

УДК 616–001.4–092–06: 616.126–092.9):(615.28+615.274)

І.З. Огородовський  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

### ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЗАГАЛЬНИХ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ В КРОВІ ТВАРИН З МОДЕЛЬОВАНИМ ІНФІКОВАНИМ РАНОВИМ ПРОЦЕСОМ ТА ГОСТРОЮ МІОКАРДІОДИСТРОФІЄЮ ПРИ КОРЕКЦІЇ

Анализ полученных результатов указал, что течение инфекционного раневого процесса на фоне острых гемодинамических нарушений вызывает резкий рост концентрации ЦИК. Местное поверхностное применение 2% геля композиционной смеси способствует уменьшению интенсивности деструкции в участке дерматомной раны и ускоряет у животных с видоизмененной реактивностью некролиз.

**Ключові слова:** гостра адреналінова міокардіодистрофія, експериментальна інфікована дерматомна рана.

*Робота є фрагментом комплексної наукової роботи кафедри патологічної фізіології ЛНМУ ім. Данила Галицького "Патофізіологічні механізми розвитку алергічних і запальних процесів на різних рівнях організації, особливості реактивності організму та їх фармакологічна корекція" – № 0106U012669, шифр теми: ІН.05.00.0001.06.*

В патогенезі багатьох захворювань важливу роль відіграють імунні процеси. В зв'язку із постійним потраплянням як екзогенних, так і утворених ендogenous антигенів, в організмі постійно відбуваються імунні реакції з утворенням комплексу антиген-антитіло. Такі реакції мають захисний та гомеостатичний характер і, зазвичай, не супроводжуються пошкодженням тканин [6].

Проте у багатьох випадках провідним фактором розвитку різноманітних захворювань стає не чинник, який спричинив той чи інший патологічний стан, а порушення, викликані зміненими, надлишковими або, навпаки, послабленими імунними процесами. З'являється все більше підтверджень того, що практично будь-яке захворювання перебігає на фоні зміни окремих імунних білків та їх комплексів. Одним з індикаторів стану імунного статусу організму і розвитку аутоімунних процесів є рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦИК) в крові. Тривала циркуляція в організмі імунних комплексів навіть при незначному підвищенні їх рівня призводить до утворення накопичень останніх в тканинах, підвищеної агрегації і адгезії тромбоцитів, що, в свою чергу, спричиняє порушення мікроциркуляції крові та облітерацію судин гемомікроциркуляторного русла, пошкодження і некроз тканин [3, 7, 8].

Враховуючи деструктивну роль в перебігу раневого процесу супутньої мікрофлори та посиленню в тканинах процесів перекисного окиснення ліпідів, які зумовлюють явища первинної та вторинної альтерації, що помітно ускладнює загоєння рани, обумовлює поширення некротичних явищ та відтерміновує початок репаративних механізмів, для місцевого лікування інфекційно-механічних пошкоджень шкірних покривів було запропоновано новий фармакологічний засіб комплексної дії – 2% гелеву форму композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кетонолактону та Zn-карнозину (надалі, композиційна суміш), яка володіє виразним антисептичним, антиоксидантним та мембранопротекторним, некролітичним ефектом [5].

**Метою** роботи був моніторинг кількісної характеристики загальних ЦИК як показника інтенсивності і специфічності дії антигенів на організм при розвитку експериментального інфікованого раневого процесу на тлі гострого адреналінового пошкодження міокарду та ефективності його перебігу 2% гелем досліджуваної композиційної суміші.

**Матеріал та методи дослідження.** Усі експериментальні тварини (білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 180-220 г), були розподілені на наступні піддослідні групи: тваринам першої групи лікування не проводили, модельована рани на спині гоїлися самостійно вторинним натягом (контрольна група); тваринам другої групи одночасно моделювали інфіковану дерматомну рану та гостре адреналінове пошкодження міокарду, а загоєння ран відбувалося без лікування (дослідна група 1); тваринам іншої групи, починаючи з наступного після моделювання ран дня, одноразово наносили однакову кількість 2% гелевої форми композиційної суміші (дослідна група 2); у тварин наступної групи, після моделювання інфікованих ран та адреналінової міокардіодистрофії, загоєння відбувалося при одноразовому на добу нанесенні 2% гелю досліджуваної композиційної суміші (дослідна група 3). Окрему групу склали інтактні тварини, у яких визначали фізіологічний рівень досліджуваних показників.

Стандартну інфіковану дерматомну рану моделювали трафаретним шляхом за методикою М.Д. Абдулаєва [2], гостру міокардіодистрофію спричиняли шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 0,18% розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) в білих нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г з розрахунку 1 мг/кг за методикою О.О.Маркова [4]. Виведення тварин з досліду проводили шляхом передозованого внутрішньом'язевого каліпсолювого наркозу шляхом декапітації на 3, 5, 7, 10, 14 та 21 добу. Для біохімічних дослідження кров отримували із пошкоджених шийних судин.

Визначення концентрації загальних ЦІК проводили за методикою Ю.А.Гриневич, А.М.Алферова, яка ґрунтується на преципітації імунних комплексів, що знаходяться у сировотці крові, високомолекулярним поліетиленгліколем з молекулярною масою 6000 Да [1].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані результати представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

**Концентрація загальних ЦІК в сировотці крові щурів контрольної та дослідних груп, (M±m, n=10)**

Терміни дослідження, доби	Отримані показники в досліджуваних групах, ммоль/л			
	Контрольна група	Дослідна група 1	Дослідна група 2	Дослідна група 3
Інтактні тварини	66,2±1,93	66,2±1,93	66,2±1,93	66,2±1,93
3	76,6±2,36* <sub>1</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001	79,3±1,76* <sub>1,2</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> =0,009	74,8±2,20* <sub>1</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> =0,095	75,5±2,17* <sub>1</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> =0,293
5	78,7±2,16* <sub>1</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001	82,1±1,19* <sub>1,2</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> ≤0,001	74,2±2,04* <sub>1,2</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> ≤0,001	75,4±2,01* <sub>1,2</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> ≤0,002
7	76,3±1,88* <sub>1</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001	81,1±2,23* <sub>1,2</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> ≤0,001	71,1±1,66* <sub>1,2</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> =0,002	74,2±2,44* <sub>1,2</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> =0,045
10	73,2±2,04* <sub>1</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001	79,5±2,06* <sub>1,2</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> ≤0,001	69,3±2,75* <sub>1,2</sub> p <sub>1</sub> =0,009 p <sub>2</sub> =0,002	72,2±1,54* <sub>1</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> =0,233
14	71,5±2,07* <sub>1</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001	74,1±2,51* <sub>1,2</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> =0,021	67,9±1,37* <sub>1,2</sub> p <sub>1</sub> =0,035 p <sub>2</sub> ≤0,001	70,4±2,87* <sub>1</sub> p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> =0,339
21	67,0±2,58 p <sub>1</sub> =0,442	68,2±2,25* <sub>1</sub> p <sub>1</sub> =0,047 p <sub>2</sub> =0,282	66,4±2,17 p <sub>1</sub> =0,830 p <sub>2</sub> =0,580	67,3±2,83 p <sub>1</sub> =0,323 p <sub>2</sub> =0,807

Примітка. \*<sub>1</sub> – статистично достовірна різниця за відношенням до показників інтактних тварин; \*<sub>2</sub> – статистично достовірна різниця за відношенням до показників контрольної групи. Динаміка та кількісні зміни у концентрації ЦІК в сировотці крові помітно відрізняється у представників кожної експериментальної групи. На рис. 1 у графічній формі представлено динаміку зміни відсоткових показників концентрації ЦІК у сировотці крові всіх експериментальних груп, коли показник норми відповідав 100%.

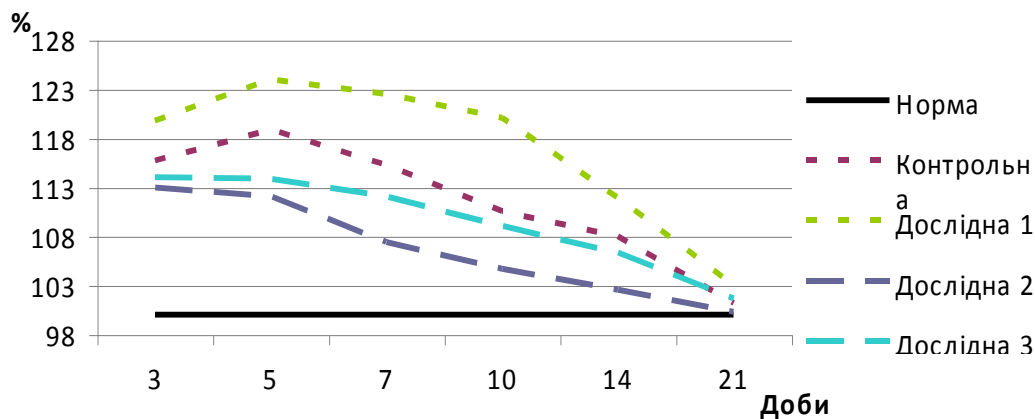


Рис. 1 Динаміка зміни процентного співвідношення показників концентрації загальних ЦІК в сировотці крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних тварин (100%).

Вже було відмічено, що тенденції в зміні концентрації загальних ЦІК в сировотці крові помітно відрізняються у тварин, які отримували місцеве лікування інфікованої рани 2% гелем композиційної суміші від таких, яким таке не проводилося. На 3-ю добу зростання концентрації загальних ЦІК в контролі було відмічено на рівні 115,70% від показника норми. Найбільший результат спостерігався при дослідженні крові тварин 1-ї дослідної групи та складав 119,78%. У той час, у тварин, де проводилася корекція ранового процесу щоденною аплікацією 2% гелю композиційної суміші, результати дослідження були меншими: у тварин 2-ї дослідної групи концентрація загальних ЦІК була абсолютно меншою серед усіх експериментальних груп та складала 112,99%; дещо вищі дані відмічено у тварин 3-ї дослідної групи – 114,04%.

Помітна різниця виявлена у наступному терміні експерименту (5-та доба): у тварин контрольної та 1-ї дослідної групи відмічено тенденцію до зростання концентрації загальних ЦІК: у контролі воно складало 3,18% до рівня 118,88% норми; ще більшу різницю виявлено у 1-їй групі – 4,3% до рівня 124,08%, що свідчило про інтенсивні некротично-деструктивні процеси в ділянці рани та інтенсивне всмоктування денатурованих органічних структур в кров'яне русло та у відповідь потужніше навантаження на імунну систему.

На противагу, у тварин, які отримували місцеву корекцію ранового процесу, спостерігалася зворотна динаміка: у тварин 2-ї дослідної групи відмічено падіння концентрації на 0,91% до загального рівня 112,08%,

що свідчило про менш виразну деструкцію тканин ранової ділянки та завершення некролітичних процесів у рані; у тварин 3-ї дослідної групи за цей період спостерігалася практично стала картина з зменшенням концентрації лише на 0,15% до 113,89%. Таке незначне зменшення пояснюється ще й сумациєю некролітичних процесів як в ділянці рани, так і серцевому м'язу та виразними гемодинамічними змінами у цей час, зумовлених перенесеною гострою міокардіодистрофією, що збільшує напруження імунітету. Проте воно є було у даний час помітно меншим у порівнянні з 1-ї дослідною групою за рахунок менш виражених деструктивних явищ в ділянці рани. Надалі, внаслідок зменшення надходження денатурованих білкових структур із вогнищ ушкодження, які мають антигенні ознаки, концентрація утворення загальних ЦІК у всіх експериментальних групах має однаковий напрямок зміни – поступове зменшення до рівня, характерного ушкодженим тваринам. Проте у кожній окремій групі спостереження інтенсивність та швидкість змін була різною.

На 7-му добу було отримані наступні дані для кожної окремо групи: найнижча концентрація виявлена у 2-ій дослідній групі, вона складає 107,40% при зменшенні на 4,68%; найвищий вміст загальних ЦІК спостерігався у 1-ій дослідній групі та дорівнював 122,50% при зменшенні на 1,58%; проміжне положення займали наступні дві групи спостереження: у тварин контрольної групи виявлено падіння концентрації на 3,63% до 115,25%; а у 3-ій дослідній групі – на 1,81% до загального результату у 112,08%. Показовими у цьому відношенні виявилися показники, отримані на 10- добу, коли у всіх групах спостереження відмічались анаболічні метаболічні процеси в ділянці рани. Найменша концентрацію загальних ЦІК, як і у попередніх випадках, спостерігалася у 2-ій дослідній групі – вона становила 104,68% норми при зменшенні за період між 7-ю та 10-ю добами на 2,72%. На противагу, у тварин з однаковим станом резистентності організму (контрольна група), на цей час отримано результат на рівні 110,57% при інтенсивності зменшенні на 4,68%. У тварин 1-ї дослідної групи концентрація загальних ЦІК у цей момент складала 120,09% із падінням її на 2,41%. Для дослідної групи 3 результати склали 109,06 при спаданні на 3,02%.

Як вказують отримані дані, у тварин дослідної групи 2 при настанні анаболічної фази ранового процесу інтенсивність тенденції до нормалізації досліджуваних показників дещо знижується та поступається у цей час контрольній групі. Проте, у цей час, застосування гелевої форми досліджуваної композиційної суміші у тварин з компроментованою резистентністю, яка сприяє більшій некротичній деструкції тканин та затримує початок анаболічних процесів, дозволяє добитися більш сприятливого як загального, так і фрагментарного за період часу ефекту. Проте вже у наступному терміні спостереження відмічається дещо інша динаміка у утворенні та елімінації загальних ЦІК. Внаслідок репаративних процесів у ділянці некрозу серцевого м'язу та нормалізації показників гемодинаміки, спостерігається підвищення метаболічних процесів у рані, де активуються процеси регенерації. У тварин 1-ї дослідної групи у цей час відмічено найвищі показники у падінні концентрації ЦІК: вона спадає на 8,16% до рівня 111,93%, який все ж таки також є найвищим за своїм абсолютним значенням серед усіх груп спостереження. Для цього періоду спостереження у інших експериментальних груп характерними були наступні результати: у контрольній групі концентрація складала 108,00% норми при падінні за цей проміжок на 2,57%; у 2-гій дослідній групі – 102,56 з падінням на 2,12%; у тварин 3-ї дослідної групи отримані дані рівнялися 106,34% із фрагментарним зменшенням на 2,72%.

Як можна спостерігати, при досягненні певного субрівня концентрації, інтенсивність до нормалізації сповільнюється та набирає більш поміркованого характеру. Також відмічається певна інерція цих процесів, а як наслідок на завершення спостереження та практично повного загоєння рани у всіх групах концентрація загальних ЦІК, хоча і незначно, але перевищувала показник фізіологічного рівня, та складала у контролі – 101,20%; у 1-й дослідній групі – 103,02%; у 2-й дослідній групі – 100,30%; у 3-й дослідній групі – 101,66%.

#### **Висновок**

1. У тварин контрольної групи перші дні спостереження, збільшувалася кількість ЦІК, а відповідно, і зростала активність системи комплементу крові. Свого максимуму вказані величини досягали на 5-ту добу, коли концентрація ЦІК достовірно зростала у 1,188 рази у порівнянні з показником, визначеним у інтактних тварин. Досягнення показника фізіологічного рівня відмічалось лише на 14-ту добу.
2. Використання у місцевій терапії ранового процесу 2% гелю композиційної суміші дозволило змінити динаміку: максимум концентрації ЦІК у таких тварин виявлено вже на 3-тню добу, коли спостерігалися результати у 1,051 рази за максимально визначені у контрольній групі. У всі наступні терміни динаміка характеризувалася падіння їх величини, і вже на 10-ту добу отримані результати вказували на максимальне наближення до фізіологічного рівня.
3. При дослідженні показників ЦІК в тварин з видозміненою реактивністю було отримано абсолютно максимальні величини серед усіх групи спостереження, де піку вони досягли на 5-ту добу експерименту із значенням концентрації ЦІК, яке у 1,240 разів перевищувало показник неушкоджених тварин. Також, внаслідок одночасного співставлення двох патологічних процесів, для яких характерним були некротичні зміни у пошкоджених тканинах, навіть на завершення спостереження (21-ша доба), концентрація ЦІК достовірно у 1,030 рази перевищувала показник норми.
4. Місцева дія гелевої форми композиційної суміші дозволила суттєво зменшити інтенсивність деструкції в ділянці дерматомної рани та пришвидшити некроліз у ній в тварин з видозміненою реактивністю, а максимальні результати концентрації ЦІК виявлені на 3-тню добу експерименту, коли вони були у 1,087 меншими за максимальні дані, отримані у тварин групи порівняння без лікування.

5. Позитивізм дії гелевої форми композиційної суміші виражався і у більш короткотривалому періоді екстремального напруження імунної системи: у періоді між 3-5 добами спостереження у тварин, які отримували місцеву терапію, відмічалася початок тенденції меншого пошкодження тканин у ділянці рани та, відповідно, меншої антигенної атаки продуктами життєдіяльності мікроорганізмів та модифікованими аутологічними білками організму щурів, і на 10-ту добу спостереження концентрація ЦІК досягла межі статистично допустимої похибки за відношенням до контролю, та переважала фізіологічний рівень у 1,090 рази і була у 1,101 рази меншою у цей час за групу тварин без лікування. На завершення спостереження, досліджувані показники рівнялися даним контрольної групи та незначно переважали показник фізіологічного рівня.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи виразний клінічний ефект загоєння експериментальної інфікованої дерматомної рани, підтверджений результатами лабораторних досліджень периферичної крові при застосуванні нового фармакологічного засобу місцевого застосування – гелевої форми композиційної суміші похідних  $\gamma$ -котонолактону та Zп-карнозину, рекомендовано провести більш ретельне дослідження цього препарату за схемою, затвердженою ДФК України та провести його реєстрацію з метою промислового випуску та клінічного застосування в практичній медицині.

#### Література

1. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: метод. рекомендації/ укл.: М.Г.Проданчук, П.Г.Жмілько, Д.В.Зінченко та ін.. – Київ, 2003. – 28 с.
2. Коньков Д.Г. Фармакотерапевтична ефективність мазей, що містять відборон, при експериментальних ранах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.мед.наук: спец.14.03.05 "Фармакологія"/ Д.Г.Коньков.– Одеса, 2005. – 20 с.
3. Крушевський В.Д. Співвідношення вмісту та розміру циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові при експериментальному токсичному, пиловому та токсикоз-пиловому бронхіті у щурів / В.Д.Крушевський, В.А.Стежка // Український журнал з проблем праці. – 2009. – Т.17, №1. – С.65-71.
4. Лепявко А.А. Морфометричний аналіз ступеня структурного пошкодження міокарда в щурів різного віку і статі при дії токсичної дози адреналіну / А.А.Лепявко, М.Р.Хара // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т.8, №1. – С.29-31.
5. Патент на корисну модель № 22612 Україна, МПК А61К 31/19, А61К 31/34, А61Р 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., Регада М.С., Федін Р.М., Сірий О.М., Струбицька Т.В., Довгий А.В., Струбицький І.В. заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет. – № u200612726; заявл. 04.12.2006; опубл. 25.04. 2007, Бюл.№5.
6. Apoptosis during wound healing, fibrocontractive diseases and vascular wall / A.Desmouliere, C.Badid, M.Bochaton-Piallat, G.Gabbiani // Intern Journal of Biochemical Cell Biology. – 2007. – №29. – P.19-30.
7. Barlow Y. T-lymphocytes and immunosuppression in the burned patient: A review / Y.Barlow // Burns. – 2004. – Vol.20, №4. – P.487-490.
8. Cytoprotective effects of epidermal growth factor (EGF) ointment containing nafamostat, a protease inhibitor, on tissue damage at burn sites in rats / Y.Kiyohara, K.Nishiguchi, F.Komada et al.// Biological Pharmacology Bulletins. – 2003. – V.16, №11. – P.1146-1149.

#### Резюме

**ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩИХ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В КРОВИ ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛИРУЕМЫМ ИНФИЦИРОВАННЫМ РАНЕВЫМ ПРОЦЕССОМ И ОСТРОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИЕЙ ПРИ КОРРЕКЦИИ**  
**Огоновский Р.З.**

Анализ полученных результатов указал, что течение инфекционного раневого процесса на фоне острых гемодинамических нарушений вызывает резкий рост концентрации ЦИК. Местное поверхностное применение 2% геля композиционной смеси способствует уменьшению интенсивности деструкции в участке дерматомной раны и ускоряет у животных с видоизмененной реактивностью некролиз.

**Ключевые слова:** острая адреналиновая миокардиодистрофия, экспериментальная инфицированная дерматомная рана.

**GENERAL CIRCULATORY IMMUNE COMPLEXES CONCENTRATION CHANGES IN BLOOD OF ANIMALS WITH THE DESIGNED INFECTED WOUND PROCESS AND SHARP MYOCARDIAL DYSTROPHY AT THE CORRECTION**  
**Ogonovsky R.Z.**

The got results analysis specified that motion of infectious wound process on a background sharp haemodynamic violations caused the sharp increase of concentration of CIC. Local superficial application of 2% gel of composition mixture allows to decrease intensity of destruction in the area of dermatomic wound and accelerate a necrolysis in her for animals with the modified reactivity.

**Key words:** sharp adrenalin myocardial dystrophy, experimental infectious dermatomic wound.

Стаття надійшла 24.06.2010 р.