

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

**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  $\gamma$ -КРОТОНОЛАКТОНУ ТА Zn-КАРНОЗИНУ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Тернопіль – 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

**Науковий консультант:** 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 **Хара Марія Романівна**, державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології;

заслужений діяч науки і техніки України, лауреат державної премії України в галузі науки і техніки, доктор медичних наук, професор **Бажора Юрій Іванович**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри клінічної імунології, генетики та медичної біології;

доктор медичних наук, професор **Ткачук Світлана Сергіївна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фізіології.

Захист відбудеться 29 вересня 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 20 серпня 2011 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор біологічних наук, професор

І.М. Кліщ

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** 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 (Проняєв В.В., 2009; Poinern G.E., 2010; Stojadinovic A., 2010).

У загальній структурі хірургічних захворювань інфекційні процеси м'яких тканин реєструються у 28-45 % (Салманов А.Г., 2008; Durando P., 2010; Pragnell J., 2010; Brown J., 2011), а хірургічна інфекція складає 14-16 % ускладнень госпіталізованих пацієнтів (Соболев Д.В., 2009; Moore E.E., 2010; Oliver L.N., 2010; Dowd S.E., 2011). Статистичні дані вказують на те, що в 42-60 % спостерігаються летальні випадки, пов'язані з інфекційними ускладненнями в хірургічних стаціонарах (Awsakulsutthi S., 2010; Kadimaliev D.A., 2010; Wafaisade A., 2011).

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 (Кризина П.С., 2009; Мамисашвили З.С., 2010; Nelson B.V., 2010).

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 (Asarias J.R., 2011; Barron L., 2011).

На сьогодні уже відомі етіологічні чинники розвитку ранового процесу, проте до кінця не з'ясовані питання, які стосуються патогенезу його розвитку (Небесна З.М., 2008; Ammons C., 2010; Awsakulsutthi S., 2010; Ezike A., 2010). 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 (анатоמו-фізіологічний стан пошкоджених тканин, стан імунної системи, здатність систем регуляції гомеостазу адекватно реагувати на силу подразника) (Полянський І.Ю., 2009; Hasamnis A., 2010; Powell A.G., 2011).

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 (Даценко Б.М., 2003; Медвідь Ю.О., 2007; Mobine H., 2009; Tawa M., 2010; Powell A., 2011). Статистичні та клінічні дослідження вказують, що патологія

серцево-судинної системи займає провідне місце за розповсюдженням, основною причиною якої є некротичні процеси в міокарді, що виникли як результат метаболічних порушень (Кипшидзе Н.Н., 2009; Маммаев С.М., 2009; Хара М.Р. 2010; Gilinsky M., 2007; Overholser B., 2008). 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 (Хара М.Р., 2008; Лепявко А.А., 2009; Маммаев С.М., 2009; McClean C., 2011; Mong M., 2011). 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 (Безруков С.Г. 2010; Фисталь Э.Я., 2010; Dehghan M., 2010; Draelos Z., 2011; Treawell T., 2011). 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 (Луцевич О.Э., 2008; Passavanti G., 2010). Їх застосування значно зменшує інтенсивність запалення, сприяє очищенню рани та швидшому формуванню продуктивних процесів (Зупанець І.А., 2007; Григорьян А.С., 2008; Trookman N., 2011).

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 (Цыганенко А.Я., 2008; Husain A., 2010; Hirsch T., 2010).

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  $\gamma$ -критонолактону), та речовини, яка має виражені антиоксидантні і антигіпоксичні властивості (Zn-карнозину).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна 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). 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  $\gamma$ -кротонолактону 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  $\gamma$ -кротонолактону 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 з застосуванням гелю композиційної суміші похідних  $\gamma$ -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 субфракційного складу, 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.

**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  $\gamma$ -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. Вміст 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  $\gamma$ -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 пош-

кодженні 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  $\gamma$ -кротонолактону 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 інфекційно-механічних пошкоджень, заснованих на використанні досліджуваної композиційної суміші: патент № 67966 А „Композиційна суміш на основі похідних  $\gamma$ -кротонолактону”, патент № 22612 „Антисептичний, регенеруючий засіб на основі похідних  $\gamma$ -кротонолактону та карнозину для лікування інфікованих ран та гнійно-запальних захворювань шкіри”, патент на корисну модель № 33287 „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, Івано-Франківського національного медичного університету, 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 проведено патентно-інформаційний пошук, результати якого свідчать про відсутність аналогів наукових розробок, сформульовано мету та завдання дослідження, проаналізовано наукову літературу за темою дисертації. Самостійно вибрано методи дослідження, проведено експерименти, обробку 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, наведено дані, що були отримані автором у процесі виконання роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації оприлюднені на II 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'їзді 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 Національному конгресі "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 "Бъдеши изследвания – 2010" (София, 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 на винахід України, 2 патенти на корисну модель України.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 386 сторінках комп'ютерного тексту, містить вступ, огляд літератури, розділ з описом матеріалів і методів досліджень, 9 розділів власних досліджень, висновки, список використаних джерел (всього 386 джерел, з них 206 – кирилицею, 180 – латиницею), а також 9 додатків. Робота ілюстрована 105 рисунками, 67 таблицями. Бібліографічний опис літературних джерел та додатки викладені на 54 сторінках.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Основні експериментальні дослідження виконані на 570 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 180-220 г. Додатково, при визна-



ченні токсикологічних характеристик композиційної суміші (КС), були проведені досліди 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 утримувалися у сертифікованому віварію Львівського державного науково-дослідного та контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок на стандартному раціоні у відповідності до санітарно-гігієнічних норм та вимог 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.

Для визначення ступеню зміни реактивності організму адреналіновим пошкодженням міокарда (АПМ), при виконанні роботи, були проведені спостереження та лабораторні дослідження 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 забоем по 10 осіб на кожний із 6-и 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 нашкодженні 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 – у тварин моделювали інфіковану дерматомну рану на спині, яка загоювалася самостійно вторинним натягом (60 щурів-самців);
- 3) дослідна група 1 – у тварин моделювали АПМ та інфіковану дерматомну рану, яка загоювалася самостійно вторинним натягом (60 щурів-самців);
- 4) дослідна група 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  $\gamma$ -котонолактону та Zn-карнозину (60 щурів-самців);
- 5) дослідна група 3 – тваринам цієї групи, після моделювання АПМ та інфікованої дерматомної рани, одноразово на добу впродовж усього експерименту наносили гель досліджуваної КС (60 щурів-самців).

Модель інфікованої дерматомної рани відтворювали за методикою М.Д.Абдулаєва (1996) на заздалегідь депільованій міжлопатковій ділянці шкіри тварин, де за допомогою спеціально виготовленого округлого трафарету загальною площею 120 мм<sup>2</sup> (діаметром 12,5 мм), проводили роз-

тин 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* (ATCC 25923), яка містила  $10^{12}$  кл/мл фізіологічного розчину. Через добу проводили вторинне інфікування ран  $10^{10}$  кл/мл стафілококу під утворений струп.

Адреналінове пошкодження міокарда моделювали шляхом одноразового введення в черевну порожнину 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) в білих нелінійних щурах-самцях з розрахунку 1 мг/кг за методикою О.О.Маркової (1998).

Для визначення оптимальної ранозагоювальної концентрації гелю рану моделювали за методикою Л.М. Шеремети (1998), використовуючи спеціально виготовлений округлий трафарет загальною площею  $400 \text{ мм}^2$  (діаметром 20 мм) та проводячи розтин у попередньо депільованій міжлопатковій ділянці шкіри тварин по його краю на глибину рівня поверхневої фасції. Тканини висікали із забором вказаної фасції, дно рани формував м'язовий шар.

Модель набряку лапки тварин використовували для встановлення 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 М. di Rosa (2001), К.Gado і G.Gigler (2001) та J.P.van Wauwe, J.G.Goossens (1999).

У дисертаційній роботі подано результати дослідження властивостей композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину (КС), яка є водним розчином похідних  $\gamma$ -кротонолактону, хелатних комплексів карнозину з двохвалентними металами і суміш карбонових кислот в діапазоні концентрацій:  $\gamma$ -кротонолактон – 52 %, Zn-карнозин – 15 %, суміш карбонових кислот – 7 %, вода – 26 % (Деклараційний патент № 67966).

Розроблена суміш є принципово новою біологічно-активною хімічною композицією, в основі якої лежать речовини з антисептичними ( $\gamma$ -кротонолактон) та антиоксидантними (Zn-карнозин) властивостями, які мають низьку токсичність, високий рівень біотрансформації, не акумулюються в організмі, при цьому володіють широким спектром фармакологічної активності. 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 композиційної суміші на основі похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину додатково добавляли метилцелюлозу, пропіленгліколь, поліетиленоксид – 400, олію м'яти перцевої і воду очищену за наступного співвідношення компонентів в мас. %: суміш на основі похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину – 1,6-2,4; метилцелюлоза – 3,0-5,0; пропіленглі-

коль – 4,0-6,0; поліетиленоксид-400 – 4,0-6,0; олія м'яти перцевої – 0,08-0,12; вода очищена – до 100,0 (Патент на корисну модель № 22612). Уведена до складу засобу метилцелюлоза надає йому форму гелю, нормалізує значення рН середовища від слабокислого до нейтрального. Наявність пропіленгліколю і поліетиленоксиду – 400 забезпечує 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 надає відповідна кількість води очищеної, а олія м'яти перцевої служить коригентом запаху.

Корекцію перебігу ранового процесу здійснювали шляхом щоденного одноразового нанесення на поверхню рани однакової кількості вказаної гелю КС впродовж усіх термінів дослідження.

Усі больові маніпуляції були проведені під каліпсоловим наркозом (0,03 г/кг внутрішньом'язово). Виведення тварин з досліду здійснювали шляхом гуманної декапітації на 3-ю, 5-у, 7-у, 10-у, 14-у та 21-у доби. Для подальших морфологічних та біохімічних досліджень брали кров та м'які тканини, шляхом висікання ділянки рани по її краю та дні з забором незначної кількості здорових тканин.

Для виконання роботи були використані біохімічні дослідження біоптатів рани та крові, в яких визначали вміст гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) за методом В.В.Мирончик (1982), малонового діальдегіду (МДА) за методом, описаним В.В.Мартинюком та співавт. (1991), активність супероксиддисмутази (СОД) за методом С.Чевари (1991) та каталази за методом М.А.Королюк і співавт. (1988), вміст відновленого глутатіону за З.Батлер, О.Дюбон, Б.Келли (1982), активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази за В.М.Моїном (1986), трансаміназ (аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази) за F.Wroblewski, G.C.La Due та за А.Кармен (2001), вміст РНК та ДНК за методом В.Г.Колб, В.С.Камышников (1996), протеїнограму за методом Лоурі (1951). Визначення Т- і В-лімфоцитів та їх субфракційного складу здійснювали за методикою О.І.Віщур (1998), сумарного рівня сироваткових імуноглобулінів – за методикою G. Mancini (2001), комплементарної активності сироватки крові (КАСК) – за методикою В.О. Желтовою і В.І. Чекопіло (2003), вмісту загальних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за методикою Ю.А.Гриневиц, А.М.Алферова (2003), лейкоцитограми – у камері Горяєва (1987), фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) – за методикою А.А. Гостева, бактерицидної активності сироватки крові (БАСК) – за методикою Ю.М. Маркова (2004), лізоцимної активності сироватки крові (ЛАСК) – за методикою В.Г.Дорофейчуком (2003).

Окрім цього, в процесі виконання роботи були проведені планіметричні, фізико-хімічні, токсикологічні, мікробіологічні (метод дифузії у агар та визначення колонієутворюючих одиниць), морфологічні дослідження (з дослідженням структурних змін в ділянці рани та ультраструктурних змін мікроорганізмів), визначення парціального тиску газів та рН крові, термометрія, метод мак-

роморфометричного контролю за станом рани.

Усі числові результати піддавали статистичній обробці з використанням середньої арифметичної ( $M$ ), похибки середньої арифметичної ( $m$ ), критерію Ст'юдента ( $t$ ). Зміни вважали достовірними при  $p \leq 0,05$ . Для розрахунків використовували комп'ютерну програму "StatSoft Statistica 8" (USA).

**Основні результати досліджень та їх обговорення.** При оцінці впливу перенесеного АПМ на стан реактивності організму було встановлено, що у перші години спостерігалися виражені ознаки пригнічення усіх видів активності тварин та їх нормалізація лише на 7-у добу.

АПМ викликало зміни газового складу та рН крові, з падінням у перші доби парціального тиску  $O_2$  на 44,7 % ( $p \leq 0,001$ ) до рівня інтактних тварин та зростанням  $pCO_2$  на 40,9 % ( $p \leq 0,001$ ), що сприяло достовірному зсув рН крові у кислу сторону з нормалізацією лише на 21-у добу.

У перші дні після АПМ визначалося достовірне зменшення температурних показників шкірних покривів з мінімальним значенням до 5-ї доби. Ознаки нормалізації було виявлено після 10-ї доби, але навіть на 21-у добу вони достовірно відрізнялися від показників інтактних тварин.

Експериментальна модель АПМ викликала виражене напруження клітинної та гуморальної ланок неспецифічної резистентності та пригнічення імунної системи організму з падінням як кількісних, так і функціональних показників на 3-ю – 7-у доби спостереження. Дослідження вказали, що на 7-у добу у крові тварин визначалися лейкопенія (кількість лейкоцитів зменшилася на 8,8 %,  $p \leq 0,05$ ), з домінуванням гранулоцитів, зростання індексу зсуву лейкоцитів крові на 39,3 % ( $p \leq 0,001$ ) та зменшення ФАЛ на 8,9 % ( $p \leq 0,01$ ). Показники гуморальної ланки неспецифічної резистентності також вказували на помітний супресорний вплив АПМ, про що свідчило зменшення БАСК на 7,2 % ( $p \leq 0,01$ ).

Аналогічна ситуація спостерігалася при оцінці показників імунної реактивності: на 7-у добу визначалося зменшення кількості Т-лімфоцитів на 6,8 % ( $p \leq 0,001$ ) із зменшенням фракції їх активних форм та лімфоцитів із високим ступенем щільності мембранних рецепторів, В-лімфоцитів – на 6,2 % ( $p \leq 0,001$ ), рівня сироваткових імуноглобулінів – на 7,9 % ( $p \leq 0,001$ ) порівняно із показниками інтактних тварин. У початковому терміні дослідження (3-я доба) визначалося також зростання КАСК на 77,8 % ( $p \leq 0,001$ ) та вмісту у крові ЦІК – на 11,7 % ( $p \leq 0,001$ ). Такий стан захисних систем був викликаний їх значним напруженням та частковим виснаженням через початковий стресорний вилив великої дози катехоламіну, розвитком циркуляторної гіпоксії та реакцією на некротично модифіковані білки серцевого м'яза. Перші ознаки нормалізації зазначених показників було виявлено на 10-у добу, проте навіть на 21-у добу розвитку АПМ значення КАСК та вміст ЦІК відрізнялися від таких у інтактних тварин.

Некротичний процес у серцевому м'язі та потрапляння продуктів розпаду у кров'яне русло тварин сприяли розвитку ендогенної інтоксикації організму. Це проявлялося порушенням білок-

синтетичної функції і підтверджувалося гіпопротеїнемією та зменшенням альбуміноглобулінового коефіцієнту вже на 3-ю добу експерименту. Повернення показників білкового обміну до величин здорових тварин визначалося лише на 10-у добу.

Внаслідок АПМ в тканинах активувалися процеси вільнорадикального окиснення органічних структур із зростанням на 3-ю добу концентрації первинних продуктів ПОЛ на 225,8 % ( $p \leq 0,001$ ), вторинних – на 174,2 % ( $p \leq 0,001$ ). Про суттєве напруження АОС у цей час свідчило збільшення активності супероксиддисмутази на 131,7 % ( $p \leq 0,001$ ) та каталази – на 115,1 % ( $p \leq 0,001$ ). До 7-14 доби спостерігали збалансування процесів ПОЛ, чому могло сприяти покращення мікроциркуляції та відновлення насичення крові киснем. Усі показники функціонування АОС на 21-у добу спостереження не відрізнялися від даних, які відображали фізіологічні межі здорових тварин.

Наслідки дії застосованої дози адреналіну на організм та серцевий м'яз зокрема, зумовили активацію цитолітичних процесів у м'яких тканинах вже у початкових термінах спостереження, що лабораторно було підтверджено зростанням активності трансаміназ. Відновлення активності аланін- та аспаратамінотрансфераз визначалося вже на 7-10 добу.

Помітного впливу зазнала система фізіологічної регенерації. У перші дні розвитку АПМ (3-5-а доби) було відмічено зменшення вмісту РНК і ДНК. Достовірне зменшення вмісту РНК, яке є показником біосинтетичної активності тканин, спостерігалось до 7-ї доби розвитку АПМ включно, і лише на 14-у добу експерименту вміст даного продукту достовірно не відрізнявся від показника інтактних тварин.

Отримані результати свідчили про те, що АПМ помітно впливало на неспецифічну резистентність та імунну реактивність організму, внаслідок порушення мікроциркуляції змінювало метаболічні процеси в тканинах дерми. Найбільш виражені ознаки перенесеного АПМ спостерігалися у перші 14 діб, а на 21-у добу практично всі досліджувані показники функціонування організму відповідали рівню інтактних тварин.

Досліджуючи основні фармакологічні властивості гелю КС та оцінюючи швидкість зменшення площі рани, терміни її загоєння та місцевоподразнюючу дію, було виявлено, що найбільш оптимальним був результат при застосуванні 2 % концентрації КС похідних  $\gamma$ -кроднолактону та Zn-карнозину, який і використовували у подальших дослідженнях.

Токсикологічні дослідження вказали, що гель КС відноситься до практично нетоксичних речовин, не викликав сенсibilізації та не володів шкірно-резорбтивною та місцевоподразнюючою дією при нашкірному та наслизовому його застосуванні.

Мікробіологічні дослідження *in vitro* вказали, що гель КС володіє високим антимікробним та антифунгіцидним потенціалом та за своєю активністю переважає такі препарати, як мазь "Мірамістин-Дарниця" та "Офлакаїн-Дарниця". Гель КС викликав фрагментарну деструкцію плазматичних мембран та деформацію ядерних структур мікроорганізмів у тест-культурах.

Досліджуваний гель КС також проявляв антиексудативні властивості та впливав на різні патогенетичні ланки запального процесу у м'яких тканинах, що у першу чергу було пов'язано з нейтралізацією вільнорадикальних продуктів ПОЛ і мембранопротекторною дією за умов впливу кінінів та простагландинів. Також було встановлено відсутність протизапальної дії при дії таких медіаторів, як гістамін і серотонін, та лейкотрієнів. Антиексудативний ефект гелю КС переважав на 28,1 % ефект 10 % метилурацилової мазі та на 16,5 % мазі "Офлакаїн-Дарниця", що підтверджувалося дослідженнями зміни об'єму лапки щурів на моделі карагенінового набряку (4-а год).

Враховуючи те, що КС володіла помірним антибактеріальним та вираженим внаслідок своїх АО властивостей протекторним ефектом, у наступних дослідженнях *in vivo* вивчали особливості перебігу експериментального ранового процесу на тлі і без АПМ та одночасного застосування гелю КС.

Аналізуючи дані, отримані при вивченні характеру змін кількісних та функціональних показників клітинної та гуморальної ланок неспецифічної резистентності організму тварин контрольної групи, можна констатувати, що ізольоване інфекційно-механічне пошкодження м'яких тканин викликало типову відповідь організму, головною ознакою якої в перші дні була гостра запальна реакція. На 3-ю добу спостереження виявлялося зростання кількості лейкоцитів у периферичній крові на 36,9 % ( $p \leq 0,001$ ), збільшення величина ІЗЛК на 53,6 % ( $p \leq 0,001$ ) порівняно з інтактними тваринами, що вказувало на зміщення клітинного балансу крові в бік гранулоцитів (рис. 1).

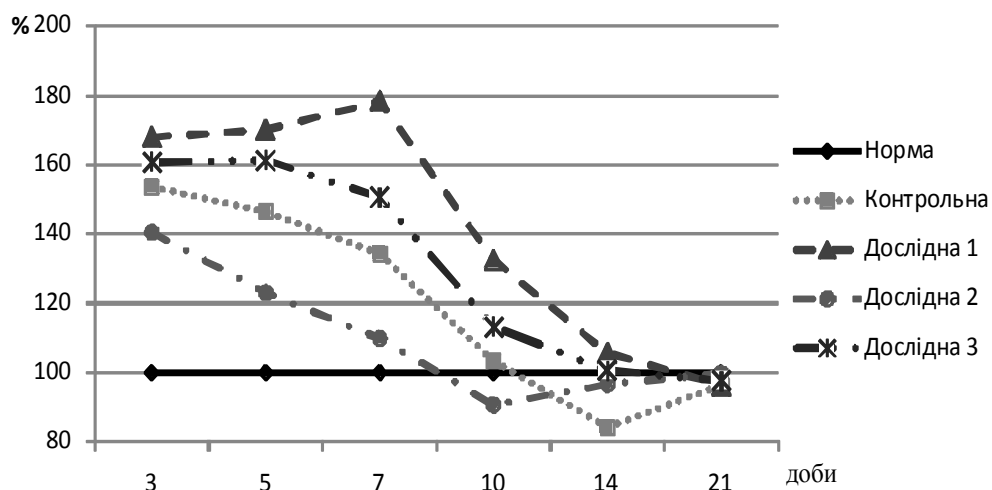


Рис. 1. Відсоткова динаміка значення ІЗЛК у тварин різних експериментальних груп (100 % – показник інтактних щурів).

Про напруження захисних механізмів організму на 3-ю добу свідчило також зменшення ФАЛ. Реакція гуморальних механізмів неспецифічної резистентності підтверджувалася зростанням БАСК на 20,2 % ( $p \leq 0,001$ ) та ЛАСК – на 9,8 % ( $p \leq 0,001$ ). У подальшому кількість лейкоцитів у крові тварин групи контролю поступово зменшувалася та наближалася до показників інтактних

тварин. Величина ФАЛ при цьому зростала і на 7-у добу досягла свого максимуму, переважаючи показник інтактних тварин на 4,6 %.

Схожа ситуація виявлялася і при дослідженні активності складових гуморальної ланки неспецифічної резистентності. Пік абсолютних значень БАСК та ЛАСК припадав на 5-у добу зі зростанням на 28,5 % ( $p \leq 0,001$ ) та 13,7 % ( $p \leq 0,001$ ) відповідно. У наступні періоди спостереження зазначені показники зменшувалися та поступово наближалося до рівня інтактних тварин.

У випадку загоєння рани переломним моментом, який характеризує цей процес, є зміна катаболічної фази на анаболічну, що проявляється у зникненні ознак гострого запалення, некроліз та очищенні ранової поверхні від зруйнованих тканин. Із досліджуваних показників цей процес характеризує зміна домінування гранулоцитів агранулоцитами, зокрема, збільшенням кількості моноцитів, здатних до фагоцитозу некротично зруйнованих тканин. Проведені дослідження клітинних елементів крові та обрахування ІЗЛК показали, що зниження його значення на 15,8 % ( $p \leq 0,001$ ) нижче фізіологічного рівня в тварин контрольної групи відбувалося в проміжку між 10-ю та 14-ю добами спостереження (див. рис.1). На 21-у добу спостерігалось максимальне наближення усіх показників тварин контрольної групи до рівня інтактних тварин.

Наслідком щоденної місцевої аплікації гелю КС (дослідна група 2) було досягнення менш виразної деструкції тканин в ділянці рани. Ознакою цього був менший лейкоцитоз вже на 3-ю добу. Величина індексу зсуву лейкоцитів крові була нижчою за аналогічний показник тварин контрольної групи на 13,2 % ( $p \leq 0,001$ ), що вказувало на менше домінування гранулоцитарних форм клітинних елементів крові над агранулоцитарними (див. рис.1). Як наслідок, ФАЛ достовірно переважала показник контролю на 6,3 % ( $p \leq 0,05$ ). Локалізація деструкції тканин в ділянці рани, пригнічення активності у ній мікроорганізмів, зменшення потрапляння токсичних продуктів у кров'яне русло сприяли зменшенню проявів ендотоксемії та активності гуморальних механізмів захисту. І хоча бактерицидна та лізоцимна активність сироватки крові за змодельованих умов були більшими, ніж в інтактних тварин, обидва показники не переважали аналогічні у групі контролю. Більш помірна інтенсивність гострого запального процесу, менш інтенсивна деструкція тканин при застосуванні гелю КС сприяли тому, що максимальне напруження та функціональна активність захисних механізмів виявлялися вже у першому терміні спостереження (3-я доба), а у всіх наступних (5-а – 21-а доби) ці показники поступово наближувалися до рівня, характерного для інтактних тварин. Дослідження клітинних елементів крові та розрахунок ІЗЛК показали, що у тварин дослідної групи 2 зниження його величини нижче встановленого фізіологічного рівня відбувалося на 3 доби швидше, ніж у контрольній групі (рис.1).

У тварин дослідної групи 1, які перенесли АПМ, показники помітно відрізнялися від контролю впродовж усього періоду дослідження. Суттєві зміни було визначено вже на 3-ю добу. Зменшення кількості лейкоцитів на 34,1 % ( $p \leq 0,001$ ) від показника у контролі і зростання ІЗЛК вказу-

вало на в'ялий процес в ділянці рани з домінуванням некротичних проявів. Також спостерігалось пригнічення ФАЛ, яка була меншою за отриманий результат у контролі. Аналогічного супресорного впливу зазнали і гуморальні механізми резистентності: показники БАСК та ЛАСК знизилися відповідно на 43,6 % ( $p \leq 0,001$ ) та 18,7 % ( $p \leq 0,001$ ) за аналогічні у цей час в контрольній групі тварин. Надмірне навантаження продуктами обох патологічних процесів у тварин дослідної групи 1 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, яке свого мінімального значення досягало на 7-у добу та на 43,1 % ( $p \leq 0,001$ ) було меншим, ніж у тварин групи контролю. ІЗЛК переважав показник контролю на 44,1 % ( $p \leq 0,001$ ). Значного пригнічуючого впливу зазнали ФАЛ, БАСК та ЛАСК. Мінімальні значення цих показників визначалися на 5-у добу експерименту, які також були достовірно меншими за аналогічні в контролі. На 10-у добу після моделювання АПМ, відбувалася мобілізація резервних можливостей організму, і навіть при наявності ранового процесу, спостерігалось зростання його опірності, про що свідчило збільшення кількості лейкоцитів, абсолютне значення яких незначно було меншим за дані контрольної групи. Величина ІЗЛК на 14-у добу вказувала на незначне домінування гранулоцитарних форм лейкоцитів (рис.1). ФАЛ, БАСК та ЛАСК достовірно не відрізнялися від показника інтактних та контрольних тварин. На завершальному терміні спостереження було виявлено ще статистично достовірну різницю досліджуваних показників до контролю.

Застосування гелю КС, дозволило зменшити ефект ендотоксикації та навантаження на захисні системи у тварин дослідної групи 3. На 3-ю добу кількість лейкоцитів у крові цих тварин переважала показник нелікованої дослідної групи 1. Про менше напруження захисних механізмів також свідчив і показник ІЗЛК, який був достовірно меншим за показник дослідної групи 1. Позитивну дію гелю КС підтверджували функціональні показники клітинної та гуморальної ланок резистентності: величини ФАЛ, БАСК та ЛАСК переважали результат дослідної групи 1. Застосуванням гелю КС навіть за однакових станів реактивності, зміненої АПМ, дозволяло скорегувати навантаження на захисні механізми організму. Аналогічно тваринам дослідної групи 1, пригнічений стан неспецифічної резистентності визначався на 5-7-у добу, але з меншими лейкопенією та значенням ІЗЛК (рис.1). Також меншого супресорного впливу на 5-у добу зазнали БАСК та ЛАСК, їх абсолютні значення переважали показник нелікованої дослідної групи 1 на 13,8 % ( $p \leq 0,001$ ) та 2,4 % ( $p = 0,338$ ) відповідно. У тварин дослідної групи 3 тенденція наближення величини показників, які відображали стан неспецифічної резистентності, до таких у тварин групи контролю була більш вираженою. Так, кількість лейкоцитів у крові на 14-у добу не відрізнялася від показника тварин групи контролю, значення ІЗЛК вказувало на досягнення природного балансу між гранулоцитами та агранулоцитами за рахунок зменшення кількості нейтрофілів та зростання кількості моноцитів (див. рис.1). Показники ФАЛ, БАСК та ЛАСК також не відрізнялися від



даних як інтактної, так і контрольної груп у цей час спостереження. На завершальному терміні спостереження (21-а доба) всі показники наближалися до даних інтактних тварин та не відрізнялися від контрольної групи, що свідчило про позитивний ефект КС і підтверджувалося зменшенням напруження захисних механізмів організму.

Змодельована інфекційна дерматомна рана мала помітний вплив на стан імунної системи. У тварин контрольної групи її напруження виявлялося уже із перших днів. Максимальні зміни було відмічено на 5-у добу спостереження, коли кількість Т-лімфоцитів зростала на 13,1 % ( $p \leq 0,001$ ), В-лімфоцитів – на 10,0 % ( $p \leq 0,001$ ), вміст сироваткових імуноглобулінів – на 43,1 % ( $p \leq 0,001$ ) відносно показників інтактних тварин. Зміни кількості і Т- і В-лімфоцитів відбувалися за рахунок пропорційного зростання як лімфоцитів з низькою чутливістю рецепторного поля їх плазматичних мембран, так і їх високоавідних представників. Внаслідок цього кількість активних Т-лімфоцитів збільшилася на 25,7 % ( $p \leq 0,001$ ), а імунорегуляторний індекс (ІРІ) – на 111 % ( $p \leq 0,001$ ). Усі наступні терміни характеризувалися поступовим падінням активності імунної системи, внаслідок чого на завершення спостереження (21-а доба) досліджувані показники в їх абсолютних величинах наближалися до таких у інтактних тварин.

Застосування гелю КС дозволило помітно зменшити навантаження на імунну систему організму тварин дослідної групи 2, що виражалося у меншому зростанні кількісних показників з одночасним підвищенням функціональних, та більш інтенсивним процесом нормалізації після початкового їх збільшення. Результати дослідження вказали, що пік зростання у цій групі був виявлений швидше за контроль вже у першому терміні спостереження (3-я доба). Відносно показника інтактних тварин кількість Т-лімфоцитів зросла на 9,7 % ( $p \leq 0,001$ ), кількість В-лімфоцитів – на 6,4 % ( $p \leq 0,001$ ), а вміст сироваткових імуноглобулінів – на 35,4 % ( $p \leq 0,001$ ). Усі вказані показники були достовірно меншими у порівнянні з даними контрольної групи, що вказувало на менше навантаження на імунну систему. Поряд з тим відбувалося зростання кількості лімфоцитів з багатим рецепторним полем, що переважало показник інтактних тварин на 140,7 % ( $p \leq 0,001$ ), в той час як у контролі – лише на 63,0 %). Кількість Т-активних лімфоцитів перевищувала показник контролю на 28,3 % ( $p \leq 0,001$ ), а значення ІРІ зросло на 65,9 % ( $p \leq 0,001$ ), що характеризувало загалом помірне напруження імунної системи тварин лікованої групи. На 14-у добу відмічалось наближення більшості зазначених вище показників до інтактних тварин, а на завершення спостереження (21-а доба) практично усі дані повністю відповідали величинам, типовим для здорових тварин.

Зміна реактивності організму АПМ та викликана ним гіпоксія організму зумовили іншу імунну відповідь на нанесену інфіковану травму м'яких тканин. У тварин 1-ї дослідної групи після помірного початкового зростання усіх показників на 3-ю добу, на 5-у добу відмічалися явища імунної супресії зі зменшенням кількості Т- і В-лімфоцитів та сироваткових імуноглобулінів нижче рівня інтактних тварин (відносний вміст Т-лімфоцитів – на 4,4 %; відносний вміст В-лімфоцитів –

на 4,5 %; сумарний вміст сироваткових імуноглобулінів – на 13,7 %). Крім того, спостерігалось глибоке пригнічення функціонального потенціалу лімфоцитів: частка низькоавідної субпопуляції зростала на 6,1 % ( $p \leq 0,05$ ) при зменшенні високоавідної – на 25,9 % ( $p \leq 0,01$ ).

Наявність одночасно двох патологічних процесів сприяла тому, що у початковому періоді (3-я, 5-а, 7-а доби) кількість активних лімфоцитів практично не змінювалася, а ІРІ знижувався на 5,7 % ( $p \leq 0,01$ ). Після зменшення явищ циркуляторної гіпоксії (на 14-у добу) відмічалися ознаки реабілітації гуморальної імунної відповіді, про що свідчило зростання кількості В-лімфоцитів та вмісту сироваткових імуноглобулінів. Абсолютні їх значення переважали показники інтактних тварин на 4,2 % ( $p \leq 0,01$ ) та 19,8 % ( $p \leq 0,001$ ) відповідно. Частка функціонально активних субпопуляцій лімфоцитів також збільшувалася: кількість високоавідних лімфоцитів переважала показник інтактних тварин на 29,6 % ( $p \leq 0,01$ ) при зменшенні кількості низькоавідних на 1,9 % ( $p \leq 0,5$ ). Помітно зростали кількість Т-активних лімфоцитів (на 20,4 %,  $p \leq 0,001$ ) та значення ІРІ (на 53,0 %, ( $p \leq 0,001$ )).

У подальшому зміни показників імунної системи свідчили про тенденцію до нормалізації. Проте значне навантаження у початкові періоди розвитку патологічних процесів призвели до того, що до 21-ї доби (завершення спостереження) не всі досліджувані показники відновилися. Так, вміст сироваткових імуноглобулінів залишався на 13,9 % ( $p \leq 0,001$ ) більшим за показник інтактних тварин, кількість активних лімфоцитів – на 15,2 % ( $p \leq 0,001$ ), ІРІ – на 27,4 % ( $p \leq 0,001$ ). Наведені дані дозволяють зробити висновок про залишкове напруження гуморальної складової імунної системи.

Застосування щоденних аплікацій на поверхню рани гелю КС у тварин дослідної групи 3 дозволило скорегувати навантаження на імунну систему та позитивно вплинути на характер її відповіді. Зміна основних показників двох ланок імунної системи була схожою до контрольної групи. Уже на 3-ю добу спостереження кількість Т-лімфоцитів переважала показник інтактних тварин на 6,3 % ( $p \leq 0,001$ ), В-лімфоцитів – на 4,7 % ( $p \leq 0,01$ ), вміст сироваткових імуноглобулінів – на 6,6 % ( $p \leq 0,001$ ). Вказані дані достовірно переважали і показники тварин 1-ї дослідної групи, проте були меншими за аналогічні у контрольній групі.

Наведені дані вказують на те, що незважаючи на відповідне лікування, ознаки навантаження на імунну систему двома патологічними процесами все ж таки спостерігалися, але ступінь супресії був помітно нижчим у порівнянні з тваринами, де відповідне лікування не проводилося. Згадане зростання кількості Т- і В-лімфоцитів відбувалося головним чином за рахунок високоавідної їх популяції (на 51,8 %,  $p \leq 0,001$  порівняно з показником інтактних тварин). Кількість Т-активних лімфоцитів у цей час переважала показник інтактних тварин на 9,9 % ( $p \leq 0,01$ ), була вищою за показник 1-ї дослідної групи і була достовірно меншою, ніж у тварин групи контролю. Значення ІРІ зросло на 30,7 % ( $p \leq 0,001$ ).

Місцевий терапевтичний ефект досліджуваної КС, який вказував на значно менше навантаження на захисні системи організму, виявляли в усі наступні терміни спостереження. У той час, коли у тварин 1-ї дослідної групи внаслідок перевантаження імунної системи відзначалися ознаки пригнічення обох її ланок, про що свідчило зменшення абсолютних значень досліджуваних показників нижче рівня інтактних тварин, у лікованій групі вони залишалися стабільними із незначним приростом до 7-ї доби спостереження.

Результати тварин 3-ї дослідної групи максимально наближалися до таких у контрольній групі та достовірно від них не відрізнялися. Разом з тим, порівняно з тваринами 1-ї дослідної групи кількість Т-лімфоцитів у них була більшою на 11,9 % ( $p \leq 0,001$ ), В-лімфоцитів – на 8,4 % ( $p \leq 0,001$ ), вміст сироваткових імуноглобулінів – на 40,5 % ( $p \leq 0,001$ ). Функціональні показники також вказували на більш сприятливий перебіг ранового процесу тварин 3-ї дослідної групи та менше напруження імунної системи, величина ІРІ була на 30,3 % ( $p \leq 0,001$ ) більшою. На 10-у – 14-у доби спостереження вказана динаміка зберігалася, абсолютні значення досліджуваних показників тварин 3-ї групи були аналогічними таким у контрольній групі і до 21-ї доби досягли рівня інтактних тварин.

Аналогічна картина спостерігалася і при аналізі даних, отриманих внаслідок дослідження двох взаємозв'язаних показників: КАСК та ЦІК (рис. 2). У тварин контролю в перші дні спостереження некротичні зміни у ділянці рани збільшували кількість модифікованих білків, що привело до зростання концентрації 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 поступове зниження показників, які на 14-у та 21-у доби достовірно не відрізнялися від інтактних тварин.

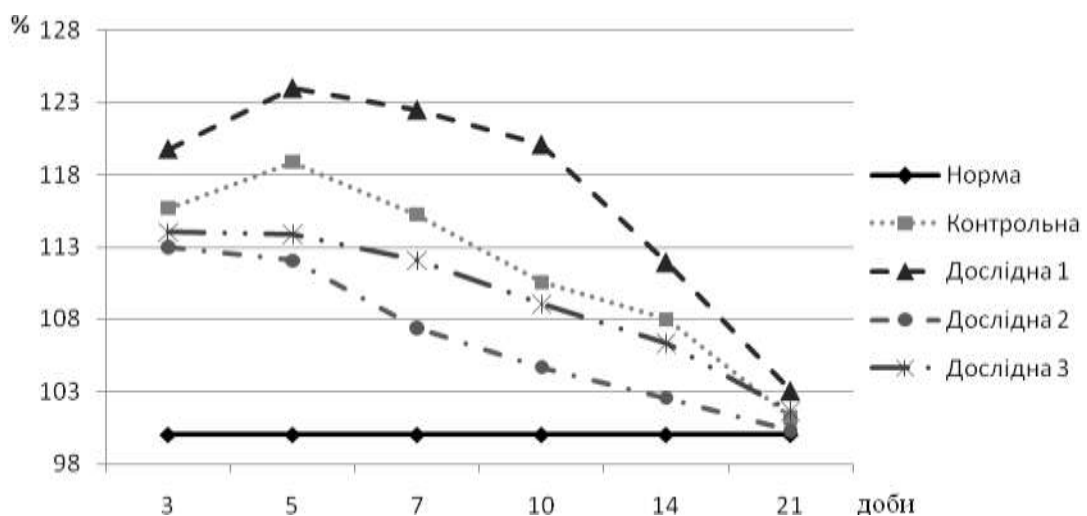


Рис. 2. Відсоткова динаміка вмісту ЦІК в сироватці крові тварин різних експериментальних груп (100 % – показник інтактних щурів).

Використання у місцевій терапії ранового процесу гелю КС дозволило змінити досліджувані показники у тварин дослідної групи 2. Максимум концентрації ЦІК та активності системи комплементу було виявлено вже на 3-ю добу, проте абсолютні значення були достовірно меншими за максимальні значення контрольної групи. Надалі відбувалося зменшення цих величин. На 10-у добу отримані результати наблизилися до рівня інтактних тварин, а на 21-у добу спостереження не відрізнялися від таких в інтактних тварин. На основі цих даних можна зробити висновок, що завдяки антибактеріальній та мембранопротекторній дії КС значно зменшувалося пошкодження клітинних структур уражених тканин, внаслідок чого було меншим антигенне навантаження на захисні системи організму. Більш швидка нормалізація показників функціонування імунної системи вказувала на інтенсивніші процеси некролізу у ділянці рани, більш швидке її очищення від некротично-пошкоджених структур та ранній початок регенеративних процесів з розвитком репаративної грануляційної тканини.

При дослідженні вмісту ЦІК (рис. 2) та КАСК у тварин дослідної групи 1, яким додатково, поряд з інфікованою раною, моделювали АПМ, було отримано максимальні значення цих показників серед усіх експериментальних групи. Свого піку вони досягли на 5-у добу експерименту. Отримані результати можна пояснити накопиченням у крові продуктів некрозу міокарда та тих, що виділялися з інфікованої рани. Деструкція клітинних мембран, постійне утворення надлишку антигенів, недостатня елімінація циркулюючих імунних комплексів внаслідок гіпоксії тканин, зумовленої АПМ, сприяли значній активації системи комплементу крові. Окрім такого інтенсивного навантаження на імунну систему у початковому періоді спостереження, для тварин дослідної групи 1 був характерним і її надмірний екстенсивний тип. Показники концентрації ЦІК у цій групі зберігали свої високі значення до 10-ї доби з помітним зниженням у наступні терміни. Внаслідок одночасного перебігу двох патологічних процесів, для яких характерними були некротичні зміни у пошкоджених тканинах, навіть на завершення спостереження (21-а доба), вміст ЦІК (рис. 2) та величина 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. Місцева дія гелю КС у тварин дослідної групи 3 дозволила суттєво зменшити запальні явища в ділянці рани та пришвидшити некроліз у ній, внаслідок чого спостерігалось більш раннє зростання показників ЦІК та КАСК порівняно з нелікованою 1-ю дослідною групою. Максимальні значення цих показників були виявлені вже на 3-ю добу експерименту, до того ж вони були достовірно меншими за максимальні значення аналізованих показників, отриманих у тварин дослідної групи 1. Позитивна дія гелю КС виражалася і у зменшенні тривалості періоду напруження імунної системи. У той час, як у період між 3-5-ю добами у тварин дослідної групи 1 відмічалось подальше зростання досліджуваних показників, у тварин дослідної групи 3 відбувалося їх змен-

шення, що свідчило про тенденцію до їх 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 вміст ЦІК у крові щурів дослідної групи 3 достовірно не відрізнявся від показників групи контролю (рис. 2). Рівень КАСК у даний період також незначно відрізнявся від контролю. На завершення спостереження, обидва показники рівнялися даним контрольної групи та незначно переважали показник інтактних тварин.

Отже, встановлено, що антимікробний та мембранопротекторний вплив гелю КС похідних  $\gamma$ -кроднолактону та Zn-карнозину побічно впливав на стан імунної системи, зменшуючи її напруження як за силою відповіді, так і в часі. Також визначалася більша ефективність її функціонального стану, яка характеризувалася зростанням кількості високоавідних та зменшенні малодиференційованих лімфоцитів.

Дослідження особливостей білкового обміну у експериментальних тварин, виявили його відмінності в залежності від фази ранового процесу, стану реактивності організму та зовнішніх коригуючих впливів на перебіг захворювання.

У тварини контрольної групи на вершині запального процесу (3-я доба) 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  $\alpha$ - та  $\gamma$ -глобулінів. Вказані явища можна пояснити 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 імунних реакціях.

Застосування гелю КС дозволило скорегувати інтенсивність типової для ранового процесу запальної реакції, про що свідчили показники білкового обміну у тварин дослідної групи 2: первинне зменшення вмісту загально білка плазми крові було достовірно вищим за показники контрольної групи, а альбуміново-глобуліновий (А/Г) коефіцієнт переважав аналогічний у контролі на 13,1 % ( $p \leq 0,001$ ). Застосування гелю КС і надалі впливало на перебіг ранового процесу, змінюючи його у більш сприятливому напрямку. Так, в наступний термін (5-а доба), який характеризувався явищами некролізу та очищенням поверхні рани, вміст загального білка плазми крові зростав та перевищував на 8,7 % ( $p \leq 0,001$ ) дані контрольної групи, а показник А/Г коефіцієнту – на 16,7 % ( $p \leq 0,001$ ). Протизапальний та антибактеріальний вплив гелю КС сприяв інтенсивнішому проходженню катаболічної фази ранового процесу та швидшому початку анаболічної фази. На 7-у добу, для якої був характерним початок розвитку грануляційної тканини вміст загального білка плазми крові збільшився на 9,8 % ( $p \leq 0,001$ ), а коефіцієнт фракційного співвідношення – на 19,6 % ( $p \leq 0,001$ ) у порівнянні з контролем. На 21-у добу вміст загального білка та А/Г коефіцієнт не відрізнялися 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 виявилися вже 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 на 5,1 % ( $p \leq 0,05$ ) був менший за результат контролю. У процесі експерименту відбувалося наближення дослідних показників білкового обміну до їх встановленого фізіологічного рівня, але помітною була різниця у інтенсивності цих процесів. Так, на 10-у добу вміст загального білка плазми крові був на 9,8 % ( $p \leq 0,001$ ), а А/Г коефіцієнт на 4,6 % ( $p = 0,063$ ) меншим, ніж в контрольній групі. Отримані результати свідчили, що після 10-ї доби зростання вмісту загального білка у плазмі крові ставало значно інтенсивнішим. Вказане явище можна пояснити зменшенням ознак циркуляторної гіпоксії, що сприяло зниженню інтоксикаційних явищ. На завершення експерименту, у період формування рубцевої тканини, вміст загального білка у крові все ще достовірно відрізнявся як від показника інтактних тварин, так і даних контрольної групи. Також не відбулося відновлення у фракційному складі білків.

Застосування гелю КС (дослідна група 3) дозволило добитися позитивного результату. Різниця між 1-ю та 3-ю дослідними групами помітною була вже на 3-ю добу. Уміст загального білка плазми крові у цей термін хоча й достовірно відрізнявся від даних інтактною та контрольною груп, але перевищував результат тварин дослідної групи 1. Схожа ситуація спостерігалася при оцінці А/Г коефіцієнту, що вказувало на меншу інтоксикацію організму продуктами некрозу та інфекційно-запального процесу у ділянці модельованої рани. Унаслідок 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. На 10-у добу його вміст в плазмі крові зріс до рівня, що практично дорівнював показнику у контролі та на 9,1 % ( $p \leq 0,001$ ) перевищував результат тварин дослідної групи 1. У цей час А/Г коефіцієнт також був більшим у порівнянні з дослідною групою 1. Після 10-ї доби, інтенсивність відновлення показників, які вивчалися на даному етапі роботи, була суттєвішою. На 21-у добу вміст загального білка практично не відрізнявся від показника контролю та був у межах статистичної похибки у порівнянні з показником інтактною 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 розвиток ранового процесу. Унаслідок більшої інтоксикації організму продуктами некротично-деструктивних процесів, у початкових етапах загоєння рани спостерігалася виражена гіпопротеїнемія, яка переважала аналогічну за умов її перебігу без АПМ. Більш суттєвими були також зміни у фракційному складі білка:

зменшення вмісту падіння альбумінів та зростання глобулінів (в основному за рахунок  $\alpha$ -глобулінової, у меншій мірі –  $\gamma$ -глобулінової фракції) було більшим, ніж при перебігу ранового процесу без супутньої патології. Після зменшення ознак циркуляторної гіпоксії (5-а – 7-а доба), спостерігалось підвищення інтенсивності процесів реконвалесценції, але на етапі завершення загоєння рани та формування первинної рубцевої тканини, повного відновлення показників білкового обміну не спостерігалось. Застосування гелю КС у лікуванні ранового процесу на тлі АПМ завдяки його антибактеріальним та антиоксидантним властивостям дозволяло досягти результатів, які були отримані при загоєнні рани без супутньої патології.

Дослідження стану про- та антиоксидантої систем у м'яких тканинах рани тварин різних експериментальних груп дозволило визначити певні закономірності та особливості. Для тварин, що складала контрольну групу, у початковому періоді ранового процесу (3-я доба) було характерним значне зростання активності ПОЛ у тканинах рани (рис. 3), при цьому концентрація первинних продуктів ПОЛ зростала на 211,9 % ( $p \leq 0,001$ ), а вторинних (рис. 4) – на 97,1 % ( $p \leq 0,001$ ).

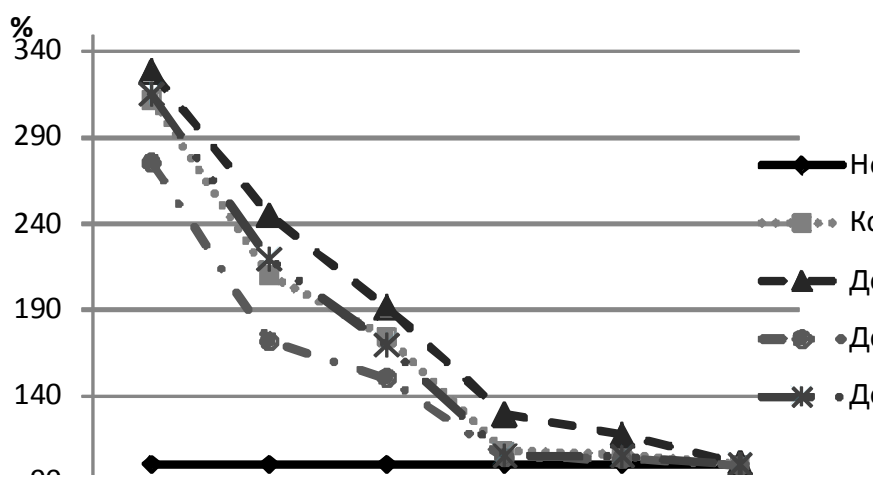


Рис. 3. Відсоткова динаміка вмісту ГПЛ в тканинах рани тварин різних експериментальних груп (100 % – показник інтактних щурів).

У перебігу загоєння рани спостерігалась тенденція до нормалізації вмісту продуктів ліпопероксидації в тканинах рани. Під час катаболічної фази ранового процесу (до 7-ї доби) падіння первинних продуктів ПОЛ у 3,7 рази переважало вторинні. У фазі анаболічних процесів (10-а – 21-а доби) нормалізація первинних продуктів ПОЛ перевищувала таку у вторинних у 1,2 рази. Повна нормалізація активності ПОЛ наступала у завершальному періоді ранового процесу з утворенням первинної рубцевої тканини.

Застосування гелю КС, до складу якого 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 36,4 % ( $p \leq 0,001$ ), а вторинних – на 25,7 % ( $p \leq 0,001$ ) у порівнянні з контрольною групою. У катаболічній фазі ранового процесу (до 5-ї доби) падіння первинних продуктів ПОЛ у 2,8 рази переважало вторинні. На початок анаболічної фази (7-а доба) концентрація вказаних продуктів була меншою у порівнянні з контролем на 23,8 % ( $p \leq 0,001$ ) та 36,6 % ( $p \leq 0,001$ ) відповідно. Як вказують отримані результати, для досліджуваної КС більш характерним було попередження утворення вторинних більш стійких продуктів ПОЛ. Для анаболічного періоду загоєння рани співвідношення первинних продуктів ПОЛ з вторинними зменшувалося до 2,1. На момент рубцювання, досліджувані величини у цих тварин не перевищували характерний для них встановлений фізіологічний рівень (рис. 3, 4).

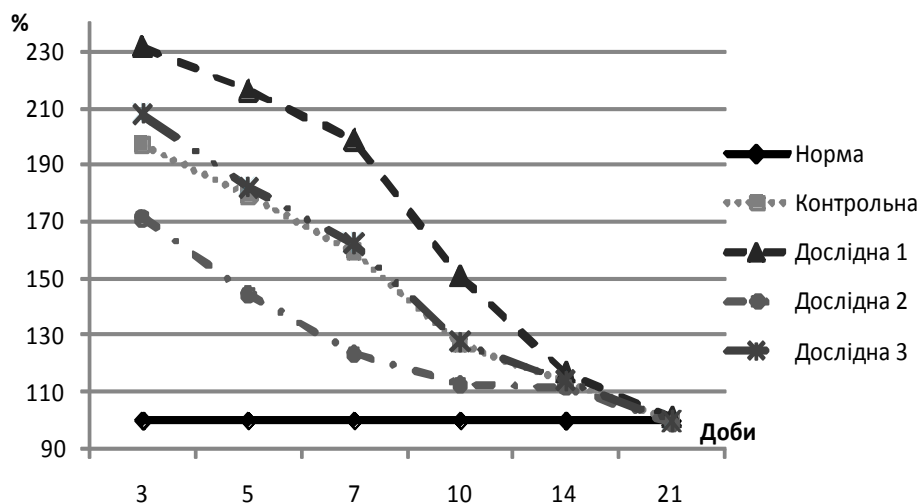


Рис. 4. Відсоткова динаміка вмісту МДА в тканинах рани тварин різних експериментальних груп (100 % – показник інтактних щурів).

Перенесене АПМ та, як наслідок, порушення гемодинаміки і мікроциркуляції в тканинах (дослідна група 1), викликало посилення утворення вільнорадикальних сполук. Про це свідчив більший, ніж у тварин контрольної групи, вміст первинних (на 16,5 %,  $p \leq 0,001$ ) та вторинних продуктів ПОЛ (на 34,6 %,  $p \leq 0,001$ ) на 3-ю добу експерименту. Отримані результати вказували, що внаслідок порушення гемоциркуляції, створюються умови для інтенсивнішого утворення вторинних продуктів ПОЛ у тканинах рани. Застосування гелю КС (дослідна група 3) на 3-ю добу дозволило зменшити зростання продуктів ПОЛ на 13,2 % ( $p \leq 0,001$ ) у випадку первинних продуктів та на 23,7% ( $p \leq 0,001$ ) для вторинних продуктів у порівнянні з дослідною групою 1. Отже гель КС



суттєвіше зменшував утворення вторинних продуктів ліпопероксидації (рис. 3, 4).

У динаміці ранового процесу у тварин з АПМ (дослідна група 1) було відмічено більш повільне зменшення вмісту продуктів ПОЛ в тканинах. На 7-у добу вміст первинних продуктів перевищував показник контролю на 17,2 % ( $p \leq 0,001$ ), а вміст вторинних продуктів – на 19,8 % ( $p \leq 0,001$ ). У той же час, застосування гелю КС (дослідна група 3) дозволило добитися корекції процесу вільнорадикального окиснення ліпідів в тканинах рани. На 7-у добу вміст первинних продуктів ПОЛ у тканинах таких тварин був на 4,6 % ( $p \leq 0,01$ ) меншим, ніж в контрольній групі, а вміст вторинних практично – статистично аналогічним.

У міру зменшення ознак циркуляторної гіпоксії та переходу ранового процесу у анаболічну фазу, вміст як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ нормалізувався, і на 21-у добу отримані показники у всіх групах не відрізнялися від показника інтактних тварин (рис. 3, 4).

Посилене утворення вільнорадикальних сполук, пов'язаних із механічно-інфекційним пошкодженням тканин, викликало компенсаторне напруження усіх складових частин системи антиоксидантного захисту. У відповідь на зростання вмісту вільнорадикальних сполук, на початковій стадії ранового процесу (3-я доба) у тварин контрольної групи було відмічено компенсаторне зростання активності СОД на 29,3 % ( $p \leq 0,001$ ) та активності каталази на 19,6 % ( $p \leq 0,001$ ) у порівнянні з показниками інтактних тварин. Надалі спостерігалось поступове зменшення активності вказаних ферментів АОС і на період формування рубця (21-а доба) їх величини не відрізнялися від показників інтактних тварин. При цьому, нормалізація до встановленого фізіологічного рівня активності СОД відбувалася швидшими темпами (рис. 5, 6).

Застосування гелю КС (дослідна група 2) дозволяло зменшити навантаження на ферментативну складову антирадикального захисту. Так як за своїм механізмом КС зв'язує іони металів із змінною валентністю та попереджає утворення вторинних продуктів ПОЛ, активність каталази нормалізувалася швидше, і вже на завершення катаболічної фази максимально наближалася до рівня інтактних тварин, що свідчило про збалансування процесів про- та антиоксидантної активності в тканинах.

АПМ та зумовлені ним метаболічні зміни в тканинах помітно впливали на перебіг ранового процесу (дослідна група 1), зокрема, на стан ферментативної системи антиоксидантного захисту. АПМ та інфікований рановий процес викликали значне перевантаження та, як наслідок, виснаження ферментів системи антиоксидантів. На 10-у добу експерименту активність СОД та каталази була нижчою, ніж у здорових тварин, на 13,7 % ( $p \leq 0,001$ ) та 2,9 % ( $p \leq 0,001$ ) відповідно. До завершення ранового процесу активність вказаних ферментів не поверталася повністю до їх встановленого фізіологічного рівня (рис. 5, 6).

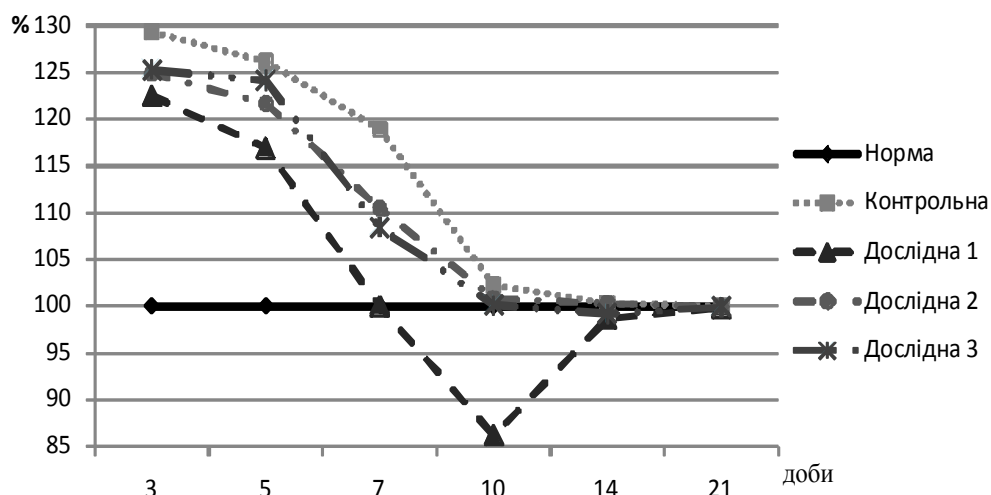


Рис. 5. Відсоткова динаміка активності СОД в тканинах рани тварин різних експериментальних груп (100 % – показник інтактних щурів).

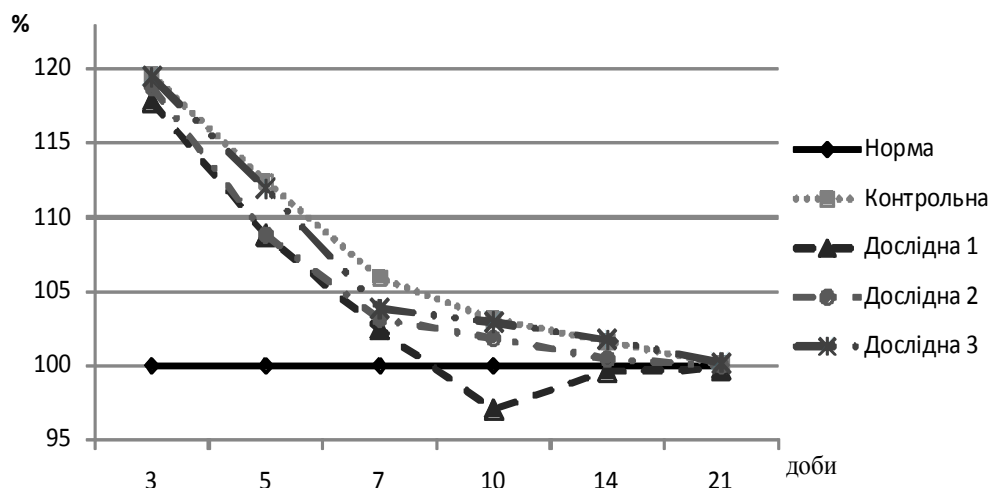


Рис. 6. Відсоткова динаміка активності каталази в тканинах рани тварин різних експериментальних груп (100 % – показник інтактних щурів).

Отримані результати виразно свідчили про виснаження ферментативної ланки АОС, яке було зумовлене посиленням утворення вільнорадикальних сполук та інтенсивним використанням тканинних запасів вказаних ферментів для нейтралізації продуктів, утворених на попередніх етапах ранового процесу. Незважаючи на зменшення ознак циркуляторної гіпоксії, викликані АПМ та ліквідації гострих запальних явищ з очищенням рани від некротичних мас, на завершальному періоді експерименту досліджувані показники не відновилися.

У той же час, застосування гелю КС (дослідна група 3) помітно зменшило навантаження на ферментативну ланку АОС, внаслідок чого величина активності СОД та каталази практично не відрізнялася від показників, отриманих у тварин контрольної групи. На 10-у добу, коли у тварин 1-

ї дослідної групи спостерігалось суттєве пригнічення активності ферментів АОС, у тварин даної групи активність СОД не опускалася нижче показника інтактних тварин (рис. 5, 6).

Дослідження вмісту відновленого глутатіону вказували на інтенсивність утворення вільно-радикальних сполук в тканинах та їх збалансованість зі ступенем антиоксидантного захисту тканин. У тварин контрольної групи в період гострих запальних та виразних гідратаційних явищ у тканинах рани на тлі активації ферментів АОС вміст відновленого глутатіону був на 31,5 % ( $p \leq 0,001$ ) меншим за показник інтактних тварин. Зміни, що демонстрували тенденцію до відновлення балансу активності систем про- та антиоксидантів в тканинах рани, наступали у період активного розвитку замісної грануляційної тканини (10-а доба), а на час епітелізації (14-а доба) процеси утворення та нейтралізації вільних радикалів були повністю збалансованими, про що свідчила відсутність достовірної різниці між показниками даної групи та інтактними тваринами.

Застосування гелю КС (дослідна група 2) дозволило зменшити навантаження на систему антиоксидантного захисту, вміст відновленого глутатіону на піці розвитку запального процесу був на 26,4 % ( $p \leq 0,001$ ) меншим рівня інтактних тварин, а відновлення показника відбувалася у початковий період анаболічної фази (7-10 доби).

Розвиток АПМ (дослідна група 1) та пов'язані з цим порушення мікроциркуляції в тканинах, посилення ПОЛ та значне напруження АОС супроводжувалися зменшенням вмісту відновленого глутатіону на 38,6 % ( $p \leq 0,001$ ) порівняно з показником інтактних тварин. Інтенсивність використання відновленого глутатіону, а відповідно і навантаження на АОС у тварин цієї групи була вищою, про що свідчив менший вміст продукту в порівнянні з контролем в період завершення катаболічної фази (7-а доба). Збалансування вказаних процесів наступало лише через 10-14 днів після перенесеного АПМ.

Використання гелю КС у тварин, які перенесли АПМ (дослідна група 3), зменшило навантаження на АОС. Абсолютні значення показників, які відображали її функціонування, достовірно не відрізнялися від аналогічних у тварин, рановий процес у яких розвивався без АПМ. Уміст відновленого глутатіону в тканинах рани на початкових етапах спостереження (3-я – 5-а доби) був аналогічний результатам контрольної групи та на 32,2 % ( $p \leq 0,001$ ) меншим рівня інтактних тварин. Нормалізація показника спостерігалася на 14-у добу – у період завершення розвитку грануляційної тканини та початку її епітелізації.

Результати дослідження активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази вказували на аналогічність за своєю інтенсивністю та тенденцією метаболічні процеси.

Аналізуючи результати вивчення активності трансаміназ у тварин контрольної групи, можна констатувати, що механічно-інфекційне пошкодження м'яких тканин викликало значне посилення цитолітичних процесів у тканинах рани. При рановому процесі у фазі гідратації та запальних змін в тканинах рани (3-я доба) спостерігалася інтенсифікація цитолітичних процесів, про що

свідчило збільшення активності АсАТ до 121,9 % ( $p \leq 0,001$ ) та АлАТ до 192,4 % ( $p \leq 0,001$ ) від рівня інтактних тварин. Активність ферментів поступово зменшувалася та досягала рівня інтактних тварин лише у анаболічній фазі при інтенсивному синтезі грануляційної тканини (10-а доба).

Застосування гелю КС (дослідна група 2) дозволило зменшити цитолітичну активність у фазі гідратації. Наслідок дії складових КС виявлявся вже на 7-у добу, коли цитолітична активність в рані досягала рівня інтактних тварин, що сприяло швидшому очищенню її поверхні від некротичних мас та початку інтенсивного розвитку грануляційної тканини.

Розвиток АПМ (дослідна група 1) зумовлював інтенсифікацію деструктивних процесів у рані, активність АсАТ на 3-ю добу зростала на 7,6 % ( $p \leq 0,001$ ) в порівнянні з контролем, АлАТ – на 36,7 % ( $p \leq 0,001$ ). Відмічалось збільшення часу відновлення активності цитолітичних ферментів. Активність АлАТ та АсАТ була аналогічною до показників інтактних тварин лише на 14-у добу спостереження (відновлення стану міокарду).

Корегуючий вплив гелю КС на рановий процес, який розвивався на тлі АПМ (дослідна група 3), проявлявся вже у фазі гострих запальних явищ та гідратації в зменшенні активності АсАТ на 2,9 % ( $p \leq 0,05$ ) та АлАТ – на 21,2 % ( $p \leq 0,001$ ) порівняно з тваринами дослідної групи 1. Вже на 7-у добу вдалося досягти такої активності трансаміназ, яка визначалася при розвитку ранового процесу без АПМ.

Таким чином, активність трансаміназ в біоптаті рани тварин, які отримували місцеву терапію гелем КС, впродовж усіх термінів спостереження вказувала на значно меншу цитолітичну активність. Нормалізація цього процесу відбувалася на 7 діб швидше порівняно з контролем. АПМ помітно підсилювало інтенсивність деструктивних процесів, а місцеве застосування гелю КС дозволило зменшити ступінь їхнього прояву. На 7-у добу перебігу ранового процесу на тлі застосування КС активність амінотрансфераз у рані була аналогічною до такої у тварин контрольної групи.

Результати вивчення інтенсивності синтезу нуклеїнових кислот в біоптатах рани свідчили про значні порушення у біосинтетичній активності тканин. У тварин контрольної групи на 3-ю добу експерименту біосинтетична активність тканин зазнала суттєвого пригнічення, у той час як кількість клітин зменшувалася у меншій мірі. Співвідношення вмісту РНК та ДНК у цей момент становило 1/1,13. Процеси некролізу у модельованій інфекційній дерматомній рані завершувалися у середньому на 7-у добу перебігу ранового процесу, про що свідчило зниження вмісту ДНК у біоптаті рани. У наступні терміни було відмічено інтенсивне зростання вмісту нуклеїнових кислот у тканинах рани, при цьому вміст РНК зростав суттєвіше і на 10-у добу співвідношення РНК та ДНК становило 1/1. По завершенню формування первинної рубцевої тканини вміст нуклеїнових кислот нормалізувався.

Гель КС (дослідна група 2) завдяки осмотичним властивостям корегував перебіг ранового

процесу, сприяючи меншому пригніченню синтезу нуклеїнових кислот, що у першу чергу визначалося цитопротекторними його властивостями. Про це свідчив більший вміст ДНК у тканих рани порівняно з контролем. Його місцева дія дозволила добитися швидшого початку фази некролізу та початку анаболічної фази ранового процесу. За динамікою вмісту ДНК це відбувалося на 2 дні швидше (5-а доба) у порівнянні з контролем. Використання гелю КС з виразними осмотичними властивостями у фазі активного розвитку грануляційної тканини викликало зниження інтенсивності синтетичних процесів, що виявлялося меншим порівняно з контролем вмістом РНК на 4,1 % ( $p \leq 0,5$ ).

Порушення гемодинаміки, зумовлене АПМ (дослідна група 1), викликало різке та неоднакове за своєю інтенсивністю пригнічення синтезу нуклеїнових кислот в тканинах інфікованої рани: вміст РНК був менший за показник контролю на 10,1 % ( $p \leq 0,01$ ), а ДНК – на 3,1 % ( $p \leq 0,5$ ). Явища некролізу відбувалися пізніше, ніж у контролі, на 2-3 дні (між 7-10 добами перебігу ранового процесу). Явища некрозу внаслідок вторинної альтерації були інтенсивнішими, про що свідчив менший порівняно з контрольною групою вміст ДНК. На 10-у добу відбувалася активація метаболічних процесів в тканинах рани, проте показник біосинтетичної активності тканин на 7,6 % ( $p \leq 0,05$ ) 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 незначно відрізнялися від показників контрольної групи: вміст ДНК достовірно не відрізнявся від такого у контролі, а РНК – на 4,1 % ( $p \leq 0,5$ ) менший. Отримані дані були додатковим підтвердженням цитопротекторних властивостей КС. Терміни завершення некролізу при застосуванні КС у тварин з АПМ не відрізнялися від контрольних, а вміст ДНК у цей період в обох групах був ідентичним. У анаболічній фазі спостерігалася незначне сповільнення метаболічного процесу. Показник біосинтетичної активності був на 2,7 % ( $p \leq 0,5$ ) меншим, ніж у контрольній групі, що могло бути пов'язане у першу чергу з неадекватним вибором основи для лікарського засобу у цьому періоді ранового процесу.

Отримані дані вмісту нуклеїнових кислот в біоптатах рани дозволяють зробити висновок, що місцеве застосування гелю КС сприяло швидшому некролізу і очищенню рани та початку активних анаболічних процесів, а в період активного розвитку грануляційної тканини незначно пригнічувало біосинтетичну активність тканин.

Спостереження та морфологічне дослідження біоптатів ран вказало на помітну відмінність регенераційних процесів між тваринами різних піддослідних груп. Порівняльна оцінка дослідних груп приведена на рисунку 7.

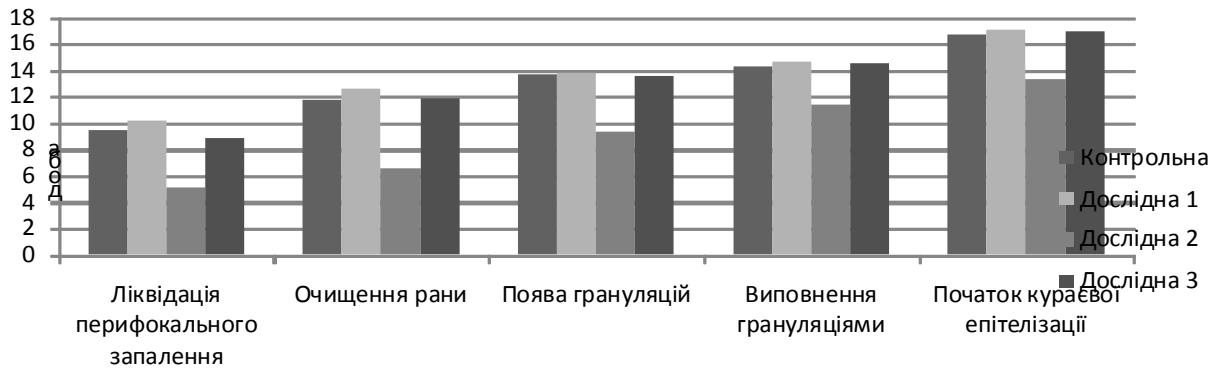


Рис. 7. Ефективність гелю КС за умов інфікованої дерматомної рани у тварин різних експериментальних груп.

Результати планіметричних досліджень корелювали з даними візуального спостереження за процесом загоєння рани. Пофазне визначення швидкості зміни площі експериментальної рани дозволило встановити корегуючий вплив КС на різних етапах загоєння рани. На початку експерименту (3-я доба) в усіх групах було відмічено зростання площі ранового дефекту, зумовленого гострими запальними явищами та гідратацією тканин. Проте у різних піддослідних групах вказане збільшення було різним. У тварин дослідної групи 2 воно було на 6,5 % ( $p=0,090$ ) меншим, як у контрольній групі (група порівняння). У тварин з АПМ (дослідна група 1) ексудаційні процеси були менш виражені, а відповідно, початкове зростання площі ранового дефекту було на 13,9 % ( $p\leq 0,01$ ) меншим, ніж у контролі. Щоденна аплікація гелю КС тваринам з АПМ (дослідна група 3) сприяла тому, що площа рани на даному етапі спостереження була на 4,5 % ( $p\leq 0,5$ ) меншою за показник дослідної групи 1.

Найбільш позитивний корегуючий ефект гелю КС спостерігався у двох наступних фазах перебігу ранового процесу, які характеризуються дегідратацією тканин, некролізом і завершенням катаболічних явищ, початком анаболічного періоду. Так, на 5-у добу швидкість зміни площі рани в дослідній групі 1 була на 68,7 % ( $p\leq 0,001$ ) меншою за аналогічну у контрольних тварин, а у 2-й та 3-й дослідних групах (де проводилося лікування КС) вона переважала контроль відповідно на 75,0 % ( $p\leq 0,001$ ) та 37,7 % ( $p\leq 0,001$ ). На 7-у добу показники швидкості загоєння для кожної групи були на такому рівні: у 1-й дослідній групі вона відставала на 50 % ( $p\leq 0,001$ ), а у 2-й та 3-й – випереджала дані контролю на 225 % ( $p\leq 0,001$ ) та 150 % ( $p\leq 0,001$ ) відповідно.

Спостереження наступних періодів ранового процесу (10-а – 14-а доби) показали, що на тлі покращення загального стану тварин дослідної групи 1 нормалізувався процес регенерації пошкоджених тканин і швидкість загоєння рани була аналогічною контролю. Варто зауважити, що із

початком інтенсивних репаративних процесів, які клінічно виражалися в розростанні грануляційних 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 застосовувався гель КС, вона була меншою на 25 % ( $p \leq 0,001$ ). Більш швидше загоєння рани у дослідній групі 2 можна було пояснити лише значним скорочення катаболічної фази ранового процесу при дії гелю КС.

Вказана клінічна ефективність гелю як засобу, здатного пришвидшити ліквідацію гострого запального процесу та очищення ранової поверхні, була пов'язана також із антимікробними властивостями 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 контрольної групи відбувалося на  $(12,7 \pm 0,4)$  добу, а у 2-ї дослідної групи – на  $(7,9 \pm 0,7)$  добу. Внаслідок пригнічення факторів неспецифічної резистентності цей термін у тварин 1-ї дослідної групи пролонгувався до  $(13,9 \pm 0,7)$  доби. Результат дослідної групи 3, який достовірно не відрізнявся від результату контрольної  $(11,2 \pm 0,6)$  доба, можна інтерпретувати як наслідок впливу компонентів КС, зокрема, як вказують попередні дослідження,  $\gamma$ -кратонолактону, для якого характерний виражений бактеріостатичний ефект у заданій дозі на проліферацію стафілококів.

Вказану ефективність підтвердили показники місцевої термометрії ділянки рани. У тварин контрольної групи на 3-ю добу спостереження було відмічено на 8,9 % ( $p \leq 0,001$ ) більше значення температури порівняно з показником інтактних тварин, поступове її падіння та нормалізація зі стабілізацією на 14-у добу. При застосуванні гелю КС значення місцевої температури ділянки рани було на 6,7 % ( $p \leq 0,001$ ) більшим, як в інтактних тварин, та на 2,2 % ( $p \leq 0,01$ ) меншим, ніж у контролі. Достовірна її нормалізація та стабілізація спостерігалися на 4 дні швидше (10-а доба) за контрольну групу.

АПМ у тварин 1-ї дослідної групи спричинило іншу за характером температурну криву. Початковий підйом температури тканин в ділянці рани у дослідній групі 1 (3-я доба) був менш суттєвим, ніж у контрольних тварин. Надалі спостерігали зменшення показника з досягненням рівня інтактних тварин на 14-у добу та з наступним падінням абсолютного значення нижче вихідного рівня. При місцевому застосуванні гелю КС початкове зростання температури ділянки рани у тварин 3-ї дослідної групи було меншим інтенсивним, ніж у тварин дослідної групи 1, а у подальшому отримані результати мало відрізнялися від групи порівняння.

Морфологічні дослідження показали, що завершення гострого запального процесу та нек-

ролізу у рані тварин контрольної групи спостерігалось на 10-у добу, на 14-у добу у ній відбувалися інтенсивні процеси розростання грануляційної тканини, а на завершення спостереження (21-а доба) ділянка рани була повністю заміщена сполучною тканиною, проте епітелізація залишалася незавершеною.

Помітну морфологічну різницю у стані рани було виявлено у тварин з АПМ (дослідна група 1), яка полягала у більш виражених ознаках некрозу та менших ексудативних явищах у початкових термінах (3-я – 7-а доби). Перші ознаки їх ліквідації виявлялися 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 була лише частково епітелізована, уся центральна частина ранового дефекту залишалася неепітелізованою, а у грануляційній тканині було виявлено ознаки гіалінозу.

Застосування гелю КС (дослідна група 2) дозволило досягти швидшого на 5 днів припинення запальних явищ та на 3 доби – очищення рани від некротичних мас та початку анаболічних процесів. Унаслідок цього ознаки епітелізації у цій групі тварин були присутні вже на 14-у добу, що було на 3-5 днів швидше, ніж у контролі. На 21-у добу поверхня ранового дефекту у цих тварин була повністю закрита епітелієм.

Аналогічну позитивну динаміку було виявлено і у тварин дослідної групи 3, 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. На 10-у добу, що було на 4 доби швидше за групу порівняння, рана була практично повністю очищена від некротичних тканин – аналогічно терміну загоєння у тварин контрольної групи. Застосування гелю КС сприяло швидшому початку анаболічних процесів. На 21-у добу площа ранового дефекту була повністю вкрита грануляційною тканиною, хоча у центральних ділянках виявлялися вогнища незавершеної епітелізації, що також відповідало картині, яка спостерігалася у контролі.

Отже, гель КС виявився ефективним засобом для корекції перебігу та 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 виявляють протизапальний ефект, різко скорочувався часовий період цих двох етапів, швидше наступала фаза анаболічних змін в тканинах рани, суттєво скорочувався період загоєння рани. Водночас, слід зважати на незначне гальмування синтетичних процесів при регулярному нанесенні гелю КС на активно проліферуючі грануляційні тканини. Найбільш оптимальним для застосування гелю КС є ранній період на фоні гідратації, дегідратації та некролізу. Застосування досліджуваного засобу у пізніші терміни спричинює затримку синтетичних процесів та сповільнює інтенсивність регенераційних явищ у тканинах.

Дослідження перебігу ранового процесу на тлі гемодинамічних порушень, зумовлених АПМ, дозволили виявити нові ланки його патогенезу, а доведення коригуючого впливу гелю КС



дозволило обґрунтувати можливість його використання і дає підставу стверджувати, що КС похідних  $\gamma$ -кетонолактону та Zn-карнозину володіє виразними антисептичними та антиоксидантними властивостями при застосуванні її за умов *in vivo* і має перспективу для успішного лікування інфікованих ран м'яких тканин.

## 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  $\gamma$ -кетонолактону 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 23,8 % ( $p < 0,001$ ) та рівня гідроперекисів ліпідів на 13,2 % ( $p < 0,001$ ), 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, гіпота диспротейнемією 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. Корегуєчий ефект гелю композиційної суміші у тварин з адреналіновою кардіоміопатією прояв-

ляється 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.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Огоновський Р. З. Новий комплексний антисептичний препарат на основі похідних  $\gamma$ -кротонолактону / Р. З. Огоновський // Acta Medica Leopoliensia. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 129-131.

2. 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. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних за темою роботи).

3. 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.

4. 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. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту статті).

5. Готь І. М. 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. (Особистий внесок здобувача: аналіз, інтерпретація та узагальнення отриманих результатів).

6. Огоновський Р. З. Визначення ефективної ранозагоювальної концентрації композиційної суміші похідних  $\gamma$ -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. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту статті).

7. 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 морфологіч-

ний альманах. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 16-18. (Особистий внесок здобувача: аналіз, інтерпретація та узагальнення отриманих результатів).

8. Огоновський Р. З. Композиційна суміш похідних  $\gamma$ -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. Струбіцький // Світ медицини та біології. – 2007. – № 1. – С. 34-36. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту статті).

9. Огоновський Р. З. Лікарські форми застосування нового комплексного антисептичного препарату на основі похідних  $\gamma$ -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. 13, № 3. – С. 86-90. (Особистий внесок здобувача: збір та аналіз літературних даних, написання тексту статті).

10. Огоновський Р. З. Морфологічні зміни внутрішніх органів при тривалому введенні композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, Л. Д. Вишмірська, М. С. Регеда, І. П. Патерега // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 5. – С. 55-58. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту статті).

11. 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. 13, № 3. – С. 119-122. (Особистий внесок здобувача: збір та аналіз літературних даних, написання тексту статті).

12. Огоновський Р. З. 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. (Особистий внесок здобувача: збір та аналіз літературних даних, написання тексту статті).

13. Огоновський Р. З. Аналіз зміни функціональної та ферментативної активності крові експериментальних тварин з модельованою асептичною дерматомною раною, яку лікували мазевою формою композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Практична медицина. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 117-122.

14. Огоновський Р. З. Експериментальне дослідження асептичних та ранозагоювальних властивостей композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – № 11. – С. 88-90.

15. Огоновський Р. З. Особливості загоєння та можливості реабілітації при застосуванні в лікуванні інфекційних ран 2 % гелевої форми похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Медична гідрологія та реабілітація. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 109-115.

16. Огоновський Р. З. Порівняльний аналіз гемо- та протейнограм тварин з модельованими асептичними дерматомними ранами та лікуванням їх мазевою формою композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кроднолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5. – С. 17-21.

17. Огоновський Р. З. Ранозагоювальні та протимікробні властивості мазевої форми композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кроднолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Acta Medica Leopoliensia. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 68-70.

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

19. Огоновський Р. З. Характеристика показників гістохімічного дослідження при аналізі ефективності використання мазевої форми композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кроднолактону та Zn-карнозину у лікуванні експериментальних асептичних дерматомних ран / Р. З. Огоновський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 3. – С. 28-33.

20. Пастернак Ю. Б. Перспективи застосування засобу „Кродозин” 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. (Особистий внесок здобувача: участь у зборі літературних даних).

21. Огоновський Р. З. Регенераційний процес в неінфікованих ранах м’яких тканин за умов дії композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кроднолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак, М. С. Регеда, І. П. Патерега, О. Л. Тішин, І. В. Стубіцький // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 1. – С. 27-31. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту статті).

22. Огоновський Р. З. Антиексудативні властивості композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кроднолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. П. Патерега, О. Л. Тішин // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 1. – С. 11-15. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту статті).

23. Огоновський Р. З. Антимікробна активність композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кроднолактону та Zn-карнозину в умовах експериментальної інфікованої дерматомної рани / Р. З. Огоновський // Досягнення біології та медицини. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 26-30.

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

25. 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.

26. Огоновський Р. З. Порівняльна оцінка ефективності дії 2 % гелевої форми композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину на загоєння експериментальних інфікованих дерматомних ран / Р. З. Огоновський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – № 1. – С. 34-38.

27. Огоновський Р. З. Характеристика кількісних та функціональних показників неспецифічної резистентності тварин з гострим адреналіновим пошкодженням міокарду / Р. З. Огоновський // Медична гідрологія та реабілітація. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 90-97.

28. 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.

29. Огоновський Р. З. Антимікробна активність композиційної суміші похідних  $\gamma$ -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.

30. 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.

31. Огоновський Р. З. Зміни 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.

32. Огоновський Р. З. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів в динаміці розвитку ранового процесу на тлі гострої адреналінової міокардіодистрофії, та можливість його корекції композиційною сумішшю похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 3. – С. 29-36.

33. Огоновський Р. З. Морфологічні зміни в тканинах експериментальної інфікованої рани за умови дії композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину та гострої адреналінової міокардіодистрофії / Р. З. Огоновський // Практична медицина. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 19-24.

34. 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  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – № 2. – С. 98-105.

35. 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.

36. Огоновський Р. З. Характеристика білкового обміну в різні терміни перебігу ранового процесу на тлі гострої міокардіодистрофії та можливість його корекції композиційною сумішшю похідних  $\gamma$ -котонолактону та Zn-карнозину / Р.З.Огоновський// Практична медицина. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 33-38.

37. Патент на винахід № 67966 А Україна, МПК C07D307/06, C07K5/04, A61K31/19, A61K31/34. Композиційна суміш на основі похідних  $\gamma$ -котонолактону / 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. 15.07.2004, Бюл. № 7. (Особистий внесок здобувача: розробка ідеї, проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, оформлення документації).

38. Патент на корисну модель № 22612 Україна, МПК A61K 31/19, A61K 31/34, A61P 31/00. Антисептичний, регенеруючий засіб на основі похідних  $\gamma$ -котонолактону 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. (Особистий внесок здобувача: розробка ідеї, проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, оформлення документації).

39. 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 / 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 ; опуб. 10.06.2008, Бюл. № 11. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень).

40. Огоновський Р. З. Комплексний антисептичний препарат на основі похідних  $\gamma$ -котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // Дни науки-2007 : III международная научно-практическая конференция, 1-15 апреля 2007 г. : материалы конф. – Днепропетровск, 2007. – С. 9-10. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту).

41. Огоновський Р. З. Експериментальні дані токсичності композиційної суміші на основі похідних  $\gamma$ -котонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // Научное пространство Европы : III международная научно-практическая кон-

ференція, 16-30 апреля 2007 г. : материалы конф. – Днепропетровск, 2007. – С. 34-38. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту).

42. 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 : IV міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, 5-6 квітня 2007 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2007. – С. 93. (Особистий внесок здобувача: аналіз, інтерпретація та узагальнення отриманих результатів).

43. Огоновський Р. З. Протизапальні та репаративні властивості композиційної суміші на основі похідних  $\gamma$ -кетонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, М. С. Регада, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // IX з'їзд Всеукраїнського Лікарського Товариства, 10-12 квітня 2007 р. : матеріали з'їзду. – Вінниця, 2007. – С. 321-322. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту).

44. Огоновський Р. З. Антисептичні та ранозагоювальні властивості композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кетонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, А. О. Гарбузов, М. С. Регада, Ю. Б. Пастернак, І. В. Струбіцький // Человек и лекарство – Украина : I Національний конгрес, 26-28 березня 2008 р. : матеріали конгр. – К., 2008. – С. 168-169. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту).

45. Огоновський Р. З. Застосування 2 % гелевої форми композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кетонолактону та Zn-карнозину як антимікробного засобу за умов інфікованої дерматомної рани / Р. З. Огоновський, А. О. Гарбузов, Ю. Б. Пастернак, М. С. Регада, І. П. Патерега // Nauka i inowacja – 2008 : IV międzynarodowa naukowo-praktyczna konferencja, 7-15 października 2008 r. : materiały konf. – Przemysł, 2008. – S. 66-69. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту).

46. Огоновський Р. З. Перспективи застосування 2 % гелевої форми композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кетонолактону та Zn-карнозину у лікуванні інфікованих ран м'яких тканин / Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак // Актуальні питання сучасної стоматології : ювілейна міжнародна науково-практична конференція, 29 жовтня – 1 листопад 2008 р. : матеріали конф. – Львів, 2008. – С. 109-112. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту).

47. Огоновський Р. З. Протимікробні властивості композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кетонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, А. О. Гарбузов, Ю. Б. Пастернак // Підсумки та перспективи розвитку стоматології та щелепно-лицевої хірургії : збірник тез ювілейної науково-практичної конференції. – Харків, 2008. – С. 64-65. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту).



48. Огоновський Р. З. Ранозагоювальні та протимікробні властивості мазевої форми композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський, А. О. Гарбузов, Ю. Б. Пастернак, І. П. Патерега // Efektivní nástroje moderních věd-2008 : IV mezinárodní vědecko-prackická konference, 3-5 kvetna 2008 r. : materiály konf. – Praha, 2008. – S. 13-16. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень та аналіз їхніх результатів, написання тексту).

49. 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 : VI mezinárodní vědecko-prackická konference, 27 unora – 5 brezen 2010 r. : materiály konf. – Praha, 2010. – S. 19-24.

50. Огоновський Р. З. Антибактеріальний потенціал композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Бъдеши изследвания – 2010 : VI международна научна практическа конференция, 17-25 февруари 2010 г. : материалы конф. – София, 2010. – С. 61-63.

51. 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  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину / Р. З. Огоновський // Naukowa przestrzec Europy – 2010 : VI międzynarodowa naukowi-praktychna konferencja, 7-15 kwietnia : materialy konf. – Przemysł, 2010. – S. 50-55.

## АНОТАЦІЯ

**Огоновський Р.З. Патолофізіологічні аспекти перебігу ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарду та його корекція композиційною сумішшю похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора 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 патогенетичних механізмів розвитку експериментального ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарду та ефективності їх корекції гелем композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину.

На підставі широкого комплексного вивчення поглиблено існуючі уявлення і отримано нові дані про патогенез розвитку гострого адреналінового ураження міокарда та його вплив на реактивність організму у віддалені терміни спостереження. Доведено, що адреналінова кардіоміопатія супроводжується суттєвими змінами неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності організму, що виявляється ознаками суттєвого пригнічення захисних механізмів організму у про-

міжку 3-7 доби спостереження. Виявлено, що гостре адреналінове пошкодження міокарда змінює характер метаболічної активності у дермальних тканинах: активує процеси вільнорадикального окиснення ліпідів та викликає напруження всіх ланок антиоксидантного захисту, сприяє активації цитолітичних процесів та пригніченню синтезу нуклеїнових кислот.

Встановлено механізми фармакологічної дії нового засобу із комплексним характером впливу – композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину, розроблено її зручну для застосування гелеву форму, та у порівняльному аспекті оцінено ефективність її дії. Встановлено, що вказаний засіб володіє значними антимікробними та антифунгіцидними властивостями, виразним антиексудативним, мембранопротекторним потенціалом, пригнічує процеси ПОЛ, активує антиоксидантну систему, нормалізує стан тканин рани, зменшуючи антигенне навантаження на специфічні та неспецифічні системи захисту організму.

Проведено дослідження перебігу експериментального інфекційного ранового процесу на тлі адреналінового пошкодження міокарду, виявлено, що він проходить з домінуванням деструктивних процесів та невираженими ексудаційними явищами, в умовах сповільненого початку активної проліферації грануляційної тканини, а, відповідно, здовжених термінів загоєння. Визначено, що щоденне застосування гелевої форми композиційної суміші дозволяє активізувати процеси некролізу та добитися його закінчення у ті ж часові терміни, що і в контролі перебігу ранового процесу.

**Ключові слова:** рана, адреналінове пошкодження міокарда, кротонолактон, карнозину.

## АННОТАЦІЯ

**Огоновский Р.З. Патогенетические аспекты течения раневого процесса на фоне адреналинового повреждения миокарда и его коррекция композиционной смесью производных  $\gamma$ -кротонолактона и Zn-карнозина.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора 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 патогенетических механизмов развития экспериментального раневого процесса на фоне адреналинового повреждения миокарда и эффективности их коррекции гелем композиционной смеси производных  $\gamma$ -кротонолактона и Zn-карнозина.

На основании комплексных биохимических и морфологических исследований дермальных тканей и крови расширены существующие представления и получены новые данные о патогенезе развития адреналинового повреждения миокарда и его влиянии на реактивность организма в разные сроки наблюдения (3-21 сутки).

Установлено, что в результате гемодинамических нарушений возникает достоверное уменьшение парциального давления  $O_2$  (в 1,51 раза) и увеличение парциального давления  $CO_2$  (в 1,41 раза) в крови на 3-и сутки наблюдения с выраженными признаками ацидоза. Доказано, что адреналиновая кардиомиопатия на 5-е сутки развития усиливает процессы перекисного окисления липидов и способствует угнетению ферментов антиоксидантной защиты, активизирует цитолитическую активность с подавлением биосинтетических процессов в дермальных тканях. На 10-е сутки развития возникают первые признаки частичной нормализации, а на 21-е – практически все показатели жизнедеятельности организма отвечают уровню интактных животных.

Впервые исследованы механизмы фармакологического действия нового средства с комплексным характером влияния – композиционной смеси производных  $\gamma$ -кроднолактона и Zn - карнозина, разработано удобную для применения гелевую форму, и в сравнительном аспекте оценен эффект её действия.

Подтверждено, что протекторное и антимикробное действие гелевой формы композиционной смеси в условиях измененной адреналиновым повреждением миокарда реактивности организма вызывает умеренную нагрузку на клеточные и гуморальные звенья защитных систем организма, в частности, фагоцитарная, бактериоцидная и лизоцимная активность сыворотки крови при таких условиях выше показателей нелеченных животных, в уровне Т-лимфоцитов выявлено преимущество над данными нелеченных животных в 1,129 раза, В-лимфоцитов – в 1,025 раза, суммарных сывороточных иммуноглобулинов – в 1,415 раза. Выявлено, что максимальное увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов и комплементарной активности сыворотки крови регистрируется на 3-и сутки эксперимента, когда они были у 1,087 и 1,085 раза меньше максимальных данных, полученных у представителей группы, где лечение не проводилось. Применение 2 % геля композиционной смеси уменьшает эндогенную интоксикацию организма и интенсивность перекисного окисления липидов в дермально-мышечных тканях инфицированной раны, что подтверждается меньшим содержанием первичных (в 1,042 раза) и вторичных (в 1,114 раза) продуктов по сравнению с нелеченной группой животных.

Показано, что местное использование геля композиционной смеси уменьшает интенсивность и продолжительность фазы гидратации при инфекционно-травматическом повреждении мягких тканей, ускоряет и оптимизирует фазу дегидратации и некролиза в ране, способствует более быстрому началу анаболических процессов.

Впервые проведено исследование течения экспериментального инфекционного раневого процесса на фоне адреналинового повреждения миокарда, выявлено, что он проходит с доминированием деструктивных процессов и невыраженными эксудационными явлениями, замедлением начала активной пролиферации грануляционной ткани, а, соответственно, удлинением сроков заживления. Доказано, что ежедневное применение гелевой формы композиционной смеси позволя-

ет активизировать процессы некролиза и добиться его окончания в те же временные сроки, что и в контроле.

**Ключевые слова:** рана, адреналиновое повреждение миокарда, кротонолактон, карнозин.

#### ANNOTATION

**Ogonovsky R.Z. Physiopathology aspects of wound process motion on a the adrenalin damage of myocardium background and his correction by composition mixture derivatives  $\gamma$ -crotonolactone and Zn-carnosine.** – Manuscript.

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

Dissertation is dedicated to study the problem of pathological mechanisms of experimental wound process development on a background the myocardium adrenalin damage and efficiency of their correction by the gel of composition mixture derivatives of  $\gamma$ -crotonolactone and Zn-carnosine.

On the basis of wide complex systematic study existent presentations are deepen and got new data about pathogeny of myocardium sharp adrenalin defeat development and his influence on reactivity of organism in the remote terms of supervision. It is well-proven that an adrenalin myocardiopathy is accompanied by the substantial changes of heterospecific resistance and immunological reactivity of organism which appears the sharp signs of depression of organism defense system in an interval for 3-7 days supervision. It is educed that the sharp myocardium adrenalin damage changed character of metabolic activity in dermal tissues, activating of processes of free-radical lipoperoxidation and tension of all anti-oxidant defense element, increase of cytolytic processes and oppressing of nucleic acids synthesis in dermal tissues.

Carefully investigated and set the pharmacological action mechanisms of new mean with complex character of influence – composition mixture of derivatives of  $\gamma$ -crotonolactone and Zn-carnosine. There is worked out comfortable for application gel form, and the effect of his action is appraised in a comparative aspect. It is set that the indicated mean owns considerable antimicrobial and antifungal properties and expressive antiexsudate, membraneprotected potential, activates the antioxidant system, normalizes the state of tissue of wound, corrected work of the organism protective systems.

It is educed that experimental infectious wound process motion on a background the adrenalin damage of myocardium passes by destructive processes and the unexpressed exudation phenomena, slow beginning of active granulation tissue proliferation, and, accordingly, extended terms of cicatrization. Certainly, that daily application of gel form of composition mixture allows to activate the processes of necrolysis and obtain his completion in the same sentinel terms, that and in control.

**Keywords:** wound, adrenalin damage of myocardium, crotonolactone, carnosine.

**Перелік умовних скорочень**

A/G коефіцієнт – альбуміново-глобулінового коефіцієнт

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АПМ – адреналінове пошкодження міокарда

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

БАСК – бактерицидна активність сироватки крові

ГПЛ – гідроперекиси ліпідів

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІЗЛК – індекс зсуву лейкоцитів крові

ІРІ – імунорегуляторний індекс

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

ФАЛ – фагоцитарної активності лейкоцитів

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЩРЦ – щільність рецепторів

АТСС – American type collection culture

GSH – глутатіон

GSH-пероксидаза – глутатіонпероксидаза

GSH-редуктаза – глутатіонредуктаза

LD<sub>50</sub> – середня летальна доза