

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО"**

ПАСТЕРНАК ЮРІЙ БОГДАНОВИЧ

УДК: 616.5-001.17-092: (615.28+615.274)

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЕННЯ
В ЗОНІ ОПІКОВОЇ РАНИ ТА КОРЕКЦІЯ ЙОГО ПОРУШЕНЬ
ЗАСОБОМ „КРОТОЗИН”**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

Науковий керівник: Заслужений працівник освіти України, доктор медичних наук, професор **Регада Михайло Степанович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Гудима Арсен Арсенович**, державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України, завідувач кафедри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф з курсом військової підготовки;

доктор медичних наук, професор **Роговий Юрій Євгенович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології.

Захист відбудеться 26 травня 2011 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державного вищого навчального закладу „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 15 квітня 2011 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор біологічних наук, професор

І.М. Кліщ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Актуальність проблеми термічних уражень визначається порівняно високою частотою їх у побуті і на виробництві, тяжким перебігом опікової травми, складністю та тривалістю лікування таких хворих, частою інвалідизацією. За даними ВООЗ, термічні ураження становлять 6% усіх травм та 16% травм м'яких тканин обличчя і кількість їх надалі збільшується, особливо в промислово розвинутих районах (Козинець Г.П., 2004; Фісталь Е.Я., 2006; Гудима А.А., 2008; Підручна С.Р., 2010; Ganesamoni S., 2010).

Унаслідок опіків м'яких тканин утворюються післяопікові рубцеві деформації шкіри обличчя та шиї, вивороти нижніх та верхніх повік або губ, мікротома, дефекти та деформації вушних раковин або крил носа, що призводить до тяжких функціональних та естетичних дефектів (Парамонов Б.А., 2000; Бігуняк В.В., 2004; Болтовская В.В., 2006; Haberal M., 2010).

Термічна травма призводить до зниження захисних механізмів, які пов'язані з мікроциркуляторними розладами й порушеннями бар'єрних функцій шкіри та інших контактних тканинних структур. Унаслідок порушення цілісності шкіри відбувається денатурація клітин шкіри та протеїнів, накопичення токсинів гістогенного та мікробного походження, що мають негативний вплив на імунну систему. Компоненти опікового ексудату знижують місцевий імунітет за рахунок порушення опсонізації бактерій, пригнічення проліферації лімфоцитів, хемотаксис та міграцію нейтрофілів (Попов Д.О., 2003; Алексеев А.А., 2004; Пятковський Т.І., 2007; Ipraktchi K., 2009).

Опіковий струп та тканинний детрит, що утворився внаслідок некрозу клітин, кровоносних судин та білка, стають поживним середовищем для патогенних мікроорганізмів, а це призводить до виникнення гнійно-запальних ускладнень, що зумовлює поглиблення некрозу та сповільнення росту грануляційної тканини і загоєння рани (Branski L. K., 2009; Huan J. N., 2009; Kumari S., 2011).

Питанню дослідження механізмів загоєння опікових ран присвячено багато вітчизняних та зарубіжних робіт. Проте незважаючи на значні успіхи у вивченні патогенезу термічного запального процесу, на сьогодні недостатньо висвітленим залишається питання, яке стосується комплексного вивчення впливу термічної травми на функціональний стан прооксидантної, антиоксидантної та імунної систем, білкового обміну, фагоцитозу, мікробіологічну картину та структурні зміни в м'яких тканинах у динаміці розвитку запалення в ділянці опікової рани, пошуку нових способів та засобів корекції викликаних патологічних змін.

Враховуючи вищевикладені патогенетичні аспекти, головним принципом сучасного підходу до лікування термічних ран повинен бути комплексний вплив на основні ланки патологічного процесу, в якому важливе місце відводиться місцевій терапії ураженої опіковим процесом тканини (Логачев В.К., 2002; Lipsky B.A., 2009; Haberal M., 2010).

На сьогодні існує значний арсенал медикаментозних препаратів для місцевого лікування опікових ран м'яких тканин, які суттєво підвищують ефективність лікування та забезпечують

профілактику ранових ускладнень (Кризина П.С., 2006; Бутко Я.А., 2007; Ермолов А.С., 2008; Козинець Г.П., 2009; Huan J.N., 2009).

Водночас більшості з цих препаратів притаманні вузько спрямована дія на окремі ланки патологічного процесу, слабо виражені некролітичні властивості, алергічні реакції, пригнічення росту грануляційної тканини, також відсутня виражена антиоксидантна та імуностимулювальна дія, що спричиняє негативний вплив на ранозагоювальний процес. Широке застосування антибактерійних препаратів призвело до виникнення полірезистентних штамів патогенних мікроорганізмів (Алексеев А.А., 2000; Бутко А.Я., 2007; Кризина П.С., 2008; Kumari S., 2011).

У вирішенні цієї проблеми значний науковий інтерес і практичне значення має впровадження у практичну систему охорони здоров'я нових засобів для місцевого лікування опікових ран, що мають коригувальний вплив на прооксидантну та антиоксидантну системи, володіють антисептичними властивостями, підвищують неспецифічну та специфічну реактивність організму.

Відповідно до вищевикладеного заслуговує на увагу композиційна суміш на основі похідних γ -кроднолактону та карнозину (Патент України № 67966 А). Вона має ряд суттєвих переваг над традиційними засобами, зокрема є малотоксичною, має високий рівень біотрансформації, не акумулюється в організмі та володіє вираженими протизапальними, антимікробними, регенерувальними властивостями, а завдяки вмісту карнозину суміш має антиоксидантну дію (Огоновський Р.З., 2006).

У доступній нам літературі немає даних про вплив на показники перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної та імунної системи, білкового обміну, фагоцитозу в динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани засобу „Кродозин”. Це визначає актуальність проведених нами експериментальних досліджень та вказує на доцільність пошуку нових способів корекції викликаних патологічних змін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної 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). Дисертант є співвиконавцем теми. Тема дисертації затверджена проблемною комісією МОЗ і АМН України "Патологічна фізіологія та імунологія" (протокол № 71 від 22 квітня 2009 року).

Мета дослідження: з'ясувати особливості змін функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної систем, гуморального та клітинного імунітету, неспецифічної резистентності

організму та їх роль у динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани, і встановити вплив на них засобу „Кротозин”.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати особливості функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної систем під час перебігу запалення в ділянці опікової рани.
2. Дати характеристику реакції імунної системи на розвиток запалення в опіковій рані.
3. Дослідити фагоцитарну активність лейкоцитів при термічному ураженні м'яких тканин.
4. Визначити стан білкового обміну та активності амінотрансфераз при цій експериментальній моделі термічної травми.
5. Встановити коригувальний вплив засобу „Кротозин” на стан прооксидантної та антиоксидантної системи, гуморального і клітинного імунітету, неспецифічної резистентності організму та структурні зміни в м'яких тканинах щурів у динаміці формування термічного запалення.

Об'єкт дослідження: експериментальна опікова рана м'яких тканин.

Предмет дослідження: показники імунологічної реактивності та неспецифічної резистентності організму інтактних щурів і тварин з експериментальними опіковими ранами м'яких тканин до та після корекції засобом „Кротозин”.

Методи дослідження:

- біохімічні: у сироватці крові – протеїнограма, активність аспартат- та аланінамінотрансфераз; в м'яких тканинах зони опікової рани – визначення вмісту первинних (гідроперекиси ліпідів) та вторинних (малоновий діальдегід) продуктів перекисного окиснення ліпідів, активності супероксиддисмутази та каталази;
- імунологічні: визначення в сироватці крові Т- і В-лімфоцитів та їх субфракційний склад, загальних циркулюючих імунних комплексів, фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа;
- мікробіологічні: визначення в рані колонієутворюючих одиниць;
- морфологічні: гістологія м'яких тканин зони опікової рани;
- статистичні: обробка цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Наукова новизна отриманих результатів. У результаті проведення комплексного дослідження розширено та поглиблено уявлення про патогенез запалення в ділянці опікової рани. На сучасному методичному рівні встановлено, що в динаміці розвитку запального процесу в м'яких тканинах зони опікової рани порушується функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем, зокрема різко посилюються процеси перекисного окиснення ліпідів, які характеризуються накопиченням первинних (гідроперекисів) та вторинних (малонового діальдегіду) продуктів пероксидації. Простежується пригнічення ферментативної активності антиоксидантної системи

(супероксиддисмутази та каталази), особливо на 12-у добу спостереження. Доведено, що термічна травма призводить до зростання в сироватці крові рівня В-лімфоцитів, концентрації загальних циркулюючих імунних комплексів, фагоцитарної активності лейкоцитів, особливо в пізній період розвитку термічного запалення, має виражений супресивний вплив на окремі показники клітинного імунітету (Т-лімфоцити, Т-хелпери, Т-супресори), супроводжується розвитком гіпопротеїнемії та диспротеїнемії в динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани.

Уперше встановлено коригувальний вплив нового фармакологічного засобу „Кротозин” на стан прооксидантної, антиоксидантної та імунної систем в зоні опікової рани шкіри. Доведено, що місцеве застосування засобу „Кротозин” сприяє пригніченню процесів перекисного окиснення ліпідів та активації ферментів антиоксидантної системи в м'яких тканинах ділянки опікової рани, призводить до зниження рівня загальних циркулюючих імунних комплексів в крові тварин, що позитивно відображається на окремих показниках імунологічної реактивності та неспецифічної резистентності організму щурів. Вперше визначено, що щоденне нанесення засобу „Кротозин” на опікову рану призводить до припинення висівання патогенної мікрофлори з опікової рани уже на 12 добу і на 4-5 діб пришвидшує стихання явищ перифокального запалення та сприяє швидшому розвитку грануляційної тканини і загоєнню рани.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати проведених експериментальних досліджень довели комплексний вплив термічної травми на порушення функціонального стану прооксидантної, антиоксидантної та імунної систем, білкового обміну, фагоцитозу, мікробіологічну картину та структурні зміни в м'яких тканинах у динаміці розвитку запалення в ділянці опікової рани та підтвердили позитивну коригувальну дію на ці патологічні зміни засобу „Кротозин”.

Виражена коригувальна дія засобу „Кротозин” на показники неспецифічної та специфічної реактивності організму вказує на доцільність та перспективність проведення подальших доклінічних досліджень з метою корекції цих порушень за умов формування запалення в зоні опікової рани м'яких тканин.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрах фармакології і клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного інституту; кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, державного вищого навчального закладу „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”.

Особистий внесок здобувача. Автором відповідно до поставленої мети і завдань дослідження самостійно проведено пошук, огляд літератури за темою дисертації, обґрунтовано програму досліджень, відтворено модель опікової рани у тварин, вивчено методику дослідження.

Самостійно виконано усю експериментальну роботу. Особисто проведено статистичне опрацювання одержаних результатів, написано і оформлено дисертацію і автореферат. Висновки сформульовано разом з науковим керівником. Дисертаційна робота є особистою науковою працею здобувача. В опублікованих зі співавторами наукових працях здобувачу належить основна ідея, практичний матеріал та їх узагальнення. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено фактичні дані, які одержані дисертантом.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи оприлюднені на IX з'їзді Всеукраїнського Лікарського Товариства, присвяченому 10-річчю відновлення часопису (Вінниця, 2007), II Міжнародній науково-практичній конференції "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів" (Тернопіль, 2007), IV Міжнародній науково-практичній конференції "Efektivní nástroje moderních věd-2008" (Praha, 2008), Міжнародній науково-практичній конференції "Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфікантів" (Вінниця, 2008), I Національному конгресі "Человек и лекарство–Украина" (Київ, 2008), IV Міжнародній науково-практичній конференції "Nauka i inowacja– 2008" (Przemyśl, 2008), Ювілейній міжнародній науково-практичній конференції "Актуальні питання сучасної стоматології" (Львів, 2008).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, з них 14 статей у провідних фахових виданнях ВАК України, 7 тез доповідей на науково-практичних конференціях, з'їздах, конгресах, 2 патенти України на корисні моделі.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 182 сторінках комп'ютерного тексту, містить вступ, огляд літератури, розділ з описом матеріалів і методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, висновки, список використаних джерел (всього 239 джерел, з них 81 іноземних), додатки. Робота ілюстрована 56 рисунками, 17 таблицями. Бібліографічний опис літературних джерел та додатки викладені на 36 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Експериментальні дослідження проводились на 195 білих нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г. Усі тварини утримувались на стандартному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами та вимогами GLP. Комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 23 лютого 2009 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Усі тварини були поділені на 3 дослідні групи:

- дослідна група № 1 – інтактні тварини (контроль) (15 особин);
- дослідна група № 2 – щурі (90 особин), з експериментальними опіковими ранами, які загоювалися самостійно без лікування;

- дослідна група № 3 – щурі (90 особин), з експериментальними опіковими ранами, яких лікували засобом „Кротозин”.

Під час проведення запланованих досліджень використовували новостворений засіб „Кротозин” (Патент на корисну модель № 33287), який містить композиційну суміш на основі похідних γ -кротонолактону та карнозину, метилцелюлозу, пропіленгліколь, олію м'яти перцевої, воду очищену, згідно з корисною моделлю, додатково містить анестезин і аеросил за такого співвідношення інгредієнтів, мас. %:

суміш на основі похідних γ -кротонолактону та карнозину	1,6 – 2,4
анестезин	0,8 – 1,2
аеросил	0,8 – 1,2
пропіленгліколь	18,0 – 22,0
метилцелюлоза	2,0 – 4,0
олія м'яти перцевої	0,08 – 0,12
вода очищена	до 100,0.

Модель експериментальної опікової рани м'яких тканин відтворювали згідно зі стандартною методикою Венцлюса І.В. (1989) в модифікації Конькова Д.Г. (2005). На задалегідь депільованій міжлопатковій ділянці шкіри тварин, під внутрішньом'язовим каліпсоловим наркозом у дозі 0,03 г/кг маси тіла, проводили аплікацію гарячої металеві пластинки діаметром 20 мм, з визначеною температурою 200 °С при експозиції 10 сек. При цьому отримували опік III-ступеня. Тваринам третьої групи проводили щоденну одноразову аплікацію засобу „Кротозин” на ділянку опікової рани.

Виведення тварин з досліду проводили відповідно до умов експерименту із застосуванням передозованого внутрішньоочеревинного каліпсолового наркозу шляхом декапітації на 2-у, 3-ю, 5-у, 8-у, 10-у та 12-у доби. Для подальших морфологічних та біохімічних досліджень брали кров та м'які тканини шляхом висікання ділянки опікової рани по її краю з забором незначної кількості здорових тканин.

Проводили біохімічні дослідження: протеїнограма (за методом Лоурі), визначення в м'яких тканинах кількості первинних – гідроперекиси ліпідів (ГПЛ) за методом В.В. Мирончик (1982) та вторинних – малоновий діальдегід (МДА) за методом, описаним В.В. Мартинюком та співавт. (1991), продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), концентрації супероксиддисмутази (СОД) за методом С. Чевари (1991) та каталази за методом М.А. Королюк та співавт. (1988); активність аспартат- та аланінамінотрансфераз (відповідно АсАТ і АлАТ) здійснювали спектрофотометричним методом за допомогою наборів фірми “SIMCO-Ltd”.

Визначення в сироватці крові Т- і В-лімфоцитів проводили за методикою О.І. Віщур (1998) та їх субфракційний склад, загальних циркулюючих імунних комплексів – за методикою Ю.А.

Гриневич, А.М. Алферова (2003), фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа – за методикою А.А. Гостєва (1950).

Мікробіологічні дослідження проводили шляхом визначення кількості колонієутворюючих одиниць (КУО).

За допомогою морфологічних (гістологія м'яких тканин) досліджень виявляли структурні зміни в м'яких тканинах зони опікової рани;

Для статистичної обробки одержаних цмфрових результатів застосовували загальноприйняті методи варіаційного аналізу із використанням статистичної програми "Stat Soft Statistica 8" (USA), оцінюючи достовірність на рівні значущості не більше 5% ($p \leq 0,05$).

З метою раціонального подання та інтерпретації отриманих результатів ми умовно виділяли два періоди розвитку запалення в зоні опікової рани – ранній, що охоплював 2-у, 3-ю, 5-у доби, і пізній – 8-а, 10-а, 12-а доби.

Результати досліджень та їх обговорення. Для характеристики функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної системи проводили дослідження показників ГПЛ, МДА та активності СОД і каталази в м'яких тканинах зони опікової рани щурів.

Отримані результати показали, що у тварин 2-ї дослідної групи в ранні та пізні терміни спостереження відзначалось значне збільшення концентрації первинних та вторинних продуктів ПОЛ, причому максимальне значення ГПЛ, яке на 138,6 % ($p < 0,05$) перевищувало показники контрольної групи зафіксовано на 5-у добу, а рівень МДА – на 8-у добу досліді, де його значення на 123,0 % ($p < 0,05$) було більшим за контроль (рис. 1).

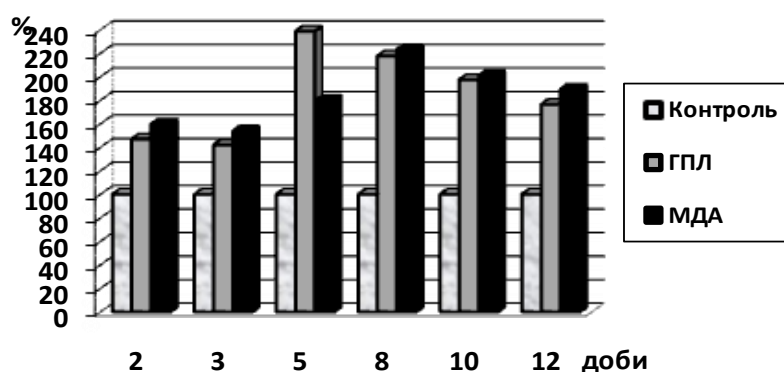


Рис. 1. Зміни показників концентрації ГПЛ і МДА у м'яких тканинах щурів у динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани в процентному співвідношенні.

Також у тварин даної групи термічна травма призвела до суттєвого зниження показників ферментативної активності СОД та каталази протягом усього терміну спостереження, найнижчі показники яких зафіксовано на 12-у добу, що відповідно на 31,4 % ($p < 0,05$) та 19,3 % ($p < 0,05$) були меншими за показники тварин контрольної групи.

Натомість, застосування засобу „Кротозин” для лікування опікових ран м’яких тканин у тварин третьої дослідної групи призвело до менш інтенсивного збільшення показників ГПЛ і МДА, причому найвища концентрація ГПЛ та МДА у тварин даної групи спостерігалася на 5-у добу експерименту та становила 94,9 % ($p_1 < 0,05$) і 66,3 % ($p_1 < 0,05$) відносно контролю, але була нижчою ніж у тварин 2-ї групи на 43,7 % ($p_2 < 0,05$) та 13,5 % ($p_2 < 0,05$) відповідно (рис. 2; 3).

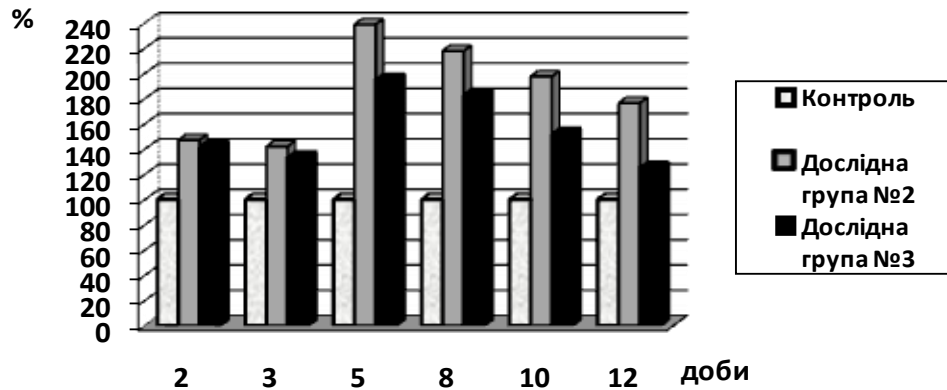


Рис. 2. Зміни показників концентрації ГПЛ в м’яких тканинах щурів у динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани в процентному співвідношенні при коригувальному впливі засобу „Кротозин”.

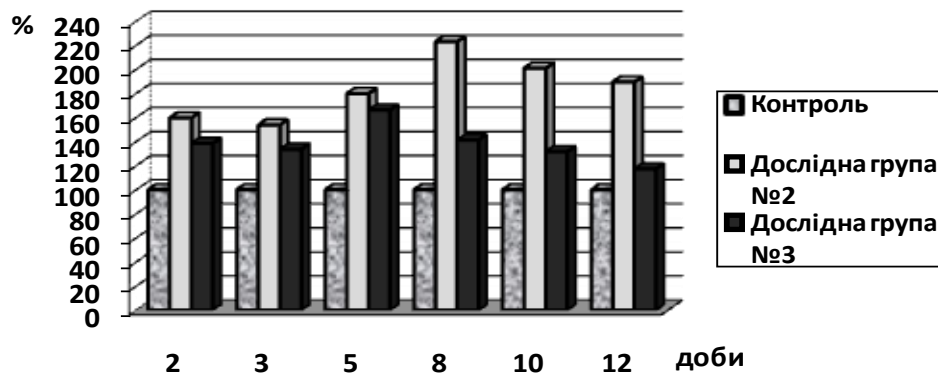


Рис.3. Зміни показників концентрації МДА в м’яких тканинах щурів в динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани в процентному співвідношенні при коригувальному впливі засобу „Кротозин”.

В подальшому відзначалось поступове зниження концентрації ГПЛ та МДА у тварин лікованих засобом „Кротозин” до 12-доби, і хоча вона залишалася вищою від показників інтактних тварин відповідно на 25,2 % ($p_1 < 0,05$) та 17,3 % ($p_1 < 0,05$), але на 51,2 % ($p_2 < 0,05$) і 72,1 % ($p_2 < 0,05$) відповідно була меншою за аналогічні показники у нелікованих тварин, та сприяло підвищенню активності СОД та каталази в м’яких тканинах щурів в динаміці розвитку запалення в зоні опікової

рани, і на 12-у добу ці показники були на 22,4 % ($p_2 < 0,05$) та 9,0 % ($p_2 < 0,05$) більшими порівняно з результатами тварин 2-ї дослідної групи.

Згідно вищенаведеного, помітно, що внаслідок термічної травми у м'яких тканинах зони опікової рани в ранні терміни розвитку запалення відбувається пригнічення ферментативної активності АОС, на тлі якої активуються процеси ПОЛ, а застосування засобу „Кротозин” призводить до зниження вмісту ГПЛ та МДА та суттєвого зменшення навантаження на систему антиоксидантного захисту.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення змін функціонального стану клітинної ланки імунітету, які оцінювали за допомогою визначення в сироватці крові відносної кількості Т-лімфоцитів, вмісту Т-хелперів та Т-супресорів. В результаті експериментального дослідження встановлено, що термічна травма в ранні та пізні терміни розвитку запалення в зоні опікової рани має супресивний вплив на клітинний імунітет експериментальних тварин, про що свідчить зниження загальної кількості Т-лімфоцитів, найнижчі показники яких зафіксовано на 12-у добу спостереження, що на 12,7 % ($p < 0,05$) були меншими ніж у контрольній групі. Аналіз субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у різні періоди розвитку запалення в зоні опікової рани проводили на основі показників імунорегуляторного індексу (ІРІ), який представляє собою кількісне співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів. Так, у групі тварин, котрі не отримували жодного лікування у ранні терміни після нанесення термічної травми (2-а, 3-я, 5-а доби), спостерігалось різке зниження показників ІРІ відносно контролю, мінімальне значення якого було зафіксовано на 5-у добу досліджу. Таке зниження ІРІ спричинене достовірним зниженням показників Т-хелперів та зростанням кількості Т-супресорів порівняно з тваринами контрольної групи. В пізні терміни розвитку запалення (8-а, 10-а, 12-а доби) відзначалось незначне зростання показника ІРІ порівняно з показниками ранніх термінів дослідження, але він залишався нижчим за показники інтактних тварин. Такі зміни відбувались за рахунок подальшого достовірного зростання популяції Т-хелперів та зниження кількості Т-супресорів, але їх рівень достовірно перевищував даний показник в інтактних тварин.

Водночас у тварин третьої дослідної групи зниження загальної кількості Т-лімфоцитів і Т-хелперів та збільшення Т-супресорів у ранні терміни розвитку запалення в ділянці опікової рани було менш вираженим, ніж у тварин контрольної групи, але порівняно з тваринами у 2-й дослідній групі ці показники були достовірно вищими. Узавершальний період спостереження (12-а доба) простежується тенденція до зростання загальної кількості Т-лімфоцитів, коли даний показник наблизився до рівня тварин контрольної групи та достовірно перевищував аналогічний показник у нелікованих тварин. Також відзначалось зростання значення ІРІ, що наблизилось до показника контролю і було значно вищим за показник у 2-й дослідній групі. Кількість Т-хелперів у цей період ще залишалась достовірно меншою від контролю та статистично достовірно перевищувала дані

отримані у тварин 2-ї дослідної групи. Відносний рівень Т-супресорів не перевищував показник контролю, але був достовірно меншим порівняно з аналогічним показником у нелікованих тварин, що може свідчити про зниження навантаження на імунну систему експериментальних тварин та дає змогу спрогнозувати більш сприятливий перебіг ранового процесу.

Функціональний стан гуморальної ланки імунітету визначали за кількістю В-лімфоцитів та концентрацією загальних ЦІК в периферичній крові щурів.

Аналіз отриманих результатів показав, що у тварин 2-ї дослідної групи в динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани у крові простежується зростання відносної кількості В-лімфоцитів, причому найбільші значення були зафіксовані на 5-у та 12-у доби спостереження, що відповідно на 12,8 % ($p < 0,05$) та на 10,4 % ($p < 0,05$) перевищувало показники тварин контрольної групи.

Також відбувалось інтенсивне збільшення концентрації загальних ЦІК, максимальні показники яких зафіксовано на 12-у добу експериментального дослідження. Ці показники були вищими за контрольна 28,5 % ($p < 0,05$), що вказує на значне навантаження на імунну систему за рахунок продуктів ендогенної та екзогенної інтоксикації з зони опікової рани.

На протипагу цьому у тварин, яким проводили місцеве лікування опікових ран засобом „Кротозин”, відбувалось різке збільшення кількості В-лімфоцитів у ранні терміни розвитку запалення в зоні опікової рани, максимальне значення якого зафіксоване на третю добу спостереження, коли даний показник на 10,4 % ($p_1 < 0,05$) був вищим від контрольних показників та достовірно перевищував показник у 2-й дослідній групі. Також у цей період зростала концентрація ЦІК у крові щурів, ці показники досягли максимального значення на 5-у добу спостереження та на 22,1 % ($p_1 < 0,05$) перевищували результати контролю. У пізні терміни дослідження простежується тенденція до поступового зниження показників кількості В-лімфоцитів та концентрації ЦІК відносно результатів попереднього періоду (5-а доба) та аналогічних показників тварин 2-ї групи і на завершальному етапі спостереження, на 12-у добу, рівень В-лімфоцитів наблизився до результатів контрольної групи, але на 8,2 % ($p_2 < 0,05$) був меншим за показники у 2-й дослідній групі. У цей же період концентрація ЦІК на 11,7 % ($p_2 < 0,05$) була нижчою за аналогічний показник нелікованих тварин, але залишалась достовірно більшою за показники тварин контрольної групи.

Результати дослідження показників фагоцитарної активності лейкоцитів показали, що внаслідок отримання термічної травми у тварин 2-ї дослідної групи відбувалось зниження фагоцитарного індексу (ФІ) в ранні терміни та їх поступове зростання у пізні терміни розвитку запалення, максимальне значення якого зафіксовано на 8-у добу, що на 16,1 % ($p < 0,05$) перевищувало показники тварин контрольної групи. Також відзначалося значне зростання показника фагоцитарного числа (ФЧ) впродовж усього терміну дослідження, яке досягло свого максимального значення на 5-у добу і у 2,8 рази ($p < 0,05$) було більшим за показники інтактних тварин та залишалось високим до завершення експерименту.

Натомість у лікованих тварин найвищі показники ФІ та ФЧ зафіксовано уже на 5-у добу спостереження, де величина ФІ на 10,3 % ($p_1 < 0,05$) була більшою за контроль та на 5,4 % ($p_2 < 0,05$) перевищувала показник 2-ї дослідної групи, а показник ФЧ збільшився у 2,4 рази ($p_1 < 0,05$) порівняно з контрольною групою, але на 38,7 % ($p_2 < 0,05$) він був меншим за цей же показник у тварин, котрим не проводилось лікування. У пізні терміни спостереження простежувалась тенденція до зниження показників ФІ та ФЧ, що співпадало зі стиханням клінічних проявів запального процесу в зоні опікової рани, і на 12-у добу спостереження показник ФІ наблизився до контрольних показників, але 9,4 % ($p_2 < 0,05$) був меншим за показник 2-ї дослідної групи, а значення ФЧ на 79,7 % ($p_1 < 0,05$) перевищувало показники контрольної групи, але на 52,4 % ($p_2 < 0,05$) було меншим ніж у нелікованих тварин.

Отримані результати дослідження свідчать про те, що застосування засобу „Кротозин” при лікуванні опікових ран м'яких тканин має позитивний коригувальний вплив на зміни показників відносної кількості Т- і В-лімфоцитів та концентрації загальних ЦІК і сприяє корекції показників фагоцитарної активності лейкоцитів у динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани, що призводить до швидшого відновлення функціонального стану імунної системи.

Вплив термічної травми на окремі показники білкового обміну експериментальних тварин характеризувався значним зниженням кількості загального білка, яке було найбільш вираженим на 8-добу спостереження та на 30,1 % ($p < 0,05$) було меншим за контрольну групу (рис. 4).

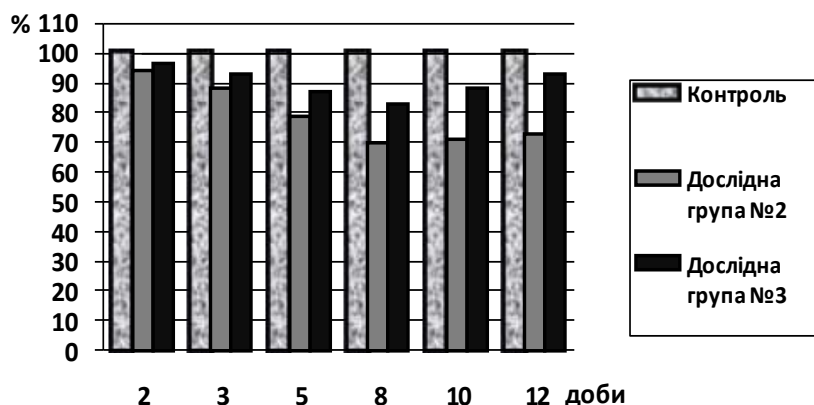


Рис. 4. Зміни вмісту загального білка у плазмі крові дослідних тварин у динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани, під коригувальним впливом засобу „Кротозин”.

Також простежувалась виражена диспротеїнемія, що проявлялась зниженням кількості альбумінів, найнижче значення яких на 8-у добу на 26,6 % ($p < 0,05$) було меншим від показників контрольної групи. Протилежна картина спостерігалась у глобуліновій фракції, де відзначалось зростання показників усіх її складових. Так, в динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани активніше зростала кількість γ -глобулінів, показники яких на 8-у добу досягли свого максимуму та

перевищували на 26,7 % ($p < 0,05$) рівень інтактних тварин. Починаючи з 10-ї доби, відзначалося зниження кількості γ -глобулінів, проте їх рівень був більшим за норму на 20,3 % ($p < 0,05$). У завершальний період експерименту, на 12-у добу, спостерігалось подальше зниження кількості γ -глобулінів, але вони перевищували показники тварин контрольної групи на 12,4 % ($p < 0,05$).

Схожа картина простежувалась у зміні показників фракції β -глобулінів, максимальне значення яких зафіксовано на 8-у добу досліду, що на 18,1% ($p < 0,05$) перевищувало показники інтактних тварин. У подальші терміни експериментального дослідження, на 10-у, 12-у доби, відзначалось незначне зниження даних показників, проте вони відповідно на 16,2 % ($p < 0,05$) та 13,3 % ($p < 0,05$) перевищували показники контролю.

У ході експерименту встановлено поступове зростання рівня фракції α -глобулінів протягом всього досліду. Проте інтенсивне збільшення їх кількості відзначено в пізні терміни розвитку запалення в зоні опікової рани (8-а, 10-а, 12-а доби). Так, на 8-у добу рівень α -глобулінів зріс на 22,1 % ($p < 0,05$), а на 10-у добу – на 26,4 % ($p < 0,05$). Максимальне значення даного показника зафіксовано на 12-у добу експерименту, коли їх кількість на 29,2 % ($p < 0,05$) перевищувала показники тварин контрольної групи, що вказувало на інтенсивний розвиток запального процесу та інтоксикацію організму.

Натомість застосування засобу „Кротозин” призвело до менш виражених змін показників загального білка та білкових фракцій у ранні та пізні терміни розвитку запалення в зоні опікової рани та швидшої їх нормалізації порівняно з тваринами другої дослідної групи. Провівши аналіз отриманих даних, нами встановлено, що на 8-му добу спостереження рівень загального білка знизився на 17,2 % ($p_1 < 0,05$) відносно показників контрольної групи, але на 12,9 % ($p_2 < 0,05$) залишився вищим, ніж у 2-й групі. Також відзначалось менш інтенсивне зниження показників альбумінової фракції та зростання показників усіх складових у глобуліновій фракції в динаміці розвитку термічного запалення, про що свідчить альбуміново-глобуліновий коефіцієнт, величина якого на 8-у добу досліду знизилася на 14,9 % ($p_1 < 0,05$) відносно контролю, але залишалася вищою на 29,7 % ($p_2 < 0,05$) за аналогічний показник у тварин 2-ї дослідної групи.

У подальшому на 10-у та 12-у доби експерименту у тварин 2-ї дослідної групи на фоні застосування засобу „Кротозин” для лікування опікових ран відзначалось збільшення рівня загального білка плазми крові, і хоч на 12-у добу ці показники залишались меншими за контроль, проте вони на 20,6 % ($p_2 < 0,05$) були більшими порівняно з тваринами, що не піддавалися впливу цього засобу.

У результаті дослідження активності амінотрансфераз в крові тварин 2-ї дослідної групи встановлено, що після нанесення опікової травми спостерігається зростання активності АсАТ та АлАТ уже на ранніх термінах перебігу запального процесу, які на 5-у добу експерименту досягли максимальних значень і були відповідно на 33,6 % ($p < 0,05$) і на 54,7 % ($p < 0,05$) вищими за контроль.

У подальші терміни спостереження рівень активності ферментів зменшувався, але залишався достовірно вищим, ніж у інтактних тварин.

Щоденні одноразові аплікації засобу „Кротозин” на зону опікової рани прискорювали нормалізацію активності амінотрансфераз у крові в ранні та пізні терміни розвитку запалення в зоні опікової рани, причому коригувальна дія засобу на рівень АсАТ та АлАТ в найбільшій мірі проявилась на 12-ту добу спостереження, коли ці показники наблизились до результатів інтактних тварин, але на 11,2 % ($p_1 < 0,05$) і на 27,4 % ($p_2 < 0,05$) відповідно були меншими за аналогічні показники нелікованих тварин.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що засіб „Кротозин” завдяки своїм антиоксидантним, протимікробним та сорбційним властивостям сприяє стабілізації показників білкового обміну, має виразну антиоксидантну та антицитолітичну активність, особливо на ранніх етапах після відтворення рани.

Досліджуючи коригувальний вплив засобу „Кротозин” на загоєння опікових ран м'яких тканин, ми проводили висівання патогенної мікрофлори з поверхні опікової рани щурів 2-ї та 3-ї дослідних груп та проводили їх порівняльний аналіз.

На підставі мікробіологічних досліджень ми встановили, що вже в першому терміні дослідження (2-а доба) кількість патогенних мікроорганізмів у рані тварин 2-ї дослідної групи в 3,1 рази ($p < 0,05$) перевищувала показник тварин 3-ї дослідної групи (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка мікробного обсіменіння опікових ран білих щурів при застосуванні засобу „Кротозин” ($M \pm m$, $n=15$)

Терміни досліджень, доби	Показники, КУО/см ²	
	Дослідна група № 2	Дослідна група № 3
2-а	66,0±17,2	21,2±15,0*
3-я	142,0±12,4	64,8±16,2*
5-а	94,0±13,0	39,2±18,7*
8-а	75,2±20,6	31,6±14,0*
10-а	65,2±17,1	27,9±9,6*
12-а	45,1±12,3	0

Примітка. * – статистично достовірна різниця показників відносно 2-ї групи при $p < 0,05$.

Треба також зауважити, що найбільша динаміка зменшення кількості патогенних стафілококів на одиницю площі рани спостерігалася у тварин, для лікування яких застосовували засіб „Кротозин”. Так, на 3-ю добу спостереження у лікованих тварин кількість патогенної

мікрофлори була в 2,2 рази ($p < 0,05$) меншою, ніж у нелікованих. На 5-у добу досліду цей показник у 3-й дослідній групі був у 2,4 рази ($p < 0,05$) меншим, ніж у 2-й дослідній групі.

У пізні терміни експериментального дослідження (8-а – 12-а доби) зберігалась тенденція до подальшого зниження кількості патогенної мікрофлори в зоні опікової рани щурів і на 12-у добу спостереження у лікованих тварин росту патогенних мікроорганізмів з поверхні рани не було виявлено, в той час як у нелікованих цей показник становив $45,1 \pm 12,3$ КУО/см².

Морфологічні дослідження м'яких тканин зони опікової рани в процесі експерименту показало, що використання засобу „Кротозин” уже на ранніх (2-а – 5-а доби) етапах спостереження помітно прискорювало процес репаративної регенерації пошкоджених тканин у ділянці опіку та стимулювало процес нормалізації стану перифокально розташованих тканин. Зі сторони епідермісу та його похідних (епітелію волосяних фолікулів) спостерігалась тенденція до відновлення з допомогою проліферативних процесів. Менший ступінь вираженості мали ознаки набряку міжклітинної речовини, не було відмічено дезорганізації волокнистих структур. Швидше, ніж у нелікованих експериментальних тварин, відходив струп, утворювалась та дозрівала грануляційна тканина на дні ранового дефекту. На відміну від тварин 2-ї дослідної групи, наприкінці досліду (12-а доба) відзначалась практично повна нормалізація стану перифокально розташованих тканин. У центральній частині опікового ураження на цьому етапі активно проходив процес загоєння з утворенням ніжної рубцевої тканини; на поверхні рани відзначалися морфологічні ознаки епітелізації. Вищесказане свідчить про стимулюючий вплив досліджуваного засобу на активність перебігу процесу загоєння опікової рани.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, що полягало у встановленні патогенетичних особливостей порушень функціонального стану прооксидантної, антиоксидантної систем, гуморального та клітинного імунітету, неспецифічної резистентності організму в динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани. Запропоновано новий підхід щодо корекції ранового процесу та метаболічних порушень, спричинених експериментальним опіком м'яких тканин, за допомогою засобу „Кротозин”.

1. У динаміці розвитку термічного запалення в м'яких тканинах зони опікової рани відбувається активація процесів перекисного окиснення ліпідів, яке характеризується збільшенням концентрації гідроперекисів ліпідів і малонового діальдегіду (відповідно на 138,6 %, $p < 0,05$ – 5-а доба і на 123,0 %, $p < 0,05$ – 8-а доба), пригніченням ферментативної активності антиоксидантної системи, особливо на 12-у добу спостереження (супероксиддисмутази – на 31,4 %, $p < 0,05$ та каталази – на 19,3 %, $p < 0,05$).

2. Запальний процес в зоні опікової рани супроводжується порушенням функціонального стану імунної системи, який проявляється значним зниженням кількості Т-лімфоцитів і Т-хелперів, зростанням кількості В-лімфоцитів і вмісту загальних циркулюючих імунних комплексів у крові, особливо в пізній період розвитку термічного запалення (8-а, 10-а, 12-а доби), що свідчить про пригнічення клітинного та стимуляції гуморального імунітету.

3. У щурів з опіковими ранами спостерігається підвищення фагоцитарної активності лейкоцитів у периферичній крові, особливо в пізні терміни формування термічного запалення, яке проявляється зростанням фагоцитарного індексу на 8-у добу на 16,1 % ($p < 0,05$) та фагоцитарного числа на 5-у добу на 177,9 % ($p < 0,05$).

4. У динаміці розвитку запалення в крові щурів з опіковими ранами, які не отримували лікування, відзначається виражене зниження кількості загального білка (на 30,1 %, $p < 0,05$ – 8-а доба) та диспротеїнемія, яка характеризується поступовим зменшенням вмісту альбумінів (на 26,6 %, $p < 0,05$ – 8-а доба) та підвищенням рівня глобулінових фракцій; зростанням активності амінотрансфераз в ранні та пізні терміни формування експериментальної моделі хвороби.

5. Застосування засобу „Кротозин” сприяє зниженню рівня гідроперекисів ліпідів, малонового діальдегіду, В-лімфоцитів, загальних циркулюючих імунних комплексів, фагоцитарної активності лейкоцитів, активності амінотрансфераз та зростанню вмісту загального білка, альбумінів, активності супероксиддисмутази та каталази, кількості Т-лімфоцитів.

6. Засіб „Кротозин”, поряд з протизапальними властивостями, має виражений антисептичний вплив на патогенну мікрофлору при застосуванні його за умов *in vivo*, що проявляється припиненням висівання патогенної мікрофлори з опікових ран тварин на 12-у добу і на 4-5 днів пришвидшує процеси репаративної регенерації пошкоджених тканин у ділянці опіку та нормалізацію стану перифокально розташованих тканин і загоєння рани.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Композиційна суміш похідних γ -кротонолактону та карнозину – її протизапальні та регенеративні властивості (короткий огляд попередніх результатів, перспективи розвитку) / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Стру-біцький // Світ медицини та біології. – 2007. – № 1. – С. 34–36. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження і опрацювання отриманих результатів).

2. Лікарські форми застосування нового комплексного антисептичного препарату на основі похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький, Р. М. Федін, І. М. Гарабаджі // Практична медицина. – 2007. – Т. XIII, № 3. – С. 86–90. (Здобувачем проведено пошук літературних джерел, експериментальні дослідження і опрацювання отриманих результатів).

3. Визначення ефективної ранозагоювальної концентрації композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак, М. С. Регеда, І. П. Патерега, О. Л. Тішин // Світ медицини та біології. – 2007. – № 4. – С. 21–24. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження і опрацювання отриманих результатів).
4. Регенераційний процес в неінфікованих ранах м'яких тканин за умов дії композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак, М. С. Регеда, І. П. Патерега, О. Л. Тішин, І. В. Струбіцький // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 1 (41). – С. 27–31. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження і опрацювання отриманих результатів).
5. Антиексудативні властивості композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак, М. С. Регеда, І. П. Патерега, О. Л. Тішин // Одеський медичний журнал. – 2009. – №1 (111). – С. 11–15. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження і опрацьовано отримані результати).
6. Пастернак Ю. Б. Зміни показників білкового обміну у крові щурів у динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани та можливість їх корекції кротозином / Ю. Б. Пастернак // Практична медицина. – 2010. – Т. XVI, № 1. – С. 84–87.
7. Пастернак Ю. Б. Зміни функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної системи в динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани та їх корекція 2 % засобом „Кротозин” / Ю. Б. Пастернак // Вісник проблем біології та медицини. – 2010. – № 2. – С. 113–118.
8. Пастернак Ю. Б. Особливості змін показників неспецифічної резистентності організму у крові експериментальних тварин у динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани та їх корекція 2 % засобом „Кротозин” / Ю. Б. Пастернак // Практична медицина. – 2010. – Т. XVI, № 2. – С. 16–19.
9. Пастернак Ю. Б. Вплив термічної травми м'яких тканин на рівень концентрації циркулюючих імунних комплексів та його корекція 2% засобом „Кротозин” / Ю. Б. Пастернак // Світ медицини та біології. – 2010. – №3. – С. 75–78.
10. Огоновський Р. З. Похідні кротонолактону та карнозину – коротка характеристика, можливості застосування / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // Практична медицина. – 2006. – № 5. – С. 100–105. (Здобувачем проведено пошук літературних джерел, підготовку статті до друку).
11. 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. XIII, № 1. – С. 129–137. (Здобувачем проведено пошук літературних джерел, підготовку статті до друку).
12. Пастернак Ю. Б. Застосування мазей для місцевого лікування ран м'яких тканин / Ю. Б.

Пастернак, М. С. Регеда // Acta Medica Leopoliensia. – 2007. – Т. XIII, № 1-2. – С. 149–151. (Здобувачем проведено пошук та аналіз літературних джерел, написання тексту статті, підготовку до друку).

13. Огоновський Р. З. Форми застосування антисептичних препаратів на ранніх фазах ранового процесу / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак // Acta Medica Leopoliensia. – 2007. – Т. XIII, № 3. – С. 119–122. (Здобувачем проведено пошук літературних джерел, підготовлено статтю до друку).

14. Перспективи застосування засобу „Кротозин” для місцевого лікування опі-кових ран м’яких тканин / Ю.Б. Пастернак, М.С. Регеда, Р.З. Огоновський, Р. М. Федін // Практична медицина. – 2008. – Т. XIV, № 6. – С. 41–44. (Здобувачем проведено пошук та аналіз літературних джерел, написано тексту статті, підготовлено статтю до друку).

15. 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 -кротонолактону 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. 04.12.06; опубл. 25.04.07, Бюл. №5. (Особистий внесок здобувача: участь у розробці препарату та проведенні експериментальних досліджень, опрацювання отриманих результатів).

16. Патент на корисну модель № 33287 Україна, МПК А 61 Р 31/00, А 61 К 31/34. Регенеруючий, протимікробний, знеболюючий засіб „Кротозин” 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. – № u200803075; заявл. 11.03.08; опуб. 10.06.08, Бюл. №11. (Особистий внесок здобувача: розробка ідеї, безпосереднє проведення експериментальних досліджень і аналіз одержаних результатів, оформлення необхідної документації).

17. Комплексний антисептичний препарат на основі похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // Дни науки – 2007 : III международная науч.-практ. конф., 1-15 апреля 2007р. : материалы конф. – Днепропетровск, 2007. – С. 9–10. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження і опрацювання отриманих результатів).

18. Експериментальні дані токсичності композиційної суміші на основі похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // Научное пространство Европы – 2007 : III международная науч.-практ. конф., 16-30 апреля 2007р.: материалы конф. – Днепропетровск, 2007. – С. 34–38. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження і опрацьовано отримані результати).

19. 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. (Здобувач брав участь у проведенні експериментальних досліджень і опрацюванні отриманих результатів).

20. Застосування 2% гелевої форми композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину як антимікробного засобу за умов інфікованої дерматомної рани / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак, А. О. Гарбузов, М. С. Регеда, І. П. Патерега // Nauka i inowacja – 2008 : IV międzynarodowa naukowa praktyczna konferencja, 07-15 października 2008 r. : materiały konf. – Przemysł, 2008. – S. 66–69. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження і опрацьовано отримані результати).

21. 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 : ювілейна наук.-практ. конф. : зб. тез. – Х., 2008. – С. 64–65. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження і опрацьовано отримані результати).

22. Ранозагоювальні та протимікробні властивості мазевої 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 : IV mezinárodní vědecko-praktická konference, 3-15 května 2008 r. : materiály konf. – Praha, 2008. – S. 13–16. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження і опрацьовано отримані результати).

23. Огоновський Р. З. Перспективи застосування 2% гелевої форми композиційної суміші похідних γ -котонолактону та Zn-карнозину у лікуванні інфікованих ран м'яких тканин / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак // Актуальні питання сучасної стоматології: ювілейна міжнародна наук.-практ. конф., 29 жовтня – 1 листопада 2008р. : матеріали конф. – Львів, 2008. – С. 109–112. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження і опрацьовано отримані результати).

АНОТАЦІЯ

Пастернак Ю.Б. Патогенетичні особливості перебігу запалення в зоні опікової рани та корекція його порушень засобом „Кротозин”. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України, Тернопіль, 2011.

Дисертація присвячена проблемі вивчення патогенезу запального процесу при термічному ураженні м'яких тканин і корекції змін показників неспецифічної та специфічної реактивності організму за допомогою засобу „Кротозин”.

На сучасному методичному рівні встановлено, що у динаміці розвитку запального процесу в м'яких тканинах зони опікової рани порушується функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем, зокрема різко посилюються процеси перекисного окиснення ліпідів, пригнічується ферментативна активність антиоксидантної системи. Доведено, що термічна травма призводить до зростання рівня В-лімфоцитів, концентрації загальних циркулюючих імунних комплексів, фагоцитарної активності лейкоцитів, особливо в пізній період розвитку термічного запалення, має виражений супресивний вплив на окремі показники клітинного імунітету (Т-лімфоцити і Т-хелпери), супроводжується розвитком гіпопротеїнемії та диспротеїнемії в динаміці розвитку запалення в зоні опікової рани.

Вперше встановлено коригувальний вплив нового фармакологічного засобу комплексної дії „Кротозин” на порушені показники прооксидантної, антиоксидантної та імунної систем в зоні опікової рани шкіри, який сприяє пригніченню процесів перекисного окиснення ліпідів та активації ферментів антиоксидантної системи в м'яких тканинах, призводить до зниження рівня загальних циркулюючих імунних комплексів, що позитивно відображається на окремих показниках імунологічної реактивності та неспецифічної резистентності організму щурів. Вперше визначено, що щоденне нанесення засобу „Кротозин” на опікову рану пришвидшує стихання явищ перифокального запалення та сприяє швидшому розвитку грануляційної тканини і загоєнню рани.

Ключові слова: експериментальна опікова рана, запалення, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, обмін речовин, кротозин.

АННОТАЦІЯ

Пастернак Ю.Б. Патогенетические особенности течения воспаления в зоне ожоговой раны и коррекция его нарушений средством "Кротозин". - Рукопись

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Государственное высшее учебное заведение "Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского" МЗ Украины, Тернополь, 2011.

Диссертация посвящена проблеме изучения патогенеза воспалительного процесса при термическом поражении мягких тканей и коррекции изменений показателей неспецифической и специфической реактивности организма с помощью средства "Кротозин".

На современном методическом уровне установлено, что в динамике развития воспалительного процесса в мягких тканях зоны ожоговой раны нарушается функциональное состояние прооксидантной и антиоксидантной систем, в частности резко усиливаются процессы

перекисного окисления липидов, которые характеризуются накоплением первичных (гидроперекисей) и вторичных (малонового диальдегида) продуктов перекисидации, причем максимальное значение гидроперекисей, которое на 138,6 % ($p < 0,05$) превышало показатели контрольной группы, зафиксировано на 5-е сутки, а уровень малонового диальдегида – на 8-е сутки опыта, где его значение на 123,0 % ($p < 0,05$) было больше контрольного. Также наблюдается угнетение ферментативной активности антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы и каталазы), особенно на 12-е сутки наблюдения, показатели соответственно на 31,4 % ($p < 0,05$) и 19,3 % ($p < 0,05$) были меньше показателей у животных контрольной группы. Доказано, что термическая травма приводит к повышению уровня В-лимфоцитов, концентрации общих циркулирующих иммунных комплексов, фагоцитарной активности лейкоцитов, особенно в поздний период развития термического воспаления, обладает выраженным супрессивным влиянием на отдельные показатели клеточного иммунитета (Т-лимфоциты и Т-хелперы). Также прослеживается развитие гипопроотеинемии и диспротеинемии в динамике развития воспаления в зоне ожоговой раны, характеризующееся значительным снижением количества общего белка, которое было наиболее выраженным на 8-сутки наблюдения и на 30,1 % ($p < 0,05$) было меньше показателей контрольной группы, максимальным снижением количества альбуминов на 8-е сутки на 26,6 % ($p < 0,05$) от показателей контрольной группы и ростом показателей глобулиновой фракции в этот период, что указывает на интенсивное развитие воспалительного процесса и интоксикацию организма.

Впервые доказано корректирующее воздействие нового фармакологического средства комплексного действия "Кротозин" на измененные показатели прооксидантной, антиоксидантной и иммунной систем в зоне ожоговой раны кожи, которое способствует угнетению процессов перекисного окисления липидов и активации ферментов антиоксидантной системы в мягких тканях, приводит к снижению уровня общих циркулирующих иммунных комплексов, что положительно отражается на отдельных показателях иммунологической реактивности и неспецифической резистентности организма крыс. Впервые определено, что ежедневное нанесение средства "Кротозин" на ожоговую рану приводит к прекращению высевания патогенной микрофлоры из ожоговой раны уже на 12 день и на 4-5 дней ускоряет стихание явлений перифокального воспаления и способствует более быстрому развитию грануляционной ткани и заживлению раны. Экспериментальные исследования проводились на 195 белых нелинейных крысах-самцах.

Результаты проведенных исследований расширяют существующие представления о патогенезе развития воспаления в зоне ожоговой раны, а также роль в этом процессе прооксидантной и антиоксидантной систем, гуморального и клеточного иммунитета, фагоцитарной активности лейкоцитов и влияние на них средства "Кротозин". Выраженное корректирующее действие средства "Кротозин" на показатели неспецифической и специфической реактивности

организма указывает на целесообразность и перспективность проведения дальнейших доклинических исследований с целью коррекции этих нарушений в условиях формирования воспаления в зоне ожоговой раны мягких тканей.

Ключевые слова: экспериментальная ожоговая рана, воспаление, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, обмен веществ, кротозин.

ANNOTATION

Pasternak Y.B. Pathogenic features inflammation motion in the area of burn wound and his violations correction by the mean of "Krotozin". – Manuscript.

Dissertation on the receipt of scientific degree of candidate medical sciences for speciality 14.03.04 – Pathologic Physiology. – State higher educational establishment "I.Ya. Horbachevsky Ternopil state medical university" of Ukraine's MPH, Ternopil, 2011.

Dissertation is dedicated to study the problem of inflammatory process pathogenesis at the thermal defeat of soft tissues and corrections the nonspecific and specific reactivity indexes by "Krotozin".

It is set at modern methodical level, that in the dynamics of inflammatory process development, the functional state of prooxidant and antioxidant systems is violated in the dermal-muscular tissues of burn wound, in particular the processes of lipoperoxidation increase sharply, fermentative activity of the antioxidant system is repressed. It is well-proven that a thermal trauma results in the increase of level of B-lymphocyte, concentration of general circulatory immune complexes, leucocytes phagocyte activity especially in a late period of development of thermal inflammation, has an expressed oppressed influence on the separate indexes of cellular immunity (T-lymphocytes and T-helpers), accompanied by development of hypoproteinemia and dysproteinemia in the dynamics of development of inflammation in the area of burn wound.

Correcting influence of new pharmacological 2% mean of complex action of "Krotozin" is first well-proven, on the broken indexes of prooxidant, antioxidant and immune systems in the area of burn wound of skin, which assists oppression of processes of lipoperoxidation and activating of enzymes of the antioxidant system in dermal-muscular tissues, results in the decline of level of general circulatory immune complexes, that is positively represented on the separate indexes of immunological reactivity and nonspecific resistance of rats organism. First certainly, that the daily causing of "Krotozin" on an burn wound accelerate calming down of the perifocal inflammation phenomena, and assists to more growth of granulation tissue wound healing.

Keywords: experimental burn wound, inflammation, lipoperoxidation, antioxidant system, metabolism, krotozin.