 191].

Сучасною моделлю, яка реально відображає перебіг ішемічної хвороби серця і широко використовується для тестування та визначення ефективності протекторної дії цілого ряду нових фармакологічних засобів є модель АПМ [93, 94, 110, 177, 322, 338]. Також проведено ряд досліджень, присвячених вивченню змін резистентності та реактивності організму, яке виникає на її фоні. Встановлено, що АПМ супроводжується суттєвими змінами імунного гомеостазу організму, та що ці порушення більш виражені у старих тварин, що підтверджується тривалою реституцією їх імунологічних параметрів до 14-ї доби експерименту [43, 93, 295, 368]. Схожі дані були отримані і при обстеженні хворих з інфекційними захворюваннями, які проходили на тлі хронічної серцевої недостатності [100, 340, 335].

На початку виконання роботи увагу було зосереджено на оцінці впливу перенесеного АПМ на стан реактивності організму та порушення периферичного кровообігу, зокрема в мікроциркулярному руслі тканин дерми.

Аналізуючи отримані дані, можна констатувати значний вплив АПМ на загальний стан організму. Оцінка загального стану тварин свідчила, що вже безпосередньо після внутрішньочеревного введення розчину адреналіну спостерігалися ознаки збудження тварин, які швидко (впродовж 15-20 хв) змінювалися гіподинамією та апатією тварин, порушенням частоти та ритму дихання. Вказані ознаки спостерігалися впродовж кількох годин, хоча

обмежена рухова активність була характерною для таких тварин впродовж усього терміну, а особливо у перші 3-5 днів.

Дані дослідження газового складу крові вказували на достовірне зменшення парціального тиску O_2 та зростання CO_2 , досягнення якими встановленого фізіологічного рівня було визначено лише на 21-у добу дослідження. Внаслідок вказаних змін в крові тварин з АПМ визначалися ознаки ацидозу у перші два тижні спостереження. Також необхідно зазначити, що перші помітні ознаки тенденції до нормалізації досліджуваних показників з'являлися на 5-7 доби.

АПМ та зумовлені ним порушення гемодинамічної функції серця вплинуло на процеси терморегуляції, а гіпоксичні явища у тканинах сприяли розвитку гіпотермії, яка у межах статистичної достовірності визначалася впродовж усього часу дослідження з її мінімальним значенням на 5-у добу. Вказані показники побічно свідчили про порушення у мікроциркуляторному руслі дермальних тканин.

АПМ супроводжувалося суттєвими змінами неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності організму, що проявлялося ознаками пригнічення захисних механізмів організму між 3-ю та 7-ю добами. Дослідження вказали, що на 7-у добу у крові таких тварин визначався найнижчий рівень лейкопенії та різкий зсув лейкоцитів в сторону агранулоцитних форм та найбільше падіння фагоцитарної активності. Показники гуморальної ланки неспецифічної резистентності також вказували на помітний її депресивний стан.

Аналогічні результати спостерігалися при оцінці показників імунної реактивності: на 7-у добу визначалося найбільше її пригнічення із падінням Т-лімфоцитів, зменшенням їх активних форм, В-лімфоцитів, сироваткових імуноглобулінів. Також визначалося зростання КАСК та ЦК, максимум яких виявлено на 3-ю та 5-у доби. Такий стан захисних систем, очевидно, був викликаний значним їх напруження та частковим виснаженням, обумовленим як безпосереднім впливом адреналіну, так і розвитком ознак циркуляторної

гіпоксії та реакцією на некротично модифіковані білки серцевого м'язу. Слід також відмітити, що починаючи з 7-ї доби визначалася тенденція до нормалізації, а на 14-у добу більшість вказаних показників знаходилися у межі статистичної недостовірності у порівнянні з показниками інтактних тварин.

Некротичні процеси у серцевому м'язі та всмоктування продуктів розпаду у кров'яне русло тварин сприяли розвитку ендогенної інтоксикації організму. Вона проявлялася порушенням білково-синтетичної функції, і вже на 3-ю добу визначалася гіпопротеїнемія та падіння альбуміно-глобулінового коефіцієнту. Повернення показників білкового обміну до величин здорових тварин визначалося лише на 10-у добу.

АПМ змінило характер метаболічної активності у м'яких тканинах. Біохімічні дослідження біоптатів шкіри вказали на активацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, на 3-ю добу концентрація первинних та вторинних продуктів зростала, викликаючи при цьому напруження захисної АОС. При цьому визначалося інтенсивне використання у захисних реакціях відновленого глутатіону, що обумовлювало зменшення його концентрації у тканинах. Поступова нормалізація діяльності серця сприяла повільному поверненню процесів ПОЛ до рівня здорових тварин лише на 21-у добу.

Наслідки дії великих доз адреналіну на організм та серцевий м'яз зокрема, зумовили активацію цитолітичних процесів у м'яких тканинах вже у початкових термінах спостереження, та лабораторно було визначено зростання їх маркерів (активність трансаміназ). Зворотній процес повернення до природного їх рівня у тканинах визначався вже на 7-10 добу.

Також помітного впливу зазнала система фізіологічної регенерації. У перші дні відмічалось більше та статистично достовірне падіння вмісту РНК, у той час як вміст ДНК знижувався у менших величинах, що відповідали межах статистичної недостовірності. Достовірне зменшення РНК, яке є показником біосинтетичної активності тканини спостерігалось до 7-ї доби включно, і лише у наступному терміні її вміст повернувся до межі недостовірності у порівнянні до рівня інтактних тварин.

Отримані результати співпадали із даними інших авторів [109, 280, 340, 335] та доповнюють думку про те, що АПМ за О.О. Марковою помітно змінює неспецифічну резистентність та імунологічну реактивність організму, та може застосовуватися при дослідженні дії фонові патології на перебіг інших патологічних процесів та можливостей їх корекції новими фармакологічними препаратами та засобами впливу. Найбільш виражені ознаки перенесеного АПМ спостерігалися у перші 14 діб, а на 21-у добу практично всі кількісні та функціональні показники організму відповідали рівню інтактних тварин.

На сьогодні традиційним залишається загальноприйнятий метод лікування ран під марлевою пов'язкою з використанням різних лікарських засобів [16, 20, 193, 199, 208, 349, 355]. Основною об'єднуючою рисою і одночасно суттєвим недоліком їх є односпрямованість дії [164, 288].

Саме тому сучасні розробки стосуються нового класу комбінованих лікарських препаратів, якій поряд з етіотропною дією, мають елементи впливу на патофізіологічні ланцюги перебігу ранового процесу, завдяки чому досягалася би висока ефективність лікування та скорочувалися його терміни [53, 88, 119, 222, 344]. Здійснюючи комплексний вплив на основні ланки патогенезу ранового процесу, ці препарати можуть застосовуватись у різних фазах ранового процесу. Зважаючи на дані про вплив першої фази, а саме фази запалення, закінчення якої є початком репаративних явищ, проведені дослідження вказують на ефективність застосування препаратів з протизапальними властивостями на перебіг ранового процесу [115, 249, 250, 352].

Боротьба з патогенною мікрофлорою є одним із найважливіших завдань консервативного лікування ран [194, 218, 219]. Проте величезні масштаби використання антибіотиків, в багатьох випадках дуже неоправдані та привели до розвитку полірезистентності до них штамів бактерій. Масштаб цього явища є аргументом для визначення стратегії дослідження та медичного застосування нових вітчизняних лікарських препаратів [27, 193, 313, 343].

Сучасні уявлення про роль вільнорадикального окиснення в патогенезі ранового процесу [221, 321], вказують, що з метою корекції дисбалансу в прооксидантно-антиоксидантній системі, регуляції перебігу процесу запалення [3, 199, 253] та відновлення ушкоджених клітинних структур за рахунок мембрано-стабілізуючої дії на рівні клітин і тканин [4, 223, 363, 376], варто використовувати АО засоби. Дослідженнями було встановлено, що синтетичні та природні АО засоби із супероксиддисмутазою активністю, речовини, які зв'язують вільні радикали значно зменшують розвиток запалення, сприяють очищенню рани та швидшому початку продуктивних процесів [220].

Таким чином, на думку науковців, поєднанням нових антимікробних речовин, до яких ще не розвинулась стійкість сучасної патогенної флори з препаратами, здатними ефективно впливати на механізми прооксидантно-антиоксидантної системи, можна суттєво корегувати фазу запального процесу та прискорювати регенерацію [116, 225].

Попередньо проведені дослідження вказали, що γ -кротонолактон, володіє високою антимікробною дією, зокрема до збудників аеромонозу, крім того, препарат підвищує імунний статус організму, володіє бактерицидною та бактеристатичною активністю по відношенню до ряду інших мікроорганізмів [139].

Друга діюча речовина органічного походження – дипептид карнозину здатна виконувати функцію гідрофільного внутрішньоклітинного АО та захищати клітинні мембрани від згубного впливу активних форм кисню [234].

Особливості біологічної дії вказаних органічних сполук сприяли створенню групою авторів нової хімічної КС, яка є водним розчином похідних γ -кротонолактону, хелатних комплексів карнозину з двохвалентним металом (Zn) і суміші карбонових кислот в діапазоні концентрацій: γ -кротонолактон – 52 %; Zn-карнозин – 15 %; суміш карбонових кислот – 7 %; вода – 26 % [52].

Ця КС є принципово новою біологічно-активною хімічною композицією, в основі якої лежать речовини природного походження, які мають низьку токсичність, високий рівень біотрансформації, не акумулюються в організмі,

при цьому володіють широким спектром фармакологічної активності [133], а попередньо проведені токсикологічні дослідження вказали на відповідність вимогам, які висуваються до речовин, на основі яких розробляються нові фармакологічні препарати [56].

Оскільки одним із недоліків розробленої КС була її не зовсім вдала лікарська форма – водний розчин, продовженням цього напрямку роботи стало вдосконалення складу та зміна розчинної форми на м'яку, желеподібну субстанцію із збереженням її антисептичного, протинабрякового, некролітичного, регенеруючого потенціалу. Поставлене завдання вирішили таким чином, що до антисептичного, протизапального засобу на основі похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину додатково добавляли метилцелюлозу, пропіленгліколь, поліетиленоксид – 400, олію м'яти перцевої і воду очищену за відповідному співвідношення компонентів [156].

Ще одним підготовчим етапам досліджень, які здійснювалися в межах запланованого об'єму роботи, було дослідження основних фармакологічних властивостей гелю КС. Його початком стало встановлення найбільш ефективної ранозагоювальної її концентрації, яке визначали шляхом оцінки швидкості зменшення площі рани та встановлення термінів її загоєння на моделі стандартної асептичної площинної дерматомної рани та місцевоподразнюючої дії.

Враховуючи результати цих двох експериментів, було виявлено, що найбільш оптимальним був результат при застосуванні 2 % гелю КС похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину, який і використовували у подальших дослідженнях.

Проведені обов'язкові як для нового фармакологічного засобу, який планується у застосуванні в умовах *in vivo*, токсикологічні дослідження, встановили, що досліджуваний гель КС похідних γ -критонолактону Zn-карнозину як лікарський препарат комплексної місцевої дії із антисептичними та протизапальними властивостями, в основному відповідає вимогам, які

ставляться до аналогічних препаратів, занесених до переліку Державної фармакопеї України та її рекомендацій.

Основні фармакологічні дослідження гелю КС розпочали з вивчення антимікробної та протигрибкової активності в дослідах *in vitro* методом дифузії в агар (метод "колодязів"). Як тест-мікроорганізми, використовували еталонні штами умовно-патогенних бактерій, що найчастіше виступають в ролі збудників гнійно-запальних уражень шкіри та м'яких тканин.

Було виявлено, що досліджуваний гель володіє високим антимікробним потенціалом. Ультраструктурне вивчення морфологічних змін при його дії зумовило фрагментарну деструкцію плазматичних мембран та деформацію ядерних структур у мікроорганізмі тест-культур.

При оцінці антимікробної активності гелю КС в порівняльному аспекті до сучасних скринінг-препаратів із схожими властивостями та фізико-хімічними особливостями було встановлено, що за своїм впливом досліджуваний засіб переважає такий препарат, як мазь "Мірамістин-Дарниця" та є практично однаково ефективним з іншим препаратом цієї української фармацевтичної фірми – маззю "Офлакаїн-Дарниця".

Необхідно також відмітити одну досить важливу особливість, що відрізняє досліджуваний гель КС від інших тест-препаратів – рівномірну антимікробну активність до всіх культур, які вивчалися у ході цього лабораторного дослідження.

Пошкодження тканин, незалежно від причин, що його викликало, у відповідь веде до складної, комплексної реакції організму – запалення, у формуванні якого приймають участь багаточислені медіатори та модулятори запалення (гістамін, серотонін, лізосомальні ферменти, простагландини, киніни, цитокиніни та інші), утворення і стадійне виділення яких відображає не тільки характер та інтенсивність пошкодження, але і його тривалість [192, 198]. Зміна співвідношення вказаних біологічно активних речовин сприяє ліквідації гострих запальних реакцій, і у випадку ранового процесу, початку проліферативних тканинних реакцій. Пошук протизапальних засобів базується на

речовинах, які пригнічують медіатори гострої фази запалення: біогенні аміни, продукти метаболізму арахідонової кислоти, кініни, протеолітичні ферменти [56].

Важливими елементом корекції перебігу ексудативного запального процесу є зменшення тканинної концентрації активних форм кисню та його продуктів ПОЛ, а також підвищення резистентності клітинних мембран. Враховуючи наявність у КС багатофункціонального природного походження компоненту Zn-карнозину із вираженими АО властивостями, метою ще одного експериментального дослідження наступного етапу виконання роботи було вивчення патогенезу та ефективності впливу запропонованого препарату на перебіг ексудативної форми запального процесу.

На даний час стандартним методом вивчення протизапального ефекту фармакологічних засобів вважається методика ексудативного набряку лапки щурів, викликаного субплантарним введенням 0,1 мл 1 % водного розчину карагеніну, де у перші 30-90 хв у патогенезі запалення беруть участь гістамін та серотонін; в інтервалі між 1,5-2,5 годинами – кініни, а між 2,5-5,5 годинами – простагландини [246]. У дослідній групі вивчалася ефективність впливу гелю запропонованої КС.

У першій фазі карагенінового набряку гелевий препарат досліджуваної КС не виявляв протизапальних властивостей, але, починаючи із наступної фази, його активність зростала. Його найбільшу активність виявлено на піці набряку на 4-у годину спостереження. Отримані результати дослідної групи відрізнялися від даних, які спостерігалися у тварин, лікованих основою гелю: на заключній фазі антиексудативна активність у дослідній групі на 54% була більшою. Тобто, АО дію гелю КС можна пояснити не лише дією її основи, для якої є характерна сорбційна властивість, але й активним безпосереднім її впливом на метаболізм медіаторів запалення, особливо простагландинів та їх похідних. Також необхідно відмітити перевагу у протизапальній активності запропонованої КС над іншими сучасними фармакологічними препаратами.

Поряд із такими медіаторами запалення як гістамін, серотонін, кініни та простагландини, важливу роль у розвитку запального процесу, зокрема, у розвитку його ексудативного компоненту, відіграють продукти ліпоксигеназного перетворення арахідонової кислоти – лейкотрієни. Для вивчення даного механізму розвитку запалення, запропонували використовувати асептичне запалення лапки щурів, викликане зимозаном [266].

Як було встановлено, антиексудативна активність гелю КС та основи, на якій вона була виготовлена була фактично ідентичною. Пояснюється це відсутністю протизапального впливу КС на даний вид подразнення тканин та стимулюючим впливом на його перебіг компонентів основи.

Важливим елементом опірності до зовнішніх подразників є стан клітинних мембран, для дослідження яких використовується модель формалінового набряку, при якому пусковим моментом у розвитку ексудативного запалення є білкова деструкція мембран [378]. Об'єктом дослідження було визначення величини впливу досліджуваних препаратів на стан цих мембран.

У ході спостереження було виявлено значну різницю у результатах дослідної групи та групи тварин, лікованих основою, яку застосували для виготовлення дослідного взірця КС. Отриманий результат підтверджував думку, що завдяки попередженню деструкції мембранних білків [21, 96, 202], можна добитися значного протизапального ефекту, який є властивим для досліджуваної КС.

Аналізуючи отримані дані, можна констатувати, що запропонована КС похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину володіє виразними антиексудативними властивостями та впливає на різні патофізіологічні ланки запального процесу у м'яких тканинах. Ефект її дії був пов'язаний в основному із впливом на циклогеназний комплекс метаболізму арахідонової кислоти. Завдяки виразним АО властивостям, КС дозволяла посилити нейтралізацію вільнорадикальних продуктів ПОЛ клітинних оболонки, які особливий синергізм проявляють із такими медіаторами запалення, як простагландини.

Отримані результати дозволяли констатувати відсутність протизапального ефекту у КС в початковому періоді на момент дії таких медіаторів, як гістамін та серотонін, помірну ефективність у наступній фазі, коли головну роль в розвитку запалення відігравали кініни, та найбільшу антиексудативну активність у період дії простагландинів.

Було встановлено, що досліджувана КС також не впливає на ліпоксигеназний комплекс метаболізму арахідонової кислоти, продуктами якого є такі фактори як лейкотрієни. Проте виявлено, що запропонована КС суттєво впливала на стійкість клітинних мембран та інгібує їх деструкцію.

У порівняльному аспекті отримані експериментальні дані дозволяють твердити, що досліджувана КС володіла не меншими, а у наведених вище періодах розвитку запалення, вищими антиексудативними властивостями, як такі сучасні фармакологічні засоби для лікування ранового процесу як 10 % метилурацилова мазь та мазь "Офлакаїн-Дарниця".

Отже, досліджувана КС володіє помірним антибактеріальним та вираженим внаслідок своїх АО властивостей протекторним ефектом. Літературні [201] та отримані у ході виконання роботи дані вказували на ефективність одночасного застосування засобів із антибактеріальними та антиоксидантними властивостями. Одержані дані дозволили продовжувати подальші дослідження за умов *in vivo*.

Враховуючи все вищевикладене, метою даної роботи було з'ясувати патогенетичні механізми розвитку експериментального ранового процесу на тлі АПМ та встановити ефективність їх корекції гелем композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину.

Аналізуючи отримані дані при вивченні характеру змін кількісних та функціональних показників клітинної та гуморальної ланок неспецифічної резистентності організму, можна констатувати, що ізольоване інфекційно-механічне пошкодження м'яких тканин викликає типову відповідь організму, головною ознакою якої в перші дні є гостра запальна реакція.

Наслідком щоденної місцевої аплікації гелю КС було досягнення менш виразної деструкції тканин в ділянці рани та, відповідно, зворотня реакція відповіді на менш інтенсивний запальний процес. Ознакою цього був менший лейкоцитоз вже на 3-ю добу. Важливим було і те, що величина ІЗЛК також була нижчою за аналогічний показник тварин контрольної групи, що вказувало на менше домінування гранулоцитних форм клітинних елементів крові над агранулоцитними. Як наслідок, ФАЛ у тварин 2-ї дослідної групи (у яких ізольована інфікована дерматомна рана гоїлася на тлі лікування гелем КС) достовірно переважала показник контролю.

Локалізація деструкції тканин в ділянці рани та пригнічення активності у ній мікроорганізмів, викликали менше всмоктування токсичних продуктів у кров'яне русло, а менш виражена ендотоксимія не спричиняла напруження гуморальних механізмів захисту. І хоча БАСК та ЛАСК у тварин 2-ї дослідної групи і зростала у порівнянні з даними інтактних тварин, проте вона не переважала аналогічні у контролі.

Поряд з інтенсивністю вираження типових ознак, важливим у характеристиці патологічного процесу є швидкість їх ліквідації. При дослідженні показників тварин 2-ї групи, було встановлено помітну відмінність від контрольної, особливо у нормалізації функціональних показників клітинної та гуморальної часток резистентності.

Як вже зазначалося, більш помірна інтенсивність гострого запального процесу з меншою деструкцією тканин, зумовленої додатковою протекторною дією гелю КС, сприяли тому, що максимальне напруження та функціональна активність захисних механізмів виявлялася вже у першому терміні дослідження, а у всіх наступних ці показники поступово наближувалися до рівня, характерного для інтактних тварин.

У випадку загоєння рани показовим та переломним моментом, який характеризує цей процес є зміна катаболічної фази анаболічною, що проявляється у зникненні ознак гострого запалення, некролізом та очищенням ранової поверхні від зруйнованих тканин. Цю тканинну метаморфозу

характеризує зміна домінування гранулоцитів агранулоцитами, зокрема, збільшення кількості моноцитів, здатних до фагоцитозу некротично зруйнованих тканин.

Проведені дослідження клітинних елементів крові та розрахунок ІЗЛК вказали, що зниження його значення нижче встановленого фізіологічного рівня в тварин контрольної групи відбувалося між 10-ю та 14-ю добами. Вказане явище домінування агранулоцитів у тварин 2-ї дослідної групи, рана яких піддавалася місцевій терапії гелем КС, спостерігалось середньому на 3 доби швидше, між 7-ю та 10-ю добами. Завершення спостереження (21-а доба) характеризувалося максимальним наближенням усіх показників, які досліджувалися на цьому етапі виконання роботи до вихідного рівня, характерного для інтактних тварин. І якщо для тварин контрольної групи більшість з них знаходилися у межах статистичної недостовірності, то показники 2-ї дослідної групи практично співпадали з природнім рівнем, або різниця між ними були мінімальною.

Проведені дослідження ще раз вказали на важливість захисних механізмів організму та вплив їх порушень на процес загоєння та регенерації рани м'яких тканин, що співпадає із даними інших авторів [71, 76, 115, 207, 269].

В тварин 1-ї дослідної групи (де інфікована дерматомна рана гоїлася на тлі АПМ) динаміка досліджуваних показників помітно відрізнялася від контролю впродовж усього періоду дослідження. Суттєві зміни було вже визначено на першому терміні спостереження. Зміна кількості лейкоцитів, що на 34,12 % менше від показника у контролі, вказувала на реакцію, при якій спостерігався в'ялий, довготривалий з домінуванням масштабних некротичних проявів процес в ділянці рани та пізніше її загоєння.

У той же час подвійне навантаження двома патологічними процесами з некротично-деструктивними змінами як у серцевому м'язі, так і у ділянці рани, які розвивалися на тлі циркуляторної гіпоксії, викликали значне домінування гранулоцитарних форм лейкоцитів із зростанням ІЗЛК, що переважало показник контролю.

Також у тварин 1-ї дослідної групи спостерігалось пригнічення ФАЛ, яка була меншою за отриманий результат у контролі. Аналогічного супресорного впливу зазнала і гуморальна ланка резистентності: показники БАСК та ЛАСК знизилися відповідно на 43,61 % та 18,78 % за аналогічні у цей час в контрольній групі тварин.

Застосування гелю КС як місцевого засобу антисептичного та протекторного впливу, дозволило зменшити ефект ендотоксикації та навантаження на захисні системи тварин. У тварин 3-ї дослідної групи (у яких рановий процес на тлі АПМ піддавався лікуванню гелем КС) на 3-ю добу реакція клітинних елементів крові визначалась на рівні, який переважав показник нелікованої дослідної групи 1. Про менше напруження захисних механізмів також свідчив і показник ІЗЛК, який був меншим за дані 1-ї дослідної групи. Позитивізм дії КС виявився у меншому супресорному впливі на функціональні показники клітинної та гуморальної ланок резистентності: величини ФАЛ, БАСК та ЛАСК переважали результат 1-ї дослідної групи.

Різниця між групами тварин з незміненою та зміненою АПМ резистентністю ставала ще більш помітною у наступні терміни дослідження. Надмірне навантаження продуктами обох патологічних процесів вичерпувало потенціал захисних систем та спричинило пригнічення неспецифічної резистентності організму. У наступні два періоди (5-а та 7-а доби) відмічалось значне зменшення кількості лейкоцитів периферичної крові, яке свого мінімального значення досягло в 7-у добу та на 43,02 % поступалося даним контролю у цей час. ІЗЛК переважав показник контролю на 44,06%. Значного пригнічуючого впливу зазнала і ФАЛ, БАСК та ЛАСК, мінімум яких визначався на 5-у добу та достовірно поступався даним контролю.

Зменшення деструкції в ділянці ранового процесу, яке досягалось місцевим щоденним застосуванням гелю КС навіть за однакових станів реактивності, зміненої АПМ, дозволяло скорегувати навантаження на захисні механізми організму експериментальних тварин 3-ї дослідної групи та добитися отримання більш сприятливих лабораторних показників. Схоже до тварин 1-ї

дослідної групи, пригнічений стан неспецифічної резистентності визначався впродовж двох наступних термінів спостереження і у тварин 3-ї дослідної групи. Проте отримані величини мали значно позитивніший порівняльний результат із достовірно меншою лейкопенією та значенням ІЗЛК на 5-7-у добу. Зазнали лише невеликого супресорного впливу на 5-у добу ФАЛ, БАСК та ЛАСК а їх дані переважали показник нелікованої дослідної групи 1.

Подальше дослідження за тваринами 1-ї дослідної групи вказало на факт, що на 7-10 добу після моделювання АПМ, відбувалася мобілізація резервних можливостей організму, і навіть при наявності ранового процесу, спостерігалось зростання опірності організму до зовнішніх подразників.

Впродовж наступних двох термінів (10-а та 14-а доби) у тварин 1-ї дослідної групи кількість лейкоцитів зросла та незначно поступалася даним контрольної групи. Значення ІЗЛК на 14-у добу також вказувало на незначне домінування гранулоцитних форм нейтрофілів. ФАЛ наближувалася до показника інтактних тварин та контролю, знаходячись у межах статистичної недостовірності. Повністю аналогічна ситуація стосувалася і даних БАСК та ЛАСК.

Тенденція наближення показників неспецифічної резистентності до показників тварин контролю, більш вираженою була у тварин 3-ї дослідної групи. Так, концентрація лейкоцитів на 14-у добу була недостовірно меншою за показник контролю. ІЗЛК вказував на досягнення природного рівня балансу між гранулоцитними та агранулоцитними формами нейтрофілів, яке відбувалося одночасно як за рахунок зменшення кількості нейтрофілів, так і за рахунок зростання кількості моноцитів. Показники функціональної активності клітинних та гуморальних компонентів неспецифічної резистентності також знаходилися у межах статистичної недостовірності як до інтактної, так і до показників контрольної груп у цей час.

Досить показовим виявилися результати, отримані у тварин 1-ї та 3-ї дослідних груп у завершальному терміні спостереження: якщо більшість даних у тварин, які отримували місцеву терапію рани 2% гелем КС практично

наближалися до вихідних показників інтактних тварин або не відрізнялися від показників контролю, то у тварин 1-ї дослідної групи можна було виявити ще статистично достовірну різницю між ними, що також свідчило про позитивний ефект дії дослідного фармакологічного засобу та зменшення напруження захисних механізмів організмів дослідних тварин.

Наступні дослідження вказали, що модельована інфекційна дерматомна рана здійснювала також помітний вплив і на стан імунної системи організму експериментальних тварин. Її напруження виявлялося уже із перших днів, а характер відповіді на мікробно-механічне пошкодження м'яких тканин багато в чому залежить від стану резистентності та реактивності з однієї сторони і наявності чи відсутності відповідного місцевого лікування цього процесу з другої [90, 155, 182, 207, 269].

Найбільш закономірною на експериментальне подразнення була реакція імунної системи у тварин контрольної групи. Застосування ж гелю КС, який володіє помірним антибактеріальним ефектом та виразними антиоксидантними властивостями, дозволило помітно зменшити навантаження на імунну систему організму дослідних тварин, що виразилося у менших кількісних показниках з одночасним зростання функціональних, та більш інтенсивним процесом нормалізації після початкового їх збільшення. В усі терміни відмічалось наближення показників до інтактних тварин. За статистичною характеристикою вони досягали меж недостовірності з показником здорових тварин на 14-у добу, а на завершення спостереження практично усі дані повністю відповідали величинам, типовим для здорових тварин.

Змінення реактивності організму АПМ та наступною за ним гіпоксією організму помітно спотворило імунологічну відповідь на нанесену інфіковану травму м'яких тканин. У тварин 1-ї дослідної групи після помірного початкового зростання усіх показників на 3-ю добу, у кількох наступних термінах відмічалися явища імунної супресії, що виявлялося в зменшенні на 5-7-у доби експерименту кількості Т- і В-лімфоцитів та сироваткових імуноглобулінів. В той же час спостерігалось глибоке пригнічення їх

функціонального потенціалу із зростанням частки низькоавідної субпопуляції при зменшенні високоавідної. Таке напруження імунної системи двома одночасними патологічними процесами викликало те, що у початковому періоді кількість активних лімфоцитів практично не змінюється в порівнянні з рівнем інтактного контролю.

Після компенсаторного зменшення явищ циркуляторної гіпоксії, на 10-у добу відмічалися ознаки реабілітації складових імунної системи. Проявлялося це зростанням на 14-у добу кількісних показників Т-, В-лімфоцитів та сироваткових імуноглобулінів. Також зростала частка функціонально активних субпопуляцій високоавідних лімфоцитів. Помітно збільшувалася кількість Т-активних лімфоцитів та ІРІ.

Надалі, внаслідок загоєння як пошкоджень м'яких тканин та реабілітації роботи серцево-судинної системи, зміна показників імунної системи характеризувалася тенденцією до нормалізації. Проте помітне навантаження та її виснаження у початкових періодах розвитку патологічних процесів призвели до того, що на завершення спостереження не всі досліджувані показники поверталися до меж статистичної недостовірності, а їх значення помітно відрізнялися від показників інтактних тварин, що дозволяло зробити висновок про залишкове напруження гуморальної ланки імунної системи.

Застосування щоденних аплікацій на поверхню рани гелю КС дозволило скорегувати навантаження на імунну систему та змінити у позитивному напрямку її відповідь. За своїм характером змін основних показників двох ланок імунної системи, ці зміни були більш схожими до таких, як у контрольній групі. Вже у першому терміні (3-я доба) відмічалось початкове зростання Т- та В-лімфоцитів, сироваткових імуноглобулінів крові до рівня, який перевищував показник тварин 1-дослідної групи, проте було меншим за показник контролю.

Наведені дані вказують на те, що незважаючи на відповідне лікування, ознаки навантаження імунної системи двома одночасними патологічними процесами з розвитком запально-некротичних змін у серцевому м'язі та м'яких тканинах все ж таки спостерігалось, але рівень супресорних змін був помітно

нижчим у порівнянні з аналогічними тваринами, де відповідне лікування не проводилося. Цей факт підтверджують і визначені зміни функціонального стану імунної системи: вказане зростання клітинних елементів відбувалося як за рахунок низькоавідної їх популяції, так і високоавідної.

Місцевий терапевтичний ефект досліджуваної КС, який вказував на значно менше навантаження на захисні системи організму, був виявлений також і у всіх наступних термінах. У той час, коли у тварин 1-ї дослідної групи внаслідок перевантаження відзначалися ознаки депресії усіх ланок імунної системи, яке визначалося у падінні нижче встановленого фізіологічного рівня досліджуваних показників, їх рівень був відносно стабільним, із незначним приростом впродовж терміну між 3-7 добами.

На ці терміни отримані результати у тварин 3-ї дослідної групи максимально наблизилися до результатів контрольної групи та знаходилися у межах статистичної недостовірності.

У всі наступні терміни проведення досліджень вказана динаміка зберігалася і надалі, а результати досліджень крові тварин 3-ї групи, хоча за абсолютними величинами відрізнялися від контролю, але були у межах статистичної недостовірності. Завершення спостереження у тварин цієї групи охарактеризувалося досягненням величин, які можна було співставити з рівнем інтактних тварин.

Аналогічна картина спостерігалася і при аналізі даних, отриманих внаслідок дослідження двох взаємозв'язаних показників: КАСК та ЦІК.

Для тварин контролю було характерно те, що у перші дні спостереження, внаслідок некротичних змін у ділянці рани, збільшувалася кількість модифікованих білків та зростала кількість антигенних структур, внаслідок чого помітно збільшувалася кількість ЦІК, а відповідно, і зростала активність системи комплементу крові. Свого максимуму вказані величини досягали на 5-у добу. У наступні періоди відмічалася тенденція до поступового зниження величин досліджуваних показників, а на 14-у добу вони досягали таких величин, що статистично не відрізнялися від показників інтактних тварин. На

завершення експерименту досліджувані величини максимально наближалися до рівня інтактних тварин і лише незначно їх перевищували.

Використання у місцевій терапії ранового процесу гелю КС дозволило змінити досліджувані показники. Максимум концентрації ЦК та активності системи комплементу у тварин 2-ї дослідної групи було виявлено вже на 3-ю добу, який був достовірно меншим за максимально визначений у контрольній групі. Надалі, динаміка характеризувалася падінням їх величини, і вже на 10-у добу отримані результати вказували на максимальне наближення до рівня інтактних тварин. На закінчення спостереження результати досліджуваних показників у 2-й дослідній групі повністю співпадали з результатами інтактних тварин. На основі цих даних можна зробити висновок, що внаслідок антибактеріальної та мембранопротекторної дії КС значно зменшується пошкодження тканинних та клітинних структур уражених тканин, внаслідок чого стає помірним антигенне навантаження на структури захисту організму. Більш швидка нормалізація показників імунної системи вказує на інтенсивніші процеси некролізу у ділянці рани, швидше її очищення від некротично-пошкоджених структур та ранній початок безпосередньо регенеративних процесів з розвитком репаративної грануляційної тканини.

При дослідженні показників ЦК та КАСК в тварин 1-ї дослідної групи, яким додатково, поряд з інфікованою раною, одночасно моделювали АПМ, було отримано абсолютно максимальні величини серед усіх експериментальних групи. Свого піку вони досягли на 5-у добу експерименту. Отримані результати пояснювалися реакцією на модифіковані білки як міокарда, так і некторично змінених запально-інфекційним процесом ділянки рани. Деструкція клітинних мембран, постійне утворення надлишку антигенів, незадовільна елімінація імунних комплексів внаслідок тканевої гіпоксії, зумовленої АПМ, сприяли надмірній активації системи комплементу крові.

Окрім такого інтенсивного навантаження на імунну систему у початковому періоді дослідження, для тварин 1-ї дослідної групи також характерними був і її надмірний екстенсивний тип. Отримані досліджувані

показники у цій групі зберігали свій надмірний рівень впродовж довгого періоду часу, а помітне зниження концентрації ЦІК починало відбуватися лише після 10-ї доби. Внаслідок одночасного співставлення двох патологічних процесів, для яких характерними були некротичні зміни у пошкоджених тканинах, навіть на завершення спостереження (21-а доба), концентрація ЦІК та рівень КАСК достовірно перевищували показник інтактних тварин.

Щоденне місцеве застосування гелю КС в ділянці рани дозволило змінити характер відповіді організму на інфекційно-механічне пошкодження м'яких тканин навіть при одночасному розвитку АПМ.

Закономірно, що у перші дні, коли в ділянці обох патологічних процесів відбуваються запальні явища з вираженим некротичним характером, концентрація ЦІК та КАСК помітно зростає. Проте місцева дія гелю КС дозволила суттєво зменшити їх інтенсивність в ділянці дерматомної рани та пришвидшити некроліз у ній, внаслідок чого спостерігалось помірне та раннє зростання вказаних показників у цій експериментальній групі при порівнянні з нелікованою дослідною групою 1. Максимальні результати концентрації ЦІК та КАСК у тварин 3-ї дослідної групи були виявлені на 3-ю добу експерименту, коли вони були достовірно меншими за максимальні дані, отримані у представників 1-ї дослідної групи.

Як вже було сказано, позитивізм дії гелю КС виражався не тільки у менших цифрових даних, але і у більш короткотривалому періоді напруження імунної системи. В той час, як у періоді між 3-5-ю добами у тварин 1-ї дослідної групи відмічалось подальше зростання досліджуваних показників, у тварин, які склали 3-ю групу, відмічався початок нормалізації. Внаслідок меншого пошкодження тканин у ділянці рани та, відповідно, меншої антигенної атаки продуктами життєдіяльності мікроорганізмів та модифікованими аутологічними білками організму, на 10-у добу концентрація ЦІК у 3-й дослідній групі досягла межі недостовірності у порівнянні до контролю. Рівень КАСК у даний період також мало відрізнявся від показника контролю. На

завершення спостереження, обидва досліджувані показники рівнялися даним контрольної групи та незначно переважали показник інтактних тварин.

Отже, можна констатувати, що запально-некротичні процеси різного генезу, внаслідок негативної дії вільних радикалів на гомеостаз клітинних мембран позначається на рецепторній і проліферативній фазах імунної відповіді. Як видно з отриманих результатів компоненти препарату проявляли версифікований механізм впливу, що сприяло імунореабілітації імункомпетентних клітин. З цих позицій поєднання антимікробної дії та метаболічна корекція окиснювальних процесів у ділянці інфекційно-механічного пошкодження у організмів з різним станом реактивності може розглядатися як новий і перспективний напрям впливу на зазначений патологічний процес.

Також було встановлено, що антимікробний та мембранопротекторний вплив гелю КС похідних γ -кртонолактону та Zn-карнозину побічно впливав на стан імунної системи, зменшуючи її напруження як за силою відповіді, так і в часовому характері. Також визначалася більша ефективність її функціонального стану, яка за нашими даними та даними інших науковців [31] характеризується зростанням кількості високоавідних та зменшенні малодиференційованих лімфоцитів.

Підводячи підсумки дослідження особливостей білкового обміну у експериментальних тварин, можна відмітити помітні відмінності в його зміні в залежності від фази ранового процесу, стану реактивності організму та зовнішніх корегуючих впливів на перебіг захворювання [51, 54].

У тварини контрольної групи на вершині запального процесу (3 доба експерименту) спостерігалися явища помірної гіпо- та диспротеїнемії із змінами у фракційному складі білка, які супроводжувалися гіпоальбумінемією та гіперглобулінемією із збільшенням відсоткового складу в основному за рахунок α - та β -глобулінів. Вказані явища пояснюються як інтоксикацією організму продуктами інфекційно-запального процесу та некрозу тканин в ділянці рани і пригніченням анаболічних процесів у печінці, так і

використанням компонентів білкового обміну у антиоксидантних та імунологічних реакціях.

В той же час, застосування гелю КС дозволяло скорегувати інтенсивність типової для ранового процесу запальної реакції, про що свідчили показники білкового обміну: первинне зменшення вмісту загально білка плазми крові було достовірно вище показника контрольної групи. Позитивними у прогностичному значенні були і дані фракційного складу білка плазми крові: альбуміново-глобуліновий (А/Г) коефіцієнт переважав на 13,15 % аналогічній контрольної групи. Застосування гелю досліджуваної КС і надалі помітно впливало на перебіг ранового процесу, змінюючи його у більш сприятливому напрямку. Так, на наступний термін, який характеризується при типовому перебігу загоєння рани явищами некролізу та очищення поверхні рани, у тварин дослідної групи 2 (де проводилося застосування досліджуваного гелю) вміст загального білка плазми крові зростав та достовірно на 8,74 % перевищував дані контрольної групи. Значно більшим був також показники А/Г коефіцієнту, який на 16,72 % переважав показник контрольної групи.

Протизапальний та антибактеріальний вплив гелю КС сприяв повнішому та інтенсивнішому проходженню катаболічної фази ранового процесу та швидшому початку анаболічної фази. У наступному терміні (7-а доба), для якого є характерним початок розвитку грануляційної тканини, дані, отримані при дослідження крові тварин дослідної групи 2 статистично достовірно відрізнялися від контрольної: вміст загального білка плазми крові був більшим на 9,83 %, а коефіцієнт фракційного співвідношення – на 19,62 %.

Застосування гелю КС впродовж усього часу загоєння рани дало також позитивну динаміку у корекції ранового процесу, про що свідчили показники білкового обміну на завершальному періоді спостереження. На 21-у добу у тварин дослідної групи 2, вміст загального білка та А/Г коефіцієнт недостовірно відрізнявся від показників інтактних тварин.

Проведені дослідження вказали, що змінена супутніми патологічними процесами реактивність організму може суттєво вплинути на перебіг ранового

процесу, про що свідчили показники білкового обміну у тварин дослідної групи 1, де поряд з інфікованою раною моделювалося АПМ. Різкі зміни у порівнянні з контрольною групою чітко виявилися у початкових термінах спостереження. Так, на 3-ю добу у тварин цієї групи рівень початкової гіпопротеїнемії достовірно відрізнявся як від показника інтактних тварин, так і від даних контрольної групи. А/Г коефіцієнт також на 5,12 % був менший за результат контролю. В процесі експерименту відмічалася тенденція до наближення дослідних показників білкового обміну до їх встановленого фізіологічного рівня, але помітною була різниця у швидкості цих процесів нормалізації. Так, на 10-у добу вміст загального білка плазми крові на 9,86 %, а А/Г коефіцієнт – на 4,68 % були меншими за контрольну групу. Отримані результати свідчили, що після 10-ї доби швидкість зростання вмісту загального білка у плазмі крові ставала значно інтенсивнішою. Вказане явище, очевидно, пояснювалося зменшенням ознак циркуляторної гіпоксії, що сприяло зменшенням інтоксикаційних явищ у дослідних тварин 1-ї групи. Однак, на завершення, у період формування рубцевої тканини, вміст загального білка у крові все ще статистично достовірно відрізнявся як від показника інтактного контролю, так і даних контрольної групи. Також не відбулося повноцінного відновлення у фракційному складі білків крові.

Застосування гелю КС у вигляді щоденних аплікацій на поверхню рани дозволило добитися значно позитивнішого результату, на що чітко вказали показники білкового обміну. Різниця між 1-ю та 3-ю дослідними групами помітною була вже на 3-ю добу. Вміст загального білка плазми крові у тварин 3-ї дослідної групи на цей термін хоча й достовірно відрізнявся від даних інтактної та контрольної груп, але перевищував результат тварин з модельованою раною на тлі АПМ, але без її відповідного лікування (дослідна група 1). Схожа ситуація спостерігалася у відношенні до А/Г коефіцієнту, що вказувало на меншу інтоксикацію організму експериментальних тварин продуктами некрозу та інфекційно-запального процесу у ділянці модельованої рани. Внаслідок дії гелю КС, що позначилося на інтенсивності та

розповсюдженні запального процесу та швидкості некролізу у рані, вже на 5-у добу рівень загального білка крові помітно зростав.

Корегуючий вплив лікування гелем КС сприяв тому, що на 10-у добу вміст загального білка в плазмі крові зріс до рівня, що практично дорівнював показнику у контролі та на 9,13 % перевищував результат тварин 1-ї дослідної групи. У цей час А/Г коефіцієнт також був більшим у порівнянні з 1-ю дослідною групою. Після 10-ї доби, швидкість відновлення показників, які вивчалися на даному етапі роботи, значно зростала. На 21-у добу вміст загального білка практично не відрізнявся від показника контролю та був у межах статистичної недостовірності у порівнянні з показником інтактної групи. Стосовно його фракційного складу, то на момент завершення ранового процесу все ж таки зберігалася помітна різниця у порівнянні з показником інтактних тварин.

Сумуючи, можна констатувати, що АПМ помітно змінювало рановий процес, що підтверджується даними досліджень інших науковців [94, 190, 191]. Внаслідок більш інтенсивної інтоксикації організму продуктами некротично-деструктивного процесу в ділянці рани, у початкових етапах загоєння спостерігалася виражена гіпопротеїнемія, яка переважала аналогічну за умов її перебігу без впливу адреналінової кардіоміопатії. Більш суттєвими були також зміни у фракційному складі білка: падіння альбуміну та зростання глобулінів (в основному за рахунок α -глобулінової, у меншій мірі – γ -фракції фракцій) було більшим за аналогічні показники при типовому перебігу ранового процесу. Після компенсації ознак циркуляторної гіпоксії, спостерігалася підвищення інтенсивності процесів реконвалесценції, але на завершення загоєння рани та формування первинної рубцевої тканини, повного відновлення показників білкового обміну не спостерігалася. Вміст загального білка був меншим за показники тварин з неушкодженою АПМ реактивністю. Відновлення фракційного складу білків було ще більш інертним, співвідношення між альбуміновою та глобуліновою фракціями поступалося аналогічному при

типовому процесі загоєння рани. На завершення регенерації у глобуліновій складовій домінував вміст γ -глобулінів над α - та β -глобуліновими складовими.

Застосування гелю КС у лікуванні ранового процесу на тлі АПМ внаслідок дії речовин з антибактеріальними та антиоксидантними властивостями дозволяло добитися результатів, які не відрізнялися від аналогічних при загоєнні рани за умов неущожденної АПМ реактивності.

Дослідження стану про- та антиоксидантних систем у м'яких тканинах рани різних експериментальних тварин дозволило визначити певні закономірності та особливості.

Для тварин, що складала контрольну групу, характерним був типовий перебіг ранового процесу на дію зовнішніх подразників, а перенесене АПМ спричинило інтенсифікацію ПОЛ у тканинах експериментальної інфікованої рани, про що свідчили отримані результати.

За умов незміненої АПМ реактивності (контрольна група) у початковому періоді ранового процесу спостерігалось значне зростання вмісту продуктів ПОЛ у тканинах рани, при цьому концентрація первинних її продуктів зростала у 3 рази, а вторинних у 2 рази. У динаміці перебігу загоєння рани спостерігалася тенденція до нормалізації вмісту продуктів ліпооксигенації в тканинах рани. Було виявлено, що під час катаболічної фази ранового процесу (до 7-8 доби) співвідношення падіння первинних продуктів ПОЛ до вторинних становило 3,66. У фазі анаболічних процесів інтенсивність нормалізації первинних продуктів ПОЛ перевищувала таку у вторинних із співвідношенням, яке складало 1,24. Повна нормалізація активності ПОЛ наступала у завершальному періоді ранового процесу з утворенням первинної рубцевої тканини.

Застосування гелю КС, до складу якої входить Zn-карнозин, який за своїм механізмом дії є хелатором іонів металів із змінною валентністю, що є активним каталізатором в реакціях утворення вільнорадикальних сполук (дослідна група 2), дозволяло зменшити у початковому періоді ранового процесу концентрацію первинних продуктів ПОЛ на 36,42 %, а вторинних – на

25,74 %. У катаболічну фазу ранового процесу відмічалось падіння вмісту продуктів ПОЛ із середньою інтенсивністю для первинних, яка у 2,83 рази переважала таку у вторинних продуктів. На початок анаболічної фази (7-а доба) концентрація вказаних продуктів була меншою у порівнянні з контролем на 23,84 % та 36,63 %. Як вказують визначені дані, для досліджуваної КС за її типом активності більш характерним було попередження утворення вторинних, стійкіших продуктів ПОЛ. Хоча зовнішнє нанесення вказаного засобу у меншій мірі, але все ж таки блокувало утворення і первинних продуктів реакцій ліпоперексигенезу. Для анаболічного періоду загоєння рани співвідношення первинних продуктів ПОЛ до вторинних продуктів зменшувалося у 2,06 рази. На момент рубцювання, досліджувані величини у цих тварин не перевищували характерний для них встановлений фізіологічний рівень.

Перенесене АПМ та, як наслідок, порушення гемодинаміки і мікроциркуляції в тканинах (дослідна група 1), викликали посилення утворення вільнорадикальних сполук, про що свідчили дані збільшення вмісту первинних продуктів ПОЛ на 16,55 % порівняно з контролем та, особливо, на 34,65 % вторинних продуктів ПОЛ. Отримані результати вказували, що внаслідок порушення гемоциркуляції, створюються умови для інтенсивнішого утворення вторинних продуктів ПОЛ у тканинах рани.

Застосування гелю КС (дослідна група 3) дозволило зменшити первинне зростання продуктів ПОЛ на 13,24 % у випадку первинних продуктів та на 23,76 % для вторинних продуктів. Досліджувана КС володіла виразними властивостями попередження утворення вторинних продуктів ліпоперексигенації.

У динаміці ранового процесу у тварин з АПМ (дослідна група 1) було відмічено повільне, менше за своєю інтенсивністю падіння вмісту продуктів ПОЛ в тканинах. На 7-у добу вміст первинних продуктів перевищував показник контролю на 17,21 %, а вміст вторинних продуктів – на 19,80 %.

У той же час, застосування гелю КС (дослідна група 3) дозволяло добитися корекції процесу вільнорадикального окиснення ліпідів в тканинах

рани. На 7-у добу вміст первинних продуктів ПОЛ у тканинах таких тварин був на 4,63 % меншим за контрольну групи, а вміст вторинних практично рівнявся контролю.

У міру зменшення ознак циркуляторної гіпоксії та переходу ранового процесу у анаболічну фазу, концентрація як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ поступово нормалізувалася, і у завершальному періоді отримані показники у всіх групах не відрізнялися від показника у інтактних тварин.

Посилене утворення вільнорадикальних сполук, пов'язаних з механічно-інфекційним пошкодженням тканин, викликає компенсаторне напруження усіх складових частин буферної системи АО захисту [12, 68, 76, 256, 318, 347].

На початковій стадії ранового процесу у тварин з незміненим типом реактивності (контрольна група) було відмічено, у відповідь на зростання вмісту вільнорадикальних сполук, компенсаторне зростання активності СОД на 29,32 % та активності каталази на 19,60 % у порівнянні до показників інтактних тварин. У дальші терміни перебігу ранового процесу відмічалось поступове падіння активності вказаних ферментів АОС і на період формування рубця їх величини не відрізнялися від показників здорових тварин. При цьому, нормалізація до встановленого фізіологічного рівня активності СОД відбувалася швидшими темпами, вже на 10-у добу відсоткові дані обох ферментів були практично однаковими.

Застосування КС у вигляді гелю (дослідна група 2) дозволяло зменшити навантаження на ферментативну складову антирадикального захисту. Так як за своїм механізмом КС зв'язує іони металів із змінною активністю та попереджає утворення вторинних продуктів ПОЛ, активність каталази, що в більшій мірі відповідає за їх дезактивацію, нормалізувалася швидше, і вже на завершення катаболічної фази максимально близько наближалася до рівня інтактних тварин, що свідчило про збалансування процесів про- та антиоксидантної активності в тканинах [70, 78, 226, 312, 366].

АПМ та зумовлені ним метаболічні зміни в тканинах організму (дослідна група 1) помітно впливали на перебіг ранового процесу, зокрема, на стан

ферментативної системи АО захисту. АПМ та інфікований рановий процес викликали значне перевантаження та, як наслідок, виснаження ферментативної системи АО буферу. Вже на 10-у добу експерименту встановлено зниження активності СОД на 13,76 % та активності каталази на 2,95 % нижче показника здорових тварин. До завершення ранового процесу активність вказаних ферментів не поверталася повністю до їх встановленого фізіологічного рівня.

Отримані результати виразно вказали на виснаження ферментативної ланки АОС, яке зумовлене посиленням утворення вільнорадикальних сполук та інтенсивним використанням тканинних запасів вказаних ферментів у нейтралізаційних реакціях у попередніх етапах ранового процесу. Зменшення рівня циркуляторної гіпоксії та ліквідація гострих запальних явищ з очищенням рани від некротичних мас сприяла поступовому поверненню даних ферментативної активності АОС до показника здорових тварин. Проте, навіть на завершальному періоді, досліджувана активність не реабілітувалася до рівня інтактних тварин.

У той же час, застосування гелю КС (дослідна група 3) помітно скорегувало динаміку ферментативної активності тканинної АОС у тварин за однакового, вказаного вище, стану реактивності.

Використання гелю КС як фармакологічного засобу при лікуванні ранового процесу дозволяло суттєво скорегувати процес та зменшити навантаження на систему антирадикального захисту в тканинах. Внаслідок її дії, величина активності СОД та каталази практично не відрізнялася від показників, отриманих при дослідженні тварин контрольної групи. Показовими були результати, отримані на 10-у добу перебігу ранового процесу. У той час, коли у тварин дослідної групи 1 спостерігалось виснаження ферментативної системи АО буферу, активність СОД не опускалася нижче показника рівня інтактних тварин. У завершальному періоді спостереження досліджувана активність практично не відрізнялася від рівня інтактних тварин.

Глутатіонова система розглядається як відносно автономна, незалежна складова частина комплексу АОС, а аналіз змін у її функціонуванні вказує на

інтенсивність та ефективність антирадикального захисту тканин. Ключовим показником цієї системи вважається вміст та концентрація відновленого глутатіону [199, 200].

Дослідження вмісту відновленого глутатіону вказували на інтенсивність утворення вільнорадикальних сполук в тканинах та її збалансованість антирадикальним буфером тканин. У період гострих запальних процесів та виразних гідратаційних явищ у тканинах рани тварин контрольної групи відмічено активацію та напруження АОС із падінням вмісту відновленого глутатіону на 31,52 % менше рівня інтактних тварин. Відносна нормалізація про- та антиоксидантних систем в тканинах рани наступала у період активного розвитку замісної грануляційної тканини, а на час епітелізації процеси утворення та нейтралізації вільних радикалів були повністю сбалансованими.

АПМ та пов'язані з ним порушення мікроциркуляції в тканинах тварин дослідної групи 1 посилювали процеси утворення вільнорадикальних сполук та пов'язаної з цим ліпопереоксигенації, спричиняли значне напруження АОС та використання її тканинних запасів з падінням вмісту відновленого глутатіону 38,64 % менше рівня інтактних тварин. Збалансування вказаних процесів наступало лише через 10-14 днів після перенесеного АПМ.

Застосування гелю КС з властивостями хелації іонів металів із змінною валентністю в дослідній групі 2 дозволяло зменшити інтенсивність утворення первинних, та особливо, вторинних продуктів ПОЛ, зменшувало навантаження на фізіологічні системи АО захисту та попереджало вторинну альтерацію пошкоджених інфекційним рановим процесом тканин. Первинне зменшення вмісту відновленого глутатіону на піці розвитку запального процесу було 26,44 % менше інтактного рівня, а його нормалізація відбувалася у початковий період анаболічної фази (7-10 доби).

Використання гелю КС як лікарського засобу у тварин, які перенесли АПМ (дослідна група 3), дозволяло скорегувати процеси вільнорадикального утворення та зменшити навантаження на систему антирадикального захисту та добитися результатів, які є характерними для організмів з незміненою АПМ

реактивністю. Початкове зменшення вмісту відновленого глутатіону в тканинах рани відповідало результатам контрольної групи та було на 32,20 % менше рівня інтактних тварин. Інтенсивність використання відновленого глутатіону, а відповідно і навантаження АОС, у тварин цієї групи була вищою, про що свідчив менший вміст глутатіону у порівнянні з контролем на період завершення катаболічної фази. Нормалізація до встановленого фізіологічного рівня у таких тварин спостерігалася між 10-ю та 14-ю добами, у період завершення розвитку грануляційної тканини та початком її епітелізації.

Так як, результати дослідження ферментативної складової глутатіонової системи АО захисту (активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази) вказували на аналогічні за своєю інтенсивністю та тенденцією метаболічні процеси, детального її аналізу не проводили.

Таким чином, перенесене АПМ спричинило інтенсифікацію ПОЛ у тканинах експериментальної інфікованої рани із зростанням вмісту як первинних, так і вторинних її продуктів. Місцеве застосування гелю КС дозволило за однакової реактивності організму зменшити інтенсивність зазначених процесів, знизити навантаження на всі ланки антиоксидантного захисту та пришвидшити встановлення фізіологічного балансу у тканинах.

Аналізуючи отримані результати досліджень трансаміназної активності, можна констатувати, що механічно-інфекційне пошкодження м'яких тканин викликало значне посилення цитолітичних процесів у тканинах рани у експериментальних тварин з незмінним АПМ типом реактивності.

При рановому процесі у фазі гідратації та запальних змін в тканинах рани спостерігалася інтенсифікація цитолітичних процесів [15, 83, 233, 382]. Їх активність поступово зменшувалася та досягала збалансованого рівня здорових тварин лише у анаболічній фазі при інтенсивному синтезі грануляційної тканини (10-а доба).

Застосування гелю КС дозволяло зменшити цитолітичну активність у фазі гідратації. Наслідок дії складових речовин КС виявлявся вже на 7-у добу, коли цитолітична активність в рані досягала рівня інтактних тварин, що виявлялося у

швидшому очищенні її поверхні від некротичних мас та початку інтенсивного розвитку грануляційної тканини.

Гіпоксичні явища, що виникають на тлі АПМ (дослідна група 1), зумовлюють інтенсифікацію деструктивних процесів у рані, а вміст АсАТ у 3-ю добу зростає на 7,69 % в порівнянні з контролем, а вміст АлАТ – на 36,70 %. Також відмічалось помітне відтермінування часу досягнення цитолітичної активності у таких тварин рівня інтактних до 14-ї доби спостереження, коли нормалізувалася діяльність серцевого м'язу та гемодинамічних показників.

Корегуюча дія гелю КС на раневий процес, який відбувався на тлі АПМ (дослідна група 3), виявлялася вже у фазі гострих запальних явищ та гідратації в зменшенні вмісту АсАТ на 2,95 % та вмісту АлАТ – на 21,26 % при порівнянні з нелікованою дослідною групою. Вже на 7-у добу вдалося добитися такого рівня цитолітичної активності та, відповідно і вмісту трансаміназ, який не відрізнявся від аналогічних при типовому перебігу інфекційної рани.

Отже, вміст трансаміназ в біоптатах рани тварин, які отримували місцеву терапію гелем КС впродовж усіх термінів спостереження вказав на значно меншу цитолітичну активність та її нормалізацію на 7 днів швидше у порівнянні з контролем. АПМ помітно впливало на інтенсивність деструктивних тканинних процесів, а місцеве застосування гелю КС дозволяло зменшити вміст трансаміназ в тканинах ран, і вже на 7-у добу виявлялася така активності амінотрансфераз, а відповідно і цитолітичної активності у рані, яка було типовою на цей час у тварин контрольної групи.

При оцінці отриманих результатів дослідження інтенсивності синтезу нуклеїнових кислот в біоптатах рани, можна зробити заключення, що у початковому періоді ранового процесу, який характеризується розвитком гострого запалення з інтенсивними гідратаційним явищами в тканинах, біосинтетична активність тканин різко пригнічується, при чому інтенсивність падіння вмісту РНК, який вказує на біосинтетичну активність клітин, є більшою у порівнянні з падінням вмісту ДНК, який вказує на кількісний показник

клітин. Це пояснюється великою кількістю клітинних елементів у гомогенаті біоптату рани [198].

Отримані дані у контрольній групі на 3-ю добу вказують, що біосинтетична активність тканин зазнала більшого супресорного впливу, у той час як кількість клітин зменшувалася у меншій мірі. Співвідношення за вмістом РНК та ДНК у цей момент дорівнювало як 1/1,13, що співпадало з даними інших досліджень [76, 283]. Процеси некролізу у модельованій інфекційній дерматомній рані завершуються у середньому на 7-у добу перебігу ранового процесу, про що свідчитло зменшення вмісту ДНК у біоптаті рани. У наступні терміни було відмічено інтенсивне зростання вмісту нуклеїнових кислот у тканинах рани, при цьому вміст РНК зростав значно інтенсивнішими темпами і на 10-у добу співвідношення РНК та ДНК визначалося як 1/1. По завершенню формування первинної рубцевої тканини вміст нуклеїнових кислот нормалізувався.

Застосування гелю КС на основі з осмотичними властивостями (дослідна група 2) корегував перебіг ранового процесу та сприяв меншому пригніченню синтезу нуклеїнових кислот, що у першу чергу визначалося на клітинопротекторній її дії, про що свідчив більший вміст ДНК у порівнянні з контролем. Застосування гелю КС дозволяло добитися швидшого початку фази некролізу, який за показниками зміни вмісту ДНК відбувався на 2 дні швидше (5 доба) у порівнянні з контролем. Відповідно, на цей же час пришвидшувався початок анаболічної фази ранового процесу. У той же час, використання гелю КС на гідрофільній основі з виразними осмотичними властивостями у фазі активного розвитку грануляційної тканини викликало зниження інтенсивності синтетичних процесів, що виявлялося у зменшеному у порівнянні з контролем рівні вмісту РНК у середньому на 3,14 %. На цій фазі ранового процесу необхідним було застосування лікарських засобів з помірним осмотичним ефектом.

Порушення гемодинаміки, зумовлене АПМ (дослідна група 1), викликало різке та неоднакове за своєю інтенсивністю пригнічення синтезу нуклеїнових

кислот в тканинах інфікованої рани: вміст РНК зменшувався на 10,07 % у порівнянні з контролем, а ДНК – на 3,14 %. Процеси некролізу відбувалися з запізненням у порівнянні з контрольною групою на 2-3 дні між 7-ю та 10-ю добами перебігу ранового процесу. Об'єм некрозу внаслідок вторинної альтерації збільшувався, про що свідчило падіння вмісту ДНК на 10,83 % порівняно з контрольною групою. Після компенсації циркуляторної гіпоксії (10-а доба) відбувалася активація метаболічних процесів в тканинах рани, проте показник біосинтетичної активності тканин в середньому на 19,53 % поступався аналогічному у контролі.

Застосування гелю КС у тварин з рановим процесом та додатково модельованим АПМ (дослідна група 3) дозволяло добитися у фазі гідратації показників вмісту нуклеїнових кислот, які у незначній мірі відрізнялися від показників контрольної групи: вміст ДНК на 4,10 % був менший контролю, а вміст РНК – менший лише на 1,04 %. Вказані дані додатково вказували на клітиннопротекторні властивості досліджуваної КС. За термінами завершення некролізу при застосуванні КС тварини з АПМ не відрізнялися від тварин контрольної групи, а вміст ДНК у цей період в обох групах також був ідентичним. У анаболічній фазі спостерігалось незначне сповільнення метаболічного процесу (в середньому показник біосинтетичної активності був на 2,77 % меншим як у контрольній групі), що, було пов'язане у першу чергу з неадекватним вибором основи для лікарського засобу у цьому періоді ранового процесу.

Отримані дані динаміки зміни вмісту нуклеїнових кислот в біоптатах рани дозволяють зробити висновок, що місцеве застосування гелю КС сприяло швидшому некролізу та очищенню рани та початку активних анаболічних процесів вже на 7-у добу, що на 3 доби швидше у порівнянні з контролем. Її застосування у запропонованому складі в період активного розвитку грануляційної тканини незначно пригнічувало біосинтетичну активність тканин.

Перенесене АПМ спричиняло зменшення вмісту нуклеїнових кислот у тканинах рани вже на 3-ю добу, а місцеве застосування у перші дні гелю КС дозволяло скорегувати процеси деструкції клітин та їх біосинтетичну активність. Внаслідок цього активні анаболічні процеси у тварин дослідної групи 1 розпочиналися лише у межах 10 доби, коли в той же час, біосинтетичні процеси у тварин з місцевою терапією (дослідна група 3) вже набирали своєї найбільшої інтенсивності.

Візуальне спостереження та морфологічне дослідження біоптатів ран різних піддослідних груп вказало на помітну відмінність регенераційних процесів, яка між тваринами контрольної та 1-ї дослідної груп полягала у менш виражених у останній таких ознаках, як гіперемія, набряк та ексудація, але домінування компоненту альтерації і, як наслідок, масивніше некротичне пошкодження перифокальних тканин рани.

Завершення запального процесу у контролі спостерігалось швидше як у 1-й дослідній групі. Ще більш помітна різниці була виявлена у термінах очищення поверхні рани. Проте надалі (після 12-14 діб), динаміка процесу загоювання у цих двох групах суттєво не відрізнялася. Незначне відставання у процесах проліферації у рані тварин дослідної групи 1 було зумовлене здовженням катаболічних явищ на початкових фазах.

При щоденному застосуванні гелю КС помітна різниця виявлялася на самому початку дослідження: у тварин 2-ї дослідної групи ліквідація явищ перифокального запалення виявлялася у 1,86 рази швидше у порівнянні з контрольною групою. Така ж різниця виявилася і у завершенні некролізу, що відповідно у 1,77 рази було раніше аналогічного у контролі. Внаслідок швидшого перебігу катаболічних процесів, активний розвиток грануляційної тканин у 2-й дослідній групі випереджав контроль у 1,47 рази. Проте надалі визначалося сповільнення репаративних процесів, різниця між початком кожної наступної фази у контрольній становила у середньому 2 доби, в той час як у 2-й дослідній вона збільшилася до 3 діб.

Внаслідок дії компонентів КС при перебігу ранового процесу у 3-й дослідній групі, величина альтерації навіть на тлі АПМ не перевищувала показників контрольної, ліквідація гострих явищ запалення відбувалася у терміни, що у 1,08 рази швидше контролю та у 1,16 рази в порівнянні з 1-ю дослідною групою; очищення рани було практично ідентичне з показником контрольної групи та у 1,07 рази інтенсивнішим за показник 1-ї дослідної групи. Надалі всі ключові етапи загоєння рани в дослідній групі 3 внаслідок як і нормалізації реактивності організму, так і дії компонентів КС, перебігали в практично у ті ж самі часові терміни, що і в контрольній групі та з помітною різницею за показники 1-ї дослідної групи.

З даними клініко-візуального дослідження перебігу загоєння рани корелюють результати планіметричних досліджень. Пофазне визначення швидкості зміни площі експериментальної рани дозволило встановити ефект корегуючої дії КС на різних етапах загоєння рани.

На початку експерименту у всіх групах було відмічено зростання площі раневого дефекту, зумовленого гострими запальними явищами та гідратацією тканин. Проте у різних піддослідних групах вказане збільшення було різним, зокрема, у тварин 2-ї групи воно був у 1,19 рази меншим, як у контрольній групі, яка слугувала групою порівняння.

У тварин, які зазнали АПМ, ексудативні процеси були менш виражені, а відповідно, початкове зростання площі ранового дефекту у тварин 1-ї дослідної групи було в 1,11 рази менше контролю. Щоденна аплікація гелю КС у тварин з АПМ (дослідна група 3) дозволила добитися результату, який у 1,17 рази був меншим за показник 1-ї дослідної групи.

Проте найбільш позитивний ефект застосування гелю КС спостерігався у двох наступних фазах перебігу ранового процесу, які характеризувалися дегідратацією тканин, некролізом і завершенням катаболічних явищ та початком анаболічного періоду. Так, на 5-у добу розрахунки вказали, що швидкість зміни площі рани в дослідній групі 1 була у 3,2 рази меншою за аналогічну у контрольних тварин, а у 2-й та 3-й дослідних групах (де

проводилося лікування КС) вона переважала контроль відповідно у 1,75 та 1,38 рази. На 7-у добу показники швидкості загоєння для кожної групи були відповідно на такому рівні: 1-а дослідна група відставала у 2 рази, а 2-а та 3-я – випереджала дані контролю у 3,25 та 2,5 рази відповідно.

Спостереження наступних періодів ранового процесу показали, що внаслідок компенсаторно-адаптаційної нормалізації загального стану організму у тварин 1-ї дослідної групи, було відмічено нормалізацію процесів регенерації пошкоджених тканин, і показники цієї групи були рівні показникам контролю. У той же час, необхідно також зауважити, що із початком інтенсивних репаративних процесів, які клінічно виражалися в розростанні репаративних тканин та їх епітелізації, було відмічено негативний вплив застосованого гелю на анаболічні процеси у тварин 2-ї дослідної групи. Об'єктивно це виражалось у тому, що значення швидкості загоєння на 21-у добу в дослідній групі 1 та контролі співпадали, а у обох групах, де застосовувалася досліджувана КС, воно було меншим у 1,25 рази. Більш швидше загоювання у дослідній групі 2 можна пояснити лише значним скорочення катаболічної фази ранового процесу при дії досліджуваної КС.

Вказана клінічна ефективність гелю як засобу, здатного пришвидшити ліквідацію гострого запального процесу та очищення ранової поверхні, була пов'язана також із антимікробними властивостями досліджуваного гелю КС. Дослідження *in vivo* підтвердили її антимікробний потенціал, а також важливість елементів неспецифічного захисту організму в рівні резистентності до дії зовнішніх факторів впливу, зокрема таких, як умовно-патогенні мікроорганізми та механічне пошкодження тканин.

Мікробіологічні дослідження мазків з поверхні ранового дефекту вказали, що припинення виділення чистої культури стафілококів у тварин 2-ї дослідної групи відбувалося в середньому у 1,61 рази швидше за контрольну групу. Внаслідок пригнічення факторів неспецифічної резистентності цей термін у тварин 1-ї дослідної групи пролонгувався у 1,10 рази при порівнянні з контролем. Результат 3-ї дослідної групи, який перевищував результати 1-ї

дослідної групи у 1,25 рази і, практично, був однаковим з результатом контрольної, можна інтерпретувати як наслідок впливу компонентів КС (зокрема, як вказують попередні дослідження, γ -кротонолактону, для якого характерний виражений бактеріостатичний ефект у заданій дозі) на проліферацію стафілококів.

Вказану ефективність підтвердили показники проведеної місцевої термометрії ділянки рани. У тварин контрольної групи на 3-ю добу було відмічено зростання температури на 8,97 % більше показника інтактних тварин, та поступове її падіння та нормалізацію і стабілізацію на 14-у добу.

У тварин з місцевим застосуванням гелю КС (дослідна група 2) початкове зростання температури було помірним та лише на 6,76 % більше температури інтактних тварин, що достовірно менше як у контролі, а її нормалізація та стабілізація спостерігалися на 4 дні швидше (10-а доба).

Порушення гемодинамічної функції серця у тварин 1-ї дослідної групи спричинило іншу за характером температурну криву: початковий підйом температурних показників у 1-ій дослідній групі був меншим за аналогічні дані контрольної, а надалі спостерігалось зменшення досліджуваних показників та досягнення рівня інтактних тварин на 14-у добу та наступне зменшення температури шкірних покривів в міжлопатковій ділянці нижче середньостатистичних даних здорових тварин.

Зазначена динаміка була типовою для організмів з гіпоергічним типом реакції на зовнішнє пошкодження, для якого характерним є помірна первинна реакція з пролонгованим періодом нормалізації та досягнення стану гомеостазу [51, 158].

Проте навіть за таких умов та стану організму, щоденне місцеве застосування гелю КС дозволяло скорегувати перебіг ранового процесу, про що побічно вказували показники термометрії: початкове її зростання у тварин 3-ї дослідної групи було меншим за показник 1-ї дослідної групи; у подальшому отримані результати мало відрізнялися від групи порівняння.

Проведені морфологічні дослідження підтвердили вище вказані результати. Так, у контролі завершення гострого запального процесу та некролізу спостерігалось на 10-у добу, на 14-у добу у ній відбувалися інтенсивні процеси розростання грануляційної тканини, а на завершення експериментальних досліджень (21-а доба) ділянка рани була практично повністю заміщеною сполучною тканиною, проте епітелізація залишалася незавершеною.

Помітну морфологічну різницю було виявлено у тварин з зміненою АПМ реактивністю організму (дослідна група 1), яка полягала у більш виражених ознаках некрозу та менших ексудативних явищах у початкових термінах, а перші ознаки їх ліквідації виявлялися лише на 10-у добу, а повне очищення рани наступало з 4-х денною затримкою у порівнянні з контролем (14-а доба). На 21-у добу поверхня рани лише частково була епітелізована, уся центральна частина ранового дефекту залишалася неепітелізованою, а у грануляційній тканині було виявлено ознаки гіалінозу.

Застосування гелю КС (дослідна група 2) дозволило добитися швидшого на 5 діб припинення запальних явищ та на 3 доби очищення рани від некротичних мас та початку анаболічних процесів. Внаслідок цього ознаки епітелізації у цій групі були присутні вже на 14-у добу, що на 3-5 днів швидше у порівнянні з контролем, а на 21-у добу поверхня ранового дефекту була повністю закрита епітелієм.

Аналогічну позитивну динаміку було виявлено і у тварин 3-ї дослідної групи, де, незважаючи на змінену АПМ реактивність організму, на 7-у добу (на 3 доби швидше за 1-у дослідну групу) було відмічено значне зменшення ознак запального процесу, а на 10-у добу (що на 4 доби швидше за групу порівняння) рана була практично повністю очищена від некротичних тканин, що аналогічно динаміці загоєння у тварин контрольної групи. Застосування гелю КС сприяло швидшому початку анаболічних процесів, і на 21-у добу площа ранового дефекту була повністю вкрита грануляційною тканиною, хоча у центральних

ділянках вогнищево виявлялися ділянки незавершеної епітелізації, що також відповідало картині, яка спостерігалася у контролі.

Як бачимо, гель КС виявився ефективним засобом для корекції перебігу загоєння експериментальних інфікованих ран м'яких тканин. Піком його позитивного впливу були фази розвитку ексудаційного процесу та очищення рани від некротичних мас. Внаслідок дії компонентів КС, які виявляють протизапальний ефект, різко скорочувався часовий період цих двох етапів, значно швидше наступала фаза анаболічних змін в тканинах рани. В наслідок цього суттєво скорочувався сам період загоєння рани. Водночас, також треба відмітити незначне гальмування синтетичних процесів при регулярному нанесенні гелю КС на активно проліферуючі грануляційні тканини.

Отже, враховуючи отримані дані, можна зробити висновок, що найбільш оптимальним застосування гелю КС є ранній період на фоні гідратації, дегідратації та некролізу. Застосування досліджуваного засобу у пізніші терміни може спричинити затримку синтетичних процесів та сповільнити інтенсивність регенераційних явищ у тканинах.

Проведені експериментальні дослідження, дозволили виявити нові ланки патогенезу ранового процесу на тлі гострих гемодинамічних порушень, зумовлених АПМ. Дослідження цих патогенетичних механізмів, за умови використання гелю КС, дозволило обґрунтувати можливість його використання при лікуванні даної патології.

Отримані результати дають підставу стверджувати, що КС похідних γ -кртонолактону та Zn-карнозину володіє виразними антисептичними та антиоксидантними властивостями при застосуванні її за умов *in vivo* і має гарну перспективу для успішного лікування інфікованих ран м'яких тканин [158].

ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично узагальнено і запропоновано нове вирішення актуальної наукової проблеми, спрямованої на з'ясування особливостей порушень функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної систем, клітинної та гуморальної ланок імунітету, неспецифічної резистентності організму в різні періоди інфекційного ранового процесу, що розвивається на тлі загальних гемодинамічних порушень, зумовлених гострим адреналіновим пошкодженням міокарда. Експериментально обґрунтовано можливість їх корекції за допомогою нового засобу з комплексним характером дії – композиційної суміші похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину.

1. Адреналінове пошкодження міокарда на 3-ю добу розвитку викликає різке падіння pO_2 та рН крові, спричиняє напруження у клітинній та гуморальних ланках неспецифічної резистентності, пригнічення активності імунної системи, активує процеси вільнорадикального окиснення та цитолітичну активність з пригніченням біосинтетичних процесів у дермальних тканинах. На 10-у добу його перебігу визначаються перші ознаки часткового відновлення, а на 21-у добу практично всі функціональні показники відповідають рівню інтактних тварин.
2. Порушення гемодинаміки в ділянці інфікованої рани та циркуляторна гіпоксія, зумовлені перенесеним гострим адреналіновим пошкодженням міокарда, викликають активацію процесів ліпопероксидації, яке характеризується зростанням на 3-ю добу його первинних продуктів на 16,6 % ($p < 0,001$) та вторинних – на 34,7 % ($p < 0,001$). Місцеве застосування гелю композиційної суміші дозволяє достовірно зменшити явища ліпопероксидації, в першу чергу зменшуючи утворення її вторинних продуктів зі зниженням вмісту малонового діальдегіду на 23,76 % ($p < 0,001$) та рівня гідроперекисів ліпідів на 13,24 % ($p < 0,001$), що підтверджує його антиоксидантні властивості.
3. Надмірне утворення продуктів вільнорадикального окиснення

органічних структур в ділянці рани тварин, реактивність яких змінена гострим адреналіновим пошкодженням міокарда, викликає компенсаторну активацію усіх ланок антиоксидантної системи у початковому періоді з поступовим її виснаженням на 10-у добу, коли активність супероксиддисмутази та каталази є достовірно меншою, ніж у інтактних тварин. На 14-у та 21-у доби розвитку ранового процесу за таких умов активність ферментативної ланки антиоксидантного захисту зростає та наближується до рівня інтактних тварин. Місцевий вплив гелю досліджуваної композиційної суміші завдяки антиоксидантній дії сприяє достовірному зростанню активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіопероксидази та попереджає виснаження цієї ланки в усі терміни спостереження.

4. Активація перекисного окиснення ліпідів та підвищена мікробна контамінація внаслідок порушення мікроциркуляції в ділянці рани у тварин, які зазнали гострого адреналінового пошкодження міокарду, підсилюють явища цитолізу у початковому періоді ранового процесу (3-я доба), на що вказує достовірне зростання активності аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази на 7,7 % ($p < 0,001$) та 36,7 % ($p < 0,001$) відповідно з їх нормалізацією лише на 21-у добу, зменшення біосинтетичної активності на 11,2 % ($p < 0,01$) із незначним її зростанням на 14-у добу. Композиційна суміш, завдяки антисептичним та антиоксидантним властивостям, достовірно зменшує ступінь деструкції тканин у катаболічній фазі ранового процесу, сприяє швидшому початку анаболічних явищ, підвищуючи біосинтетичну активність тканин рани на 18,1% ($p < 0,001$).
5. Зростання вмісту загальних циркулюючих імунних комплексів та комплементарної активності сироватки крові у катаболічній фазі ранового процесу свідчить про більше антигенне навантаження організму аутологічного характеру внаслідок як адреналініндукованої кардіоміопатії, так і зумовленого нею посилення явищ альтерації продуктами перекисного окиснення ліпідів та менш ефективного неспецифічного антимікробного

захисту організму. Достовірне зниження рівня циркулюючих імунних комплексів та комплементарної активності сироватки крові впродовж усього періоду спостереження та їх нормалізація на час завершення загоєння рани при місцевому лікуванні гелем композиційної суміші підтверджує її цитопротекторні та антисептичні властивості.

6. Перенесене адреналінове пошкодження міокарда змінює відповідь клітинної та гуморальної ланок неспецифічної резистентності та імунної системи на інфекційно-механічне пошкодження м'яких тканин. Значна деструкція тканин при поєднанні двох патологічних процесів викликає вже на 5-7-у доби зниження фагоцитарної активності лейкоцитів, бактеріоцидної та лізоцимної активності сироватки, кількості Т- та В-лімфоцитів, сироваткових імуноглобулінів. Місцеве застосування гелю композиційної суміші зменшує антигенне навантаження на захисні системи організму, сприяє підтриманню достатньої функціональної їх активності та нормалізації показників на 21-у добу розвитку ранового процесу.
7. Експериментальний рановий процес, що розвивається на тлі адреналінового пошкодження міокарда, супроводжується суттєвішою, ніж без супутньої патології, ендотоксемією, гіпо- та диспротеїнемією у катаболічній фазі ранового процесу. Місцеве застосування гелю композиційної суміші сприяє поліпшенню показників білкового обміну та зменшує ступінь ендогенної інтоксикації.
8. Рановий процес на тлі адреналінового пошкодження міокарда супроводжується вираженими некротичними процесами із пригніченням запальної реакції в травмованих тканинах, внаслідок чого очищення рани та початок анаболічних процесів відбувається на 3–4 доби пізніше. Корегуючий ефект гелю композиційної суміші у тварин з адреналіновою кардіоміопатією проявляється у відсутності розлитого некрозу у рані та початку активних регенераційних процесів на 2–3 доби швидше, ніж без такої корекції.

9. Найбільшим ранозагоювальним ефектом володіє 2 % концентрація композиційної суміші, яка у гелевій формі є нетоксичною речовиною, за антимікробним та антиексудативним ефектами переважає інші сучасні фармакологічні засоби. Завдяки своїм антимікробним та мембранопротекторним властивостям композиційна суміш має позитивний корегуючий вплив на перебіг ранового процесу, ускладненого адреналіновим пошкодженням міокарда, позитивно впливаючи на показники функціонування про- та антиоксидантної систем, зменшуючи активність цитолізу, сприяючи синтезу нуклеїнових кислот в м'яких тканинах, забезпечуючи достатню реакцію механізмів неспецифічного та імунного захисту.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування особливості перебігу загоєння ран, розвитку ускладнень та здійснення їх патогенетичної фармакологічної корекції у відповідності до стадій регенерації рекомендовано використовувати комплекс показників неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності, а також результати біохімічних досліджень стану прооксидантної та антиоксидантної систем, зміни активності трансаміназ та синтезу нуклеїнових кислот.
2. Сумісне використання препаратів з антибактеріальним та антиоксидантними властивостями є рекомендованим на всіх стадіях загоєння інфекційно-механічних ран. У запропонованому складі гель на гідрофільній поліетиленоксидній основі із підвищеними осмотичними властивостями доцільно застосовувати лише у катаболічному періоді ранового процесу в фазах гідратації, дегідратації тканин рани та їх некролізу.
3. Враховуючи виразний позитивний вплив на загоєння експериментальної інфікованої дерматомної рани нового фармакологічного засобу місцевого впливу (гелю композиційної суміші похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину), рекомендовано провести більш ретельне дослідження як в експерименті, так і в клініці цього препарату за вимогами Державним Експертним Центром МОЗ України та здійснити його реєстрацію з метою промислового випуску та застосування в практичній медицині.
4. Встановлений та підтверджений експериментальними дослідженнями антисептичний, антиексудативний та мембранопротекторних ефект цієї композиційної суміші дозволяє рекомендувати розробку та експериментально-клінічне дослідження нових препаратів на її основі для лікування інфекційно-механічних пошкоджень м'яких тканин і інших схожих за патогенезом захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. А. с. № 1084681 СССР, МКИ G № 33/48. Способ определения гидропероксидов липидов в биологических тканях / В. В. Мирончик (СССР). – № 3468369/28-13 ; заявл. 08. 07. 82 ; опубл. 07. 04. 84, Бюл. № 13.
2. Антиексудативні властивості композиційної суміші похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 1. – С. 11–15.
3. Антиоксидантна дія лікарських засобів у модельних системах різної складності / О. І. Хижан, О. П. Книга, О. І. Хижан, Ю. С. Єфремова // Вісник донецького національного університету, Сер. А : Природничі науки. – 2010. – № 1. – С. 208–212.
4. Антиоксидантная активность дигидроксибензилтиазолов / В. В. Одарюк, Л. Е. Гринько, Л. В. Каниболоцкая [и др.] // Вісник донецького національного університету, Сер. А : Природничі науки. – 2010. – № 1. – С. 200–204.
5. Антиоксидантное действие фенольных соединений при окислении этилбензола в эмульсии / Т. Н. Ивлева, А. Н. Николаевский, Т. А. Филиппенко [и др.] // Вісник донецького національного університету, Сер. А : Природничі науки. – 2009. – № 1. – С. 301–306.
6. Антисептики та їх ефективність в профілактиці і лікуванні гнійно-септичних ускладнень хірургічних захворювань органів черевної порожнини / А. М. Бартош, В. В. Арсенюк, В. Г. Палій [та ін.] // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2010. – № 15. – С. 214–216.
7. Антисептичні та ранозагоювальні властивості композиційної суміші похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, А. О. Гарбузов, М. С. Регеда [та ін.] / *Человек и лекарство – Украина : матеріали I Національного конгресу : тези доп.* – Київ, 2008. – С. 168–169.

8. Антитілогенез та прооксидантно-антиоксидантний баланс крові щурів за умов щеплення на тлі компенсації гіпотиреоїдного стану організму / І. Ю. Кучма, Ю. В. Никитченко, Л. Л. Симиренко, А. Ю. Волянський // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2009. – № 4. – С. 37–43.
9. Базарнова С. А. Клінічна лабораторна діагностика : практичні заняття з клінічною біохімією / С. А. Базарнова, З. П. Гетте. – К. : Вища школа, 1994. – 432 с.
10. Балацкий Е. Р. Выбор способа местного лечения ран перед аутопластическим закрытием у больных сахарным диабетом / Е. Р. Балацкий, А. В. Коноваленко // *Український журнал Хірургії*. – 2009. – № 4. – С. 7–10.
11. Безруков С. Г. Оценка влияния активного дренирования послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области на показатели локальной термометрии и реографи / С. Г. Безруков, Р. Ю. Зайтова // *Вісник стоматології*. – 2010. – № 1. – С. 64–69.
12. Белый А. В. Определение активности природных антиоксидантов вольтамперометрическим методом / А. В. Белый, Н. И. Белая // *Вісник донецького національного університету, Сер. А : Природничі науки*. – 2010. – № 1. – С. 174–179.
13. Биологическая повязка для лечения ожоговых ран III-а степени / А. С. Ермолов, С. В. Смирнов, В. Б. Хватов [и др.] // *Хирургия*. – 2008. – № 10. – С. 4–9.
14. Білковий спектр крові як показник інтенсивності запального процесу у ранах м'яких тканин / І. М. Готь, Р. З. Огоновський, Ю. О. Медвідь, І. Я. Максимович // *Acta Medica Leopoliensia*. – 2007. – Т. 13, № 1–2. – С. 20–22.
15. Білоус О. Т. Морфо-функціональна характеристика тромбоцитів при різних видах лікування гострих запальних процесів м'яких тканин щелепно-лищевої ділянки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.

- мед. наук : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / О. Т. Білоус. – Івано-Франківськ, 2002. – 16 с.
16. Білоус С. Б. Розробка складу, технології та біофармацевтичне дослідження м'яких лікарських засобів місцевої дії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 15.00.01 "Технологія ліків та організація фармацевтичної справи" / С. Б. Білоус. – Львів, 2004. – 22 с.
 17. Бойків А. Б. Ультраструктурні зміни міокарда щурів при гіпоергічному та гіперергічному перебігу адреналінової міокардіопатії в експерименті / А. Б. Бойків // Світ медицини та біології. – 2008. – № 2. – С. 15–20.
 18. Брунь Л. В. Репаративні властивості глюкозаміну та його похідних : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 14.03.05 "Фармакологія" / Л. В. Брунь. – Київ, 2004. – 23 с.
 19. Булавенко Р. В. Антиоксидантний статус печінки свиноматок та їх плодів / Р. В. Булавенко // Вісник Полтавської державної аграрної академії. – 2010. – № 4. – С. 118–121.
 20. Бутко Я. А. Фармакокорекція раневого процесу / Я. А. Бутко // Профізор. – 2007. – № 152. – С. 29–32.
 21. Бутов Д. О. Зміни деяких показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень при застосуванні органозберігаючої фармакотерапії / Д. О. Бутов // Теоретична і експериментальна медицина. – 2009. – № 4. – С. 53–56.
 22. Вафин А. З. Плазменные технологи в лечении гнойных ран / А. З. Вафин, В. И. Грушко, И. С. Казанцев // Вопросы общей и частной хирургии. – 2007. – № 5. – С. 44–47.
 23. Велигоцкий Н. Н. Современные аспекты хирургического лечения ран и раневой инфекции / Н. Н. Велигоцкий, И. Е. Бугаков // Харківська хірургічна школа. – 2007. – № 1. – С. 97–100.
 24. Вибрані питання патологічної фізіології, частина II / М. С. Регеда, Л. А. Любінець, М. М. Бідюк [та ін.] – Львів : Сполом, 2008. – 277 с.

25. Вивчення впливу умов білкового навантаження та зміни рН середовища на антимікробну активність декаметоксину та його композицій / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. К. Стукан, Д. В. Палій // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 56, № 4. – С. 125–128.
26. Вивчення протимікробних властивостей сучасних імпрегнованих антисептиками матеріалів / Ю. Л. Волянський, О. А. Назарчук, І. М. Вовк [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 36–39.
27. Вивчення формування резистентності мікроорганізмів до таблетованих антисептичних препаратів / О. І. Жорняк, В. М. Мруг, І. Ю. Кучма, О. П. Сорочан // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 57–60.
28. Визначення ефективної ранозагоювальної концентрації композиційної суміші похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак, М. С. Регеда [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2007. – № 4. – С. 21–24.
29. Використання А-бактерину з метою профілактики та лікування опікової інфекції / Т. І. П'ятковський, С. І. Климнюк, О. Я. Бадюк, Я. І. Головатий // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 4. – С. 62–64.
30. Вимірювання компресії тканин всередині вузлового шва / А. І. Годлевський, Т. В. Фонманчук, В. В. Будяк, А. М. Фонманчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 186–189.
31. Віщур О. І. Вплив препарату “Антоксан” на показники Т- і В-клітинного імунітету в крові поросят після відлучення від свиноматок / О. І. Віщур // Біологія тварин. – 2006. – Т. 8, № 1–2. – С. 241–246.
32. Властивості антисептичного препарату "Амосепт" / Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, В. Г. Палій [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 73–78.
33. Влияние радиоволнового воздействия на интенсивность местных процессов свободно-радикального окисления в тканях операционного поля

- полости рта в эксперименте / Е. А. Дурнов, Н. Я. Янова, К. Н. Конторщикова [и др.] // *Стоматология*. – 2009. – № 3. – С. 17–20.
34. Вплив вітасолової мазі на слиновиділення при експериментальному пародонтиті у щурів / Л. С. Кравченко, Г. М. Солоденко, С. В. Щербаков [та ін.] // *Досягнення біології та медицини*. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 11–14.
35. Вплив ксенопротектора "ММ-ГЕЛЬ" на перебіг ранового процесу в експериментальних опікових ранах / П. С. Кризина, Д. Є. Лісовий, О. В. Письменна, М. Ю. Кузнецов // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 16–18.
36. Вплив мексидолу на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз та процеси окисного фосфорилування в мітохондріях міокарда щурів за умов гострої гіпоксії / М. М. Стешенко, О. О. Гончар, В. І. Носарь [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 64–69.
37. Вплив мінерального концентрату "ВІТА" на перекисне окиснення ліпідів крові у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки / В. Й. Кресюн, Т. В. Трегуб, Е. О. Пахомова [та ін.] // *Досягнення біології та медицини*. – 2009. – Т. 14, № 2. – С. 49–52.
38. Вринчану Н. О. Лікувальна ефективність мазі на основі похідного аміноадамantanу при асептичних ранах / Н. О. Вринчану, Ю. М. Максимов // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2008. – № 10. – С. 265–267.
39. Гиляров М. Ю. Стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром такоцубо) / М. Ю. Гиляров М. С. Сафарова А. Л. Сыркин // *Кардиология и сердечно-сосудистая хірургія*. – 2008. – № 2. – С. 35–37.
40. Глазков Е. О. Вплив кверцетину на показники системи антиоксидантного захисту організму спортсменів при інтенсивному фізичному навантаженні / Е. О. Глазков, В. М. Раздайбедін // *Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка*. – 2010. – Т. 211, № 24. – С. 31–35.
41. Гложик І. Динаміка вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів в організмі спортсменів-важкоатлетів залежно від рівня тренуваності / І. Гложик // *Молода спортивна наука України*. – 2009. – № 3. – С. 40–44.

42. Годлевський А. І. Особливості комплексної лікувальної програми хворих на доброякісну обтураційну жовтяницю, ускладнену гострим холангітом / А. І. Годлевський, С. І. Саволук // АМД. – 2008. – № 3. – С. 53–57.
43. Гонадектомія і адаптація серця до адреналінового пошкодження / М. Р. Хара, В. Є. Пелих, А. М. Дорохіна, Г. О. Хара // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – № 2. – С. 94–97.
44. Готь І. М. Дослідження показників про- та антиоксидантної системи при запальних процесах м'яких тканин / І. М. Готь, Р. З. Огоновський, Ю. О. Медвідь // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 16–18.
45. Готь І. М. Мікробіологічна та біохімічна характеристика гнійно-запальних процесів м'яких тканин обличчя та шиї / І. М. Готь, Ю. О. Медвідь, Р. З. Огоновський // Acta Medica Leopoliensia. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 142–146.
46. Готь І. М. Прогнозування перебігу флегмон щелепно-лицевої ділянки / І. М. Готь, О. З. Масна-Чала // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – № 1. – С. 153–156.
47. Григорьян А. С. Экспериментально-морфологическое исследование противовоспалительного действия аппликаций комплекса озон-перфоран / А. С. Григорьян, Л. А. Григорьянц, М. Н. Гучетль // Стоматология. – 2008. – № 2. – С. 4–9.
48. Гудими А. А. Морфо-функціональний стан печінки в умовах тяжкої травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри, та його корекція ксенодермопластиком / А. А. Гудима, Т. Я. Секела, Т. В. Дацко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009. – Т. 17, № 3. – С. 119–125.
49. Гузенко Б. В. Сравнительная оценка заживления ожоговых ран у больных с ранними и поздними сроками хирургических вмешательств / Б. В. Гузенко, С. В. Слесаренко, Е. Г. Мизина // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2007. – № 3. – С. 391–393.

50. Гулага О. І. Процеси ліпопероксидації у хворих на серцеву недостатність / О. І. Гулага, В. К. Ташук, О. С. Полянська // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 122-124.
51. Даценко Б. М. Патофизиология и морфология гнойной раны / Б. М. Даценко, Т. И. Тамм // Клінічна хірургія. – 2003. – № 11. – С. 46-47.
52. Деклараційний патент № 67966 А Україна, МПК С 07 D 307/06, С 07 К 5/04, А 61 К 31/19, А 61 К 31/34. Композиційна суміш на основі похідних γ -кроднолактону / Огоновський Р. З., Гарабаджі І. М., Сірий О. М., Яременко А. А., Довгий А. В., Струбіцький І. В; заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. – № 2003076948 ; заявл. 23.07.2003 ; опубл. 15.07.2004р., Бюл. № 7.
53. Деркачевська В. В. Біохеміолюмінісцентний профіль сироватки крові тварин при застосуванні корвітину за умов калового перитоніту / В. В. Деркачевська // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 49–52.
54. Диагностическая и прогнозирование степени тяжести гнойно-воспалительного процесса челюстно-лицевой области с помощью показателей эндогенной интоксикации и содержания С-реактивного белка в сыворотке крови больных / М. Н. Морозова, В. А. Белоглазова, А. А. Бакова, Н. А. Химич // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – № 1. – С. 157–161.
55. Динамика микрофлоры гнойной раны у крыс при воздействии на нее аппликаций озонированного переорана / Н. А. Дмитриева, Н. В. Зырянова, А. С. Григорьян, С. Ю. Василишина // Стоматология. – 2009. – № 4. – С. 14–16.
56. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / укл. : Стефанова О. В. - К. : Авіцена, 2001. – 527 с.
57. Дорошенко О. М. Експериментальне вивчення протизапальної дії препарату "Пантестин" / О. М. Дорошенко // Современная стоматология. – 2007. – № 4. – С. 152–154.

58. Дослідження біологічної активності S-заміщених 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну / В. І. Генчева, Л. О. Омелянчик, О. А. Бражко, М. П. Завгородній // Вісник Запорізького національного університету. – 2009. – № 1. – С. 144–150.
59. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації : метод. рекомендації / укл. : М. Г. Проданчук, П. Г. Жмінько, Д. В. Зінченко [та ін.]. – Київ, 2003. – 28 с.
60. Експериментальні дані токсичності композиційної суміші на основі похідних γ -кртонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // Научное пространство Европы : материалы III международной научно-практической конференции. – Дніпропетровськ, 2007. – С. 34–38.
61. Електрофорез фітозасобу деревію в комплексному лікуванні гнійних ран обличчя / В. Федько, Р. Гайдук, М. Гисик [та ін.] // Фізичні методи в екології, біології та медицині : матеріали II міжнародної конференції, м. Львів-Ворохта (2-6 вересня), 2009. – С. 33–34.
62. Ерофеева М. В. Применение мексиданта в комплексной терапии ожоговой болезни / М. В. Ерофеева, В. И. Инченко, М. Д. Романов // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 2. – С. 196–198.
63. Ефективність антисептичного препарату декасану / Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, Н. М. Деркач [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 8–11.
64. Жадинский А. Н. Исследование макрофагальной трансформации мононуклеарных клеток в культуре лейкоцитов крови больных с гнойными ранами / А. Н. Жадинский // Український журнал Хірургії. – 2009. – № 3. – С. 63–66.
65. Жученко О. П. Комплексний метод лікування післяопераційних лапоротомних ран / О. П. Жученко, М. Д. Желіба // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 209–212.

66. Застосування 2 % гелевої форми композиційної суміші похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину як антимікробного засобу за умов інфіксованої дерматомної рани / Р. З. Огоновський, А. О. Гарбузов, Ю. Б. Пастернак [та ін.] // Nauka i inowacja – 2008 : materialy IV międzynarodowej naukowo-praktychnej konferencji. – Przemysł, 2008. – S. 66–69.
67. Зупанець І. А. Експериментальне вивчення ранозагоювальної активності мазі з глюкозаміном і кварцетином / І. А. Зупанець, С. М. Зімін // Фармакологія. – 2007. – № 1. – С. 38–40.
68. Зупанець І. А. Перекисне окиснення ліпідів в умовах експериментальної гострої церебральної ішемії на тлі застосування глюкозоаміну гідрохлориду / І. А. Зупанець, О. Є. Грінцова // Вісник фармації. – 2010. – Т. 62, № 2. – С. 64–67.
69. Индекс антиоксидантной активности биоматериала / В. Б. Мартынюк, С. Н. Ковальчук, М. Ф. Тымочко, Е. Н. Панасюк // Лабораторное дело. – 1991. – № 3. – С. 19–22.
70. Квантово-хімічні аспекти взаємодії таурину з біолігандами / І. С. Чекман, І. Ю. Яковлева, Т. Ю. Небесна [та ін.] // Спортивна медицина. – 2008. – № 2. – С. 90–97.
71. Кипшидзе Н. Н. Новые подходы к лечению геронтологических больных ишемической болезнью сердца с синдромом стенокардии / Н. Н. Кипшидзе, Т. Г. Зубиашвили // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 126–129.
72. Кінетичні закономірності окиснення етилбензолу в зворотній емульсії / Л. В. Коротюк, О. І. Хижан, Т. М. Івлєва, О. І. Хижан // Вісник донецького національного університету, Сер. А : Природничі науки. – 2009. – № 1. – С. 307–310.
73. Клименко Н. А. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови в динамике хронического иммунного воспаления у крыс /

- Н. А. Клименко, С. В. Татарко // Світ медицини та біології. – 2008. – № 3. – С. 32–35.
74. Клименко Н. А. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови в динамике первично хронического воспаления у крыс / Н. А. Клименко, С. В. Татарко // Світ медицини та біології. – 2008. – № 1. – С. 18–20.
75. Ковалишин О. А. Дія антиоксиданта тіотріазоліну на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Досягнення біології та медицини. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 57–59.
76. Ковальов М. В. Місцеве лікування гнійних ран м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки (клініко-експериментальне дослідження) : дис. ...канд. мед. наук : 14. 01. 22 / Ковальов Максим Володимирович. – Київ, 2006. – 182 с.
77. Кожокару А. А. Правець : деякі аспекти ефективності екстреної профілактики та первинного хірургічного оброблення ран / А. А. Кожокару, М. І. Хижняк // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 283–291.
78. Козирев А. В. Антиоксиданти як засіб підвищення фізичної працездатності у спортсменів-веслувальників під час відновлювального періоду / А. В. Козирев, О. І. Цебржинський // Спортивна наука України. – 2010. – № 3. – С. 3–10.
79. Комплексний антисептичний препарат на основі похідних γ -кетонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // Дни науки-2007 : материалы III международной научно-практической конференции. – Дніпропетровськ, 2007. – С. 9–10.
80. Композиційна суміш похідних γ -кетонолактону та карнозину – її протизапальні та регенеративні властивості (короткий огляд попередніх

- результатів, перспективи розвитку) / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // Світ медицини та біології. – 2007. – № 1. – С. 34–36.
81. Кондратенко П. Г. Иммунологический статус и ультразвуковой мониторинг течения раневого процесса в гнойной ране под влиянием переменного электромагнитного поля с ферропластами / П. Г. Кондратенко, М. В. Конькова, Е. А. Ракша-Слюсарева [и др.] // Український журнал Хірургії. – 2008. – № 1. – С. 59–63.
82. Кондрачин И. П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики : Справочник / И. П. Кондрачин, А. В. Архипов, В. И. Шевченко [и др.] – М. : Колос, 2004. – 285 с.
83. Косілова С. Є. Вплив натуральних антиоксидантів на стан перекисного окиснення ліпідів у жінок з плацентарною недостатністю / С. Є. Косілова // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 42–44.
84. Косульников С. О. Нові методи лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин (клініко-експериментальні дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03 "Хірургія" / С. О. Косульников. – Харків, 2001. – 20 с.
85. Кравців Р. Й. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність антиоксидантних ферментів у тканинах коропа за різного вмісту міді у воді / Р. Й. Кравців, Н. Є. Янович // Біологія тварин. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 62–65.
86. Кравців Р. Й. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у тканинах коропа за різного вмісту Zn, Cu, Mn і Se у воді / Р. Й. Кравців, Н. Є. Янович // Біологія тварин. – 2007. – Т. 9, № 1-2. – С. 113–117.
87. Кризина П. С. Вплив нового ранового ксенопротектора на перебіг ранового процесу в експериментальних ранах / П. С. Кризина, Д. Є. Лісовий, О. В. Письменна // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – № 2. – С. 117–179.

88. Кризина П. С. Морфофункціональна оцінка перебігу ранового процесу при застосуванні "Фероклею-Ц" / П. С. Кризина // Буковинський медичний вісник. – 2007. – № 1. – С. 109–111.
89. Крушевський В. Д. Співвідношення вмісту та розміру циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові при експериментальному токсичному, пиловому та токсикоз-пиловому бронхіті у щурів / В. Д. Крушевський, В. А. Стежка // Український журнал з проблем праці. – 2009. – Т. 17, № 1. – С. 65–71.
90. Кузьменко Е. В. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови крыс с различной реакцией на стресс / Е. В. Кузьменко, Н. А. Никифорова, М. О. Иваненко // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія : біологія. – 2010. – Т. 905, № 11. – С. 173–177.
91. Куровська В. О. Перекисне окиснення ліпідів у гіпокампі щурів за умов ішемії-реперфузії головного мозку та уведення L-аргініну / В. О. Куровська, І. Р. Тимофійчук // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 124–127.
92. Кушманова О. Д. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии / О. Д. Кушманова, Г. И. Ивченко. – М. : Медицина, 1983. – 272 с.
93. Лепявко А. А. Морфометричний аналіз ступеня структурного пошкодження міокарда в щурів різного віку і статі при дії токсичної дози адреналіну / А. А. Лепявко, М. Р. Хара // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 29–31.
94. Лебедева Т. А. Вплив глутаргіну та триметазидину на прояви гострого гіпоксичного ушкодження міокарда, спричиненого адреналіном / Т. А. Лебедева // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 4. – С. 74–77.
95. Лифшиц В. М. Биохимические анализы в клинике : Справочник, 2-е изд. / В. М. Лифшиц, В. И. Сидельникова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2001. – 303 с.

96. Лігоненко О. В. Динаміка цитологічних змін експериментальних гнійних ран при використанні в комплексному лікуванні естрогенів та ліпосом / О. В. Лігоненко, І. І. Дігтяр // Український журнал Хірургії. – 2008. – № 2. – С. 85–88.
97. Лікарські форми застосування нового комплексного антисептичного препарату на основі похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак [та ін.] // Практична медицина. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 86–90.
98. Ляпунов Н. А. Экспериментальное исследование антибактериальных и фунгицидных препаратов : мази и аэрозоля мирамистина / Н. А. Ляпунов, В. В. Минухин, Е. П. Безуглая. – Х., 1993. – 90 с.
99. Мамисашвили З. С. Использование переменного электромагнитного поля в комплексном лечении больных с буллезно-некротическими формами рожи / З. С. Мамисашвили, В. В. Соболев // Український журнал Хірургії. – 2010. – № 2. – С. 171–173.
100. Маммаєв С. М. Влияние инфекционных факторов на активацию провоспалительных цитокинов при хронической сердечной недостаточности / С. М. Маммаєв, С. С. Заглиева, С. Г. Заглиев // Иммунология. – 2009. – № 10. – С. 37–39.
101. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 152 с.
102. Медвідь Ю. О. Дослідження показників білкового спектру крові у комплексній діагностиці запальних процесів м'яких тканин щелеповолицевої ділянки / Ю. О. Медвідь, Р. З. Огоновський // Молодь та перспективи сучасної медичної науки : матеріали IV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених. – Вінниця, 2007. – С. 93.
103. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике : Справочник / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая [и др.] – М. : Медицина, 1987. – 368 с.

104. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
105. Методика определения уровня восстановленного глутатиона (GSH) в эритроцитах крови (по принципу З. Батлер, О. Дюбон, Б. Келли, 1963) // Методические рекомендации по дифференциальной диагностике различных форм ишемической болезни сердца с использованием определения компонентов глутатионовой противоперекисной каталитической системы в эритроцитах крови. – Одеса, 1982. – С. 16–20.
106. Методики досліджень з фізіології і біохімії сільськогосподарських тварин. – Л. : УААН, Наук. центр "Фізіологія тварин", 1998. – 399 с.
107. Методические рекомендации по представлению документации на лекарственные средства в Фармакологический комитет МЗ Украины. – Киев, 1993. – 36 с.
108. Методические указания по оценке воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование ПДУ загрязнения кожи. – М., 1979. – 12 с.
109. Методические указания по постановке исследований по гигиеническому нормированию промышленных аллергенов в воздухе рабочей зоны. – Рига, 1980. – 23 с.
110. Мисула І. Р. Морфологічні зміни серцевого м'язу щурів при гіпоергічному та гіперергічному перебігу адреналінової міокардіопатії в експерименті / І. Р. Мисула, А. Б. Бойків // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 47–51.
111. Місцеве лікування ран новими лікарськими формами на основі нанодисперсних феромагнетичних порошоків / П. С. Кризина, О. В. Письменна, О. С. Сізов [та ін.] // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 12–14.

112. Моин В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В. М. Моин // Лабораторное дело. – 1986. – № 12. – С. 724–727.
113. Мороз Г. А. Содержание ТБК-АП в сыворотке крови крыс при систематическом воздействии гравитационных перегрузок / Г. А. Мороз // Теоретична і експериментальна медицина. – 2009. – № 1. – С. 14–17.
114. Морфологічні зміни внутрішніх органів при тривалому введенні композиційної суміші похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, Л. Д. Вишемірська, М. С. Регеда, І. П. Патерега // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 55–58.
115. Небесна З. М. Ультраструктурні зміни епітеліоцитів каналців нефрона при експериментальній термічній травмі в умовах закриття рани ліофілізованою ксеношкірою / З. М. Небесна // Світ медицини та біології. – 2008. – № 1. – С. 21–23.
116. Нетюхайло Л. Г. Механізми опікової хвороби та обґрунтування застосування препарату “кріохор” для її лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / Л. Г. Нетюхайло. – Харків, 2007. – 35 с.
117. Нікіїн Є. В. Оцінка рецепторної чутливості Т-лімфоцитів у хворих на хронічний гепатит С / Є. В. Нікіїн, К. М. Усиченко, О. О. Буйко // Інтегративна антропологія. – 2008. – № 2. – С. 25–28.
118. Новый препарат горостен для антисептики рук / Г. К. Палій, І. М. Вовк, В. П. Ковальчук [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 16–20.
119. Обоснование подбора индивидуальных средств гигиены полости рта у детей, находящихся на ортодонтическом лечении, проживающих в регионе с коксохимическим производством / А. А. Музычина, А. В. Авсянкин, Е. О. Кальней, М. Г. Наводей // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 301–306.

120. Огоновський Р. З. Активність синтезу нуклеїнових кислот в тканинах ран на тлі гострої адреналінової міокардіодеструкції та застосування 2 % гелевої форми досліджуваної композиційної суміші / Р. З. Огоновський // *Věda a technologie : krok do budoucnosti – 2010 : materiály VI mezinárodní vědecko-prackická konference.* – Praha, 2010. – S. 19–24.
121. Огоновський Р. З. Активність системи глутатіону в антиоксидантних реакціях, що відбувалися у дермальних тканинах тварин, які перенесли гостру адреналінову міокардіодистрофію / Р. З. Огоновський // *Медична гідрологія та реабілітація.* – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 31–35.
122. Огоновський Р. З. Аналіз зміни функціональної та ферментативної активності крові експериментальних тварин з модельованою асептичною дерматомною раною, яку лікували мазевою формою композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // *Практична медицина.* – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 117–122.
123. Огоновський Р. З. Антибактеріальний потенціал композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // *Бъдеши изследвания – 2010 : материали за VI международна научна практическа конференция.* – София, 2010. – С. 61–63.
124. Огоновський Р. З. Антимікробна активність композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину в умовах експериментальної інфікованої дерматомної рани / Р. З. Огоновський // *Досягнення біології та медицини.* – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 26–30.
125. Огоновський Р. З. Антимікробна активність композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину в інфікованій дерматомній рані за умов видозміненої реактивності організму / Р. З. Огоновський // *Biomedical and Biosocial Anthropology.* – 2010. – № 15 (2). – С. 70–73.
126. Огоновський Р. З. Газовий склад та рН крові при експериментальній адреналіновій міокардіодистрофії / Р. З. Огоновський // *Львівський медичний часопис.* – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 55–58.
127. Огоновський Р. З. Дослідження токсикологічних особливостей 2 % гелевої

- форми похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Львівський медичний часопис. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 107–111.
128. Огоновський Р. З. Експериментальне дослідження асептичних та ранозагоювальних властивостей композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2008. – № 11. – С. 88–90.
129. Огоновський Р. З. Змін концентрації загальних циркулюючих імунних комплексів в крові тварин з модельованим інфікованим рановим процесом та гострою міокардіодистрофією при корекції 2 % гелем композиційної суміші / Р. З. Огоновський // *Світ медицини та біології*. – 2010. – № 4. – С. 144–148.
130. Огоновський Р. З. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів в динаміці розвитку ранового процесу на тлі гострої адреналінової міокардіодистрофії, та можливість його корекції композиційною сумішшю похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2010. – № 3. – С. 29–36.
131. Огоновський Р. З. Місцева фармакотерапія у початкових фазах ранового процесу м'яких тканин / Р. З. Огоновський // *Практична медицина*. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 123–128.
132. Огоновський Р. З. Морфологічні зміни в тканинах експериментальної інфікованої рани за умови дії композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину та гострої адреналінової міокардіодистрофії / Р. З. Огоновський // *Практична медицина*. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 19–24.
133. Огоновський Р. З. Новий комплексний антисептичний препарат на основі похідних γ -кротонолактону / Р. З. Огоновський // *Acta Medica Leopoliensia*. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 129–131.
134. Огоновський Р. З. Особливості загоєння та можливості реабілітації при застосуванні в лікуванні інфекційних ран 2 % гелевої форми похідних γ -

- кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Медична гідрологія та реабілітація. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 109–115.
135. Огоновський Р. З. Перспективи застосування 2 % гелевої форми композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину у лікуванні інфікованих ран м'яких тканин / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак // Актуальні питання сучасної стоматології : матеріали ювілейної міжнародної науково-практичної конференції. – Львів, 2008. – С. 109–112.
136. Огоновський Р. З. Поведінкові реакції та особливості зміни температурних показників тіла експериментальних тварин, яким модельовано гостру міокардіодистрофію / Р. З. Огоновський // Практична медицина. – 2009. – Т. 15, № 6. – С. 38–43.
137. Огоновський Р. З. Порівняльна оцінка ефективності дії 2 % гелевої форми композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину на загоєння експериментальних інфікованих дерматомних ран / Р. З. Огоновський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – № 1. – С. 34–38.
138. Огоновський Р. З. Порівняльний аналіз гемо- та протеїнограм тварин з модельованими асептичними дерматомними ранами та лікуванням їх мазевою формою композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5. – С. 17–21.
139. Огоновський Р. З. Похідні кротонолактону та карнозину – коротка характеристика, можливості застосування / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // Практична медицина. – 2006. – Т. 12, № 5. – С. 100–105.
140. Огоновський Р. З. Протимікробні властивості композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, А. О. Гарбузов, Ю. Б. Пастернак // Підсумки та перспективи розвитку стоматології та

- щелепно-лицевої хірургії : збірник тезів ювілейної науково-практичної конференції. – Харків, 2008. – С. 64–65.
141. Огоновський Р. З. Ранозагоювальні та протимікробні властивості мажевої форми композиційної суміші похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // *Acta Medica Leopoliensia*. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 68–70.
142. Огоновський Р. З. Стан гуморальної ланки неспецифічної резистентності організму тварин з модельованим рановим процесом та гострою міокардіодистрофією на тлі місцевого впливу 2 % гелю композиційної суміші похідних похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2010. – № 2. – С. 98–105.
143. Огоновський Р. З. Токсикологічна характеристика композиційної суміші похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // *Практична медицина*. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 77–83.
144. Огоновський Р. З. Трансаміназна активність та оцінка динаміки її зміни в біоптатах тканин рани організмів з різним видом реактивності організму при застосування гелевої форми композиційної суміші γ -критонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // *Naukowa przestrzec Europy – 2010 : materiały VI międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji*. – Przemysł, 2010. – S. 50–55.
145. Огоновський Р. З. Форми застосування антисептичних препаратів на ранніх фазах ранового процесу / Р. З. Огоновський, М. С. Регада, Ю. Б. Пастернак // *Acta Medica Leopoliensia*. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 119–122.
146. Огоновський Р. З. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем дермальних тканин експериментальних тварин в динаміці розвитку гострої адреналінової міокардіодистрофії / Р. З. Огоновський // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2010. – № 2. – С. 17–24.

147. Огоновський Р. З. Характеристика білкового обміну в різні терміни перебігу ранового процесу на тлі гострої міокардіодистрофії та можливість його корекції композиційною сумішшю похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Практична медицина. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 33–38.
148. Огоновський Р. З. Характеристика кількісних та функціональних показників неспецифічної резистентності тварин з гострим адреналіновим пошкодженням міокарда / Р. З. Огоновський // Медична гідрологія та реабілітація. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 90–97.
149. Огоновський Р. З. Характеристика показників гістохімічного дослідження при аналізі ефективності використання мазевої форми композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину у лікуванні експериментальних асептичних дерматомних ран / Р. З. Огоновський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 3. – С. 28–33.
150. Олейник С. А. Антигипоксанти в спортивній медицині і практиці спортивної підготовки / С. А. Олейник, Н. А. Горчакова, Л. М. Гунина // Спортивна медицина. – 2008. – № 1. – С. 66–73.
151. Определение активности антибактериальных средств наружного применения для лечения гнойно-воспалительных инфекций : метод. рекомендации / МЗ УССР, Респ. центр. науч. мед. информации. авт. : Н. Ф. Калениченко [и др.] – Х., 1991. – 14 с.
152. Ослопов В. Н. Клиническая лабораторная диагностика / В. Н. Ослопов, А. Р. Садыкова, Р. А. Абдулхаков. – М. : МЕДпресс, 2001. – 64 с.
153. Оценка эффективности лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи антибактериальным препаратом "Аксеф" / А. А. Тимофеев, А. В. Дакал, Н. С. Савчук, Н. В. Гайдамака // Современная стоматология. – 2007. – № 2. – С. 79–82.

154. Павлова Е. А. Состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза при ишемической болезни сердца / Е. А. Павлова // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – № 4. – С. 9–11.
155. Павлова Е. А. Состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза при хронической сердечной недостаточности в стадии глубоких нарушений гемодинамики, возникшей на фоне ишемической болезни сердца, после проведения антиоксидантной терапии / Е. А. Павлова // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 3. – С. 130–132.
156. Патент на корисну модель № 22612 Україна, МПК А 61 К 31/19, А 61 К 31/34, А 61 Р 31/00. Антисептичний, регенеруючий засіб на основі похідних γ -кроднолактону та карнозину для лікування інфікованих ран та гнійно-запальних захворювань шкіри / Пастернак Ю. Б., Огоновський Р. З., Регеда М. С., Федін Р. М., Сірий О. М., Струбіцька Т. В., Довгий А. В., Струбіцький І. В. заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет. – № u200612726 ; заявл. 04.12.2006 ; опубл. 25.04.2007, Бюл. № 5.
157. Патент на корисну модель № 33287 Україна, МПК А 61 Р 31/00, А 61 К 31/34. Регенеруючий, протимікробний, знеболуючий засіб „Кродозин” для терапії інфікованих ран, опіків, гнійно-запальних захворювань шкіри / Пастернак Ю. Б., Огоновський Р. З., Регеда М. С., Федін Р. М., Коцюмбас І. Я., Патерега І. П., Струбіцький І. В., Струбіцька Т. В. ; заявник і патентовласник Пастернак Ю. Б., Огоновський Р. З., Регеда М. С., Федін Р. М., Коцюмбас І. Я., Патерега І. П., Струбіцький І. В., Струбіцька Т. В. ; – № u200803075 ; заявл. 11.03.2008 ; опубл. 10.06.2008, Бюл. № 11.
158. Патогенетические основы, принципы и технология местного лекарственного лечения гнойных ран / Б. М. Даценко, С. Г. Белов, Т. И. Тамм [и др.] // Клінічна хірургія. – 2005. – № 11–12. – С. 20.

159. Патогенетичні аспекти ранового процесу м'яких тканин (огляд літератури) / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // Практична медицина. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 129–137.
160. Перепелиця М. П. Динаміка гістоструктурних змін печінки у щурів різного віку при адреналіновій міокардіодистрофії / М. П. Перепелиця, І. Р. Мисула, В. Д. Волошин // Вісник морфології. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 222–225.
161. Перспективи застосування засобу „Кротозин” для місцевого лікування опікових ран м'яких тканин / Ю. Б. Пастернак, М. С. Регеда, Р. З. Огоновський, Р. М. Федін // Практична медицина. – 2008. – Т. 14, № 6. – С. 41–44.
162. Поворозник А. М. Патоморфологічні зміни в донорських ранах щурів при різних способах лікування / А. М. Поворозник // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 757–760.
163. Полянський І. Ю. Профілактика післяопераційних ускладень у хворих на тиреотоксичний зоб / І. Ю. Полянський, Я. В. Гирла, М. І. Шеремет // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 64–66.
164. Порівняльне вивчення антимікробної активності сучасних та перспективних мазей для терапії гнійної інфекції / І. Л. Дикий, Е. М. Дроговоз, А. В. Горкивчук, Я. О. Бутко // Клінічне фармація. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 65–68.
165. Посібник до лабораторних та семінарських занять з біологічної хімії : Навчально-методичний посібник для вузів / Л. М. Вороніна, В. Ф. Десенко, В. М. Кравченко, Т. С. Сахарова. – Харків : Основа, 1996. – 432 с.
166. Посібник з експериментально-клінічних досліджень з біології та медицини / Під ред. І. П. Кайдашева, В. М. Соколенко, О. В. Катрушова. – Полтава : УМСА, 1996. – 230 с.
167. Применение метаболической терапии для оптимизации толерантности юных спортсменов к физическим нагрузкам / И. Л. Маркелова,

- А. Л. Балыкова, С. Л. Ивянский [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 51–55.
168. Причини та профілактика хірургічної ранової інфекції / М. Д. Желіба, І. Н. Ошовський, П. С. Шевня [та ін.] // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2008. – № 11. – С. 131–133.
169. Проняєв В. В. Травматичне пошкодження голови з великою скальпованою ранною / В. В. Проняєв, Д. В. Проняєв // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 87–88.
170. Протизапальні та репаративні властивості композиційної суміші на основі похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // *Праці ІХ з'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства*. – Вінниця, 2007. – С. 321–322.
171. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований / М. И. Прохорова. – Ленинград. : Изд. Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
172. Ранозагоювальні та протимікробні властивості мажевої форми композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, А. О. Гарбузов, Ю. Б. Пастернак, І. П. Патерега // *Efektivní nástroje moderních věd-2008 : materiály IV mezinárodní vědecko-prackická konference*. – Praha, 2008. – S. 13–16.
173. Ребров Б. О. Застосування селену при серцево-судинних захворюваннях на тлі ревматоїдного артриту / Б. О. Ребров, А. К. Князева // *Український ревматологічний журнал*. – 2010. – Т. 41, № 3. – С. 27–31.
174. Регенераційний процес в неінфікованих ранах м'яких тканин за умов дії композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак, М. С. Регеда [та ін.] // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2008. – № 1. – С. 27–31.
175. Роль активных форм кислорода в функциональной активности MAP-киназного каскада, глобальных факторов транскрипции и развитии апоптоза (обзор литературы и собственных исследований) / Ю. И. Губский,

- И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий [и др.] // Журнал Академії медичних наук України. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 203–218.
176. Салманов А. Г. Значення мікробної контамінації рани в розвитку інфекції в області хірургічного втручання / А. Г. Салманов // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаєва. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 6–8.
177. Сатурська Г. С. Чутливість серця щурів різної статі до екзо- та ендogenous ацетилхоліну при моделюванні адреналінового пошкодження міокарда на тлі даларгіну / Г. С. Сатурська, М. Р. Хара // Клінічна та експериментальна патологія. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 104–107.
178. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – 1973. – Вып. 13. – С. 47–57.
179. Соболев Д. В. Клинико-морфологические аспекты течения раневого процесса под воздействием переменного электромагнитного поля с ферропластами / Д. В. Соболев // Український журнал Хірургії. – 2009. – № 2. – С. 133–135.
180. Стимуляция репаративных процессов при заживлении ран / О. Э. Луцевич, В. Г. Ширанский, А. Б. Шахтер [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 6. – С. 6–10.
181. Ступченко С. И. Коррекция с помощью антиоксидантов и энтеросорбентов изменений иммунных показателей спортсменов, занимающихся греко-римской борьбой / С. И. Ступченко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 95–99.
182. Тимофеев А. А. Использование современных препаратов для местного лечения гнойных ран у наркозависимых больных с одонтогенными абсцессами / А. А. Тимофеев, А. В. Дакал // Современная стоматология. – 2008. – № 4. – С. 95–101.
183. Ткачук С. С. Порівняльний аналіз впливу двобічної каротидної ішемії-реперфузії на стан окислювальної модифікації білків у структурах мозку

- дорослих та старих щурів / С. С. Ткачук, Т. І. Бойчук // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. 9, № 4 (34). – С. 110–112.
184. Утц С. Р. Физические методы исследования в дерматологии и венерологии / С. Р. Утц // Вестник дерматологии и венерологии. – 1995. – № 6. – С. 26–28.
185. Фармакологія композицій з тіотриазоліном для медикаментозного знеболювання й захисту мозку / В. Й. Мамчур, В. І. Опришко, О. А. Подплетня [та ін.] // Запорозький медичний журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 189–191.
186. Федорина Т. А. Клинико-морфологическая и гистометрическая характеристика ран м'яких тканей челюстно-лицевой области пациентов в разные сроки после травмы / Т. А. Федорина, Т. В. Брайловская // Стоматология. – 2009. – № 3. – С. 56–61.
187. Фисталь Э. Я. Особенности первичной хирургической обработки обширных ран с обнажением магистральных сосудов конечностей / Э. Я. Фисталь, Я. А. Роспова // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 392–393.
188. Фримель Г. Иммунологические методы / Г. Фримель. – М. : Медицина, 1987. – 427 с.
189. Фурман Р. Л. Порівняння характеристик препаратів "Йодоформ" і "Мірамістин" у лікуванні альвеолітів / Р. Л. Фурман // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2009. – Т. 13, № 1-2. – С. 313–314.
190. Хара М. Р. Роль метаболічних порушень у патогенезі пошкодження міокарда катехоламінами / М. Р. Хара // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – С. 11–19.
191. Хара М. Р. Особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантна система у гонадектомованих самок щурів при моделюванні некротичного пошкодження міокарда та корекції / М. Р. Хара, В. Є. Пелих // Медична хімія. – 2010. – № 1. – С. 80–84.

192. Харбиев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Харбиев. – Москва : ОАО "Издательство "Медицина", 2005. – 832 с.
193. Цицюра Р. І. Обґрунтування застосування еубіотиків у лікуванні гнійних ран : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03 "Хірургія" / Р. І. Цицюра. – Тернопіль, 2007. – 17 с.
194. Цыганенко А. Я. Этиология гнойно-воспалительных заболеваний кожи и м'яких тканей и чувствительность к антибіотикам основных возбудителей / А. Я. Цыганенок, Е. В. Гирич, О. А. Головина // експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – № 1. – С. 66–68.
195. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 9–13.
196. Чернуский В. Г. Активные формы кислорода, перекисное окисление липидов и коррекция их нарушений комплексом антиоксидантов у детей, больных бронхиальной астмой / В. Г. Чернуский, Ю. В. Одинец, А. Д. Морозова // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 3–4. – С. 81–85.
197. Чутливість до антибіотиків та антисептиків мікрофлори ротової порожнини хворих на гемобластози / Н. С. Фоміна, З. М. Прокопчук, С. А. Іванова, В. Г. Зайцева // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 60–64.
198. Шалімов О. О. Сучасне медикаментозне лікування ран : відомча інструкція / О. О. Шалімов. – К., 2002. – 35 с.
199. Шамакова С. В. Стимуляция репаративных процессов интра- и экстракорпоральными методами активации лимфоцитов в комплексном хирургическом лечении гнойно-воспалительных процессов м'яких тканей / С. В. Шамакова // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – № 4. – С. 55–56.

200. Швец В. Н. Возрастные особенности изменений в системе глутатиона в сердце крыс при иммобилизационном стрессе / В. Н. Швец, В. В. Давыдов // Український біохімічний журнал. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 74–78.
201. Шеремета Л. М. Фармакологічне обґрунтування розробки та вивчення ефективності мазі з протимікробною та антиоксидантною дією при експериментальному рановому процесі : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 "Фармакологія" / Л. М. Шеремета. – Київ, 1998. – 19 с.
202. Ширканюк В. Г. Вплив мелатоніну та різних умов освітлення на активність антиоксидантної системи в щурів при гліцероловій гострій нирковій недостатності / В. Г. Ширканюк // клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 76–79.
203. Шкільняк Л. І. Гістологічна характеристика результатів лікування гнійних ран шкіри за допомогою ранового діалізу в експерименті / Л. І. Шкільняк, А. П. Король // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 593–600.
204. Шкільняк Л. І. Цитологічна характеристика раневого ексудату при лікуванні флегмон щелепно-лицьової ділянки ранозагоювальними засобами з довготривалою дією / Л. І. Шкільняк, К. Б. Арженкова // Современная стоматология. – 2010. – № 4. – С. 91–94.
205. Яблучанский Н. И. Индекс сдвига лейкоцитов крови как маркер реактивности организма при остром воспалении / Н. И. Яблучанский, В. А. Пилипенко, П. Г. Кондратенко // Лабораторное дело. – 1983. – № 1. – С. 60.
206. Яворський О. Г. Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантна система при фізичному навантаженні хворих на артеріальну гіпертензію / О. Г. Яворський, І. С. Дроник, М. К. Дроник // Медицина транспорту України. – 2008. – № 2. – С. 6–9.
207. A case of septicaemic anthrax in an intravenous drug user / A. G. Powell, J. E. Crozier, H. Hodgson, D. J. Galloway // BMC Infect. Dis. – 2011. – № 1. – P. 20–21.

208. A new angucycline and a new butenolide isolated from lichen-derived *Streptomyces* spp / K. Motohashi, M. Takagi, H. Yamamura [et al.] // *J. Antibiot.* – 2010 – Vol. 63, № 9. – P. 545–548.
209. A new clopidogrel (Plavix) point-of-care assay : rapid determination of antiplatelet activity in trauma patients / V. Bansal, D. Fortlage, J. Lee [et al.] // *J. Trauma.* – 2011. – Vol. 70, № 1. – P. 65–69.
210. A novel class of compounds with cutaneous wound healing properties / Z. Zhou, S. Joslin, A. Dellinger [et al.] // *J. Biomed. Nanotechnol.* – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 605–611.
211. Accurate analysis of taurine, anserine, carnosine and free amino acids in a cattle muscle biopsy sample / M. Imanari, M. Higuchi, N. Shiba, A. Watanabe // *Anim. Sci. J.* – 2010. – Vol. 81, № 3. – P. 369–376.
212. Action of carnosine and β -alanins on wound healing / K. Nagai, T. Suda, K. Kawasaki, S. Mathuura // *Surgery.* – 2006. – № 5. – P. 815–821.
213. Agelli M. Cytokines and fibrosis / M. Agelli, S. M. Wahe // *Clinical and Experimental Rheumatology* – 2006. – V. 6, № 4. – P. 379–388.
214. Ammons C. B. Anti-biofilm strategies and the need for innovations in wound care / C. B. Ammons // *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 10–17.
215. Anderson I. Key principles involved in applying and removing wound dressings / I. Anderson // *Nurs / Stand.* – 2010. – Vol. 25, № 10. – P. 51–57.
216. Anti-clastogenic potential of carnosic acid against 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)-induced clastogenesis / S. Manoharan, S. Balakrishnan, V. Vinothkumar, S. Silvan // *Pharmacol. Rep.* – 2010. – Vol. 62, № 6. – P. 1170–1177.
217. Antiglycation effects of carnosine and other compounds on the long-term survival of *Escherichia coli* / E. D. Pepper, M. J. Farrell, G. Nord, S. E. Finkel // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2010. – Vol. 76, № 24. – P. 7925–7930.

218. Antimicrobial activities of some synthetic butenolides and their pyrrolone derivatives / A. Husain, M. M. Alam, M. Shaharyar, S. Lal // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 54–61.
219. Antimicrobial activity of clinically used antiseptics and wound irrigating agents in combination with wound dressings / T. Hirsch, S. Limoochi-Deli, A. Lahmer [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2010. – № 6. – P. 53–55.
220. Antioxidant activity of carotenoid lutein in vitro and in vivo / E. R. Sindhu, K. C. Preethi, R. Kuttan // *Indian. J. Exp. Biol.* – 2010. – Vol. 48, № 8. – P. 843–848.
221. Antioxidant Potential of Chestnut (*Castanea sativa* L.) and Almond (*Prunus dulcis* L.) By-products / J. C. Barreira, I. C. Ferreira, M. B. Oliveira, J. A. Pereira // *Food Sci. Technol. Int.* – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 209–216.
222. Anti-parasitic compounds from *Streptomyces* sp. strains isolated from Mediterranean sponges / S. M. Pimentel-Elardo, S. Kozytska, T. S. Bugni [et al.] // *Mar. Drugs.* – 2010. – Vol. 8, № 2. – P. 373–380.
223. Antiulcer and Anti-inflammatory Activity of Aerial Parts *Enicostemma littorale* Blume / S. Roy, C. Niranjana, T. Jyothi [et al.] // *J. Young Pharm.* – 2010. – Vol. 2, № 4. – P. 369–373.
224. Aprotinin and Classic Wound Drainage are Unnecessary in Total Hip Replacement - A Prospective Randomized Trial / F. Fleischmann, C. Matuschek, K. Orth [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2011. – Vol. 16, № 1. – P. 20–28.
225. Armagan G. D-serine treatment induces oxidative stress in rat brain / G. Armagan, L. Kanit, A. Yalcin // *Drug Chem. Toxicol.* – 2011. – Vol. 34, № 2. – P. 129–138.
226. Arumugam P. Protective effects of sesame oil on 4-NQO-induced oxidative DNA damage and lipid peroxidation in rats / P. Arumugam, S. Ramesh // *Drug Chem. Toxicol.* – 2011. – Vol. 34, № 2. – P. 116–119.

227. Atiyeh B. S. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing / B. S. Atiyeh, S. A. Dibo, S. N. Hayek // *Int. Wound J.* – 2009. – Vol. 6, № 6. – P. 420–430.
228. Attia S. M. Proanthocyanidins produce significant attenuation of doxorubicin-induced mutagenicity via suppression of oxidative stress / S. M. Attia, S. A. Al-Bakheet, N. M. Al-Rasheed // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2010. – Vol. 3, № 6. – P. 404–413.
229. Augmentation of antioxidant enzymes in vascular endothelium / J. S. Beckman, L. Robert, Jr. Minor, A. F. Bruce // *Journal of Free Radicals in Biology & Medicine.* – 2006. – V. 2, № 5–6. – P. 359–365.
230. Awsakulsutthi S. A retrospective review of necrotizing fasciitis in Thammasat University Hospital / S. Awsakulsutthi // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2010. – Vol. 93, № 7. – S. 246–253.
231. Baan M. Effects of zinc-L-carnosine and vitamin E on aspirin-induced gastroduodenal injury in dogs / M. Baan, R. G. Sherding, S. E. Johnson // *J. Vet. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 39–46.
232. Baaten B. J. Multifaceted regulation of T cells by CD44 / B. J. Baaten, C. R. Li, LM. Bradley // *Commun. Integr. Biol.* – 2010. – Vol. 3, № 6. – P. 508–512.
233. Barron L. Interactions between fibroblasts, macrophages, Th2 and Th17 immunity regulate fibrosis / L. Barron, T. A. Wynn // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2011. – № 3. – P. 45–48.
234. Biological activity of novel synthetic derivatives of carnosine / S. L. Stvolinsky, E. R. Bulygina, T. N. Fedorova [et al.] // *Cell Mol. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 395–404.
235. Brychtová S. Fibroblasts--known or unknown cells / S. Brychtová, M. Bezdeková, T. Brychta // *Cesk. Patol.* – 2010. – Vol. 46, № 2. – P. 29–32.
236. Carnosine as a natural antioxidant and geroprotector : from molecular mechanisms to clinical trials / A. A. Boldyrev, S. L. Stvolinsky, T. N. Fedorova, Z. A. Suslina // *Rejuvenation Res.* – 2010. – Vol. 13, № 2–3. – P. 156–158.

237. Carnosine facilitates nitric oxide production in endothelial f-2 cells / S. Takahashi, Y. Nakashima, K. Toda // *Biol. Pharm. Bull.* – 2009. – Vol. 32, № 11. – P. 1836–1839.
238. Carnosine protects against permanent cerebral ischemia in histidine decarboxylase knockout mice by reducing glutamate excitotoxicity / Y. Shen, P. He, Y. Y. Fan [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 48, № 5. P. 727–735.
239. Carnosine protects against the neurotoxic effects of a serotonin-derived melanoid / T. D. Brownrigg, C. S. Theisen, E. E. Fibuch, N. W. Seidler // *Neurochem. Res.* – 2011. – Vol. 36, № 3. – P. 467–475.
240. Carnosine supplementation protects rat brain tissue against ethanol-induced oxidative stress / U. Ozel Turkcu, A. Bilgihan, G. Biberoglu, O. Mertoglu Caglar // *Mol. Cell Biochem.* – 2010. – Vol. 339, № 1–2. – P. 55–61.
241. Change in Phospholipid Composition and phospholipase activity of the fungus *Lentinus tigrinus* VKM F-3616D during Growth in the Presence of Phenol and lignocellulosic Substrates / D. A. Kadimaliev, O. S. Nadezhina, A. A. Parshin[et al.] // *Biochemistry.* – 2010. – Vol. 75, № 11. – P. 1342–1351.
242. Chiu C. C. Surgical-site infection / C. C. Chiu, T. C. Cheng, Y. C. Chuang // *Br. J. Surg.* – 2010. – Vol. 97, № 11. – P. 1601–1602.
243. Collins A. Does the postoperative dressing regime affect wound healing after hip or knee arthroplasty? / A. Collins // *J. Wound Care.* – 2011. – Vol. 20, № 1. – P. 11–16.
244. Del Rosso J. Q. Wound care in the dermatology office : Where are we in 2011? / J. Q. Del Rosso // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – Vol. 64, № 3. – S. 1–7.
245. Development of a Bayesian model to estimate health care outcomes in the severely wounded / A. Stojadinovic, J. Eberhardt, T. S. Brown [et al.] // *J. Multidiscip. Healthc.* – 2010. – Vol. 6, № 3. – P. 125–135.
246. Di Rosa M. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine / M. Di Rosa, J.

- P. Giroud, D. A. Willoughby // *Journal of Pathology*. – 2001. – V. 104, № 15. – P. 29.
247. Dietary supplementation with carnosine improves antioxidant capacity and meat quality of finishing pigs / X. Y. Ma, Z. Y. Jiang, Y. C. Lin [et al.] // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* – 2010. – Vol. 94, № 6. – P. 286–95.
248. Differential roles of hypoxia inducible factor subunits in multipotential stromal cells under hypoxic condition / K. Tamama, H. Kawasaki, S. S. Kerpedjieva [et al.] // *J. Cell Biochem.* – 2011. – Vol. 112, № 3. – P. 804–817.
249. Draelos Z. D. A comparison of postprocedural wound care treatments : Do antibiotic-based ointments improve outcomes? / Z. D. Draelos, R. L. Rizer, N. S. Trookman // *J. Am. Acad Dermatol.* – 2011. – Vol. 64, № 3 – S. 23–29.
250. Dunphy J. G. Chemical and histochemical sequences in the normal healing of wounds / J. G. Dunphy, K. M. Udupa // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 253. – P. 847–851.
251. Dursun N. Protection Against Adriamycin-Induced Cardiomyopathy by Carnosine in Rats : Role of Endogenous Antioxidants / N. Dursun, E. Taşkın, F. Oztürk // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2010. – № 10. – P. 83–87.
252. Effect of a combination of carnosine and aspirin eye drops on streptozotocin -- induced diabetic cataract in rats / Q. Shi, H. Yan, M. Y. Li, J. J. Harding // *Mol. Vis.* – 2009 – Vol. 21, № 15. – P. 2129–2138.
253. Effect of aloe cream versus silver sulfadiazine for healing burn wounds in rats / S. J. Hosseinimehr, G. Khorasani, M. Azadbakht [et al.] // *Acta Dermatovenerol Croat.* – 2010. – Vol. 18, № 1. – P. 2–7.
254. Effect of carnosine against thioacetamide-induced liver cirrhosis in rat / A. F. Aydin, Z. Küskü-Kiraz, S. Doğru-Abbasoğlu // *Peptides*. – 2010. – Vol. 31, № 1. – P. 67–71.
255. Effect of dietary α -tocopherol concentration on performance and some immune responses in broiler chickens fed on diets containing oils from different sources / S. V. Rama Rao, M. V. Raju, A. K. Panda [et al.] // *Br. Poult. Sci.* – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. 97–105.

256. Effect of maternal fluoride exposure on developing CNS of rats : protective role of Aloe vera, Curcuma longa and Ocimum sanctum / N. Madhusudhan, P. M. Basha, P. Rai [et al.] // Indian. J. Exp. Biol. – 2010. – Vol. 48, № 8. – P. 830–836.
257. Effects of HMGB1 on ischemia-reperfusion injury in the rat heart / S. Oozawa, S. Mori, T. Kanke [et al.] // Circ. J. – 2008. – Vol. 72, № 7. – P. 1178–1184.
258. Effects of vitamin E on mercuric chloride-induced renal interstitial fibrosis in rats and the antioxidative mechanism / Y. Y. Tao, Q. L. Wang, J. L. Yuan [et al.] // Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. – 2011. – Vol. 9, № 2. – P. 201–208.
259. Efficacy of sulfargin in the local treatment of patients with burns / G. P. Kozinets, V. P. Tsygankov, V. N. Nazarenko [et al.] // Klin. Khir. – 2010. – № 6. – P. 54–57.
260. Electrophysiological evidence of biphasic action of carnosine on long-term potentiation in urethane-anesthetized rats / C. Suer, N. Dolu, A. S. Artis [et al.] // Neuropeptides. – 2011. – Vol. 45, № 1. – P. 77–81.
261. Evaluation of antibacterial activity of proteins and peptides using a specific animal model for wound healing / R. P. Samy, M. M. Thwin, V. T. Chow [et al.] // Methods Mol. Biol. – 2011. – № 1. – P. 245–265.
262. Evaluation of chitosan gel with 1% silver sulfadiazine as an alternative for burn wound treatment in rats / E. G. Nascimento, T. B. Sampaio, A. C. Medeiros, E. P. Azevedo // Acta Cir. Bras. – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 460–465.
263. Fibrin glue : a scaffold for cellular-based therapy in a critical-sized defect / K. Singh, HMoyer, J. K. Williams [et al.] // Ann. Plast. Surg. – 2011. – Vol. 66, № 3. – P. 301–305.
264. Flammacérium in the formation and stabilisation of eschar in chronic wounds / C. Signe-Picard, M. I. Cerdan, C. Naggara, L. Téot // J. Wound Care. – 2010. – Vol. 19, 9. – P. 369–374.
265. Fromantin I. New classifications for dressings and wound care / I. Fromantin, S. Meaume // Soins. – 2010. – № 18. – P. 20–22.

266. Gado K. Zymosan inflammation : A new method suitable for evaluating new anti-inflammatory drugs / K. Gado, G. Gigler // *Agent and Actions*. – 2001. – V. 32, № 1–2. – P. 119–121.
267. Gilinskiy M. A. Norepinephrine of the rat myocardium during repeated ischemia / M. A. Gilinskiy, C. E. Lunte // *Russ. Fiziol. Zh. im I. M. Sechenova*. – 2007. – Vol. 93, № 8. – H. 860–869.
268. Goris R. J. Multiple organ failure : Generalized autodestructive inflammation / R. J. Goris, P. A. Beoknorst, K. S. Nuytinck // *Archives of Surgery*. – 2005. – № 120. – P. 110–115.
269. Hasamnis A. Evaluation of wound healing effect of topical phenytoin on excisional wound in albino rats / A. Hasamnis, B. Mohanty, S. Patil // *J. Young Pharm*. – 2010. – Vol. 2, № 1. – P. 59–62.
270. Heart rate reduction with ivabradine improves energy metabolism and mechanical function of isolated ischaemic rabbit heart / C. Ceconi, A. Cargnoni, G. Francolini [et al.] // *Cardiovasc. Res*. – 2009. – Vol. 84, № 1. – P. 72–82.
271. Hepatoprotective activity of *Luffa acutangula* against CCl₄ and rifampicin induced liver toxicity in rats : a biochemical and histopathological evaluation / V. B. Jadhav, V. N. Thakare, A. A. Suralkar [et al.] // *Indian. J. Exp. Biol*. – 2010. – Vol. 48, 8. – P. 822–829.
272. High plasma to red blood cell ratios are associated with lower mortality rates in patients receiving multiple transfusion ($4 \leq \text{red blood cell units} < 10$) during acute trauma resuscitation / A. Wafaisade, M. Maegele, R. Lefering [et al.] // *J. Trauma*. – 2011. – № 1. – P. 81–88.
273. Hipkiss A. R. Carnosine and its possible roles in nutrition and health / A. R. Hipkiss // *Adv. Food Nutr. Res*. – 2009. – № 57. – P. 148–154.
274. Histochemical detection of bum-induced lipid peroxidation in sebaceous glands of rat skin / T. Kitajima, H. Hamanaka, Y. Miyachi, Y. One // *Journal of Dermatology*. – 2008. – V. 38, № 7. – P. 393–396.
275. Hospital-acquired infections and leading pathogens detected in a regional university adult acute-care hospital in Genoa, Liguria, Italy : results from a

- prevalence study / P. Durando, M. Bassetti, G. Orengo [et al.] // *J. Prev. Med. Hyg.* – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 80–86.
276. Hoyt K. S. Wound Care and Laceration Repair for Nurse Practitioners in Emergency Care : Part II / K. S. Hoyt, K. Flarity, S. S. Shea // *Adv. Emerg. Nurs. J.* – 2011. – Vol. 33, № 1. – P. 84–99.
277. Impaired dermal wound healing in discoidin domain receptor 2-deficient mice associated with defective extracellular matrix remodeling / E. Olaso, H. C. Lin, L. H. Wang, S. L. Friedman // *Fibrogenesis Tissue Repair.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 5–7.
278. Important role of muscle carnosine in rowing performance / A. Baguet, J. Bourgois, L. Vanhee [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 109, № 4. P. 1096–1101.
279. Influence of mesh materials on the expression of mediators involved in wound healing / J. R. Asarias, P. T. Nguyen, J. R. Mings [et al.] // *J. Invest. Surg.* – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 87–98.
280. Inhibitory effect of carnosine and N-acetyl carnosine on LPS-induced microglial oxidative stress and inflammation / S. Fleisher-Berkovich, C. Abramovitch-Dahan, S. Ben-Shabat [et al.] // *Peptides.* – 2009. – Vol. 30, № 7. – P. 1306–1312.
281. Interactive role of trauma cytokines and erythropoietin and their therapeutic potential for acute and chronic wounds / A. Bader, K. Lorenz, A. Richter [et al.] // *Rejuvenation Res.* – 2011. – Vol. 14, № 1. – P. 57–66.
282. Kahook M. Y. In vitro toxicity of topical ocular prostaglandin analogs and preservatives on corneal epithelial cells / M. Y. Kahook, D. A. Ammar // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 259–263.
283. Kang J. H. Protective effects of carnosine and homocarnosine on ferritin and hydrogen peroxide-mediated DNA damage / J. H. Kang // *BMB. Rep.* – 2010. – Vol. 43, № 10. – P. 683–687.
284. Kessides M. C. Management of acute partial-thickness burns / M. C. Kessides, M. K. Skelsey // *Cutis.* – 2010. – Vol. 86, № 5. – P. 249–257.

285. Khadrawy Y. A. Effect of oxidative stress induced by paradoxical sleep deprivation on the activities of Na⁺, K⁺-ATPase and acetylcholinesterase in the cortex and hippocampus of rat / Y. A. Khadrawy, N. A. Nour, H. S. Aboul Ezz // *Transl. Res.* – 2011. – Vol. 157, № 2. – P. 100–107.
286. Khama-Murad A. Kh. Protective properties of L-carnosine studied in vitro on a hemorrhagic stroke model / A. Kh. Khama-Murad // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2009. – Vol. 72, № 6. – P. 46–48.
287. Khama-Murad A. Kh. Neuroprotective properties of l-carnosine in the brain slices exposed to autoblood in the hemorrhagic stroke model in vitro / A. Kh. Khama-Murad, A. A. Mokrushin, L. I. Pavlinova // *Regul. Pept.* – 2011. – Vol. 167, № 1. – P. 65–69.
288. Kieser D. C. Leading wound care technology : The ARANZ medical silhouette / D. C. Kieser, C. Hammond // *Adv. Skin Wound Care.* – 2011. – № 2. – P. 68–70.
289. Kinetics of C-reactive protein, interleukin-6 and -10, and phospholipase A2-II in severely traumatized septic patients / Z. Lausević, G. Vuković, B. Stojimirović [et al.] // *Vojnosanit Pregl.* – 2010 . – № 11 . – P. 893–897.
290. Kumar A. Protective effect of curcumin (*Curcuma longa*) against D-galactose-induced senescence in mice / A. Kumar, A. Prakash, S. Dogra // *J. Asian. Nat. Prod. Res.* – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 42–55.
291. Lee J. J. The efficacy of blood culture in postoperative patients / J. J. Lee, D. R. Martin // *Am. Surg.* – 2010. – Vol. 76, № 10. – P. 1172–1175.
292. Leukocyte adhesion deficiency : report of two family related newborn infants / Z. Kavehmanesh, Z. Khalili Matinzadeh, S. Amirsalari [et al.] // *Acta Med. Iran.* – 2010. – Vol. 48, № 4. – P. 273–276.
293. Liu Y. F. Effects of L-carnosine in preventing and treating rat cataract induced by sodium selenite / Y. F. Liu, H. W. Liu, S. L. Peng // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* – 2009 – Vol. 45, № 6. – P. 533–536.

294. Local and systemic treatments for acute edema after burn injury : a systematic review of the literature / D. W. Edgar, J. S. Fish, M. Gomez, F. M. Wood // *J. Burn Care Res.* – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 334–347.
295. Lu L. Oxidative stress in the infarcted heart : role of de novo angiotensin II production / L. Lu, M. T. Quinn, Y. Sun // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2004. – V. 325, № 3. – P. 943–951.
296. Mast cells in health and disease / C. L. Weller, S. J. Collington, T. Williams, J. R. Lamb // *Clin. Sci.* – 2011. – Vol. 120, № 11. – P. 473–484.
297. Mechanism of injury and special consideration criteria still matter : an evaluation of the National Trauma Triage Protocol / J. B. Brown, N. A. Stassen, P. E. Bankey [et al.] // *J. Trauma.* – 2011. – Vol. 70, № 1. – P. 38–44.
298. Medicinal Plants Used in Wound Care : A Study of *Prosopis africana* (Fabaceae) Stem Bark / A. C. Ezike, P. A. Akah, C. O. Okoli [et al.] // *Indian J. Pharm. Sci.* – 2010. – Vol. 72, № 3. – P. 334–339.
299. Milton Prabu S. Quercetin in combination with vitamins (C and E) improves oxidative stress and renal injury in cadmium intoxicated rats / S. Milton Prabu, K. Shagirtha, J. Renugadevi // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 14, № 11. – P. 903–914.
300. Modulation of PARP-1 and PARP-2 Expression by L-carnosine and trehalose after LPS and INF γ -induced oxidative stress / V. Spina-Purrello, S. Giliberto, V. Barresi // *Neurochem. Res.* – 2010. – Vol. 35, № 12. – P. 2144–2153.
301. Molecular identification of carnosine synthase as ATP-grasp domain-containing protein 1 (ATPGD1) / J. Drozak, M. Veiga-da-Cunha, D. Vertommen [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 13. – P. 9346–9356.
302. Mong M. C. Histidine and carnosine alleviated hepatic steatosis in mice consumed high saturated fat diet / M. C. Mong, C. Y. Chao, M. C. Yin // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 653, № 1–3. – P. 82–88.
303. Moore E. E. American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scaling : 50th anniversary review article of the Journal of Trauma / E. E. Moore, F. A. Moore // *J. Trauma.* – 2010. – Vol. 69, № 6. – P. 1600–1601.

304. Muscle carnosine metabolism and beta-alanine supplementation in relation to exercise and training / W. Derave, I. Everaert, S. Beeckman, A. Baguet // *Sports Med.* – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 247–263.
305. Muzakova V. Antioxidant vitamin levels do not exhibit negative correlation with the extent of acute myocardial infarction / V. Muzakova, P. Vojtisek, M. Meloun // *Physiological Research.* – 2005. – № . 2. – P. 162–166.
306. N-acetyl-L-cysteine counteracts oxidative stress and prevents H₂O₂ induced germ cell apoptosis through down-regulation of caspase-9 and JNK /c-Jun / A. Maheshwari, M. M. Misro, A. Aggarwal [et al.] // *Mol. Reprod. Dev.* – 2011. – Vol. 78, № 2. – P. 69–79.
307. Nanoengineering a biocompatible inorganic scaffold for skin wound healing / G. E. Poinern, D. Fawcett, R. K. Brundavanam [et al.] // *J. Biomed. Nanotechnol.* – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 497–510.
308. Nelson B. V. Acute care surgery : redefining the general surgeon / B. V. Nelson, G. E. Talboy // *Mo. Med.* –2010. – Vol. 107, № 5. – P. 313-315.
309. Nelson E. A. Compression therapy, dressings and topical agents for venous ulcer healing / E. A. Nelson // *Phlebology.* – 2010. – № 1. – P. 28–34.
310. Neuroprotective effect of pioglitazone on acute phase changes induced by partial global cerebral ischemia in mice / B. Medhi, R. Aggarwal, A. Chakrabarti // *Indian. J. Exp. Biol.* – 2010. – Vol. 48, № 8. – P. 793–799.
311. New glycoside derivatives of carnosine and analogs resistant to carnosinase hydrolysis : synthesis and characterization of their copper(II) complexes / V. Lanza, F. Bellia, R. D'Agata [et al.] // *J. Inorg Biochem.* – 2011. – Vol. 105, № 2. – P. 181–188.
312. New perspective of GABA as an inhibitor of formation of advanced lipoxidation end-products : it's interaction with malondiadehyde / Y. Deng, L. Xu, X. Zeng [et al.] // *J. Biomed. Nanotechnol.* – 2010. – Vol. 6, № 4. – P. 318–324.
313. Norman C. Bacterial skin and soft tissue infections in primary health care. Less antibiotics in view of new recommendations / C. Norman, S. Mölsted // *Lakartidningen.* – 2010. – Vol. 107, № 47. – P. 2961–2963.

314. Ocular pharmacokinetics of carnosine 5% eye drops following topical application in rabbit / Z. Tianyang, Z. Ling, W. Liya, Z. Junjie // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2011 – Vol. 27, № 1. – P. 93–97.
315. Olive oil-based fat emulsion versus soy oil-based fat emulsion in abdominal oncologic surgery / P. Onar, B. D. Yildiz, E. A. Yildiz [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 61–65.
316. Oliver L. N. Neighbourhood variation in hospitalization for unintentional injury among children and teenagers / L. N. Oliver, D. E. Kohen // *Health Rep.* – 2010. – № 4. – P. 9–17.
317. Overholser B. R. Catecholaminergic effects on ventricular repolarization during inhibition of the rapid component of the delayed rectifier potassium current in a perfused heart model / B. R. Overholser, X. Zheng, J. E. Tisdale // *Pharmacotherapy.* – 2008. – Vol. 28, № 11. – P. 1315–1324.
318. Oxidative stress induced in rat brain by a combination of 3-nitropropionic acid and global ischemia / D. Dobrota, T. N. Fedorova, M. S. Stepanova [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2010. – Vol. 3, № 2. – P. 144–151.
319. Ozdoğan K. Protective effect of carnosine on adriamycin-induced oxidative heart damage in rats / K. Ozdoğan, E. Taşkın, N. Dursun // *Anadolu. Kardiyol. Derg.* – 2011. – Vol. 11, 1. – P. 3–10.
320. Pansare S. V. Organocatalytic asymmetric direct vinylogous aldol reactions of γ -crotonolactone with aromatic aldehydes / S. V. Pansare, E. K. Paul // *Chem. Commun.* – 2011. – Vol. 47, № 3. – P. 1027–1029.
321. Passavanti G. The use of the hyperbaric oxygenation therapy in urology / G. Passavanti // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2010. – Vol. 82, № 4. – P. 173–176.
322. Pheochromocytoma-induced cardiomyopathy is modulated by the synergistic effects of cell-secreted factors / H. R. Mobine, A. B. Baker, L. Wang [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 121–128.
323. Polaprezinc (Zinc L-carnosine) is a potent inducer of anti-oxidative stress enzyme, heme oxygenase (HO)-1 - a new mechanism of gastric mucosal

- protection / K. Ueda, T. Ueyama, M. Oka [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* – 2009. – Vol. 110, № 3. – P. 285–294.
324. Politański P. Static magnetic field affects oxidative stress in mouse cochlea / P. Politański, E. Rajkowska, M. Pawlaczyk-Łuszczynska // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 377–384.
325. Possibilities of treatment of multiple sclerosis exacerbations without corticosteroids : a role of metabolic and antioxidant therapy / G. N. Bisaga, M. M. Odinak, A. N. Boyko [et al.] // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im S. S. Korsakova.* – 2011. – Vol. 111, № 2. – P. 44–48.
326. Postconditioning improves postischemic cardiac dysfunction independently of norepinephrine overflow after reperfusion in rat hearts : comparison with preconditioning / M. Tawa, T. Fukumoto, N. Yamashita [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 55, № 1. – P. 6–13.
327. Postoperative analgesia by continuous surgical wound infiltration / A. Renaud, S. Le Goudevèze, Y. Masson, E. Morell // *Rev. Infirm.* – 2010. – Vol. 166. – P. 32–34.
328. Pragnell J. The social and psychological impact of hard-to-heal wounds / J. Pragnell, J. Neilson // *Br. J. Nurs.* – 2010. – Vol. 19, № 19. – P. 1248–1252.
329. Pratheeshkumar P. Protective role of perillidic Acid against radiation-induced oxidative stress, cytokine profile, DNA damage, and intestinal toxicity in mice / P. Pratheeshkumar, T. J. Raphael, G. Kuttan // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* – 2010. – Vol. 29, № 3. – P. 199–212.
330. Prevalence of *Pseudomonas aeruginosa* in Post-operative Wound Infection in a Referral Hospital in Haryana, India / K. P. Ranjan, N. Ranjan, S. K. Bansal, D. R. Arora // *J. Lab. Physicians.* – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 74–77.
331. Protective effect of carnosine on the injury of rat vascular endothelial cells induced by hypoxia / J. Bai, G. Chi, J. Zhang [et al.] // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* – 2010. – Vol. 26, № 1. – P. 30–32.

332. Protective effect of quercetin on cadmium-induced oxidative toxicity on germ cells in male mice / T. Bu, Y. Mi, W. Zeng, C. Zhang // *Anat. Rec.* – 2011. – Vol. 294, № 3. – P. 520–526.
333. Protective effects from carnosine and histidine on acetaminophen-induced liver injury / S. L. Yan, S. T. Wu, M. C. Yin [et al.] // *J. Food Sci.* – 2009. – Vol. 74, № 8. – P. 259–265.
334. Protein Oxidative Damage and Heme Oxygenase in Sunlight-exposed Human Skin : Roles of MAPK Responses to Oxidative Stress / E. Akasaka, S. Takekoshi, Y. Horikoshi [et al.] // *Tokai J. Exp. Clin. Med.* – 2010. – Vol. 35, № 4. – P. 152–164.
335. Punithavathi V. R. The cardioprotective effects of a combination of quercetin and α -tocopherol on isoproterenol-induced myocardial infarcted rats / V. R. Punithavathi, P. S. Mainzen // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 28–40.
336. Regeneration of perivascular nerve and role of angiotensin receptors / N. Hobara, M. Goda, N. Yoshida [et al.] // *Yakugaku Zasshi.* – 2010. – Vol. 130, № 9. – P. 1189–1195.
337. Rodeheaver G. Proteolytic enzymes as abjunetes to antimicrobial prophylaxis of contaminated wounds / G. Rodeheaver, P. March, M. Edgerton // *American Journal of Surgery.* – 2005. – V. 229, № 5. – P. 537–547.
338. Role of 5-HT 2B receptors in cardiomyocyte apoptosis in noradrenaline-induced cardiomyopathy in rats / C. F. Bai, J. C. Liu, R. Zhao [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol Physiol.* – 2010. – Vol. 37, № 7. – P. 145–151.
339. Role of beta-alanine supplementation on muscle carnosine and exercise performance / G. G. Artioli, B. Gualano, A. Smith [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2010. – Vol. 42, № 6. – P. 1162–1173.
340. Role of endogenous endothelin-1 in post-ischemic cardiac dysfunction and norepinephrine overflow in rat hearts / M. Tawa, T. Fukumoto, M. Ohkita, Y. Matsumura // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 591, № 1–3. – P. 182–188.

341. Rowley-Conwy G. Infection prevention and treatment in patients with major burn injuries / G. Rowley-Conwy // *Nurs. Stand.* – 2010. – Vol. 25, № 7. – P. 51–58.
342. Russell A. D. Chlorhexidine : antibacterial action and bacterial resistance / A. D. Russell // *Infection.* – 2006. – V. 44, № 5. – P. 212–215.
343. Saeed N. K. Antimicrobial-resistant bacteria in a general intensive care unit in Saudi Arabia / N. K. Saeed, A. M. Kambal, N. A. El-Khizzi // *Saudi Med. J.* – 2010. – Vol. 31, № 12. – P. 1341–1349.
344. Sakat S. Comparative Study of *Erythrina indica* Lam. (Fabaceae) Leaves Extracts for Antioxidant Activity / S. Sakat, A. Juvekar // *J. Young Pharm.* – 2010. – Vol. 2, № 1. – P. 63–67.
345. Sale C. Effect of beta-alanine supplementation on muscle carnosine concentrations and exercise performance / C. Sale, B. Saunders, R. C. Harris // *Amino Acids.* – 2010. – Vol. 39, № 2. – P. 321–333.
346. Saluk-Juszczak J. (1→3)- β -d-Glucan inhibits a dual mechanism of peroxynitrite stroke / J. Saluk-Juszczak, K. Krolewska, B. Wachowicz // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2011. – № 1. – P. 20–23.
347. Samhan-Arias A. K. Lipid antioxidants : free radical scavenging versus regulation of enzymatic lipid peroxidation / A. K. Samhan-Arias, Y. Y. Tyurina, V. E. Kagan // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2011. – Vol. 48, № 1. – P. 91–95.
348. Sarnoff DS. A comparison of wound healing between a skin protectant ointment and a medical device topical emulsion after laser resurfacing of the perioral area / D. S. Sarnoff // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – Vol. 64, № 3 – S. 36–43.
349. Sibbald R. G. Reduction of bacterial burden and pain in chronic wounds using a new polyhexamethylene biguanide antimicrobial foam dressing-clinical trial results / R. G. Sibbald, P. Coutts, K. Y. Woo // *Adv. Skin Wound Care.* – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 78–84.
350. Sikora A. Surgical site infection : clinical and microbiological aspects / A. Sikora, M. Kozioł-Montewska // *Wiad. Lek.* – 2010. – Vol. 63, № 3. – P. 221–229.

351. Simple enzymatic procedure for L-carnosine synthesis : whole-cell biocatalysis and efficient biocatalyst recycling / J. Heyland, N. Antweiler, J. Lutz [et al.] // *Microb. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 74–83.
352. Single-dose oral fluconazole versus topical clotrimazole in patients with pityriasis versicolor : A double-blind randomized controlled trial / M. Dehghan, N. Akbari, N. Alborzi [et al.] // *J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 37, № 8. – P. 699–702.
353. Song J. J. Use of honey in wound care : an update / J. J. Song, R. Salcido // *Adv. Skin Wound Care.* – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 40–44.
354. Speyer C. L. Role of endothelial chemokines and their receptors during inflammation / C. L. Speyer, P. A. Ward // *J. Invest. Surg.* – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 18–27.
355. Sprakes K. Improving wound and pressure area care in a nursing home / K. Sprakes, J. Tyrer // *Nurs. Stand.* – 2010. – Vol. 25, № 10. – P. 43–49.
356. St-Cyr D. Wound infection : local and systemic treatment / D. St-Cyr // *Perspect Infirm.* – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 27–28.
357. Stebbins W. G. Enhanced healing of surgical wounds of the lower leg using weekly zinc oxide compression dressings / W. G. Stebbins, C. W. Hanke, J. Petersen // *Dermatol. Surg.* – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 158–165.
358. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists / J. Abraham, J. O. Mudd, N. K. Kapur [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 15. – P. 1320–1325.
359. Structure of Dihydrochalcones and Related Derivatives and Their Scavenging and Antioxidant Activity against Oxygen and Nitrogen Radical Species / A. L. Bentes, R. S. Borges, W. R. Monteiro [et al.] // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16, № 2. – P. 1749–1760.
360. Surgical burn wound infections and their clinical implications / J. A. Posluszny, P. Conrad, M. Halerz [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 324–333.

361. Survey of fungi and yeast in polymicrobial infections in chronic wounds / S. E. Dowd, J. Delton Hanson, E. Rees [et al.] // *J. Wound Care.* – 2011. – Vol. 20, № 1. – P. 40–7.
362. Synthesis, physicochemical characterization, and biological activities of new carnosine derivatives stable in human serum as potential neuroprotective agents / M. Bertinaria, B. Rolando, M. Giorgis [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, № 2. – P. 611–621.
363. Takizawa Y. Effects of antioxidants on drug absorption in in vivo intestinal ischemia /reperfusion / Y. Takizawa, T. Kitazato, H. Kishimoto // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2011. – Vol. 35, № 3–4. – P. 89–95.
364. The effect of carnosine pretreatment on oxidative stress and hepatotoxicity in binge ethanol administered rats / B. C. Artun, Z. Küskü-Kiraz, M. Güllüoğlu [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2010. – Vol. 29, № 8. – P. 659–665.
365. The effect of zinc sulphate and zinc carnosine on genome stability and cytotoxicity in the WIL2-NS human lymphoblastoid cell line / R. Sharif, P. Thomas, P. Zalewski [et al.] // *Mutat. Res.* – 2011. – Vol. 720, № 1–2. – P. 22–33.
366. The effects of moderately oxidised dietary oil with or without vitamin E supplementation on performance, nutrient digestibility, some blood traits, lipid peroxidation and antioxidant defence of male broilers / Z. Açıkgöz, H. Bayraktar, O. Altan [et al.] // *J. Sci. Food Agric.* – 2011. – № 1. – P. 10–12
367. The effects of Vaseline gauze strip, Merocel, and Nasopore on the formation of synechia and excessive granulation tissue in the middle meatus and the incidence of major postoperative bleeding after endoscopic sinus surgery / Y. P. Wang, M. C. Wang, Y. C. Chen [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2011. – Vol. 74, № 1. – P. 16–21.
368. The impact of acute moderate intensity exercise on arterial regional stiffness, lipid peroxidation, and antioxidant status in healthy males / C. M. McClean, M. Clegg, A. Shafat [et al.] // *Res. Sports Med.* – 2011. – Vol. 19, № 1. – P. 2–13.

369. The impact of select chronic diseases on outcomes after trauma : a study from the National Trauma Data Bank / M. S. Patel, D. J. Malinoski, X. M. Nguyen, D. B. Hoyt // *J. Am. Coll. Surg.* – 2011. – Vol. 212, № 1. – P. 96–104.
370. The in vivo and in vitro diabetic wound healing effects of a 2-herb formula and its mechanisms of action / J. C. Tam, K. M. Lau, C. L. Liu [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2011. – № 1. – P. 65–69.
371. The metabolic and renal effects of adrenaline and milrinone in patients with myocardial dysfunction after coronary artery bypass grafting / M. Heringlake, M. Wernerus, J. Grünefeld [et al.] // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 51–53.
372. Thomas N. Animal bite-associated infections : microbiology and treatment / N. Thomas, I. Brook // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2011. – Vol. 9, № 2. – P. 215–226.
373. Translational systems biology of inflammation : potential applications to personalized medicine / Q. Mi, N. Y. Li, C. Ziraldo [et al.] // *Per. Med.* – 2010. – Vol. 7, № 5. – P. 549–559.
374. Treadwell T. Commentary : enhanced healing of surgical wounds of the lower leg using weekly zinc oxide compression dressings / T. Treadwell // *Dermatol. Surg.* – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 166–167.
375. Trookman N. S. Treatment of minor wounds from dermatologic procedures : A comparison of three topical wound care ointments using a laser wound model / N. S. Trookman, R. L. Rizer, T. Weber // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – Vol. 64, № 3. – S. 8–15.
376. Vijaimohan K. Chemoprotective Effect of Sobatum against Lithium-Induced Oxidative Damage in Rats / K. Vijaimohan, J. Mallika, D. C. Shyamala // *J. Young Pharm.* – 2010. – Vol. 2, № 1. – P. 68–73.
377. Volchegorskiy I. A. Comparative analysis of "lipid peroxidation - antioxidant protection" system status in saliva of patients with slight and moderate stages of chronic parodontitis / I. A. Volchegorskiy, N. V. Kornilova, I. A. Butiugin // *Stomatologiya.* – 2010. – Vol. 89, № 6. – P. 24–27.

378. Wauwe J. P. Arabinogalactan- and dextran- induced ear inflammation in mice / J. P. Wauwe, J. G. Goossens // *Agents and Actions*. – 1999. – V. 38, № 1–2. – P. 78–82.
379. Wavelet analysis of skin blood flow in dermatosurgery using primary closure with tension / H. M. Häfner, K. Bräuer, M. Kneilling [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2011. – Vol. 47, № 2. – P. 99–109.
380. Wilson L. S. Zinc-carnosine and vitamin E supplementation does not ameliorate gastrointestinal side effects associated with ciclosporin therapy of canine atopic dermatitis / L. S. Wilson, W. S. Rosenkrantz, L. M. Roycroft // *Vet. Dermatol.* – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 53–60.
381. Wound healing after mulesing and other options for controlling breech flystrike in Merino lambs : observations on gross and microscopic wound healing / M. L. Lephherd, P. J. Canfield, G. B. Hunt [et al.] // *Aust. Vet. J.* – 2011. – Vol. 89, № 1–2. – P. 27–37.
382. Wound healing monitoring using near infrared fluorescent fibrinogen / C. P. Pan, Y. Shi, K. Amin [et al.] // *Biomed. Opt. Express*. – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 285–294.
383. Yoon J. H. Reaction of ferritin with hydrogen peroxide induces lipid peroxidation / J. H. Yoon, M. S. Lee, J. H. Kang // *BMB Rep.* – 2010. – Vol. 43, № 3. – P. 219–224.
384. Yousefi B. The histopathological effects of retinoic acid on the tissues / B. Yousefi, F. Azizzadeh // *Pak. J. Biol. Sci.* – 2010. – Vol. 13, № 19. – P. 927–936.
385. Zhou X. Enzymetic synthesis and characterization of a carnosine analogue in non-aqueous solvent / X. Zhou, X. Su, Y. Lu // *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* – 2009. – Vol. 25, № 12. – P. 1940–1947.
386. Zicha J. Antihypertensive mechanisms of chronic captopril or N-acetylcysteine treatment in L-NAME hypertensive rats / J. Zicha, Z. Dobesová, J. Kunes // *Hypertens Res.* – 2006. – V. 29, № 12. – P. 1021–1027.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчальної роботи
Львівського медичного інституту
/ доцент О.М. Гуменюк



18 жовтня 2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патолофізіологічні аспекти перебігу ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарду та його корекція композиційною сумішшю похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
Розроблювач: Огоновський Роман Зіновійович
3. **Джерело інформації:** Огоновський Р.З. Стан гуморальної ланки неспецифічної резистентності організму тварин з модельованим рановим процесом та гострою міокардіодистрфією на тлі місцевого впливу 2% гелю композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину/ Р.З.Огоновський// Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – №2. – С.98-105.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський медичний інститут, кафедра анатомії, фізіології та патології.
5. **Термін впровадження:** жовтень 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми "Реактивність та резистентність організму, їх роль в патології".
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри анатомії, фізіології та патології
кандидат медичних наук, доцент

Є.Р. Косий

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
професор І.Р. Мисула*Мисула*

2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патолофізіологічні аспекти перебігу ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарду та його корекція композиційною сумішшю похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
Розроблювач: Огоновський Роман Зіновійович
3. **Джерело інформації:** Огоновський Р.З. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем дермальних тканин експериментальних тварин в динаміці розвитку гострої адреналінової міокардіодистрофії/ Р.З.Огоновський// Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – №2. – С.17-24.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології.
5. **Термін впровадження:** листопад 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми "Місцеві та загальні реакції організму на пошкодження".
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського державного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського

М.Р. Хара

М.Р. Хара

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з
науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
проф. Ю.Т. Ахтемійчук



"06" листопада 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патолофізіологічні аспекти перебігу ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарду та його корекція композиційною сумішшю похідних у-кртонолактону та Zn-карнозину
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
Розроблювач: Огоновський Роман Зіновійович
3. **Джерело інформації:** Огоновський Р.З. Порівняльна оцінка ефективності дії 2% гелевої форми композиційної суміші похідних у-кртонолактону та Zn-карнозину на загоєння експериментальних інфікованих дерматомних ран/ Р.З.Огоновський// Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2009. - №1. - С.34-38.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології.
5. **Термін впровадження:** листопад 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри - лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми "Запалення".
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри патологічної фізіології
Буковинського державного медичного університету

Ю.С. Роговий

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

з науково-педагогічної роботи

Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член кор. АМНУ, проф. М.Р. Гжегоцький

" 29 " _____ 2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патофізіологічні аспекти перебігу ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарду та його корекція композиційною сумішшю похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
Розроблювач: Огоновський Роман Зіновійович
3. **Джерело інформації:** Огоновський Р.З. Порівняльний аналіз гемо- та протеїнограм тварин з модельованими асептичними дерматомними ранами та лікуванням їх мажевою формою композиційної суміші похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину/ Р.З.Огоновський// Одеський медичний журнал. – 2008. – №5. – С.17-21.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра імунології та алергології.
5. **Термін впровадження:** жовтень 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми "Імунітет і його місце в патології".
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри клінічної імунології
та алергології Львівського національного
медичного університету ім. Данила Галицького



В.В. Чоп'як

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького член. кор. АМНУ, проф. М.Р. Гжегоцький



" 16 " вересня 2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патофізіологічні аспекти перебігу ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарду та його корекція композиційною сумішшю похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
Розроблювач: Огоновський Роман Зіновійович
3. **Джерело інформації:** Огоновський Р.З. Експериментальне дослідження асептичних та ранозагоювальних властивостей композиційної суміші похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину/ Р.З.Огоновський// Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – №11. – С.88-90.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра фармакології.
5. **Термін впровадження:** жовтень 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми "Антиоксиданти", "Антимікробні препарати".
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри фармакології
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького

О.Р. Піняжко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчальної роботи
Івано-Франківського державного
медичного університету
професор Л.В. Глушко



" 02 "

2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** Патофізіологічні аспекти перебігу ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарду та його корекція композиційною сумішшю похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину
- 2. Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
Розроблювач: Огоновський Роман Зіновійович
- 3. Джерело інформації:** Огоновський Р.З. Газовий склад та рН крові при експериментальній адреналіновій міокардіодистрофії/ Р.З.Огоновський// Львівський медичний часопис. – 2010. – №1. – С.55-58.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології.
- 5. Термін впровадження:** листопад 2010 р.
- 6. Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми "Патологічна фізіологія системи кровообігу".
- 7. Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри патологічної фізіології
Івано-Франківського державного
медичного університету

Л.М. Заяць



УКРАЇНА

(19) (UA)

(11) **67966 A**(51) 7 C07D307/06,
C07K5/04,
A61K31/19,
A61K31/34МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І
НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

Деклараційний патент на винахід

видано відповідно до Закону України
"Про охорону прав на винаходи і корисні моделі"

Голова Державного Департаменту
інтелектуальної власності



М. Паладій

(21) 2003076948

(22) 23.07.2003

(24) 15.07.2004

(46) 15.07.2004. Бюл. № 7

(72) Огоновський Роман Зіновійович, Гарабаджі Ірина Миколаївна, Сірий Орест Михайлович, Яременко Андрій Анатолійович, Довгий Анатолій Васильович, Струбіцький Іван Володимирович

(73) Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

(54) КОМПОЗИЦІЙНА СУМІШ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ γ -КРОТОНОЛАКТОНУ

УКРАЇНА

UKRAINE



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 22612

**АНТИСЕПТИЧНИЙ, РЕГЕНЕРУЮЧИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ
ПОХІДНИХ γ - КРОТОНОЛАКТОНУ ТА КАРНОЗИНУ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ РАН ТА ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 25 квітня 2007 р.

Голова Державного департаменту
інтелектуальної власності

М.В. Паладій



УКРАЇНА

UKRAINE

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

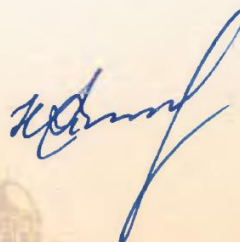
№ 33287

**РЕГЕНЕРУЮЧИЙ, ПРОТИМІКРОБНИЙ, ЗНЕБОЛЮЮЧИЙ
ЗАСІБ "КРОТОЗИН" ДЛЯ ТЕРАПІЇ ІНФІКОВАНИХ РАН,
ОПІКІВ, ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи
10.06.2008.

Голова Державного департаменту
інтелектуальної власності



М.В. Паладій

