

Вивчено вплив інгібітору матричних металопротеїназ на рівні окремих про- та протизапальних цитокінів тварин з експериментальним опіком (щури лінії WAG). Виявлено, що монотерапія доксицикліном, в залежності від дозування препарату к 14-й (при дозуванні 30 мг/кг) та к 21-й добам (при дозуванні 2,5 мг/кг) досягався фармакокорекційний ефект, який характеризувався потенціюванням прозапальної активності та її зростанням к 28-й добі з досягненням референтних значень, чого не відбувалося в групі тварин, які не отримували доксициклін. При відсутності фармакотерапії, прозапальна активність зростала, а протизапальна активність знижувалась, не досягаючи відповідних середніх показників групи інтактних тварин.

Ключові слова: інгібітор матричних металопротеїназ, про- та протизапальна активність, етапи репарації опікової рани.

Summary

Aleksandrova A.V. *Pharmacotherapeutic effects of matrix metalloproteinase inhibitor on the stages of thermal injury reparation: the influence on the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood.*

The influence of matrix metalloproteinase inhibitor on the levels of separate pro- and anti-inflammatory cytokines of animals with experimental burn (rats of type WAG) was studied. It was revealed that under monotherapy with doxycycline, depending on the dosage up to 14th day (daily dose 30 mg/kg) and up to 21st day (daily dose 2, 5 mg/kg), pharmaco-correcting effect was achieved. It was characterized by potentiation of pro-inflammatory activity and its increase up to 28th day with achievement of referent indexes, what was not noticed in the group of animals without doxycycline treatment. Under the conditions of pharmacotherapy absence, pro-inflammatory activity raised, and anti-inflammatory - went down, without achieving corresponding average indexes in a group of intact animals.

Key words: matrix metalloproteinase inhibitor, pro- and anti-inflammatory activity, reparation stages of thermal injury.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.В.Лоскутова

УДК 612.591:616.126-002-002:612.017

ПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ ЛІМФОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ ЕНДОКАРДИТ ПІД ДІЄЮ ТЕМПЕРАТУРНОГО ФАКТОРУ

О. Я.Беспалова

*Національний інститут серцево-судинної хірургії
ім. М.М. Амосова АМН України (Київ)*

Вступ

До теперішнього часу серцево-судинні захворювання та їх комплексне лікування є однією із актуальних проблем клінічної медицини. Особливе місце серед цих захворювань займає інфекційний ендокардит. В патогенезі розвитку інфекційного ендокардиту важливу роль відводять вивченню імунних механізмів, зокрема функціональному стану імунокомпетентних клітин. Функціональний стан імунокомпетентних клітин характеризується ступенем готовності їх до проліферації під впливом різних мітогенів, одним із яких є фітогемагглютинін (ФГА), що характеризує стан Т-лімфоцитів [1,3,8,9]. Як відомо, при багатьох хронічних захворюваннях відбувається зміна рівня лімфопроліферації. Зниження рівня бласттрансформації лімфоцитів оцінюється як несприятлива прогностична ознака і вважається індикатором післяопераційних інфекційних ускладнень. За допомогою бластної трансформації лімфоцитів *in vitro* можна визначити ступінь активності патологічного процесу, прогнозувати перебіг захворювання, контролювати ефективність проведеного лікування [5,6,7].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно основного плану науково-дослідних робіт Інституту серцево-судинної хірургії ім.акад. М. М. Амосова АМН України (Київ) та є фрагментом теми "Розробити і впровадити метод термоімунокоригуючої терапії хворих на інфекційний ендокардит" (№ держреєстрації 0103U000629).

Метою роботи було дослідити вплив температури 39,5 °С протягом 30 хвилин *in vitro* на функціональну активність лімфоцитів в реакції бластної трансформації лімфоцитів.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження служила венозна кров. Проведено обстеження 20 хворих на інфекційний ендокардит (ІЕ) та 15 хворих з клапанною патологією (КП). Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб - донорів крові.

Вивчення проліферативної активності лімфоцитів в реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) проводили за загальноприйнятою методикою [2]. Дослідження рівня проліферації лімфоцитів в РБТЛ проводили до операції та на 7 день після оперативного лікування хворих обох груп. Визначення імунологічних показників проводили в динаміці:

I етап - до нагріву крові;

II етап - після нагріву периферичної крові при температурі 39,5 °С протягом 30 хвилин. Нагрівання периферичної крові проводили в термостаті при температурі 39,5 °С протягом 30 хвилин.

Статистична обробка матеріалу проводилася з використанням універсальних статистичних програм Microsoft Excel з урахуванням критерію Ст'юдента [4].

Отримані результати та їх обговорення

Як відомо реакція бласттрансформації супроводжується перетворенням малих лімфоцитів в бластні форми під дією мітогенів, здатних до подальшої проліферації та диференціювання, завдяки чому збільшується кількість клітин, які відповідають на антигенний стимул. Показники функціональної активності лімфоцитів в РБТЛ (спонтанної та індукованої ФГА) під впливом температури 39,5 °С протягом 30 хвилин *in vitro* наведені в таблиці.

Дослідження спонтанної проліферативної активності лімфоцитів в РБТЛ показало, що у групах хворих на ІЕ та хворих з КП серця до операції, знижений рівень активності лімфоцитів в порівнянні з контрольною групою і становив $4,13 \pm 0,37\%$, $4,33 \pm 0,28\%$ відповідно в контролі $5,18 \pm 0,23\%$, $P \leq 0,05$. На цьому етапі простежувалося достовірне зниження проліферативної активності лімфоцитів на неспецифічний мітоген ФГА у хворих обох груп. РБТЛ з ФГА склала $31,88 \pm 1,17\%$ у хворих на ІЕ, $33,19 \pm 1,83\%$ у хворих з КП серця, при контролі $47,42 \pm 1,91\%$, $P \leq 0,05$, що свідчить про знижену активність цих клітин.

Зниження проліферативної активності лімфоцитів в РБТЛ до операції у хворих обох груп може спричинити імунологічну недостатність проти-інфекційного захисту хворих.

Таблиця

Вплив температури 39,5 °С протягом 30 хв (in vitro) на функціональну активність лімфоцитів в РБТЛ

Показник		Інфекційний ендокардит		Клапанні патології		Контрольна група	
		n = 20		n = 15		n = 15	
		До нагріву	Після нагріву	До нагріву	Після нагріву	До нагріву	Після нагріву
РБТЛ, %	СП	До операції 4,13± 0,37*	7,56± 0,44 **	4,33± 0,28*	7,83± 0,71 **	5,18± 0,23 **	9,25± 0,80
	ФГА	До операції 31,88± 1,17 *	38,50± 1,24 **	33,19± 1,83*	41,67± 2,54	47,42± 1,91 **	56,38± 2,46
		Після операції 31,00± 1,97 *	37,57± 2,12 ***	35,25± 2,24*	46,09± 2,68 **		

Примітки: СП - спонтанна РБТЛ; ФГА - фітогемаглютинін; * $P < 0,05$ в порівнянні з контрольною групою; ** $P < 0,05$ в порівнянні до та після нагріву між собою в групі.

Основним завданням дослідження було визначення впливу температурного режиму 39,5 °С протягом 30 хвилин *in vitro* на проліферативну активність лімфоцитів в РБТЛ спонтанну та стимульовану ФГА. Рівень спонтанної проліферативної активності лімфоцитів під впливом температури 39,5 °С протягом 30 хвилин *in vitro* збільшився практично в 1,8 рази у хворих обох груп (до операції) та в контрольній групі при порівнянні з показниками до нагріву в цих групах. Відповідь лімфоцитів на неспецифічний мітоген ФГА під дією температурного фактору теж зростає у хворих обох груп та в контрольній групі в порівнянні з показником до нагріву. Так у хворих на ІЕ проліферативна активність лімфоцитів до нагріву становила $31,88 \pm 1,17\%$, після нагріву в термостаті - $38,50 \pm 1,24\%$, в групі хворих з КП серця до нагріву - $33,19 \pm 1,83\%$, після нагріву - $41,67 \pm 2,54\%$, $P \leq 0,05$. В контрольній групі рівень проліферації лімфоцитів до нагріву в тер-

мостаті при 39,5 °С протягом 30 хвилин *in vitro* складав 47,42±1,91 %, після прогріву - 56,38±2,46 %, $P \leq 0,05$.

Таким чином, проведені нами дослідження впливу температурного фактору 39,5 °С протягом 30 хвилин *in vitro* на рівень проліферативної активності лімфоцитів в РБТЛ виявили його позитивний вплив, як у хворих на ІЕ, хворих з КП серця, так і у донорів крові (практично здорових людей).

В таблиці представлені дані порівняльного вивчення стану проліферативної активності лімфоцитів в РБТЛ в групах хворих після операції. Як видно із таблиці рівень спонтанної проліферативної активності лімфоцитів після операції мав тенденцію до збільшення у обох групах хворих в порівнянні з показниками до операції, проте залишався зниженим в порівнянні з контрольною групою. Рівень проліферативної активності лімфоцитів в РБТЛ з ФГА після операції у хворих на ІЕ суттєво не змінився і залишився достовірно зниженим у порівнянні з контрольною групою, пов'язаний, очевидно, зі стресом оперативного втручання, яке може мати імунодепресивний вплив на лімфоцити. Так, до операції рівень проліферації лімфоцитів в групі хворих на ІЕ складав 31,88±1,17 %, після операції - 31,00±1,97 %, в контрольній групі - 47,42±1,91 %, $P \leq 0,05$.

Імунодепресивний вплив оперативного втручання на проліферативну активність в РБТЛ з ФГА спостерігається і в групі хворих з клапанною патологією. Так, в цій групі вона склала до операції 33,17±1,83 %, після операції - 35,25±2,24 %, в контрольній групі - 47,42±1,91 %, $P \leq 0,05$.

Визначення впливу температурного режиму 39,5 °С протягом 30 хвилин *in vitro* на проліферативну активність лімфоцитів в групах хворих після оперативного втручання виявили такий же позитивний вплив на показники РБТЛ спонтанної та стимульованої з ФГА, як і до операції. Після нагріву крові в термостаті спостерігалось збільшення рівня спонтанної проліферації лімфоцитів в 1,7 рази в хворих обох груп при порівнянні з показником до нагріву на цьому етапі. Достовірно підвищилась проліферативна відповідь лімфоцитів на неспецифічний мітоген ФГА після нагріву крові в групі хворих на ІЕ

після операції і становила 37,57±2,12% при 31,00±1,97% до нагріву, $P \leq 0,05$. У групі хворих з клапанною патологією після операції спостерігалась аналогічна залежність рівня проліферації в РБТЛ і склала відповідно 35,25±2,24 % до нагріву і 46,09±2,68 % після нагріву крові, $P \leq 0,05$.

Таким чином, порівняльне вивчення впливу температурного режиму 39,5 °С протягом 30 хвилин *in vitro* на проліферативну активність лімфоцитів в РБТЛ спонтанну та стимульовану ФГА, як до операції так і після оперативного втручання виявили його позитивну дію і вказує на загальний вплив температурного фактору на функціональний стан лімфоцитів людини.

Висновки

1. У хворих на ІЕ та хворих з клапанною патологією серця до операції виявлено зниження проліферативної активності лімфоцитів в РБТЛ в порівнянні з практично здоровими людьми, що може спричинити у них імунологічну недостатність проти інфекційного захисту.

2. Проведені дослідження впливу температурного режиму 39,5 °С протягом 30 хвилин *in vitro*, як до операції так і після оперативного втручання, виявили його позитивний вплив на проліферацію лімфоцитів в РБТЛ в обстежених групах, що вказує на позитивний вплив температурного фактору на функціональний стан лімфоцитів людини.

3. В подальшому є перспективним вивчення можливості підвищення функціональної активності лімфоцитів із застосуванням різних методів імунокорекції, що є дуже важливим для хірургічних хворих.

Література

1. Гуревич М.А. Особенности современного инфекционного эндокардита / М.А. Гуревич, С.Я. Тазина // Рос. мед. журнал. - 1999. - № 8. - С. 27-32.
2. Иммунология / Е.У. Пастер, В.В. Овод, В.К. Позур, Н.Ч. Вишньов. - Київ: Вища школа, 1989. - 304 с.
3. Инфекционный эндокардит / [Кнышов Г.В., Коваленко В. Н., Руденко А.В. и др.]. - Киев: Моршон, 2004. - 256 с.

4. Лапач С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Моршон, 2000. - 320 с.

5. Мешалкин Е.Н. Бласттрансформация лимфоцитов в условиях хирургического вмешательства / Е.Н. Мешалкин, В.С. Сергеевский, А.А. Приходченко, Л.А. Девятьяров // Кардиология. - 2006. - Т. 26, № 3. - С. 104 - 106.

6. Татарченко И.П. Инфекционный эндокардит: современное течение, диагностика и лечение / И.П.Татарченко, В.Т.Комаров. - Пенза: Пензенский институт усовершенствования врачей, 2001. - 325 с.

7. Тюрин В.П. Инфекционный эндокардит / В.П. Тюрин. - М.: ГЭОТАР - Мед, 2002. - 224 с.

8. Durack D.T. Prevention of infective endocarditis / D.T.Durack, D.Phil//N. Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 332. - P. 38-44.

9. Tornos P. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey / P.Tornos, B.Jung, G.Permanyer-Miralda // Heart. - 2005. - Vol.91. - P. 571-576.

Резюме

Беспалова О.Я. Проліферативна активність лімфоцитів у хворих на інфекційний ендокардит під дією температурного фактору.

Стаття присвячена вивченню впливу температури 39,5 °С протягом 30 хвилин in vitro на функціональну активність лімфоцитів в реакції бласттрансформації лімфоцитів з мітогеном ФГА у хворих на інфекційний ендокардит. Вивчення показників проліферативної активності лімфоцитів в РБТЛ у хворих на інфекційний ендокардит показало, що рівень її із застосуванням ФГА достовірно знижений порівняно зі здоровими людьми, що свідчить про знижену активність цих клітин і, як наслідок, може спричинити імунологічну недостатність та знижений рівень проти-інфекційного захисту хворих. Визначення впливу температурного режиму 39,5 °С протягом 30 хвилин in vitro на проліферативну активність лімфоцитів (спонтанну і стимульовану ФГА в РБТЛ) виявило достовірне збільшення проліферативної активності лімфоцитів і вказує на позитивний вплив температурного фактору на функціональний стан лімфоцитів людини.

Ключові слова: інфекційний ендокардит, лімфоцити, бласттрансформація, мітогени.

Резюме

Беспалова Е.Я. Проліферативная активность лимфоцитов у больных инфекционным эндокардитом под влиянием температурного фактора.

Статья посвящена изучению влияния температуры 39,5°С на протяжении 30 минут in vitro на функциональную активность лимфоцитов

в реакції бласттрансформації лимфоцитів з мітогеном ФГА у больних інфекційним ендокардитом. Изучение показателей пролиферативной активности лимфоцитов в РБТЛ у больних инфекционным эндокардитом показало, что уровень ее с применением ФГА достоверно снижен в сравнении со здоровыми людьми, что свидетельствует о сниженной активности этих клеток и, как следствие, может быть причиной иммунологической недостаточности и сниженного уровня противоинфекционной защиты больных. Определение влияния температурного режима 39,5 °С на протяжении 30 минут in vitro на пролиферативную активность лимфоцитов (спонтанную и стимулированную ФГА в РБТЛ) выявило достоверное увеличение пролиферативной активности лимфоцитов и указывает на положительное влияние температурного фактора на функциональное состояние лимфоцитов человека.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, лимфоциты, бласттрансформация, митогены.

Summary

Bespalova E.Ya. Proliferative activity of lymphocytes for patients with an infectious endocarditis under the action of temperature factor.

The article is devoted to the study of 39,5 °C temperature effects for the 30 minutes in vitro on the lymphocytes functional activity in the lymphocytes blasttransformation reaction (LBR) with PHA mytogen in patients with infectious endocarditis. The study of the lymphocytes proliferative activities in LBR in patients with infectious endocarditis showed that its level with PHA is reliably reduced as compared with healthy people. It is evidence of the reduction activity of these cells, which may cause the immunological insufficiency and reduced level of the anti-infectious protection of the patients. The influence of the 39,5 °C temperature for the 30 minutes in vitro on the lymphocyte proliferative activity effects (spontaneous and PHA stimulated in the LBR) revealed the reliable intensification of the lymphocytes proliferative activity and indicates on the positive temperature factor influence on the functional lymphocytes status of the human, being.

Key words: infectious endocarditis, lymphocytes, blasttransformation, mytogens.

Рецензент: д.мед.н., проф.М.О.Пересадин