

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

МЕЛЬНІКОВ ВАСИЛЬ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 636.09:617–001.4/-002.3/-089.165:615.375

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
ЦИТОКІНІВ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ РІВНЯ
ПРИ ХІРУРГІЧНІЙ ІНФЕКЦІЇ У ТВАРИН**

16.00.05 – ветеринарна хірургія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата ветеринарних наук

Біла Церква – 2021

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано у Білоцерківському національному аграрному університеті
Міністерства освіти і науки України

Науковий керівник – доктор ветеринарних наук, професор,
академік НААН **Рубленко Михайло Васильович**,
Білоцерківський національний аграрний університет,
завідувач кафедри хірургії та хвороб дрібних
домашніх тварин

Офіційні опоненти: доктор ветеринарних наук, професор
Мисак Андрій Романович,
Львівський національний університет
ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С.З. Гжицького, завідувач кафедри хірургії;

доктор ветеринарних наук, професор
Краєвський Аполлінарій Йосипович,
Сумський національний аграрний університет,
професор кафедри акушерства та хірургії

Захист дисертації відбудеться “23” квітня 2021 р. о 13³⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 27.821.02 у Білоцерківському національному аграрному університеті за адресою: 09111, м. Біла Церква, вул. Ставищанська, 126; навчальний корпус № 8, ауд. № 227.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Білоцерківського національного аграрного університету за адресою: 09117, м. Біла Церква, площа Соборна, 8/1.

Автореферат розісланий “11” березня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради _____ М.П. Чернозуб

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Проблема хірургічної патології на підґрунті травматизму у тварин, незважаючи на удосконалення технологій їх утримання і годівлі та вимог щодо добробуту, залишається досить вагомим. Ортопедична патологія у корів може сягати 18–80 % і представлена пододерматитами та гнійно-некротичними виразками (Хомин Н.М., 2006; Козій В.І., 2007; Solano L., 2016). Вона призводить до зниження заплідненості корів до 19 % та збільшення післяродової патології до 50–84,2 % (Власенко С.А., 2017; Vermeersch A., 2019). Травматизм свиней становить 11,1–29,9 %, частка гриж – 2,4 %, хірургічної інфекції – приблизно 30 % хірургічної патології (Рубленко М.В., 2000; Ільницький М.Г., 2002; Елисеєв А.Н., 2011). За останніми дослідженнями (Єрошенко О.В. 2013) щодо поширеності хірургічної патології у собак в умовах міст України, вона представлена травмами (50 %) та хірургічною інфекцією м'яких тканин (22,8 %), кістково-суглобовою патологією (17,7 %), хворобами очей (12,4 %), шкіри (5,3 %), неоплазіями (4,7 %) та абдомінальною хірургічною патологією (4,1 %). Неухильно зростає і частота пухлин молочної залози у дрібних тварин – з 29,7 до 40,2 % (Мисак А.Р., 2015; Білий Д.Д., 2019), які супроводжуються імунодепресією та імунодефіцитом, що нерідко спричиняє післяопераційну хірургічну інфекцію.

Відомо значення систем гемостазу, фібринолізу та протеолізу, оксиду азоту і ендотеліальної дисфункції за ранового процесу та хірургічної інфекції у тварин різних видів. Доведено суттєве значення за асептичних та інфекційно-запальних процесів у свиней та собак калікреїн-кінінової системи (Рубленко М.В., 2000; Ханєєв В.В., 2004; Яремчук А.В., 2006; Андрієць В.Г., 2009; Шаганенко В.С., 2012; Barton A.K., 2017). Однак поза увагою дослідників залишилося клініко-патогенетичне значення цитокінів – первинних медіаторів запалення та модуляторів імунної системи (Заячківська О.С., 2006; Шаповалов К.Г., 2009; Spitzbarth I., 2012), особливо за різних клінічних форм хірургічної інфекції. У ветеринарній хірургії патогенетичному значенню цитокінів за хірургічної інфекції у тварин присвячені лише поодинокі роботи (Власенко С.А., 2017; Слюсаренко С.В., 2012), а їх спрямована фармакологічна корекція маловідома.

Отже, вивчення клініко-патогенетичного значення цитокінів і реактантів гострої фази запального процесу за хірургічної інфекції у тварин різних видів є актуальним, оскільки дасть змогу встановити нові клініко-патогенетичні критерії її перебігу та обґрунтувати фармакологічну корекцію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету „Вивчення патогенетичних особливостей запально-регенеративних, дегенеративно-дистрофічних і неопластичних процесів за хірургічної патології у тварин, розробка на цій основі сучасних діагностичних та лікувально-профілактичних заходів” (№ держреєстрації 0109U003113). Дисертант виконував розділ „Вивчення клініко-патогенетичної ролі цитокінів за хірургічної інфекції у різних видів тварин”.

Мета роботи – обґрунтування клініко-патогенетичного значення цитокінів та фармакологічної корекції їх рівня за хірургічної інфекції у тварин різних видів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання**:

- 1) визначити рівень цитокінів у крові клінічно здорових собак, свиней та корів;
- 2) дослідити взаємозв'язок рівня цитокінів, реактантів гострої фази і фібринолізу за різних клінічних форм хірургічної патології та залежно від мікробного чинника у тварин різних видів;
- 3) дослідити динаміку гематологічних показників, рівня цитокінів і реактантів гострої фази за гнійних ран у собак з урахуванням мікробного чинника;
- 4) дослідити динаміку гематологічних показників, рівня цитокінів і реактантів гострої фази у свиней після герніотомії;
- 5) клініко-експериментально обґрунтувати фармакологічну корекцію реакції гострої фази препаратом імуном-депо після герніотомії у свиней;
- 6) клініко-експериментально обґрунтувати фармакологічну корекцію реакції гострої фази препаратом тіотриазолін після герніотомії у свиней;
- 7) клініко-експериментально обґрунтувати фармакологічну корекцію препаратом імуном-депо реакції гострої фази за гнійних ран у собак;
- 8) клініко-експериментально обґрунтувати застосування препарату тіотриазолін для оптимізації ранового процесу в собак.

Об'єкт дослідження – хірургічна патологія у собак, грижі черевної стінки у свиней та гнійно-некротичні ураження кінцівок у корів.

Предмет дослідження – рівень цитокінів і реактантів гострої фази та їх фармакологічна корекція у тварин різних видів з хірургічною патологією.

Методи дослідження – клінічні, бактеріологічні, гематологічні (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, лейкограма), гемостазологічні (фібриноген, розчинний фібрин, фібриноліз), біохімічні (гемоглобін, $\alpha 1$ -інгібітор протеїназ, $\alpha 2$ -макроглобулін, церулоплазмін, гаптоглобін), імуноферментний аналіз (фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкіни – ІЛ-1 α , ІЛ-1 β та ІЛ-10).

Наукова новизна одержаних результатів полягає у пріоритетному дослідженні клініко-патогенетичного значення цитокінів за хірургічної патології, їх патогенетичного зв'язку з реактантами гострої фази і гематологічними показниками у тварин різних видів.

Встановлено у клінічно здорових корів, свиней виразний протизапальний цитокіновий профіль.

Встановлено, що за гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів, зумовлених асоціаціями *F.necrophorum*, *E.coli.*, *Clostridium spp.*, *Diplococcus lanc.*, стафіло- і стрептококами, формується флогогенна цитокінемія завдяки ФНП- α та ІЛ-1 β , некомпенсована збільшенням протизапального ІЛ-10, ступінь якої корелює з їх клінічними формами та супроводжується за гострого і рецидивуючого перебігу гіперфібриногенемією і недостатнім рівнем інгібіторів протеїназ.

Доведено, що адгезивно-запальний процес за гриж у свиней супроводжується помірною прозапальною цитокінемією ФНП- α та ІЛ-1 β із відповідним зменшенням протизапальних індексів, яка суттєво поглиблюється за гнійних артритів. За гриж черевної стінки ця цитокінемія зумовлює еритроцитопенію, тромбоцитоз, лейкоцитоз, які посилюються після герніотомії із формуванням стійкої гіперфібриногенемії та компенсаторним підвищенням концентрації в крові інгібіторів протеїназ $\alpha 1$ -ІІ та $\alpha 2$ -

М. На підставі цього обґрунтовано парентеральне застосування імуном-депо і тіотриазоліну після герніотомії у свиней, що зменшує інтенсивність ранового запалення завдяки динамічному зниженню рівня флогогенної цитокінемії та сприяє скороченню терміну загоєння операційних ран у свиней у середньому в 1,6–1,7 рази.

Встановлено, що хірургічна патологія у собак супроводжується формуванням прозапальної цитокінемії різного ступеня, головним чином, завдяки ФНП- α , більш високого за нозологічних форм хірургічної інфекції, що не компенсується адекватним підвищенням рівня ІІ-10. Заразом встановлено надзвичайно високу резистентність виділеної ранової мікрофлори, особливо *Bacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Serratia spp.*, *Clostridium spp.*, *Streptococcus spp.*, до пеніцилінів, хінолінів, лінкозамінів і сульфаніламідів.

Доведено, що флогогенна цитокінемія зумовлює розвиток за хірургічної патології у собак різного ступеня еритроцитопенію, олігохромемію і лейкоцитоз, головним чином, за хірургічної інфекції, а найбільш суттєві зміни серед реактантів гострої фази виражаються у збільшенні концентрацій у сироватці крові церулоплазміну, яке чітко корелює з нозологічними формами патології. Заразом розвивається коагулопатія, що виражається у появі в плазмі крові розчинного фібрину в різних концентраціях і у зменшенні рівня активності тканинного активатора плазміногена, які мають клінічний корелятивний зв'язок.

На підставі цього обґрунтовано застосування імуном-депо і тіотриазоліну в комплексному лікуванні гнійних ран у собак, що дозволяє скоротити терміни гнійно-некротичної стадії вдвічі, грануляцій і епітелізації в 1,8–1,9, а повного загоєння – в 1,4 рази.

Практичне значення одержаних результатів полягає у використанні клініко-діагностичних критеріїв рівня про- та протизапальних цитокінів, а також низки реактантів гострої фази для оцінки перебігу запально-регенеративного процесу за хірургічної патології у великої рогатої худоби, свиней та собак. Розроблено і апробовано застосування імуноотропного препарату імуном-депо і метаболітотропного тіотриазоліну для корекції рівня цитокінів і реакції гострої фази за різних видів ран у собак і свиней, що дозволяє скоротити терміни їх лікування.

За матеріалами досліджень розроблено науково-методичні рекомендації «Нестероїдні протизапальні та імуномодельючі засоби у ветеринарній медицині», затверджені науково-методичною комісією Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України Міністерства аграрної політики та продовольства України (протокол № 4 від 21.12.2011 р.).

Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі під час вивчення дисципліни «Загальна і спеціальна хірургія» і у наукових дослідженнях (Національний університет біоресурсів і природокористування, Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Харківська державна зооветеринарна академія, Сумський національний аграрний університет, Одеський державний аграрний університет, Дніпровський державний аграрно-економічний університет, Білоцерківський національний аграрний університет).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно виконано весь обсяг клініко-експериментальних досліджень, проведено статистичне оброблення одержаних результатів, їх аналіз та узагальнення. Клінічні, гематологічні, гемостазологічні, біохімічні дослідження виконували в лабораторії кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин, бактеріологічні – в лабораторії біотехнології та контролю якості бактеріальних препаратів ДНКІБШМ (завідуюча відділом – канд. вет. наук Н.Г. Пінчук), лабораторії анаеробних інфекцій ІВМ НААН (завідувач – член-кореспондент НААН В.П. Риженко), імуноферментний аналіз – у лабораторії новітніх методів досліджень БНАУ (завідувач – професор В.В. Сахнюк).

Апробація матеріалів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися, обговорювалися і були схвалені на міжнародних, державних наукових і науково-практичних конференціях: “Наукові пошуки молоді у третьому тисячолітті” (м. Біла Церква, 2011), “Лабораторні дослідження як інструмент забезпечення епізоотичного благополуччя та безпеки харчових продуктів” (Київ, 2012), “Десятий міжнародний конгрес спеціалістів ветеринарної медицини” (Київ, 2012), “Актуальные вопросы и пути их решения в ветеринарной хирургии: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию со дня рождения профессора Э.И. Веремея” (Витебск, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць (зокрема 1 одноосібна та 2 – у виданнях, що належать до міжнародних наукометричних баз): науково-теоретичному журналі «Біологія тварин» (1); науковому віснику ветеринарної медицини: збірнику наукових праць Білоцерківського національного аграрного університету (5), матеріалах і тезах конференції (4). Дисертант є співавтором методичних рекомендацій “Нестероїдні протизапальні та імуномодельючі засоби у ветеринарній медицині” (Біла Церква, 2012.).

Структура та обсяг дисертації. Робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Вибір напрямів досліджень, матеріали та методи виконання роботи”, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків та пропозицій виробництву і списку використаних джерел і 2 додатків. Основний текст дисертації викладено на 161 сторінці комп’ютерного тексту, ілюстровано 26 таблицями та 43 рисунками. Список використаних джерел містить 408 найменувань, у тому числі 120 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Робота виконувалась упродовж 2009–2020 років на кафедрі хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету. Матеріалом для дослідження були: собаки (n=60), які надходили на лікування у хірургічну клініку Білоцерківського НАУ; свині (n=54) та велика рогата худоба (n=38) із сільськогосподарських підприємств Білоцерківського району і навчально-виробничого центру БНАУ.

На першому етапі досліджень визначали рівні цитокінів –ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-10 у сироватці крові клінічно здорових тварин: 12 гол. – корови, 10 гол. – свині і 15

гол. – собаки; наборами для імуноферментного аналізу (Вектор бест, РФ). Заразом вираховували цитокінові індекси – співвідношення протизапального ІЛ-10 до прозапальних і останніх – ФНП- α до ІЛ-1 β .

На другому етапі досліджень визначали рівні зазначених вище цитокінів, гематологічних, гемостазологічних і фібринолітичних показників, а також інгібіторів протеїназ у тварин різних видів за різноманітних нозологічних форм хірургічної патології. Кількість у крові еритроцитів і лейкоцитів з виведенням лейкограми визначали загальноприйнятими методами, а концентрацію гемоглобіну – гемоглобін-ціанідним методом. Дослідження стану коагуляційного гемостазу проводили через визначення вмісту в плазмі крові спектрофотометричним методом фібриногена (Беліцер В.О. зі співав., 1983) та його метаболіта – розчинного фібрину за Варецькою Т.В. зі співавт. (1992). Активність фібринолізу в плазмі крові визначали методом фібринових пластин (Т. Astrup et S. Müllertz., 1952), за яким одночасно встановлювали сумарну фібринолітичну активність (СФА), плазмінову активність (ПА) та тканинного активатора плазміногена (ТАП). Вміст у плазмі крові інгібіторів протеїназ – α 1-інгібітор протеїназ (α 1-ІП) та α 2-макроглобулін (α 2-МГ), досліджували за методами Веремієнка К.М. зі співавт. (1978).

Для цього із корів ($n=26$) сформували три групи тварин з різними клінічними формами гнійно-некротичних уражень кінцівок: 1) гострою, $n=8$; 2) генералізованою, $n=8$; 3) рецидивуючою, $n=10$. До контрольної групи увійшли клінічно здорові корови з фізіологічним станом 1–1,5 міс. після отелу, яких досліджували на першому етапі досліджень. Бактеріологічні дослідження біопатів тканин гнійно-некротичних виразок, ексудату з порожнин бурс і нориць проводили в Інституті ветеринарної медицини НААН, у лабораторії анаеробних інфекцій.

Свиней ($n=23$) розділили на 2 групи. До першої ($n=8$) увійшли тварини з гнійними артритами заплесневого, ліктьового чи пальцевих суглобів, а до другої – із грижами ($n=13$). Контрольними були клінічно здорові свині ($n=10$).

Собак, які надійшли на лікування у хірургічну клініку БНАУ, розподілили на 6 нозологічних груп: гнійні рани ($n=6$); піометра ($n=7$); абсцеси ($n=5$); піодермія ($n=5$); асцит ($n=3$) і відмороження ($n=4$).

На третьому етапі досліджень проводили клініко-патогенетичне обґрунтування фармакологічної корекції рівня цитокінів і реакції гострої фази у собак з гнійними ранами і у свиней після герніотомії препаратами Імуном-депо та Тіотриазолін.

Бактеріологічні дослідження біопатів і гнійного ексудату з ран у собак з ідентифікацією мікроорганізмів, встановленням їх кількості та чутливості до антибактеріальних засобів проводили в лабораторії біотехнології та контролю якості бактеріальних препаратів ДНКІБШМ.

Собак з ранами розділили на три групи. До контрольної групи увійшли собаки ($n=5$), яким проводили хірургічне лікування і дренивання ран із маззю Левосин, до 1-ї дослідної групи – собаки ($n=5$), яким додатково підшкірно вводили препарат імуном-депо у дозі 0,5 мл/10 кг один раз на добу з інтервалом 24 год до повного загоєння ран. Імуном-депо містить L-аргінін, антиоксиданти та γ -інтерферон. У 2-й дослідній групі ($n=5$) собакам додатково вводили метаболітотропний препарат тіотриазолін у дозі 2 мг/кг внутрішньом'язово через одну добу до зняття швів.

Кров для досліджень у тварин контрольної та дослідних груп відбирали до і на 3-, 7- та 12-у добу лікування.

Свиней з грижами розділили на три групи. До контрольної групи увійшли свині (n=15), яким проводили герніотомію одним із способів залежно від розмірів грижі. У 1-й дослідній групі (n=13) додатково після операції використовували препарат імунодепо підшкірно у дозі 0,5 мл/10 кг один раз на добу з інтервалом 24 год до зняття швів, а у 2-й (n=8) – тіотриазолін у дозі 2 мг/кг внутрішньом'язово через одну добу до зняття швів. У процесі виконання оперативних втручань для анестезіологічного забезпечення використовували схеми, запропоновані (Рубленко С.В., 2005). Свиням за 20 хвилин до початку оперативного втручання внутрішньом'язово ін'єктували 1 % розчин ацепромазину в дозі 1,0 мг/кг маси тіла, та 5 % розчин кетаміну в дозі 5 мг/кг маси тіла вводили перед самою операцією.

Кров для отримання сироватки і плазми відбирали у свиней з орбітального венозного синусу до операції, через 3, 6, 24 години, а також на 3-, 7- і 10-у добу після її проведення.

Результати досліджень подано у вигляді таблиць, діаграм і рисунків та оброблено за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики на персональному комп'ютері з використанням програми MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Цитокинові профілі у клінічно здорових корів, свиней і собак

Встановили (табл. 1), що рівні у крові прозапальних ФНП- α та ІЛ-1 β у клінічно здорових корів значно менші, ніж протизапального ІЛ-10, за співвідношення ІЛ-10: ФНП- α – 3,3:1, та ІЛ-10 : ІЛ-1 β – 9,5:1, а між ФНП- α і ІЛ-1 β воно становило лише 2,9:1. Отже, для великої рогатої худоби за фізіологічної норми притаманний протизапальний цитокиновий профіль.

У клінічно здорових свиней рівень ІЛ-10 виявився у 2,1 раза (p<0,001) вищим, ніж у корів, а ФНП- α , навпаки, у 2,8 раза (p<0,001) меншим. Водночас у свиней протизапальний цитокиновий профіль виявився найбільш вираженим, оскільки цитокинові індекси в них були значно більші: ІЛ-10: ФНП- α – 19,4:1; ІЛ-10:ІЛ-1 β – 13,9:1. Однак у свиней за прозапальним цитокиновим індексом – 0,7:1, ключовим є ІЛ-1 β .

Таблиця 1

Цитокиновий профіль у клінічно здорових великої рогатої худоби, свиней і собак

Статистичні показники	ФНП- α , пг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-10, пг/мл
Клінічно здорові корови (1–1,5 міс. після отелу) n=12			
M \pm m	1,9–4,87 2,8 \pm 0,27	0,52–1,4 0,97 \pm 0,09	7,11–11,75 9,2 \pm 0,51
Клінічно здорові свині n=10, вік 6–7 міс.			
M \pm m	0,89–1,3 1,0 \pm 0,04	0,91–1,9 1,4 \pm 0,12	18,2–20,57 19,4 \pm 0,28
Клінічно здорові собаки n=15, вік 1–2 роки			
M \pm m	1,50–2,20 1,9 \pm 0,05	7,84–15,79 11,0 \pm 0,64	11,09–23,75 16,8 \pm 0,89

Концентрація у крові клінічно здорових собак ФНП- α становила $1,9 \pm 0,05$ пг/мл, однак рівень ІЛ-1 β виявився в 5,8 раза ($p < 0,001$) вищим. Цитокиновий індекс між ІЛ-10:ІЛ-1 β у них був надзвичайно низьким – 1,5:1. Ще меншим у собак було ФНП- α : ІЛ-1 β – 0,2:1, а між ІЛ-10:ФНП- α – 8,8:1. Отже, у собак за фізіологічної норми за сукупністю цитокинових індексів протизапальний цитокиновий профіль значно нижчий, а серед прозапальних цитокинів превалюючим є значення ІЛ-1 β .

Імовірно, потужний протизапальний цитокиновий профіль у жуйних і, особливо, у свиней є визначальним однієї з їх видових особливостей запальної реакції – масивної фібринозної ексудації.

Стан системи цитокинів у тварин з хірургічною патологією

Корови з ортопедичною патологією

Клініко-мікробіологічна характеристика гнійно-некротичних уражень кінцівок. Їх гострий перебіг у корів 1-ї групи проявлявся вираженою кульгавістю опірної кінцівки, сильним болем уражених ділянок і підвищенням місцевої температури, наявністю в ділянці м'якуша або шкіри міжпальцевого склепіння некротизованих тканин, а під ними виразок з гнійним ексудатом сіро-жовтого кольору, фістулами та набряком їх країв. У деяких тварин виявляли гнійний пододерматит. За генералізованого перебігу гнійно-некротичних уражень (2-а група) додатково діагностували абсцеси, набряки та гнійно-некротичні нориці у ділянках стегна і заплеснового суглоба, із яких виділявся гнійно-слизовий ексудат сіро-жовтого чи сіро-білого кольору. У тварин 3-ї групи гнійно-некротичний процес перебігав у підгострій формі з розвитком грануляцій, які підлягали оmozолінню. Із біоптатів гнійно-некротичних виразок, з ексудату із порожнин бурс і нориць виділено різні асоціації *F.necrophorum* із *E.coli.*, *Clostridium spp.*, *Diplococcus lanc.*, стафіло- і стрептококами, що верифікувало некробактеріозний прояв уражень кінцівок у корів.

Аеробні мікроорганізми були чутливі до 42,1 % антибіотиків (цефалоспорини), анаеробні – лише до 21,1 % (гентаміцин, ципрофлоксацин, офлоксацин). Єдиним антибіотиком, чутливим до всіх виділених мікроорганізмів, виявився іміпенем – представник нового класу β -лактамних антибіотиків – тієнаміцинів.

Цитокиновий профіль і реакція гострої фази. У тварин 1-ї групи рівень у крові ФНП- α (табл.2), порівнюючи з клінічно здоровими тваринами, був більшим у 5,6 раза ($P < 0,001$), а ІЛ-1 β – в 3,4 раза ($P < 0,001$), за зростання їх індекса в 1,7 раза, до 4,9:1. За таких умов рівень ІЛ-10 збільшується лише в 1,8 раза ($p < 0,05$), а відповідні протизапальні цитокинові індекси зменшуються в 1,8 – 3,0 раза.

Для тварин 2-ї групи характерним є критичне збільшення рівня в крові ФНП- α у 16,8 раза, та в 17,8 раза ($p < 0,001$) ІЛ-1 β , тимчасом рівень ІЛ-10 залишався незмінним порівняно з гострою формою. Цитокиновий індекс ІЛ-10:ФНП- α набув критичного значення – 0,4:1, а ІЛ-10 до ІЛ-1 β – 1:1. Водночас співвідношення між прозапальними цитокинами стало подібним до клінічно здорових тварин. У тварин 3-ї групи характерними були досить низькі рівні ІЛ-1 β , особливо ІЛ-10. Якщо останній не відрізнявся від показника клінічно здорових корів, то вміст ІЛ-1 β був більшим у 2,4 раза ($p < 0,05$). Однак концентрація ФНП- α залишалася досить великою

і переважала показник норми в 12,6 раза ($p < 0,001$), що позначилося на надзвичайно низькому відповідному індексі 0,3:1.

Заразом відмічали збільшення в плазмі крові фібриногену у тварин 1-ї групи в 1,3 раза ($p < 0,05$), та 3-ї – в 1,4 раза ($p < 0,001$), порівнюючи зі здоровими тваринами – $4,63 \pm 0,24$ г/л. Водночас вміст у них $\alpha 1$ -ІІ підвищувався в 1,1 раза ($p < 0,05$) за норми $167,54 \pm 5,04$ мкмоль/л ($p < 0,05$), без змін рівня $\alpha 2$ -М.

Отже, різні клінічні форми некробактеріозних уражень кінцівок у корів мають компенсаторний чи некомпенсаторний характер цитокинемії, що відображає патогномонічність і діагностично-прогностичне значення цитокинового профілю за цієї патології. Водночас існує дисбаланс функціональності гострофазних білків унаслідок недостатньої ємності інгібіторного потенціалу хворих корів.

Таблиця 2

**Цитокиновий профіль сироватки крові у корів
з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок**

Статистичні показники	ФНП- α , пг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-10, пг/мл
Клінічно здорові корови (1–1,5 міс. після отелу) n=12			
M \pm m	1,9–4,87	0,52–1,4	7,11–11,75
	$2,8 \pm 0,27$	$0,97 \pm 0,09$	$9,2 \pm 0,51$
Корови з ураженнями кінцівок (1–1,5 міс. після отелу)			
1 група (гостра) n=8			
M \pm m	12,8–19,7	1,5–5,68	7,9–27,9
	$15,7 \pm 0,82^{***}$	$3,2 \pm 0,51^{***}$	$16,6 \pm 2,78^*$
2 група (генералізована) n=8			
M \pm m	21,04–64,8	13,6–22,7	8,4–21,64
	$47,1 \pm 5,10^{***}$	$17,3 \pm 1,18^{***}$	$16,8 \pm 1,85^{***}$
3 група (рецидивуючі) n=10			
M \pm m	11,09–54,28	0,52–6,22	2,7–13,6
	$35,3 \pm 5,42^{***}$	$2,3 \pm 0,60^*$	$9,1 \pm 1,19$

Примітка. Значення p: * $< 0,05$; ** $< 0,01$; *** $< 0,001$, порівнюючи з клінічно здоровими коровами.

Цитокиновий профіль і реакція гострої фази у свиней з хірургічною патологією. За гриж, що супроводжуються адгезивно-запальним асептичним процесом, вміст у сироватці крові ФНП- α (табл. 3) збільшується в 4,9 раза ($p < 0,001$), а ІЛ-1 β – лише в 2,1 раза ($p < 0,001$), без його змін щодо ІЛ-10. Водночас протизапальний індекс щодо ФНП- α зменшувався до 4,9:1 (у 19,4 раза), а ІЛ-1 β – в 1,7 раза.

Розвиток гнійних артритів супроводжувався зростанням рівня в крові ФНП- α у 18,3 раза ($p < 0,001$), порівнюючи з клінічно здоровими тваринами, та у 2,4 раза ($p < 0,001$) ІЛ-1 β . Водночас концентрація ІЛ-10 збільшувалася лише в 1,4 раза ($p < 0,001$), а індекс ІЛ-10:ФНП- α набув критичного значення – 1,5:1, оскільки був зменшеним у 13 разів, а щодо ІЛ-1 β – в 1,7 раза. Заразом співвідношення між самими прозапальними цитокинами збільшилося в 7,9 раза.

Встановлено, що грижозійство у свиней характеризується еритроцитопенією – $5,2 \pm 0,52$ Т/л ($p < 0,05$), тромбоцитозом – в 1,5 раза ($p < 0,05$) більше, ніж у здорових

тварин – $245,6 \pm 8,14$ Г/л, та лейкоцитозом – $16,9 \pm 1,91$ Г/л (в 1,5 раза збільшення, $p < 0,05$).

Асептичне запалення після герніотомії супроводжується вираженим лейкоцитозом з піками на 6-ту годину, 3 та 10-ту добу – $19,9 \pm 1,35$ Г/л, що було в 1,8 раза ($p < 0,001$) більше, ніж у клінічно здорових свиней, еритроцитопенією ($5,2$ – $5,5$ Т/л з 3-ї години до 10-ї доби) і тромбоцитозом з піком на 24-ту годину – $631,3 \pm 33,44$ Г/л, що було в 2,6 раза більше ($p < 0,001$). Розвиток нейтрофілії зі збільшенням вдвічі сегментоядерних нейтрофілів на 6-ту годину – $64,4 \pm 4,95$ % ($p < 0,001$) свідчить про мобілізацію пристінкового (депонованого) пулу зрілих нейтрофілів, а з 24-ї години формується картина простого регенеративного зрушення ядра.

Заразом з 1-ї доби після герніотомії формується стійка гіперфібриногенемія – $4,6 \pm 0,76$ г/л (за норми – $2,4 \pm 0,1$ г/л, $p < 0,05$), яка утримується до 7-ї доби – $3,9 \pm 0,8$ г/л. Водночас у плазмі крові збільшується в 1,8 раза ($p < 0,001$) рівень $\alpha 2$ -М, який залишається високим до 3-ї доби, а підвищений за гриж уміст у 1,4 раза $\alpha 1$ -ІІІ спочатку нормалізується, а далі в період 7–10-ї доби знову збільшується в 1,5–1,6 раза ($p < 0,001$).

Таблиця 3

Цитокіновий профіль у свиней з хірургічною патологією

Статистичні показники	ФНП- α , пг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-10, пг/мл
Клінічно здорові свині n=10			
M \pm m	0,89–1,3 1,0 \pm 0,04	0,91–1,9 1,4 \pm 0,12	18,2–20,57 19,4 \pm 0,28
1 група – свині з грижами n=15			
M \pm m	2,85–7,38 4,9 \pm 0,46***	1,72–4,1 2,9 \pm 0,21***	13,24–35,21 24,4 \pm 3,67
2 група – свині з артритами n=8			
M \pm m	10,86–20,4 18,3 \pm 2,60***	2,08–5,8 3,3 \pm 0,45***	18,57–32,33 26,7 \pm 1,68***

Примітка. Значення p: *— $< 0,05$; **— $< 0,01$; ***— $< 0,001$, порівнюючи з клінічно здоровими свиньми.

Отже, грижоносійство у свиней супроводжується прозапальною цитокінемією, яка зумовлює еритроцитопенію, тромбоцитоз і лейкоцитоз, формування реакції гострої фази через гіперфібриногенемію та збільшення концентрації інгібіторів протеїнази, яка посилюється після герніотомії і має двофазний характер.

Цитокіновий статус у собак з хірургічною патологією

Клінічні критерії нозологічних форм. За піодермії передбачали наявність ділянок з гнійними фолікулами чи мокріючими поверхнями шкіри, вкритими гнійним ексудатом неприємного запаху з локалізацією на внутрішній поверхні стегна, перианальній ділянці, у міжпальцевих просторах і задньо-зовнішній поверхні ліктів, місцеві больову і температурну реакції, субфебрильну температуру тіла. За асцити діагноз верифікували рентгенологічно і методом пункції черевної порожнини. За відмороження фаланг пальців відсутня тактильна чутливість, однак за їх стиснення проявлялася сильна больова реакція, тканини набрякли, шкіра відшаровувалася, а під

нею був гнійний ексудат неприємного запаху. Абсцеси у собак на стадії бар'єризації та абсцедування локалізувалися в ділянках черевної стінки, медіальної поверхні стегна і гомілки. Гнійні рани були кусані чи різано-рвані з наявністю карманів і ніш. Піометру верифікували рентгенологічно, а бактеріологічно ідентифікували асоціації грамнегативних *Bacteroides spp.* та *Enterobacter spp.* і грампозитивних *Bacillus spp.*, та *Peptostreptococcus spp.* в кількості $3,4 \times 10^5$ – $7,6 \times 10^6$ мікробних тіл у 1 мл гнійного ексудату, стійких до пеніциліну, стрептоміцину, гентаміцину, цефалоспорину, а чутливих до азитроміцину, цефепіму, імipенему, нітроклосіну та норфлксацину.

Цитокинові профілі у собак з хірургічною патологією. За абсцесів уміст у сироватці крові ФНП- α (табл. 4), порівнюючи зі здоровими тваринами, збільшився у 79 разів ($p < 0,05$), однак підвищення рівня ІЛ-1 β виявилось недостовірним. Водночас концентрація ІЛ-10, порівнюючи з цитокінемією, сформованою завдяки ФНП- α , збільшувалася неадекватно – лише у 2,2 раза ($p < 0,001$). За гнійних ран встановили менш інтенсивну цитокінемію ФНП- α , рівень якого був збільшеним у 23 рази ($p < 0,05$), а уміст у крові ІЛ-1 β , навпаки, зменшився в 1,8 раза ($p < 0,001$). Водночас кількість ІЛ-10 збільшилась в 1,3 раза ($p < 0,001$). Унаслідок індекс щодо ФНП- α виявився низьким – 0,5:1, тимчасом до ІЛ-1 β він, навпаки, збільшився до 3,6:1, за норми 1,5:1. За піометри рівень ФНП- α збільшувався в 11,1 раза ($p < 0,05$), ІЛ-1 β , навпаки, зменшувався майже вдвічі ($p < 0,001$), а ІЛ-10 збільшувався в 1,3 раза ($p < 0,001$). За піодермії склалася подібна ситуація, однак з менш вираженою цитокінемією ФНП- α , оскільки його рівень збільшувався лише в 5,8 раза ($p < 0,001$). Те саме спостерігалось за відморожень і асцитом, однак у цьому разі незмінним залишався рівень ІЛ-10.

Таблиця 4

Цитокинові профілі у сироватці крові собак з хірургічною патологією

Статистичний показник	ФНП- α , пг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-10, пг/мл
Клінічно здорові (n=15)			
M \pm m	1,9 \pm 0,05	11,0 \pm 0,64	16,8 \pm 0,89
Собаки з ранами (n=6)			
M \pm m	43,7 \pm 15,70*	6,0 \pm 0,52***	21,5 \pm 1,04**
Собаки з піометрою (n=7)			
M \pm m	21,1 \pm 8,79*	5,6 \pm 0,81***	21,4 \pm 1,10**
Собаки з абсцесами (n=5)			
M \pm m	150,0 \pm 50,80**	20,0 \pm 14,17	37,2 \pm 1,52***
Собаки з піодермією (n=5)			
M \pm m	11,1 \pm 0,25***	6,6 \pm 0,28***	20,5 \pm 0,62**
Собаки з асцитом (n=3)			
M \pm m	10,9 \pm 0,18***	7,0 \pm 0,28***	18,6 \pm 0,44
Собаки з відмороженнями (n=4)			
M \pm m	10,8 \pm 0,44***	7,2 \pm 0,55***	19,6 \pm 0,49*

Примітка. Значення p: * $<0,05$; ** $<0,01$; *** $<0,001$, порівнюючи з клінічно здоровими собаками.

Отже, спрямування змін реактивності різних сімейств цитокинів, навіть за однакових флогогенних властивостей, імовірно, зумовлене біологічними властивостями

бактерій та їх критичною кількістю у травмованих тканинах. Однак у будь-якому разі флогогенна цитокінемія недостатньо контролюється протизапальним ІЛ-10.

Зміни гематологічних показників і реактантів гострої фази. У собак з хірургічною патологією відмічається еритроцитопенія різного ступеня: за піометри і асцити – кількість еритроцитів зменшувалася в 1,4–1,5 раза ($p < 0,001$), за гнійних ран – в 1,1 раза ($p < 0,01$), а за абсцесів – в 1,4 раза ($p < 0,001$). Водночас рівень гемоглобіну зменшувався у крові собак з піометрою в 1,5 раза ($p < 0,001$) та абсцесами – в 1,2 раза ($p < 0,001$). Тромбоцитарна реакція виявилася достовірною лише за відморожень – $505 \pm 5,77$ Г/л (збільшення в 2,1 раза, $p < 0,001$). Кількість лейкоцитів виявилася збільшеною ($p < 0,01$) вдвічі у собак з абсцесами, в 1,9 раза – з піометрою, в 1,2 раза – з гнійними ранами.

Отже, загалом прослідковується закономірність більш суттєвих змін гематологічних показників за вищого рівня флогогенної цитокінемії чи неадекватного до нього ІЛ-10.

Серед реактантів гострої фази найбільш суттєвими виявилися зміни концентрації церулоплазміна, яка збільшувалася у сироватці крові за піометри – в 1,8 раза ($p < 0,001$), гнійних ран – в 1,6 ($p < 0,001$), відморожень – у 1,5 ($p < 0,001$), піодермій – в 1,4, абсцесів – в 1,3 ($p < 0,05$), за асцити – в 1,2 раза ($p < 0,001$). Отже, цей білок з протизапальними і антиоксидантними властивостями досить чітко позначає рівень цитокінемії.

Водночас зміни концентрації гаптоглобіна були лише за гнійних ран і абсцесів – збільшення в 1,2 раза ($p < 0,01$). Рівень фібриногену в плазмі крові збільшувався ($p < 0,05$) в 1,2 раза за гнійних ран і відморожень та в 1,3 раза за піометри. В усіх випадках виявляли його метаболіт – розчинний фібрин, концентрація якого була найвищою за гнійних ран – $18 \pm 2,38$ мг%, за абсцесів – $15,9 \pm 2,33$, за піодермій – $14,1 \pm 4,13$, піометри – $12,9 \pm 1,45$ та відморожень – $10,6 \pm 3,45$ мг%. Поява цього метаболіту фібриногену в плазмі крові є однозначним свідченням гіперкоагуляційного стану, що індукується флогогенними цитокинами.

У низці випадків зменшувався вміст у сироватці крові $\alpha 1$ -ІІІ: за піометри – в 1,2 раза, піодермій – в 1,3 раза ($p < 0,001$) та відморожень – в 1,1 раза ($p < 0,05$). Недостатній інгібіторний потенціал не компенсувався збільшенням іншого інгібітора протеїназ $\alpha 2$ -М, рівень якого збільшувався в 1,2 раза ($p < 0,001$) лише за відморожень.

У всіх групах тварин достовірно знижувалася сумарна фібринолітична активність плазми крові, що було пов'язане із зменшенням ($p < 0,001$) показників тканинного активатора плазіногена (ТПА): за абсцесів – у 2,4 раза, піометри – у 2,1, піодермій – у 2,0, гнійних ран – в 1,9, відморожень – в 1,8 та за асцити – в 1,5 раза.

Оскільки прозапальні цитокини ФНП- α та ІЛ-1 β посилюють продукцію ендотеліальними клітинами інгібітора ТПА – ПА І-1, це свідчить про необхідність фармакологічної корекції запальної реакції у собак з хірургічною патологією, особливо зумовленої інфекційними агентами.

Корекція рівня цитокінів у собак з гнійними ранами

Клініко-бактеріологічна характеристика ранового процесу. Під час бактеріологічного дослідження біоптатів і гнійного ексудату із ран виділено наступні мікробні асоціації: 27,2 % – *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Candida spp.*,

Bacillus spp., *Clostridium spp.*, по 18,2 % – *Bacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.* та *Bacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, по 9,1 % – *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.* і *Clostridium spp.*, *Bacillus spp.*, *Streptococcus spp.* та *Bacillus spp.*, *Enterobacter spp.*, а також *Enterococcus spp.*, *Candida spp.* Виділені асоціації належать до 11 родів мікроорганізмів, з яких до складу асоціацій входили: *Bacillus spp.* у 18,7% випадків, *Peptostreptococcus spp.* – 16,3 %, *Clostridium spp.* – 13,9 %, *Candida spp.* – 11,6 %, *Proteus spp.* та *Serratia spp.* – по 9,3 %, *Staphylococcus spp.* та *Bacteroides spp.* – по 7 %, *Streptococcus spp.*, *Enterobacter spp.* та *Enterococcus spp.* – по 2,3 %. Кількість мікроорганізмів коливалася в межах $3,4 \times 10^5$ – $2,5 \times 10^9$ за критичного рівня щодо нагноєння ран $10^5/\text{см}^3$.

Було перевірено чутливість виділених асоціацій до 56 антибактеріальних препаратів, які є представниками 15 груп протимікробних засобів. Встановлено високу частоту резистентності виділених мікробних асоціацій до пеніцилінів, хінолонів, лінкозамінів і сульфаніламідів. Надзвичайно високу антибіотикорезистентність встановлено у таких видів: *Bacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Clostridium spp.*, *Streptococcus spp.*

Загалом динаміка загоєння гнійних ран не мала статистично значущої різниці між термінами його стадій у дослідних групах. Водночас у останніх, порівнюючи з контрольною групою, скорочувалися ($p < 0,01$) терміни: гнійно-некротичної стадії – удвічі, грануляцій – в 1,9 раза, епітелізації – в 1,8, а повного загоєння – в 1,4 раза.

Динаміка гематологічних показників. Помірна еритроцитопенія у собак з гнійними ранами у процесі лікування усувалася за використання імуном-депо (1-а дослідна група) на 3-ю добу, тіотриазоліну та у контрольній групі – на 7-му. Водночас рівень гемоглобіну в останній упродовж 12 днів досліджень залишався у достовірно менших межах – 101,9–113,2 г/л, ніж у здорових тварин – $134,2 \pm 4,41$, тимчасом у дослідних він нормалізувався вже з 3-ї доби. Від початку лікування лейкоцитоз зменшувався у всіх групах, однак у контрольній він залишався достовірним ще на 7-му добу – $11,6 \pm 0,99$ Г/л, за норми $9,1 \pm 0,5$ Г/л ($p < 0,05$). Подібною була тромбоцитарна реакція, однак на 7-му добу за використання тіотриазоліну кількість тромбоцитів виявилася більшою у 1,5 раза ($p < 0,05$), ніж у клінічно здорових собак.

Динаміка рівня в крові цитокінів і білків гострої фази. Рівень прозапального цитокіну ФНП- α (табл. 5) у контрольній групі дещо зменшувався і коливався упродовж лікування в межах 7–8,4 пг/мл. Водночас у 1-й дослідній групі він був у межах 9,1–10,4 пг/мл, що імовірно, зважаючи на позитивну клінічну динаміку в групі, зумовлено посиленням його продукції під впливом інтерферону, що входить до складу імуном-депо. Значення ФНП- α у собак, яким застосовували тіотриазолін, та у контрольних тварин до лікування становило – $9,2 \pm 0,52$ ($p < 0,001$) і $8,8 \pm 0,71$ пг/мл ($p < 0,001$), відповідно. Тіотриазолін зумовлював антицитокіновий ефект, оскільки вміст ФНП- α різко зменшувався вже на 3-ю добу лікування – $1,4 \pm 0,17$ пг/мл.

Зміни вмісту ІЛ-1 β виявилися динамічними. Якщо у клінічно здорових тварин він становив $11,0 \pm 0,64$ пг/мл, то у контрольній групі до лікування був у 7,5 раза більшим ($p < 0,001$). Його показник становив на 3-ю добу лікування – $109,5 \pm 1,20$ пг/мл ($p < 0,001$), 7-му – $101,99 \pm 1,76$ ($p < 0,001$) і 12-ту – $93,3 \pm 1,63$ пг/мл ($p < 0,001$).

**Динаміка вмісту в сироватці крові цитокінів
у собак за різних методів лікування ран**

Термін дослідження (доба)		ФНП-α, пг/мл	ІЛ-1 α, пг/мл	ІЛ-1 β, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл
До лікування	I	<u>8,8±0,71</u> ***	<u>4,5±0,28</u> *	<u>82,1±10,99</u> ***	<u>21,9±2,98</u>
	II	<u>9,8±0,65</u> ***	<u>6,5±0,19</u> **	<u>64,9±6,26</u> ***	<u>19,1±1,98</u>
	III	<u>9,2±0,52</u> ***	<u>4,5±0,22</u> *	<u>61,0±11,34</u> ***	<u>19,3±1,27</u>
3-я	I	<u>7,5±0,73</u> ***	<u>6,1±0,24</u> *	<u>109,5±1,20</u> ***	<u>26,4±1,63</u> ***
	II	<u>10,3±0,50</u> ***	<u>6,0±0,63</u>	<u>79,8±2,44</u> ***	<u>16,0±1,18</u>
	III	<u>1,4±0,17</u> *	<u>5,5±0,19</u>	<u>14,5±1,29</u> *	<u>56,2±1,77</u> ***
7-а	I	<u>8,4±0,72</u> ***	<u>5,4±0,12</u>	<u>101,99±1,76</u> ***	<u>15,7±0,89</u>
	II	<u>10,4±0,51</u> ***	<u>6,4±0,06</u> ***	<u>44,4±1,28</u> ***	<u>17,1±0,49</u>
	III	<u>1,5±0,19</u>	<u>3,7±0,23</u> ***	<u>11,28±0,27</u>	<u>22,4±0,59</u> ***
12-а	I	<u>7,0±0,67</u> ***	<u>6,3±0,36</u> *	<u>93,3±1,63</u> ***	<u>15,8±0,50</u>
	II	<u>9,1±0,36</u> ***	<u>7,1±0,11</u> ***	<u>24,4±1,50</u> ***	<u>23,9±1,75</u> ***
	III	<u>2,1±0,24</u>	<u>5,0±0,09</u>	<u>14,4±0,72</u> ***	<u>29,3±2,12</u> ***
Клінічно здорові (n=15)		1,9±0,05 1,50–2,20	5,3±0,25 4,07–7,53	11,0±0,64 7,84–15,79	16,8±0,89 11,09–23,75

Примітки: 1) I – контрольна (n=5), II – перша дослідна (імуном-депо) (n=5), III– друга дослідна (тіотриазолін) (n=5); 2) значення p: *—<0,05; **—<0,01; ***—<0,001, порівнюючи з клінічно здоровими собаками.

Однак надзвичайно інтенсивно зменшувався рівень цитокінемії ІЛ-1β у собак 2-ї дослідної групи, який вже на 3-ю добу знизився до 14,5±1,29 пг/мл (p<0,05), а у 1-й зменшувався поступово. Хоча зміни концентрації ІЛ-1α у низці термінів були достовірними, однак не мали яскраво вираженого характеру.

Певною мірою механізми корегувального впливу застосованих препаратів відображає рівень протизапального цитокіну ІЛ-10. У контрольних тварин найвище його значення встановлено на 3-ю добу лікування – 26,4±1,63 пг/мл (p<0,001), що в 1,6 раза вище, ніж у здорових собак. У 1-й дослідній групі з 3- до 12-ї доби лікування відмічалось поступове збільшення рівня ІЛ-10 до 23,9±1,75 пг/мл (p<0,001). Водночас у тварин 2-ї дослідної групи рівень ІЛ-10 досягає максимального значення вже на 3-ю добу – 56,2±1,77 пг/мл (p<0,001), потім залишається досить високим – у межах 22,4–29,3 пг/мл упродовж усього періоду спостереження.

Фібриноген – основний білок системи згортання крові та джерело фібринопептидів, що мають протизапальну активність. До лікування найвищий рівень фібриногену (табл.6) виявився у тварин контрольної групи – 4,1±0,46 г/л (p<0,001). У них гіперфібриногенемія була впродовж 7 діб – 3,9±0,35 г/л (p<0,001). У 1-й дослідній групі її рівень на 3-ю добу лікування становив 3,3±0,33г/л (p<0,01), що в 1,4 раза більше, ніж у клінічно здорових собак. Щодо рівня фібриногену у тварин 2-ї дослідної групи, то він виявився максимальним на 3-ю добу лікування – 3,7±0,26 г/л (p<0,001), а далі поступово знижувався до 12-ї доби – 2,5±0,19 г/л. Отже, за використання імуном-депо і тіотриазоліну відмічається виражений протизапальний ефект.

**Динаміка вмісту гострофазних білків у сироватці крові собак
за різних методів лікування ран**

Термін дослідження (доба)		Фібриноген, г/л	α 1-ПІ, мкмоль/л	α 2-МГ, г/л	Гаптоглобін, г/л	Церулоплазмін, мг/л
До лікування	I	<u>4,1±0,46***</u>	<u>89,2±2,40**</u>	<u>2,2±0,06*</u>	<u>1,9±0,05***</u>	<u>108,6±6,60</u>
	II	<u>2,6±0,17</u>	<u>88,6±1,44***</u>	<u>2,1±0,10</u>	<u>1,8±0,22</u>	<u>100,5±4,67</u>
	III	<u>3,2±0,21***</u>	<u>88,9±1,25***</u>	<u>2,3±0,09***</u>	<u>1,8±0,05**</u>	<u>115,4±7,08</u>
3-я	I	<u>3,9±0,30***</u>	<u>71,9±3,77</u>	<u>2,3±0,03***</u>	<u>1,9±0,02***</u>	<u>133,2±4,98***</u>
	II	<u>3,3±0,33**</u>	<u>89,3±1,03***</u>	<u>2,0±0,10</u>	<u>1,8±0,04***</u>	<u>130,0±11,31*</u>
	III	<u>3,7±0,26***</u>	<u>87,6±0,28***</u>	<u>2,0±0,07</u>	<u>1,7±0,04</u>	<u>180,1±4,33***</u>
7-а	I	<u>3,9±0,35***</u>	<u>85,7±1,04**</u>	<u>1,6±0,06***</u>	<u>1,9±0,03***</u>	<u>158,7±1,58***</u>
	II	<u>2,7±0,14*</u>	<u>90,6±1,43***</u>	<u>2,0±0,22</u>	<u>1,7±0,07</u>	<u>131,8±3,54***</u>
	III	<u>2,6±0,16</u>	<u>92,9±1,88***</u>	<u>2,1±0,05</u>	<u>1,7±0,03*</u>	<u>186,2±2,27***</u>
12-а	I	<u>3,1±0,42</u>	<u>84,3±1,26*</u>	<u>2,1±0,07</u>	<u>1,8±0,08*</u>	<u>104,8±3,27</u>
	II	<u>2,9±0,38</u>	<u>79,3±1,78</u>	<u>2,0±0,06</u>	<u>1,6±0,06</u>	<u>117,2±5,18**</u>
	III	<u>2,5±0,29</u>	<u>95,4±0,71***</u>	<u>2,1±0,05</u>	<u>1,6±0,06</u>	<u>182,9±4,35***</u>
Клінічно здорові (n=15)		<u>2,3±0,04</u>	<u>79,1±1,61</u>	<u>2,0±0,05</u>	<u>1,6±0,03</u>	<u>101,0±0,45</u>
		<u>2,10–2,60</u>	<u>67,70–89,40</u>	<u>1,80–2,32</u>	<u>1,30–1,70</u>	<u>79,50–126,18</u>

Примітки: 1) I – контрольна (n=5), II – перша дослідна (імуном-депо) (n=5), III – друга дослідна (тіотриазолін) (n=5); 2) значення p: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001, порівнюючи з клінічно здоровими собаками.

У контрольних тварин найвищий рівень α 1-ПІ встановлено на 7-у добу лікування – 85,7±1,04 мкмоль/л (p<0,01), із подальшим зниженням до 12-ї доби – 84,3±1,26 мкмоль/л (p<0,05). У 1-й дослідній групі концентрація α 1-ПІ збільшувалася з 3 до 7-ї доби лікування – 90,6±1,43 мкмоль/л (p<0,001), а на 12-ту добу вона вже не відрізнялася від показника здорових тварин. Вміст α 2-МГ у контрольних тварин на 7-му добу лікування достовірно зменшився до 1,6±0,06 мкмоль/л (p<0,001), тимчасом у групі з імуном-депо утримувався на рівні здорових тварин. У 2-й дослідній групі відмічалось поступове збільшення вмісту в крові α 1-ПІ з досягненням пікової величини на 12-ту добу лікування – 95,4±0,71 мкмоль/л (p<0,001), що свідчить про його посилений синтез у печінці під впливом тіотриазоліну.

Гаптоглобін не лише зв'язує гемоглобін, а й ефективно інгібує катепсину G, B, L, бере участь в утилізації деяких патогенних бактерій. Встановлено, що його рівень у клінічно здорових собак – 1,6±0,03 г/л, за гнійних ран збільшився в середньому до 1,8–1,9 г/л. У контрольній групі цей показник упродовж лікування майже не змінювався і становив 1,9±0,02 (p<0,001), 1,9±0,03 (p<0,001) та 1,8±0,08 г/л (p<0,05), відповідно, тимчасом у дослідних тварин він нормалізувався на 3–7-му добу.

У клінічно здорових собак вміст у крові церулоплазміну становив 101,0±0,45 мг/л. За гнійних ран у тварин контрольної групи він починає суттєво збільшуватися з 3-ї – 133,2±4,98 мг/л (p<0,001), до 7-ї доби – 158,7±1,58 мг/л (p<0,001). Водночас у 1-й дослідній групі концентрація церулоплазміну в цей період становить – 130,0±11,31 мг/л (p<0,05) та 131,8±3,54 мг/л (p<0,001), а далі на 12-ту добу починає зменшуватися – 117,2±5,18 мг/л (p<0,01), тимчасом у 2-й дослідній групі вона весь час була високою –

180,1±4,33 ($p<0,001$) та 186,2±2,27мг/л ($p<0,001$), що пов'язано з посиленням його синтезу під впливом тіотриазоліну.

Отже, корегувальний вплив тіотриазоліну характеризується його протизапальним і антиоксидантним ефектами завдяки антицитокіновій дії через посилення продукції ІЛ-10 та синтезу церулоплазмін, тимчасом дія імуном-депо, імовірно, відбувається за рахунок поступової нормалізації співвідношення між різними сімействами цитокінів у процесі запально-регенеративної реакції.

Корекція рівня цитокінів у свиней після герніотомії

Клінічна характеристика ранового процесу. На 3-ю добу після герніотомії у свиней дослідних груп ознаки ранового запалення виявилися незначними, натомість у контрольних вони набули найбільшого прояву. В результаті у контрольних тварин операційні рани загоювалися на 11–14-ту ($12,5±0,2$) добу, за використання імуном-депо – на 7–9-ту ($7,8±0,3, p<0,001$), а тіотриазоліну – 7–8-му ($7,5±0,3, p<0,001$).

Динаміка гематологічних показників. Еритроцитопенія у свиней контрольної групи була впродовж 10 діб після герніотомії, не перевищуючи показника $5,5±0,36$ Т/л. Водночас за використання імуном-депо і тіотриазоліну вона усувалася на 7-му добу – $6±0,17$ та $5,9±0,15$ Т/л, атромбоцитоз – на 10-ту, тимчасом у контрольній групі він сягав $476±31,08$ Т/л, що було більше в 1,5–1,8 раза ($p<0,001$), відповідно.

Найшвидше лейкоцитарна реакція нормалізувалася у 1-й дослідній групі (імуном-депо) – $14,2±0,98$ Г/л з 3-ї доби після операції, а у 2-й дослідній – з 7-ї $11±0,74$ Г/л. Через добу після герніотомії в дослідних групах повною мірою розвивалася лейкемоїдна реакція, асоційована із розвитком асептичного запалення. За таких умов відсоток юних нейтрофілів був більший, ніж у контрольній, у середньому в 7 разів ($p<0,05$), паличкоядерних – у 2,5–3,1 раза ($p<0,001$), а лімфоцитів, навпаки, менший у 1,2–1,3 раза ($p<0,05$). Подібною ситуація залишалася і через 3 доби після герніотомії, тобто на піку асептичного запального процесу. У цей період у контрольних тварин нейтрофілія із регенеративним зрушенням ядра набувала повного розвитку та тривала до 7-ї доби перебігу запально-регенеративного процесу. У тварин, яким застосовували препарат Імуном-Депо, частка в лейкограмі моноцитів досягала максимального значення – $4,3±0,52$ %, що було вище за показник контрольної групи в 2,7 раза ($p<0,01$), а 2-ї дослідної – в 1,5 раза ($p<0,05$), що є свідченням більш вираженої імуностимулювальної дії препарату імуном-депо.

Після 3-ї доби запально-регенеративного процесу лейкоцитарна реакція нейтрофільного типу в дослідних групах динамічно зменшувалася, що супроводжувалося збільшенням частки лімфоцитів у їх лейкограмах. Так, на 10-ту добу після герніотомії вона, порівнюючи з контрольними тваринами, у 1-й дослідній групі була більшою в 1,2 раза ($p<0,001$), а у 2-й дослідній – в 1,1 раза ($p<0,05$).

Динаміка рівня цитокінів і білків гострої фази. У доопераційний період рівні прозапального цитокіну ІЛ-1 α (табл. 7) в контрольній та дослідних групах були приблизно однаковими. У ранній післяопераційний період його вміст у крові підвищувався з третьої доби, однак найбільш динамічно у тварин, яким застосовували імуном-депо.

Динаміка вмісту в крові цитокінів у свиней після герніотомії та їх корекція препаратами імуном-депо та тіотриазолін

Термін дослідження (доба)	Групи	ФНП-α, пг/мл	ІЛ-1 α, пг/мл	ІЛ-1 β, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл
До лікування	I	<u>5,4±0,15</u> ***	<u>3,5±0,10</u> ***	<u>2,4±0,15</u> ***	<u>24,4±3,34</u>
	II	<u>5,2±0,43</u> ***	<u>3,1±0,04</u> ***	<u>3,5±1,19</u>	<u>26,3±3,42</u>
	III	<u>5,8±0,42</u> ***	<u>3,6±0,12</u> ***	<u>2,4±0,09</u> ***	<u>13,8±0,14</u> ***
3-я	I	<u>4,6±1,26</u> *	<u>5,2±0,59</u>	<u>5,0±0,66</u> ***	<u>53,9±8,40</u> **
	II	<u>8,4±0,30</u> ***	<u>6,5±0,10</u> ***	<u>6,9±1,12</u> ***	<u>40,1±4,93</u> ***
	III	<u>6,8±0,39</u> ***	<u>5,8±0,30</u> **	<u>5,1±0,49</u> ***	<u>16,1±0,31</u> ***
7-а	I	<u>5,3±1,29</u> **	<u>4,8±0,31</u>	<u>5,3±0,40</u> ***	<u>43,3±8,27</u> *
	II	<u>6,4±0,45</u> ***	<u>4,0±0,15</u> **	<u>4,2±0,47</u> ***	<u>26,8±3,28</u> *
	III	<u>14,3±2,09</u> ***	<u>5,5±0,48</u>	<u>3,6±0,28</u> ***	<u>14,6±0,39</u> ***
10-а	I	<u>5,0±1,25</u> **	<u>4,9±0,24</u>	<u>5,3±1,27</u> **	<u>48,4±10,06</u> *
	II	<u>5,2±0,33</u> ***	<u>2,2±0,15</u> ***	<u>4,2±0,47</u> ***	<u>25,6±2,15</u> **
	III	<u>5,3±0,45</u> ***	<u>4,1±0,10</u> **	<u>2,7±0,12</u> ***	<u>15,0±0,12</u> ***
Клінічно здорові (n=10)		1,0±0,04 0,89–1,3	4,7±0,16 4,22–5,60	1,4±0,12 0,91–1,9	19,4±0,28 18,2–20,57

Примітки: 1) I – контрольна (n=5), II – перша дослідна (імуном-депо) (n=13), III– друга дослідна (тіотриазолін) (n=8); 2) значення p: *—<0,05; **—<0,01; ***—<0,001, порівнюючи з клінічно здоровими свиньми.

Подібною була динаміка ІЛ-1 β. Його помірне цитокінемія до операції у свиней з грижами посилювалася після герніотомії на 3-ю добу вдвічі (p<0,001) у всіх групах. Однак у контрольній групі вона утримувалася у межах 5–5,3 пг/мл до 10-ї доби, а в дослідних – динамічно знижувалася, особливо за використання тіотриазоліну. В динаміці змін концентрації ФНП-α важливим є її підвищення в дослідних групах упродовж 3–7-ї діб. Однак найбільш істотною виявилася динаміка ІЛ-10. У контрольних тварин на 3-ю добу після герніотомії значення ІЛ-10 зростає в 2,8 раза та становить найвищу концентрацію серед усіх досліджуваних груп тварин – 53,9±8,40 пг/мл (p<0,01). На 7 і 10-ту добу лікування він починає знижуватись та становить – 43,3±8,27 (p<0,05) і 48,4±10,06 пг/мл (p<0,05). Водночас на 3-ю добу після операції значення ІЛ-10 в 1-й дослідній групі набуває статистично значущої різниці і в 2,1 раза перевищує дані клінічно здорових тварин, досягаючи рівня 40,1±4,93 пг/мл (p<0,001). Однак на 7- і 10-у добу показник ІЛ-10 досягає майже однакових рівнів – 26,8±3,28 (p<0,05) і 25,6±2,15 пг/мл (p<0,01). За аналогічною схемою відбувається динаміка зміни рівня ІЛ-10 у 2-й дослідній групі на третю – 16,1±0,31 пг/мл (p<0,001), 7 – 14,6±0,39 (p<0,001) і 10-у лікування – 15,0±0,12 пг/мл (p<0,001).

Загалом прослідковується закономірність змін цитокінових профілів, за якої вищі рівні прозапальних цитокінів супроводжуються більшою концентрацією в крові ІЛ-10. Перші за фармакологічної корекції знижуються в період 7–10-ї діб більш динамічно.

До герніотомії рівень у плазмі крові фібриногену (табл. 8) в групах різнився, імовірно, залежно від інтенсивності адгезивно-запального процесу. У ранній

післяопераційний період його рівень істотно зростає, однак піки підвищення концентрації фібриногену в плазмі крові у контрольних тварин реєструють на 1 та 7-му добу. За використання імуном-депо, навпаки, відбувається динамічна його нормалізація до 7-ї доби після герніотомії. За використання тіотриазоліну найвищого піку вона досягла після 1-ї доби і була вищою в 2,3 раза, ніж за ін'єкцій імуном-депо. Надалі лише після 3-ї доби рівень фібриногенемії динамічно починав нормалізуватися, що, імовірно, зумовлене гепатопротекторною дією тіотриазоліну з посиленням синтезу фібриногену печінкою.

Таблиця 8

Динаміка білків гострої фази у сироватці крові свиней після герніотомії та їх корекція препаратами імуном-депо та тіотриазолін

Терміни дослідження	Групи	Фібриноген, г/л	Гаптоглобін, г/л	Церулоплазмін, мг/л
До лікування	I	$2,5 \pm 0,26$	$0,7 \pm 0,20$	$433,1 \pm 24,24^{***}$
	II	$1,8 \pm 0,26^*$	$0,8 \pm 0,12$	$383,9 \pm 29,91^{**}$
	III	$3,5 \pm 0,55$	$0,3 \pm 0,14^{***}$	$343,9 \pm 33,65^*$
3 год	I	$2,6 \pm 0,42$	$0,7 \pm 0,22$	$467,0 \pm 37,21^{***}$
	II	$1,8 \pm 0,35$	$0,5 \pm 0,11^{**}$	$339,3 \pm 40,31$
	III	$1,3 \pm 0,14^{***}$	$0,3 \pm 0,10^{***}$	$337,5 \pm 4,12^{***}$
6 год	I	$3,7 \pm 0,65$	$0,9 \pm 0,27$	$370,9 \pm 46,59^*$
	II	$1,4 \pm 0,26^{**}$	$0,8 \pm 0,18$	$421,9 \pm 39,69^{***}$
	III	$2,4 \pm 0,51$	$0,4 \pm 0,21^*$	$333,4 \pm 36,25$
24 год	I	$4,6 \pm 0,79^*$	$1,3 \pm 0,07$	$503,6 \pm 11,83^{***}$
	II	$3,9 \pm 0,42^{**}$	$1,4 \pm 0,18$	$412,8 \pm 42,79^{**}$
	III	$6,6 \pm 0,60^{***}$	$0,7 \pm 0,15$	$433,3 \pm 22,47^{***}$
3 доба	I	$2,8 \pm 0,40$	$1,6 \pm 1,11$	$457,4 \pm 18,79^{***}$
	II	$2,8 \pm 0,30$	$1,8 \pm 0,08^{***}$	$421,4 \pm 54,25^{**}$
	III	$5,6 \pm 0,45^{***}$	$0,9 \pm 0,06$	$425,5 \pm 35,32^{***}$
7 доба	I	$3,9 \pm 0,80$	$0,9 \pm 0,04$	$452,3 \pm 11,35^{***}$
	II	$2,0 \pm 0,29$	$1,1 \pm 0,10$	$371,2 \pm 35,73^{**}$
	III	$3,6 \pm 0,18^{***}$	$0,5 \pm 0,23^*$	$408,4 \pm 35,71^{**}$
10 доба	I	$3,4 \pm 1,12$	$0,8 \pm 0,08$	$412,6 \pm 20,50^{***}$
	II	$2,4 \pm 0,28$	$1,1 \pm 0,07$	$460,8 \pm 50,14^{***}$
	III	$3,1 \pm 0,64$	$0,3 \pm 0,05^{***}$	$447,6 \pm 23,19^{***}$
Клінічно здорові (n=10)		$2,4 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,13$	$258,3 \pm 14,26$

Примітки: 1) I – контрольна (n=5), II – перша дослідна (імуном-депо) (n=13), III – друга дослідна (тіотриазолін) (n=8); 2) значення p: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001, порівнюючи з клінічно здоровими свиньями.

Рівень у сироватці крові гаптоглобіну суттєво збільшувався лише з 24-ї год після герніотомії, досягаючи піку на 3-ю добу ранового процесу, однак найнижчим він виявився за використання тіотриазоліну. Заразом рівень церулоплазміну в усіх групах упродовж дослідження виявився достовірно вищим, порівнюючи з показником клінічно здорових тварин.

Отже, застосування після герніотомії імуном-депо чи тіотриазоліну прискорює загоєння операційних ран у середньому в 1,6 раза, зменшуючи інтенсивність

запальної реакції, що супроводжується усуненням еритроцитопенії та швидкою нормалізацією лейкоцитарної реакції через більш динамічне зменшення рівня цитокінів, яке у разі застосування імуном-депо відбувається завдяки імунологічним механізмам, а тіотриазоліну – метаболітотропним ефектам.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі клініко-експериментально обґрунтовано клініко-патогенетичне значення цитокінового статусу і низки реактантів гострої фази та їх корекції за хірургічної патології у свиней, великої рогатої худоби та собак, що є новим у вирішенні проблеми хірургічної інфекції у тварин. Доведено, що формування реакції гострої фази зумовлено прозапальною цитокінемією різної інтенсивності, яка корелює з клінічними формами хірургічної патології залежно від виду тварин і біологічних властивостей збудників хірургічної інфекції. У зв'язку з цим обґрунтовано застосування тіотриазоліну та імуном-депо, що дає змогу прискорити загоєння операційних ран у свиней у 1,6–1,7 раза та гнійних ран у собак в 1,4 раза.

2. Цитокіновий статус у клінічно здорових великої рогатої худоби, свиней і собак характеризується різним типом співвідношення протизапальних і прозапальних цитокінів та виразним протизапальним цитокіновим профілем у жуйних і, особливо, у свиней. У перших двох видів відповідний цитокіновий індекс щодо ІЛ-1 β становить 9,5:1 та 13,9:1, тимчасом у собак – 1,5:1, а щодо ФНП- α – 3,3:1; 19,4:1; 8,8:1, відповідно. Водночас співвідношення між прозапальними цитокінами (ФНП- α :ІЛ-1 β) у великої рогатої худоби становить 2,9:1, у свиней – 0,7:1, а у собак – 0,2:1.

3. Гнійно-некротичні ураження кінцівок у корів, зумовлені асоціаціями *F. necroforum*, *E. coli*, *Clostridium spp.*, *Diplococcus lanc.*, стафіло- і стрептококами, характеризуються масованою прозапальною цитокінемією через підвищення ($p < 0,001$) в крові рівня ФНП- α за гострого перебігу в 5,6 раза, генералізованого – у 16,8, за хронічного – в 12,6 раза, а ІЛ-1 β – в 3,4; 17,8 та 2,4 раза, відповідно, за недостатньо компенсованого збільшення в 1,8 раза ($p < 0,05$) рівня протизапального ІЛ-10 чи його відсутності за рецидивів захворювання. Водночас за гострої та рецидивуючої форм існує гіперфібриногенемія з підвищенням рівня фібриногену в плазмі крові в 1,3 і 1,4 раза ($p < 0,05$), відповідно, та недостатній її інгібіторний потенціал, що призводить до неповноцінності біологічних бар'єрів.

4. У свиней-грижоносіїв адгезивно-запальний процес супроводжується помірною прозапальною цитокінемією із збільшенням у сироватці вмісту ФНП- α у 4,9 та ІЛ-1 β у 2,1 раза ($p < 0,001$) за відповідного зменшення протизапальних індексів у 19,4 та в 1,7 раза. Заразом за гнійних артритів її рівень поглиблюється, оскільки концентрація в крові ФНП- α збільшується у 18,3 раза ($p < 0,001$), порівнюючи з клінічно здоровими тваринами, а індекс ІЛ-10: ФНП- α набуває критичного значення – 1,5:1.

5. За гриж черевної стінки у свиней набувають розвитку ($p < 0,05$) еритроцитопенія – $5,2 \pm 0,52$ Т/л, тромбоцитоз і лейкоцитоз – збільшення в 1,5 раза, зумовлені прозапальною цитокінемією. Після герніотомії рановий процес супроводжується вираженим лейкоцитозом з піками на 6-ту годину, 3 та 10-ту добу – $19,9 \pm 1,35$ Г/л, еритроцитопенією ($5,2$ – $5,5$ Т/л з 3-ї години до 10-ї доби), тромбоцитозом з піком на

24-у годину – $631,3 \pm 33,44$ Г/л, стійкою гіперфібриногенемією до 7-ї доби – $3,9 \pm 0,8$ г/л, збільшенням концентрації інгібіторів протеїназ – $\alpha 2$ М у 1,8 раза та $\alpha 1$ -ІІІ в 1,5–1,6 раза. Заразом сегментоядерна нейтрофілія, що з'являється на 6-у добу – $64,4 \pm 4,95$ % ($p < 0,001$), завдяки мобілізації пристінкового пула, з 24-ї год змінюється на просте регенеративне зрушення ядра.

6. Хірургічна патологія у собак супроводжується формуванням прозапальної цитокінемії різного ступеня, більш високого за нозологічних форм хірургічної інфекції. Уміст у сироватці крові ФНП- α , порівнюючи зі здоровими тваринами, збільшується ($p < 0,01$) за абсцесів у 79 разів, за гнійних ран – у 23 рази, за піометри – в 11,1, за піодермій, асцити і відморожень – у 5,7–5,8 раза. Заразом збільшення рівня ІІІ-10 виявляється недостатньо адекватним – в 1,3–2,2 раза ($p < 0,05$ – 0,001). Відповідно до цього відбуваються зміни гематологічних показників різного ступеня: кількість лейкоцитів збільшується ($p < 0,01$) удвічі за абсцесів і піометри, а в 1,2 раза – за гнійних ран; тромбоцитарна реакція достовірна лише за відморожень – $505 \pm 5,77$ Г/л, а рівень гемоглобіну зменшується ($p < 0,001$) в 1,5 раза за піометри та в 1,2 раза за абсцесів; у всіх випадках присутня еритроцитопенія.

7. Реакція гострої фази у собак з хірургічною патологією характеризується найбільш суттєвими змінами концентрації церулоплазміну – збільшення ($p < 0,001$) за піометри – в 1,8 раза, за гнійних ран – в 1,6, за відморожень – в 1,5, піодермій – в 1,4, абсцесів – в 1,3 та за асцити – в 1,2 раза, а меншими гаптоглобіну – збільшення лише за гнійних ран і абсцесів у 1,2 раза ($p < 0,01$).

8. За хірургічної патології у собак набуває розвитку коагулопатія, яка характеризується появою в крові розчинного фібрину: за гнійних ран – $18 \pm 2,38$ мг%, абсцесів – $15,9 \pm 2,33$, піодермій – $14,1 \pm 4,13$, піометри – $12,9 \pm 1,45$ та відморожень – $10,6 \pm 3,45$ мг%. Хоча рівень фібриногену в плазмі крові збільшувався в 1,2–1,3 раза ($p < 0,05$) лише за гнійних ран, відморожень і піометри, це заразом однозначно свідчить про гіперкоагуляційний стан, індукований флогогенними цитокінами. Він ускладнюється пригніченням активності сумарного фібринолізу, особливо його тканинного активатора – зменшення ($p < 0,001$) в 1,5 – 2,4 раза за різних нозологічних форм.

9. Гнійно-запальний процес у ранах собак зумовлюється мікробними асоціаціями, до складу яких входять: *Bacillus spp.* – 18,7 %, *Peptostreptococcus spp.* – 16,3 %, *Clostridium spp.* – 13,9 %, *Candida spp.* – 11,6 %, *Proteus spp.* та *Serratia spp.* – по 9,3 %, *Staphylococcus spp.* та *Bacteroides spp.* – по 7 %, *Streptococcus spp.*, *Enterobacter spp.* та *Enterococcus spp.* – по 2,3 %. Встановлено високу частоту резистентності виділених мікробних асоціацій до пеніцилінів, хінолонів, лінкозамінів і сульфаніламідів, а надзвичайно високу у таких видів: *Bacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Clostridium spp.*, *Streptococcus spp.*

10. Застосування імуном-депо чи тіотриазоліну в комплексному лікуванні гнійних ран у собак, порівнюючи з використанням лише мазі левосин, скорочує ($p < 0,01$) терміни гнійно-некротичної стадії вдвічі, грануляцій і епітелізації – в 1,8–1,9, а повного загоєння – в 1,4 раза. У разі застосування тіотриазоліну це відбувається через динамічне зменшення рівня флогогенних цитокінів і суттєве збільшення

концентрації протизапального ІЛ-10 та церулоплазміна, а імуном-депо – урівноваження співвідношення між ІЛ-10 та прозапальними цитокінами.

11. Застосування імуном-депо чи тіотриазоліна після герніотомії у свиней зменшує інтенсивність ранового запалення та сприяє прискоренню терміну загоєння операційних ран у середньому в 1,6–1,7 раза ($p < 0,001$). Це супроводжується динамічним зменшенням рівня флогогенної цитокінемії під впливом тіотриазоліну чи урівноваження цитокинових профілів за дії імуном-депо, що зумовлює усунення еритроцитопенії на 7-му добу, тромбоцитозу – на 10-ту, лейкоцитарної реакції – на 3 і 7-му, відповідно, з формуванням у разі імуном-депо моноцитарної реакції – $4,3 \pm 0,52$ %, як свідчення його імуностимулювальної дії.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. З метою оцінювання ефективності лікувальних заходів за хірургічної патології у тварин рекомендуємо визначати показники вмісту в крові ФПН- α , ІЛ-1 β , ІЛ-10, церулоплазміну, гаптоглобіну та фібриногену.

2. Для корекції реакції гострої фази та оптимізації перебігу запально-регенеративного процесу за лікування хірургічної інфекції у собак пропонуємо додатково застосувати препарат імуном-депо підшкірно в дозі 0,5 мл/10кг маси тіла один раз на добу з інтервалом 24 години чи тіотриазолін у дозі 2 мг/кг внутрішньом'язово через одну добу до зняття швів.

3. Для корекції реакції гострої фази та оптимізації перебігу запально-регенеративного процесу після герніотомії у свиней пропонуємо додатково застосувати препарат імуном-депо підшкірно в дозі 0,5 мл/10кг маси тіла один раз на добу з інтервалом 24 години чи тіотриазолін у дозі 2 мг/кг внутрішньом'язово через одну добу до зняття швів.

4. За матеріалами дисертаційної роботи науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України затверджені науково-методичні рекомендації «Нестероїдні протизапальні та імуномодельючі засоби у ветеринарній медицині» (Протокол №4 від 21 грудня 2011 р.).

5. Результати клініко-експериментальних досліджень доцільно використовувати у викладанні загальної і спеціальної ветеринарної хірургії на факультетах ветеринарної медицини вищих навчальних закладів III–IV рівнів акредитації.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

Публікації у виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз

1. Мельніков В.В., Рубленко М.В., Сторожук В.А., Дудка В.Б. Особливості реакції гострої фази та її корекція за хірургічної патології у свиней. Науковий вісник ветеринарної медицини. Вип. 1 (149). Біла Церква, 2019. С. 111–118. *(Дисертант проводить лікування тварин, клінічні, гемостазологічні, біохімічні дослідження, імуноферментний аналіз, оброблення та аналіз одержаних результатів).*

2. Рубленко М.В., Мельніков В.В. Цитокиновий профіль у корів з некробактеріозними ураженнями пальців. Науковий вісник ветеринарної медицини. Вип. 1 (154). Біла Церква, 2020. С. 121–128. *(Дисертант виконував клінічні дослідження, імуноферментний аналіз, оброблення та аналіз одержаних результатів).*

Публікації у вітчизняних фахових виданнях

3. Андрієць В.Г., Мельніков В.В. Вміст у плазмі крові корів з ортопедичною патологією низки гострофазних білків. Науковий вісник ветеринарної медицини. Вип. 4 (76). Біла Церква, 2010. С. 151–153. *(Дисертант виконував клінічні, гемостазологічні, біохімічні дослідження, оброблення та аналіз одержаних результатів).*

4. Мельніков В.В. Реакція системи крові у разі асептичного запалення у свиней за дії імуностимулюючих засобів різних груп. Науковий вісник ветеринарної медицини. Вип. 8 (87). Біла Церква, 2011. С.110–113. *(Дисертант виконував клінічні, гематологічні, біохімічні дослідження, оброблення та аналіз одержаних результатів).*

5. Рубленко М.В., Мельніков В.В., Ушкалов В.О., Пінчук Н.Г. Цитокини і білки гострої фази за гнійних ран та застосування імуномодулюючих препаратів у собак. Науковий вісник ветеринарної медицини. Вип. 10 (99). Біла Церква, 2012. С. 92–98. *(Дисертант проводив лікування тварин, клінічні, гемостазологічні, біохімічні дослідження, імуноферментний аналіз, оброблення та аналіз одержаних результатів).*

6. Рубленко М.В., Мельніков В.В. Особливості лейкоцитарної реакції у свиней після грижорозтину та за умов корекції запально-регенеративного процесу імуностимуляторами різних груп. Біологія тварин. Т.14, № 1–2. Львів, 2012. С. 557–562. *(Дисертант проводив лікування тварин, клінічні, гематологічні, біохімічні дослідження, оброблення та аналіз одержаних результатів).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Рубленко М.В., Мельніков В.В. Динаміка гематологічних показників у свиней при застосуванні препаратів імуном-депо і тіотриазоліну за герніотомії. Наукові пошуки молоді у третьому тисячолітті: міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, аспірантів і докторантів. Біла Церква, 2011. С. 33–34. *(Дисертант проводив лікування тварин, клінічні, гематологічні, біохімічні дослідження, оброблення та аналіз одержаних результатів).*

8. Мікробіологічні аспекти місцевих інфекційно-запальних процесів у собак. Лабораторні дослідження як інструмент забезпечення епізоотичного благополуччя та безпеки харчових продуктів. Збірник матеріалів науково-практичної конференції / М.В. Рубленко., В.В. Мельніков., А.М. Головка., В.О. Ушкалов., Н.Г. Пінчук. Київ, 26–27 вересня 2012 року. С. 83–85. *(Дисертант проводив лікування тварин, оброблення та аналіз одержаних результатів).*

9. Мельніков В.В., Рубленко М.В. Цитокиновий статус у свиней при хірургической патології. Актуальные вопросы и пути их решения в ветеринарной хирургии: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию со дня рождения профессора Э.И. Веремея. Витебск, 30 октября – 2 ноября 2019 г. Витебск : ВГАВМ, 2019. *(Дисертант проводив лікування тварин, клінічні, гемостазологічні, біохімічні дослідження, імуноферментний аналіз, оброблення та аналіз одержаних результатів).*

Методичні рекомендації

10. Нестероїдні протизапальні та імуномодулюючі засоби у ветеринарній медицині: методичні рекомендації / М.В. Рубленко, О.Т. Куцан, В.Г. Андрієць, В.Л. Коваленко, С.Г. Матвієнко, В.С. Шаганенко, В.В. Мельніков. Біла Церква, 2012. *(Дисертант брав участь у підготовці та виданні методичних рекомендацій).*

Мельников В.В. Клініко-патогенетичне значення цитокінів та корекція їх рівня при хірургічній інфекції у тварин. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 – ветеринарна хірургія. – Білоцерківський національний аграрний університет, Міністерство освіти і науки України, Біла Церква, 2021.

Дисертацію присвячено вивченню клініко-патогенетичного значення цитокінів за різних нозологічних форм хірургічної патології у корів, свиней та собак і обґрунтуванню післяопераційної фармакологічної корекції їх рівня препаратами імуном-депо і тіотриазолін за гриж черевної стінки у свиней та гнійних ран у собак.

Встановлено, що за гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів, зумовлених асоціаціями *F.necrophorum*, *E.coli.*, *Clostridium spp.*, *Diplococcus lanc.*, стафіло- і стрептококами, формується флогогенна цитокінемія ФНП-α та ІЛ-1β, некомпенсована – ІЛ-10.

Доведено, що адгезивно-запальний процес за гриж у свиней супроводжується помірною цитокінемією ФНП-α та ІЛ-1β, яка суттєво поглиблюється за гнійних артритів. За гриж вона зумовлює еритроцитопенію, тромбоцитоз, лейкоцитоз, які посилюються після герніотомії із формуванням стійкої гіперфібриногенемії та компенсаторним підвищенням концентрації в крові інгібіторів протеїназ. На підставі цього обґрунтовано парентеральне застосування імуном-депо і тіотриазоліну після герніотомії у свиней, що сприяє скороченню терміну загоєння ран у середньому в 1,6–1,7 раза.

Встановлено, що хірургічна патологія у собак супроводжується формуванням прозапальної цитокінемії різного ступеня завдяки ФНП-α, більш високого за хірургічної інфекції, що не компенсується адекватним підвищенням рівня ІЛ-10.

Доведено, що флогогенна цитокінемія за хірургічної інфекції у собак зумовлює різного ступеня еритроцитопенію, олігохромемію і лейкоцитоз та збільшенні концентрації у сироватці крові церулоплазміну. Заразом розвивається коагулопатія із появою в плазмі крові розчинного фібрину і зменшенням рівня активності тканинного активатора плазміногена. На підставі цього обґрунтовано застосування імуном-депо і тіотриазоліну в комплексному лікуванні гнійних ран у собак, що прискорює загоєння в 1,4 раза.

Ключові слова: флогогенні та протизапальні цитокіни, гнійно-некротичні ураження кінцівок, церулоплазмін, фібриноген, розчинний фібрин, рани, гаптоглобін, герніотомія.

Мельников В.В. Клинико-патогенетическое значение цитокинов и коррекция их уровня при хирургической инфекции в животных. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 16.00.05 – ветеринарная хирургия. – Белоцерковский национальный аграрный университет, Министерство образования и науки Украины, Белая Церковь, 2021.

Диссертационная работа посвящена клинико-экспериментальному обоснованию клинико-патогенетического значения цитокинового статуса и ряда реактантов острой фазы, а также коррекции их уровня при хирургической патологии у свиней, крупного рогатого скота и собак.

Установлено, что цитокиновый статус у клинически здоровых коров, свиней и собак характеризуется различным типом соотношения противовоспалительных и провоспалительных цитокинов и существенным противовоспалительным цитокиновым профилем у жвачных и, особенно у свиней.

У коров с гнойно-некротическими поражениями конечностей обусловленных ассоциациями *F. necroforum*, *E. coli*, *Clostridium spp.*, *Diplococcus lanc.*, стафило- и стрептококками, развивается массивная провоспалительными цитокинемия ФНО- α при остром течении в 5,6 раза, генерализованном – в 16,8, при хроническом – в 12,6 раза, а ИЛ-1 β – в 3,4; 17,8 и 2,4 раза, соответственно, недостаточно компенсированного увеличением в 1,8 раза ($p < 0,05$) уровня противовоспалительного ИЛ-10.

Установлено, что у свиней с грыжами адгезивно-воспалительный процесс сопровождается умеренной провоспалительной цитокинемией с увеличением содержания ФНО- α в 4,9 и ИЛ-1 β в 2,1 раза ($p < 0,001$) при соответствующем уменьшении противовоспалительных индексов в 19,4 и в 1,7 раза. При гнойных артритах ее уровень углубляется, поскольку концентрация в крови ФНО- α увеличивается в 18,3 раза ($p < 0,001$), по сравнению с клинически здоровыми животными.

При грыжах брюшной стенки у свиней получают развитие ($p < 0,05$) эритроцитопения – $5,2 \pm 0,52$ Т/л, тромбоцитоз и лейкоцитоз – увеличение в 1,5 раза, обусловленные провоспалительными цитокинами. После герниотомии раневой процесс сопровождается выраженным лейкоцитозом с пиками на шестой час, третьи и десятые сутки – $19,9 \pm 1,35$ г/л, эритроцитопенией ($5,2-5,5$ Т / л с 3-го часа до 10-ти суток), тромбоцитозом с пиком на 24-й час – $631,3 \pm 33,44$ г/л, устойчивой гиперфибриногенемией до 7-х суток – $3,9 \pm 0,8$ г/л, увеличением концентрации ингибиторов протеиназ – $\alpha 2$ -М в 1,8 раза и $\alpha 1$ -ИП в 1,5–1,6 раза.

Установлено, что содержание в сыворотке крови ФНО- α , по сравнению со здоровыми животными, увеличивается ($p < 0,01$) при абсцессах в 79 раз, гнойных ранах – в 23 раза, пиометре – в 11,1, пиодермии, асците и отморожениях – в 5,7–5,8 раза, а увеличение уровня ИЛ-10 оказывается недостаточно адекватным – в 1,3–2,2 раза ($p < 0,05 - 0,001$).

Доказано, что реакция острой фазы у собак с хирургической патологией характеризуется наиболее существенными изменениями концентрации церулоплазмينا – увеличение ($p < 0,001$) в случае пиометры – в 1,8 раза, гнойных ран – в 1,6, отморожений – в 1,5, пиодермий – в 1,4, абсцессов – в 1,3 и асцита – в 1,2 раза.

Установлено развитие коагулопатии, которая характеризуется появлением в крови растворимого фибрина: при гнойных ранах – $18 \pm 2,38$ мг%, абсцессах – $15,9 \pm 2,33$, пиодермиях – $14,1 \pm 4,13$, пиометре – $12,9 \pm 1,45$ и отморожениях – $10,6 \pm 3,45$ мг%. При этом гиперкоагуляционное состояние осложняется угнетением активности суммарного фибринолиза, особенно его тканевого активатора – уменьшение ($p < 0,001$) в 1,5–2,4 раза при различных нозологических формах.

Установлено, что гнойно-воспалительный процесс в ранах собак обусловлен микробными ассоциациями, в состав которых входят: *Bacillus spp.* – 18,7 %, *Peptostreptococcus spp.* – 16,3 %, *Clostridium spp.* – 13,9 %, *Candida spp.* – 11,6 %, *Proteus spp.* и *Serratia spp.* – по 9,3 %, *Staphylococcus spp.* и *Bacteroides spp.* – по 7 %, *Streptococcus spp.*, *Enterobacter spp.* и *Enterococcus spp.* – по 2,3 %. При этом выявлена высокая частота их резистентности к пенициллинам, хинолонам, линкозаминам и сульфаниламидам.

Доказано, что применение иммуно-депо или тиотриазолина в комплексном лечении гнойных ран у собак, по сравнению с использованием только мази левосин, сокращает ($p < 0,01$) сроки гнойно-некротической стадии вдвое, грануляций и эпителизации – в 1,8–1,9, а полного заживления – в 1,4 раза. Их применение после герниотомии у свиней уменьшает интенсивность раневого воспаления и способствует ускорению срока заживления операционных ран в среднем в 1,6–1,7 раза ($p < 0,001$). В случае применения тиотриазолина это происходит за счет динамичного снижения уровня флогогенных цитокинов и существенного увеличения концентрации противовоспалительного ИЛ-10 и церулоплазмина, а иммуно-депо – уравнивания соотношения между ИЛ-10 и провоспалительными цитокинами.

Ключевые слова: флогогенные и противовоспалительные цитокины, гнойно-некротические поражения конечностей, церулоплазмин, фибриноген, растворимый фибрин, раны, гаптоглобин, герниотомия.

Melnikov V.V. Clinical and pathogenetic significance of cytokines and correction of their level in surgical infection in animals. – The manuscript.

The thesis for the degree of candidate of veterinary sciences on specialty 16.00.05 – Veterinary Surgery. – Bila Tserkva National Agrarian University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Bila Tserkva, 2021.

The dissertation is devoted to the study of clinical and pathogenetic significance of cytokines in various nosological forms of surgical pathology in cows, pigs and canines as well as it is devoted to postoperative pharmacological correction substantiation of their (cytokines') level by the means of such drugs as immunom-depot and thiotriazoline for abdominal wall hernia in pigs and purulent wounds in canines.

It was discovered that in purulent-necrotic lesions of limbs in cows caused by associations of *F. necrophorum*, *E. coli.*, *Clostridium spp.*, *Diplococcus lanc.* – as well as staphylococci and streptococci, phlogogenic cytokinemia of TNF- α and IL-1 β is formed, uncompensated – IL-10.

It is proved that the adhesive-inflammatory process for hernia in pigs is accompanied by moderate cytokinemia of TNF- α and IL-1 β , which is significantly exacerbated in purulent arthritis. In case of hernias it causes erythrocytopenia, thrombocytosis, leukocytosis, which are enhanced after herniotomy with the formation of persistent hyperfibrinogenemia and compensatory increase of proteinase inhibitors concentration in the blood. Based on this, parenteral use of immunom-depot and thiotriazoline after herniotomy in pigs is substantiated, this helps to reduce the wound healing time by an average of 1.6–1.7 times.

It was found that surgical pathology in canines is accompanied by the formation of pro-inflammatory cytokinemia of varying degrees due to TNF- α being higher than surgical infection, which is not compensated by an adequate increase in the level of IL-10.

Phlogogenic cytokinemia in surgical infection in canines has been shown to cause varying degrees of erythrocytopenia, oligochromemia and leukocytosis, and increased ceruloplasmin-concentration in blood. At the same time coagulopathy develops along with the appearance of soluble fibrin in the blood plasma and a decrease of tissue plasminogen activator activity level. Based on this, the use of immunom-depot and thiotriazoline in the complex treatment of purulent wounds in canines is justified, which accelerates healing by 1.4 times.

Key words: phlogogenic and anti-inflammatory cytokines, purulent-necrotic lesions of limbs, ceruloplasmin, fibrinogen, soluble fibrin, wounds, haptoglobin, herniotomy.

Підписано до друку 25.02.2021
Формат 60×90 ¹/₁₆. Ум. др. арк. 0,9. Тираж 100. Зам. 811
ФОП Васильєв, св. № 65147
09100, Біла Церква, бул. Олександрійський, 86. тел. 6-32-51