

БЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

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

211– Ветеринарна медицина

Подається на здобуття наукового ступеня
кандидата ветеринарних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ В.В. Мельніков

Науковий керівник:

Рубленко Михайло Васильович

доктор ветеринарних наук, професор,

академік НААН

Біла Церква – 2021

АНОТАЦІЯ

Мельніков В.В. Клініко-патогенетичне значення цитокінів та корекція їх рівня при хірургічній інфекції у тварин. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 «Ветеринарна хірургія» (211 – Ветеринарна медицина). – Білоцерківський національний аграрний університет, Біла Церква, 2021.

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.

Встановлено, що 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.

Вперше визначено, що 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 разів, генералізованого – у 16,8, за хронічного – в 12,6 разів, а ІЛ-1 β – в 3,4; 17,8 та 2,4 разів, відповідно, за недостатньо компенсованого збільшення в 1,8 разів ($p < 0,05$) 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 разів ($p < 0,05$), відповідно, та недостатній її інгібіторний потенціал, що призводить до неповноцінності біологічних бар'єрів.

Заразом 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 разів ($p < 0,001$) за відповідного зменшення протизапальних індексів у 19,4 та в 1,7 разів. За гнійних артритів її рівень поглиблюється, оскільки концентрація в крові ФНП- α збільшується у 18,3 разів ($p < 0,001$), порівнюючи з клінічно здоровими тваринами, а індекс ІЛ-10: ФНП- α набуває критичного значення – 1,5:1.

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 разів, зумовлені прозапальною цитокінемією. Після герніотомії рановий процес супроводжується вираженим лейкоцитозом з піками на 6-у годину, 3-ю та 10-у 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 разів та $\alpha 1$ -ІІІ в 1,5–1,6 разів. 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.

Доведено, що 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 ІЛ-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.

При цьому 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 ($p < 0,01$).

Поряд з цим 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 збільшується 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.

Гнійно-запальний процес у ранах собак зумовлюється мікробними асоціаціями, до складу яких входять: 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 /см³.

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.*

Доведено, що 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 церулоплазмїна, а імуном-депо – урівноваження співвідношення між ІЛ-10 та прозапальними цитокінами.

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 цитокінових профілів за дії імуном-депо, що зумовлює усунення еритроцитопенії на 7-у добу, тромбоцитозу – на

10-у, лейкоцитарної реакції – на 3 і 7-у, відповідно, з формуванням у разі імуном-депо моноцитарної реакції – $4,3 \pm 0,52$ %, як свідчення його імуностимулювальної дії.

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.

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/10 кг 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.

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/10 кг 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.

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.).

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

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

ANNOTATION

Melnikov V.V. Clinical and pathogenetic significance of cytokines and correction of its level at surgical infection in animals. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of veterinary sciences on a specialty 16.00.05 "Veterinary surgery" (211 – Veterinary medicine). – Bila Tserkva National Agrarian University, Bila Tserkva, 2021.

In thesis clinically and experimentally substantiates pathogenetic significance of cytokine status and a number of acute phase reactants and their correction in surgical pathology in pigs, cattle and dogs, which is new in solving the problem of surgical infection in animals. It is proved that the formation of the acute phase reaction is caused by proinflammatory cytokinemia of different intensity, which correlates with clinical forms of surgical pathology depending on the species of animals and biological properties of the causative agents of surgical infection. In this regard, the use of Thiotriazoline and Immunom-Depo is justified, which allows to accelerate the healing of surgical wounds in pigs by 1,6-1,7 times and purulent wounds in dogs by 1,4 times.

It was found that the cytokine status in clinically healthy cattle, pigs and dogs is characterized by a different type of ratio of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines and a pronounced anti-inflammatory cytokine profile in ruminants and especially in pigs. In the first two species, the corresponding cytokine index for IL-1 β is 9,5:1 and 13,9:1, while in dogs – 1,5:1, and for TNF- α – 3,3:1; 19,4:1; 8,8:1, respectively. At the same time, the ratio between pro-inflammatory cytokines (TNF- α : IL-1 β) in cattle is 2,9:1, in pigs – 0,7:1, and in dogs – 0,2:1.

It was first determined that purulent-necrotic lesions of the extremities in cows caused by associations of *F. necroforum*, *E. coli*, *Clostridium spp.*, *Diploccus lanc.*, Staphylococci and streptococci, are characterized by massive proinflammatory cytokineemia due to increased ($p < 0,001$) in the blood TNF levels - α for acute 5,6 times, generalized – 16,8, chronic – 12,6 times, and IL-1 β – 3,4;

17,8 and 2,4 times, respectively, with insufficiently compensated increase in 1,8 times ($p < 0,05$) level of anti-inflammatory IL-10 or its absence in case of recurrence of the disease. At the same time, in acute and recurrent forms there is hyperfibrinogenemia with an increase in fibrinogen levels in blood plasma by 1,3 and 1,4 times ($p < 0,05$), respectively, and insufficient inhibitory potential, which leads to the inferiority of biological barriers.

At the same time, in pigs with hernia, the adhesive-inflammatory process is accompanied by moderate proinflammatory cytokinemia with an increase in serum TNF- α content of 4,9 and IL-1 β by 2,1 times ($p < 0,001$) with a corresponding decrease in anti-inflammatory indices of 19,4 and 1,7 times. In purulent arthritis, its level deepens, as the concentration of TNF- α in the blood increases 18,3 times ($p < 0,001$), compared with clinically healthy animals, and the index of IL-10: TNF- α becomes critical – 1,5:1.

In case of abdominal wall hernia in pigs develops ($p < 0,05$) erythrocytopenia – $5,2 \pm 0,52$ T/l, thrombocytosis and leukocytosis – an increase of 1,5 times due to proinflammatory cytokinemia. After herniotomy, the wound process is accompanied by severe leukocytosis with peaks on the 6th hour, 3rd and 10th day – $19,9 \pm 1,35$ G/l, erythrocytopenia ($5,2-5,5$ T/l with 3-hours to the 10th day), thrombocytosis with a peak at the 24th hour – $631,3 \pm 33,44$ G/l, persistent hyperfibrinogenemia up to the 7th day – $3,9 \pm 0,8$ g/l, increased concentration proteinase inhibitors - $\alpha 2$ -M 1,8 times and $\alpha 1$ -IP 1,5-1,6 times. At the same time, segmental neutrophilia, which appears on the 6th day – $64,4 \pm 4,95\%$ ($p < 0,001$), due to the mobilization of the parietal pool, from the 24th hour changes to a simple regenerative shift of the nucleus.

It is proved that surgical pathology in dogs is accompanied by the formation of pro-inflammatory cytokinemia of varying degrees, higher than nosological forms of surgical infection. The content in the serum of TNF- α , compared with healthy animals, increases ($p < 0,01$) at abscesses in 79 times, at purulent wounds – in 23 times, at pyometra – 11,1, at pyoderma, ascites and frostbite – in 5,7–5,8 times. At the same time, the increase in the level of IL-10 is insufficiently adequate

– 1,3–2,2 times ($p < 0,05 - 0,001$). Accordingly, there are changes in hematological parameters of varying degrees: the number of leukocytes increases ($p < 0,01$) twicely for abscesses and pyometra, and in 1,2 times - at purulent wounds, platelet reaction is reliable only for frostbite – $505 \pm 5,77$ G/l, and the level of hemoglobin decreases ($p < 0,001$) in 1,5 times for pyometra and in 1,2 times for abscesses, in all cases there is erythrocytopenia.

The reaction of the acute phase in dogs with surgical pathology is characterized by the most significant changes in the concentration of ceruloplasmin – an increase ($p < 0,001$) at pyometra – in 1,8 times, for purulent wounds - in 1,6, for frostbite – in 1,5, pyoderma – in 1,4, abscesses – in 1,3 and ascites – in 1,2 times, and less haptoglobin – an increase only in purulent wounds and abscesses in 1,2 times ($p < 0,01$).

At the same time, surgical pathology in dogs follows by developing of coagulopathy, which is characterized by the appearance in the blood of soluble fibrin: at purulent wounds - $18 \pm 2,38$ mg%, abscesses – $15,9 \pm 2,33$, pyoderma – $14,1 \pm 4,13$, pyometra – $12,9 \pm 1,45$ and frostbite – $10,6 \pm 3,45$ mg%. Although the level of fibrinogen in blood plasma increases by 1,2–1,3 times ($p < 0,05$) only in purulent wounds, frostbite and pyometra, this at the same time clearly indicates a hypercoagulable state induced by phlogogenic cytokines. It is also complicated by inhibition of the activity of total fibrinolysis, especially tissue activator reduction ($p < 0,001$) in 1,5–2,4 times at different nosological forms.

The purulent inflammation dog's wounds is caused by microbial associations, which include: 27,2% – *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Candida spp.*, *Bacillus spp.*, *Clostridium spp.*, 18,2 % – *Bacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.* and *Bacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, 9,1 % each – *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.* and *Clostridium spp.*, *Bacillus spp.*, *Streptococcus spp.* and *Bacillus spp.*, *Enterobacter spp.*, as well as *Enterococcus spp.*, *Candida spp.* This associations belong to 11 genera of microorganisms, of which included: *Bacillus spp.* in 18,7 % of cases,

Peptostreptococcus spp. – 16,3%, *Clostridium spp.* – 13,9 %, *Candida spp.* – 11,6 %, *Proteusspp.* and *Serratia spp.* – 9,3 % each, *Staphylococcus spp.* and *Bacteroides spp.* – 7 % each, *Streptococcus spp.*, *Enterobacter spp.* and *Enterococcus spp.* – 2,3 % each. The number of microorganisms ranged from $3,4 \times 10^5$ to $2,5 \times 10^9$ in case of critical level of wound suppuration $10^5 / \text{cm}^3$.

The sensitivity of the selected associations to 56 antibacterial drugs, which are representatives of 15 groups of antimicrobials, was tested. A high frequency of resistance of isolated microbial associations to penicillins, quinolones, lincosamines and sulfonamides has been established. Extremely high antibiotic resistance has been found in the following species: *Bacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Clostridium spp.*, *Streptococcus spp.*

It is proved that the use of Immunom-Depo or Thiotriazoline in the complex treatment of purulent wounds in dogs, compared with the use of only levosin ointment, reduces ($p < 0,01$) the time of purulent-necrotic stage by half, granulation and epithelialization - in 1,8–1,9, and complete healing – 1,4 times. In the case of Thiotriazoline, this is due to a dynamic decrease in the level of phlogogenic cytokines and a significant increase in the concentration of anti-inflammatory IL-10 and ceruloplasmin, and the Immunom-Depo – balancing the ratio between IL-10 and proinflammatory cytokines.

The use of Immunom-Depo or Thiotriazoline after herniotomy in pigs reduces the intensity of wound inflammation and accelerates the healing time of surgical wounds by an average of 1,6–1,7 times ($p < 0,001$). This is accompanied by a dynamic decrease in the level of phlogogenic cytokinemia under the influence of Thiotriazoline or balance of cytokine profiles under the action of Immunom-Depo, which leads to the elimination of erythrocytopenia on the 7th day, thrombocytosis – on the 10th, leukocytosis – on the 3rd and formation in the case of an Immunom-Depo monocytic reaction – $4,3 \pm 0,52\%$, as evidence of its immunostimulatory effect.

In order to assess the effectiveness of treatment for surgical pathology in animals, we recommend to determine the levels of blood in the blood FPN- α , IL-1 β , IL-10, ceruloplasmin, haptoglobin and fibrinogen.

To correct the reaction of the acute phase and optimize the course of the inflammatory-regenerative process in the treatment of surgical infection in dogs, we propose to additionally use the drug Immunom-Depo subcutaneously at a dose of 0,5 ml/10 kg body weight once a day with an interval of 24 hours or Thiotriazoline at a dose of 2 mg/kg intramuscularly one day before suturing.

To correct the reaction of the acute phase and optimize the course of the inflammatory-regenerative process after herniotomy in pigs, we propose to additionally apply the drug Immunom-Depo subcutaneously at a dose of 0.5 ml/10 kg body weight once a day with an interval of 24 hours or Thiotriazoline at a dose of 2 mg/kg internal one day before suturing.

Based on the materials of the dissertation, the scientific-methodical council of the State Veterinary and Phytosanitary Service of Ukraine approved scientific-methodical recommendations "Non-steroidal anti-inflammatory and immunomodulatory agents in veterinary medicine" (protocol №4 of December 21, 2011).

The results of clinical and experimental research should be used in the teaching of general and special veterinary surgery at the faculties of veterinary medicine of higher educational institutions of III-IV levels of accreditation.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

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 проводив 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 (19 та 20 травня 2011 р.). 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. Мельников В.В., Рубленко М.В. Цитокиновый статус у свиней при хирургической патологии. 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).*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень та скорочень	16
Вступ	17
Розділ 1. Огляд літератури	27
1.1. Поширення хірургічної патології у тварин.....	27
1.2. Медіатори запального процесу.....	36
1.3. Лікування і профілактика хірургічної інфекції у тварин.....	43
1.4. Висновок з огляду літератури.....	59
Розділ 2. Вибір напрямів досліджень, матеріали та методи виконання роботи	61
Розділ 3. Цитокінові профілі у клінічно здорових корів, свиней і собак	73
Розділ 4. Стан системи цитокінів у тварин з хірургічною патологією	76
4.1. Корови з ортопедичною патологією.....	76
4.1.1. Клініко-мікробіологічна характеристика гнійно-некротичних уражень кінцівок.....	76
4.1.2. Цитокіновий профіль і реакція гострої фази.....	84
4.2. Цитокіновий профіль і реакція гострої фази у свиней з хірургічною патологією.....	89
4.3. Цитокіновий статус у собак з хірургічною патологією.....	100
4.3.1. Клінічні критерії нозологічних форм	100
4.3.2. Цитокінові профілі у собак з хірургічною патологією	110
4.3.3. Зміни гематологічних показників і реактантів гострої фази	112
Розділ 5. Корекція рівня цитокінів у собак з гнійними ранами	120
5.1. Клініко-бактеріологічна характеристика ранового процесу.....	121
5.2. Динаміка гематологічних показників.....	128
5.3. Динаміка рівня в крові цитокінів і білків гострої фази.....	131
Розділ 6. Корекція рівня цитокінів у свиней після герніотомії	139
6.1. Клінічна характеристика ранового процесу.....	140
6.2. Динаміка гематологічних показників.....	145

6.3. Динаміка рівня цитокінів і білків гострої фази.....	152
Розділ 7. Аналіз та узагальнення результатів дослідження	160
Висновки.....	187
Пропозиції виробництву.....	191
Список використаних джерел.....	192
Додатки.....	235

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

α 1-ІІ– α 1- інгібітор протеїназ

α 2-МГ– α 2- макроглобулін

ІІ-1 α –інтерлейкін -1 α

ІІ-1 β –інтерлейкін -1 β

ІІ-10–інтерлейкін -10

ПА – плазмінова активність

ТПА – тканинний активатор плазміногену

ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α

СФА – сумарна фібринолітична активність

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Проблема хірургічної патології залишається досить вагомою серед різних видів тварин, що пов'язано з високим рівнем травматизму у великої рогатої худоби, свиней та собак, не зважаючи на удосконалення технологій їх утримання і годівлі та підвищення вимог щодо добробуту.

Так, рівень ортопедичної патології серед поголів'я корів може коливатися в досить широких межах – 18–80 % [1], які головним чином представлені хворобами копитець – 55–75 % [2–4], 40–50 % [5, 6], 30–87 % [7, 8] та 10–30% [9, 10] тварин. Як правило, вона супроводжується кульгавістю яка проявляється у 20 % корів [11]. Серед них найбільш поширеними нозологічними формами у корів є пододерматити – 51 % [2, 12, 13], 7,6–21,2 % [14] та до 74% [15, 16], виразки підошви – 18,3 – 19,7% [17], зміщення сичуга – 0,6–5 % [18], кератокон'юнктивіти – 8,8–90,7 % [19]. При чому серед хвороб кінцівок у корів здебільшого має місце інфекційно-запальний процес, який зумовлений фузобактеріями в асоціації з іншими неспоруючими анаеробами чи спірохетами. В більшості випадків такий тип хірургічної інфекції носить рецидивуючий характер, що призводить до суттєвих збитків у молочному скотарстві. Це супроводжується зниженням заплідненості корів до 19 % та збільшенням випадків післяродової патології до 50–84,2% [11, 1, 14].

За даними [20] травматизм у свиней поширений серед 20,4 % поголів'я, що утримується за сучасними промисловими технологіями. За даними [21] його поширеність коливається в межах 11,1–29,9 % від загалу поголів'я свиней. Хоча в деяких випадках реєструють цей показник на рівні 55–80 % [22]. У структурі хірургічної патології свиней основне місце займають післякастраційні ускладнення – 2,7–21,5 %, артрити – 0,3–3,4 %, абсцеси і флегмони – 0,2–4,8 %, рани – 0,3–3,9 %, а також грижі – 0,9–2,4 % [21, 23, 24]. Частота розвитку останніх коливається в межах від 0,8 до 71,7 % [17, 25–29]. Проте за повідомленнями інших авторів [14, 18] на деформацію рогового

чохла ратиць у свиней припадає – 28,1 %, на рани та виразки – 11,7 %, а патологія суглобів та сухожилкового апарату складає близько 9,2 %. У молодняку свиней основними нозологічними формами є омфаліти – 8,2 %, грижі – 5,6 %, рани – 8,8 %, дерматити – 68,3 %. При чому в свиней на відгодівлі частка хірургічної патології досягає 14,9 %, у якій флегмони та абсцеси становлять 9,3 %, ламініти – 12,2, перитоніти – 4,9, суглобова патологія – 8,0 %. Тобто і у цього виду продуктивних тварин частка хірургічної патології досить суттєва, а з огляду на зазначені її нозологічні форми більшість з них відноситься до категорії хірургічної інфекції. Водночас участь її збудників у патогенезі інфекційно-запального процесу в свиней з хірургічною патологією розглядалося в одиничних роботах [62].

Травматизм у собак складає близько 50 % від усіх хірургічних захворювань, при чому переломи становлять 9 %, з них грудної, кінцівки – 30,8 %, тазової – 51,8 %, а решта 17,4 % – щелеп, хребців і таза [30]. За іншими даними [31] його частка у структурі хірургічної патології складає близько 45,7 %, серед яких переломи кісток становлять – 50 %, рани – 33 %, а суглобова патологія – 6,9 %, які досить часто ускладнюються флегмонами (7,0 %) і абсцесами (6,5 %). Останні [38] моніторингові дослідження щодо поширеності хірургічної патології у собак в умовах України засвідчують, що вона переважно представлена травмами та хірургічною інфекцією м'яких тканин – 22,8 %, кістково-суглобовою патологією – 17,7 %, хворобами очей – 12,7 %, шкіри – 11,4 %, неоплазіями – 10 %, абдомінальною хірургічною патологією – 8,9 %. Вагоме місце серед хірургічної патології займає і піометра, частка якої – 0,3–4,8 % [32]. Знову ж таки і у випадку хірургічної патології у собак, у більшості своїй вона представлена різними клінічними формами хірургічної інфекції, збудники якої суттєво впливають на патогенетичні ланцюги інфекційно-запальних процесів, але не розглядаються у зв'язку з особливостями їх клініко-патогенетичних критеріїв.

Останнім часом неухильно зростає і кількість онкопатологій – 6,3–11,3 %, і зокрема пухлин молочної залози у дрібних домашніх тварин – з

29,7 % до 40,2 % [33]. Згідно дослідження [34] серед неоплазій у собак 42,05 % становлять пухлини молочної залози, 27,2 % – новоутворення шкіри, 17,2 % – зовнішніх статевих органів, 6,3 % – тканин у ділянці голови та шиї, 4,3 % – внутрішніх органів та 1,6 % – кісток і суглобів. Неоплазії безперечно мають надзвичайно складний патогенез, а його однією із ключових ланок є імунодепресія та імунodefіцит, що нерідко зумовлює розвиток у післяопераційний період різних форм хірургічної інфекції.

Поряд з цим у собак певного поширення набуває і ендогенний увеїт, який у собак складає 50 % від всіх клінічних форм цього захворювання і 30 % від всіх захворювань очей [35], а він частіше за все зумовлений інфекційними агентами. Не менш поширеними є і кератити, причинами виникнення яких у 60 % собак виявляються патогенні бактерії. При чому у 40 % випадків їх спричиняють стафілококи, у 25 % – альфа і бета –гемолітичні стрептококи, а у 9 % – *Pseudomonas* і 5 % – *E. coli* [36]. Останнім часом на захворювання органів слуху припадає 7–20 % випадків [37, 38] хірургічної патології. Вони зустрічаються у собак віком від 1 до 3 років – 34,6 %, та від 7 до 9 років – 25 % випадків.

Таким чином, у переважній більшості хірургічної патології патогенетичною основою є запальна реакція, спрямованість та інтенсивність якої залежить від біологічних властивостей збудників хірургічної інфекції.

Запальний процес, як судинно-мезенхімальна реакція організму ссавців індукується кількома групами медіаторів запалення, ключову роль із яких виконують різні класи цитокінів, особливо у випадку інфекційно-запальних процесів [389, 390].

У зв'язку з цим за останні роки досить вивченою є патогенетична роль системи гемостазу, фібринолізу та протеолізу при рановому процесі та хірургічній інфекції у тварин різних видів [39–43]. Доведена суттєва роль при асептичних та інфекційно-запальних процесах у свиней та собак калікреїн-кінінової системи [44]. Це дозволило запровадити у клінічну практику ряд нових високоефективних засобів лікування тварин із хірургічною інфекцією –

імуномодулятори [45], сорбенти [46], мазі на гідрофільній основі [47] та нестероїдні протизапальні засоби [48].

Проте поза увагою дослідників залишилася роль цитокінів- первинних медіаторів запалення та модуляторів імунної системи, які як відомо за даними медико-біологічних досліджень відіграють істотну роль при різних нозологічних формах хірургічної інфекції та індукторами реакції гострої фази [49].

Під цитокінами розуміють велику кількість різноманітних біологічно активних молекул білкової природи, що секретуються клітинами імунної системи при запаленні, імунній відповіді, гемопоезі тощо [50, 51]. Нині до системи цитокінів зараховують близько 200 поліпептидних речовин [52]. Всі вони мають ряд загальних властивостей, серед яких слід відмітити такі: плейотропність і взаємозамінність біологічної дії, відсутність антигенної специфічності, проведення сигналу шляхом взаємодії зі специфічними клітинними рецепторами, формування цитокінової мережі [53, 54].

Цитокіни є найбільш універсальною системою регуляції, що здатна проявляти біологічну активність як дистанційно, так і при міжклітинному контакті. Синтезуючись у вогнищі запалення, цитокіни впливають практично на всі клітини, які беруть участь у його розвитку, включаючи гранулоцити, макрофаги, фібробласти, клітини ендотелію, епітелію, Т- та В-лімфоцити [51].

За хірургічної інфекції виділяють дві основні групи цитокінів – прозапальні, та протизапальні. Дисбаланс між ними зумовлює неконтрольований перебіг хірургічної інфекції та призводить до низки різноманітних ускладнень, найбільш загрозливим серед яких є загальна хірургічна інфекція – сепсис. Поряд з цим цитокіновий дисбаланс зумовлює порушення динаміки перебігу процесів регенерації. Серед цитокінів ключовими вважаються інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин та протизапальний інтерлейкін-10.

Інтерлейкін-1 (ІЛ-1) – (ендогенний піроген, лімфоцит-активуючий фактор) – прозапальний цитокін, що продукується переважно активованими макрофагами, хоча може продукуватися й іншими клітинами: епітеліальними, ендотеліальними, гліальними, фібробластами, кератиноцитами [55]. При його дії ІЛ-1 збільшується пул моноцитів і нейтрофілів в крові і вогнищах запалення. Цьому сприяє посилення синтезу молекул міжклітинної адгезії і поява у вогнищах запалення хемоатрактантів [56]. Після дії ІЛ-1 тучні клітини активують викид біогенних амінів і у першу чергу гістаміну. При дії ІЛ-1 гепатоцити посилюють синтез білків гострої фази: СРБ, амілоїдів А і Р сироватки крові, аполіпротеїна (а), фібриногену, компонентів системи комплементу та інгібіторів протеїназ. У кістковій та хрящовій тканині ІЛ-1 індукує синтез специфічних протеїназ, резорбцію фосфатів і явище остеомалаяції. В клітинах кісткового мозку ІЛ-1 пригнічує еритропоез, виступаючи в ролі функціонального антагоніста еритропоетину [57–59].

Фактори некрозу пухлин (ФНП) – прозапальні цитокіни. До цієї групи відносять два родинних цитокіни, що продукуються макрофагами, мононуклеарними фагоцитами, В- і Т-лімфоцитами. Розрізняють ФНП- α та ФНП- β . Їх назва зумовлена здатністю цих цитокінів справляти цитотоксичну дію на певні пухлинні клітини. У низьких концентраціях ФНП- α збільшує синтез адгезивних молекул ендотеліальними клітинами, що дозволяє нейтрофілам прикріплюватись до стінки судин у місцях запалення. Також він посилює синтез лімфокінів Т-лімфоцитами і стимулює В-клітини, а у великих концентраціях є важливим медіатором, який призводить до розвитку ендотоксин-індукованого септичного шоку. ФНП- α підвищує продукцію простагландинів E_2 і h , цитокінів ІЛ-6, ІЛ-1, які посилюють інтенсивність запальних реакцій [60].

У свою чергу Інтерлейкін-10 (ІЛ-10) є протизапальним цитокіном. Під його впливом моноцити знижують продукцію запальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α та ін.), мікробіцидних продуктів кисневого метаболізму і

оксиду азоту. В той же час він стимулює проліферацію В-лімфоцитів і активність гуморального імунітету [61].

Водночас у ветеринарній хірургії патогенетичній ролі цитокінів за хірургічної інфекції у тварин присвячені лише поодинокі роботи [1, 50], 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 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 непластичних 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 помірно 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 α 1-ІІ та α 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 ІЛ-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 раза.

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 імунотропного 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 Риженко В.П.), 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).

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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Поширення хірургічної патології у тварин

Хірургічна патологія у тварин досить різноманітна. Вона охоплює різні анатомо-топографічні ділянки та органи: у свиней – це найчастіше ділянки паху і черевата хвороби дистальних ділянок кінцівок ускладнені здебільшого хірургічною інфекцією [64]; у великої рогатої худоби – різноманітні хвороби ділянки пальців, ускладнені некробактеріозом чи хворобою монтеррало, та передшлунків [11]; у дрібних тварин – тазових і грудних кінцівок, голови, сечостатевої системи та органів черевної порожнини [65].

Залежно від виду та напрямків продуктивності тварин хірургічна патологія має видові та технологічні особливості. До технологічних особливостей відносять кормовий травматизм у великої рогатої худоби та свиней, наслідками якого здебільшого є різноманітні рани порожнистих органів з перфорацією їх стінок, інфікуванням серозних оболонок та розвитком перитонітів [66–72]. Поряд з цим у свиней часто трапляються артрити, абсцеси, флегмони і грижі [50]. Найбільш поширеною хірургічною патологією технологічного характеру в корів є некробактеріоз пальців, виразки міжпальцевої щілини і підшви та остеомієліт [11]. У собак і котів досить поширені рани, флегмони, суглобова патологія, абсцеси, переломи [50], неоплазії [73] і піометра [32].

За даними [20] травматизм становить близько 20,4 % від загального поголів'я свиней. При чому в молодняку свиней він досягає у середньому 12,5 % [74–76]. При цьому травмованих хворих тварин, вимушено вибраковують, що завдає значних економічних збитків господарствам [77, 78]. Вони відстають у рості й розвитку, у них відмічається зниження маси тіла на 20 % і більше, порівняно із здоровими тваринами [76].

Серед свиней хірургічна патологія становить близько 11,1–29,9 % від загальної кількості поголів'я [21]. Проте згідно інших даних [64] вона займає більш значніший відсоток і становить 55–80 %. У її структурі основне місце

займають післякастраційні ускладнення – 2,7–21,5 %, артрити – 0,3–3,4 %, абсцеси і флегмони – 0,2–4,8 %, рани – 0,3–3,9 %, а також грижі – 0,9–2,4 % [21].

За повідомленнями ряду авторів [66, 20] на деформацію рогового чохла ратиць у свиней припадає – 28,1 %, на рани та виразки – 11,7 %, а патологія суглобів та сухожилкового апарату складає близько 9,2 %. У молодняку свиней основними нозологічними формами є омфаліти – 8,2 %, грижі – 5,6 %, рани – 8,8 %, дерматити – 68,3 %. При чому в свиней на відгодівлі частка хірургічної патології досягає 14,9 %, у якій флегмони та абсцеси становлять 9,3 %, ламініти – 12,2, перитоніти – 4,9, суглобова патологія – 8,0 %.

Згідно [66, 76] грижі у свиней особливо часто зустрічаються у тварин віком від 6-ти до 12-ти тижнів, а частота їх розвитку в них становить від 3,5 до 50,5 % [76, 78, 79, 80]. Одні із авторів [81] стверджують, що переважну частку гриж складають пахвинно-мошонкові (60–70 %), інші ж [75] свідчать про перевагу пупкових – 62,2 %, у меншій мірі інтравагінальних – 30,4 %, а найменший відсоток серед них складають черевні – 7,4 %. Водночас за даними [82, 83] грижі реєструються у 0,8–3,5 % поголів'я свиней, що складає 50% усієї хірургічної патології в цього виду продуктивних тварин. При цьому пупкові грижі зустрічаються у 0,4–1,2 %, а пахово-мошонкові – у 1–5 %, поголів'я свиней [84]. Однак переважна більшість дослідників [76, 79, 84] вважають, що грижоносійство у свиней носить спадковий характер, хоча до сприяючих факторів відносять травми черевної стінки, пупкові інфекції, розлади шлунково-кишкового тракту, порушення обміну речовин на фоні дефіциту есенціальних мікроелементів і гіпофункції щитоподібної залози.

У молочному скотарстві найбільш поширеною хірургічною патологією вважаються хвороби кінцівок [85–87]. Вони часто призводять до вибраковки найбільш продуктивних тварин, завдаючи тим самим значних економічних збитків господарствам. Зокрема, при цьому знижується

середньодобовий надій на 28–42 %, а передчасне вибракування хворих тварин досягає 50–60 % [88].

У господарствах різноманітні ураження в ділянці пальців зустрічаються у 30–87 % корів [89]. При цьому розвиток гнійно-некротичних процесів у 64–77,6 % випадків реєструється протягом перших трьох днів після отелу.

За іншими даними [9] в окремих господарствах захворюваність копитець і пальців знаходиться в межах від 10 до 30 %. Зокрема, гнійно-некротичні ураження тканин ділянки пальців у ряді господарств Курської області становлять 11–12 % від загального поголів'я [90]. При чому в бичків відгодівельних груп гнійно-некротичні ураження тканин пальців у літній період реєстрували у 6–10 %, в осінній – у 9–13 %, а у весняний – 12–16 %, тоді як у корів вдвічі менше [91]. Вони зумовлювали зниження приросту маси тіла у хворих бичків на 35–50 %, а середньодобового надою у корів – на 13–18 % [90, 91].

Подібна ситуація реєструється і у Республіці Білорусь, де гнійно-некротичні ураження тканин пальців знижують молочну продуктивність корів на 14–15 % і більше, а на 100 голів хворих самок недоотримують до 17 телят і вибраковують до 40 % тварин [92]. Так, у господарствах Брестської області хвороби пальців і копитець у 2000 році виявили у 9,2 %, у 2001 – у 9,1, а у 2002 – у 10,2 %, поголів'я дійного стада. Подібною була ситуація і в інших областях: у Гомельській – у 9,7, 8,9, і 10,8 %; у Вітебській – у 9,8, 9,3 і 11,2 %, відповідно.

На окремих молочних комплексах і фермах з прив'язним утриманням корів відмічають значну частоту деформації копитець – у 55 % тварин, з них у 23,7 % – кульгавість, але за безприв'язного і безвигульного утримання ці показники істотно більші – 70 і 25 % [3, 93,94].

Кульгавість також є однією із самих суттєвих проблем молочного скотарства Північної Америки, де вона [95] завдає значних економічних збитків. В Англії, кульгавість серед поголів'я великої рогатої худоби є

другою за витратами на лікування хворобою після маститу [97]. Кульгавість призводить до зниження приросту живої маси і як на слілок падіння показника економічної цінності [98–100]. Доведено, хвороби кінцівок мають негативний вплив на плодючість великої рогатої худоби [101–103]. Так, у тварин з клінічними ознаками кульгавості вірогідність завагітніти знижується на 25 % [104]. Також є повідомлення [105] про збільшення летальних випадків серед корів у 2,9 раза (>16 %) у господарствах, де часто зустрічається кульгавість, порівняно із благополучними фермами. Хоча ще нещодавно [106] більшість випадків ураження копит пов'язували з травмуванням тканин у межах капсули копитного рогу, проте останнім часом [107] вважають, що захворювання кінцівок і кульгавість, у 90 % випадків зумовлені ламінітами на підґрунті порушень обмінних процесів, незбалансованої годівлі та циркуляції в стаді інфекційних агентів як бактеріального, так і вірусного походження.

Хвороби кінцівок у корів можуть у свою чергу сприяти розвитку гінекологічних та акушерських хвороб, призводити до зниження заплідненості, недоотримання приплоду та погіршення відтворення стада в цілому [108]. При цьому кульгавість у високопродуктивних корів призводить до втрат молока в середньому близько 3,3 кг на добу упродовж усієї лактації, а вибракуванню підлягають до 27 % корів, що складає 4–5 % збитків від річного прибутку ферми [11].

Найчастіше причинами, які сприяють розвитку ортопедичних захворювань у корів є: недостатність моціону, відсутність систематичної розчистки копит та їх лікувально-профілактичних обробок, використання твердих підлог з обмеженою кількістю підстилки та впровадження високобілкових раціонів. Поряд з цим у високопродуктивних тварин є генетична схильність до захворювань кінцівок [108].

Надзвичайно складними виявляються ураження пальців некробактеріозного походження, які швидко поширюються серед поголів'я корів і нерідко їх перебіг набуває персистуючого чи рецидивуючого

характеру. У такому разі вони найчастіше клінічно проявляються як довготривалі виразки у ділянці міжпальцевої щілини та м'якуша і рідше у вигляді гнійно-некротичних пододерматитів [109]. За останні 20 років серед хвороб кінцівок це захворювання є одним із найбільш поширених [110], особливо у високопродуктивних корів.

Поряд з цим у великої рогатої худоби серед інших захворювань у ділянці пальців досить поширеними є виразки підошви [111]. В деяких господарствах ця патологія може досягати 18,3–19,7 %. Виразки підошви згідно епізоотологічних даних у більш ніж 85 % випадків зустрічаються на копитцях тазових кінцівок, при цьому в 90 % випадків уражуються зовнішні копитця [17]. Можливі навіть масові випадки виразок підошви у нетелей 6–8-місячного віку, які характеризуються набряком ділянки пальців, відшаруванням рогу підошви аж до розвитку остеомієліту зачіпної ділянки ратичної кістки. Сприяючим фактором при цьому є утриманням тварин на жорстких бетонних підлогах і, як наслідок, надлишкове стирання підошовної поверхні ратичного рогу [112].

Однак масові прояви цього захворювання у великої рогатої худоби здебільшого пов'язані із використанням інтенсивних технологій у молочному та м'ясному скотарстві, причому головними етіологічними факторами розвитку виразок підошви є висококонцентратна незбалансована годівля, утримання на жорстких бетонних підлогах, висока щільність утримання тварин, відсутність ортопедичної обробки ратиць [113].

У високопродуктивних корів останнім часом 0,6–5 % випадків діагностують зміщення сичуга [114, 18]. Серед високопродуктивних корів голштинської, української чорно-рябої та червоної датської породи його реєструють у 42 % поголів'я [114, 115]. Також поширеними залишаються випадки переповнення рубця зі стійкою атонією передшлунків та ретикуло-руміно-перитоніти, зумовлені травмами сторонніми тілами [116–118]. Їх причиною є металоносійство, що зумовлюється у 25,7–54,6 % поголів'я великої рогатої худоби [119].

Кератокон'юнктивіти у великої рогатої худоби можуть зустрічатися у 90 % поголів'я [19]. Пік захворюваності припадає, як правило, на весняно-літній період і коливається від 8,8 до 70,9 % [19]. В осінній період її рівень зменшується до 3,3–20,0 % [19]. За повідомленням [120] на кератокон'юнктивіти частіше хворіє молодняк 2-місячного віку, а захворювання набуває характеру ензоотії і уражує 30–85 % поголів'я. Згідно даних [121] у деяких районах Республіки Башкортостан і Удмуртії захворюваність телят 1–5 місячного віку на цю патологію становило 0,5–0,85 %, а у молодняку старшого віку – 0,2–0,25 %, серед дійного стада 0,12–0,15 %. На промислових молочних комплексах захворювання очей у телят проявляються через 1,5–2 місяці і є ускладненнями після гострого перебігу інфекційного ринотрахеїту, парагрипу – 3 або рикетсіозів [122].

У тварин, хворих на заразний кератокон'юнктивіт, знижується молочна продуктивність, приріст живої маси, затримується ріст і розвиток молодняку, а 25–30 % тварин, що перехворіли, стають сліпими [19]. Також згідно із спостереженнями [123] у процесі перехворювання кератокон'юнктами на 25–30 % зменшується добовий приріст, а 20 % тварин вибраковуюються через сліпоту та сепсис. Надої ж у корів знижуються до 50 % а приріст маси тіла на – 31–37 % [121].

За останні роки суттєво збільшилася кількість дрібних домашніх тварин. Особливо ця тенденція спостерігається у містах і мегаполісах. Здебільшого ці тварини утримуються на обмеженій площі і ведуть малорухливий спосіб життя зі штучним кліматом та освітленням в умовах постійного стресу, що підвищує їх схильність до різноманітних захворювань [31]. Собаки проявляють енергійний темперамент і часто недостатньо адаптовані до вуличних умов, що призводить до травмування [124]. При цьому травматизм складає близько 45,7 % у структурі хірургічних хвороб, серед яких переломи кісток становлять – 50, рани – 33, а суглобова патологія – 6,9 % [31]. Він здебільшого ускладнюється флегмонами (7 %) і абсцесами (6,5 %) [31].

Згідно даних [125] загибель собак внаслідок травм складає 17 % від загальної кількості, щодо надання первинної допомоги в першу чергу з причини швидко прогресуючого шоку. При цьому суттєве клінічне значення мають переломи довгих трубчастих кісток і таза, які складають близько 85 % від загальної кількості травматичних ушкоджень кісток. При чому в собак відмічаються здебільшого переломи стегнової кістки (33,7 %) далі ідуть фрактури кісток гомілки (29,1 %), передпліччя (12,8 %), плечової кістки (10,5 %), кісток пальців (5,8 %), п'ятки (4,7 %) і плесни (3,5 %) [126].

Найбільш поширеними переломами стегнової кістки у собак є діафізарні прості та осколкові переломи – 56 %, потім епіфізарні (внутрішньосуглобові) – 27 і метафізарні – 17 %. У котів, навпаки, частіше трапляються метаепіфізарні переломи – 43 %, потім ідуть – переломи діафіза – 30, і на третьому місті метафізарні переломи стегна – 26 % [127]. Серед переломів кісток гомілки як у собак, так і у котів відсоток відкритих і закритих переломів діафіза майже однаковий. У перших відкриті переломи діафіза гомілки складають 30 %, а закриті – 31 %, а у котів – 43,8 % та 37,5 % відповідно [128]. У 60 % переломів кісток гомілки собак уражується діафіз, 30 – метафаз і 10 % – епіфіз, а у котів відповідно – 81,2 %, 12,5 та 6,3 % [129, 130]. За даними [65] у собак 70,6 % становлять переломи діафіза передпліччя, а метафаза й епіфіза – по 14,7 %, у котів – 88,9 % і 11,1 %, відповідно.

Вважають [124, 131], що у собак частіше спостерігаються травми спричинені зіткненням із автотранспортом, укусами інших собак, або ж завданні господарями тварин через невміле поводження з ними і вогнепальні рани. Переломи кісток часто поєднуються з пошкодженнями внутрішніх органів, а саме з розривом печінки, селезінки, сечового міхура, кровотечею із судин брижі, відривом нирок та кишечника від брижі. За даними [132] травми отримані при вогнепальному пораненні собак становлять 33 %. Існують повідомлення про те, що травматизм у них коливається від 22,8 % до 50 % [133], а за даними [124] поширеність його становить 42–55 %. Автор [134] говорить про те, що травми голови у собак становлять приблизно 20 %

від усіх пошкоджень, переломи кісток черепа зустрічаються у 5 % випадків травмування, при чому тяжкі мозкові травми бувають у 2–4 %.

При травмуванні часто виникає забруднення пошкоджених тканин, що супроводжується їх інфікуванням з наступним розвитком гнійно-запальних процесів. На частоту гнійних процесів також впливає стрес, ендокринопатія, об'єм травмованих тканин, довготривалість загальної анестезії та оперативних втручань. При цьому частота нагноєння випадкових ран у ветеринарній хірургії досягає 73,2 %. Внаслідок цього знижується ефективність лікування, збільшуються економічні витрати і подовжується термін видужання тварин [135–137].

Традиційно в ранах у собак найчастіше виявляють стафілококи і стрептококи, які розвиваються переважно у життєздатних тканинах [138]. Проте автори [139] повідомляють, що в останні роки зменшилася кількість гнійно-некротичних процесів, викликаних цими мікроорганізмами, але виявлено тенденцію до зростання частоти анаеробної та грамнегативної хірургічної інфекції.

Нині у собак і кішок все більшого поширення набувають неопластичні процеси (3,3–18,9 % та 0,3–6,8 %, відповідно) [73], на хірургічне лікування яких припадає 8,6 % усіх хірургічних маніпуляцій. Вагоме місце займає і піометра – 0,3–4,8 % [32]. Її лікування проводиться лише хірургічними методами, а частка таких оперативних втручань становить 6,3 %. Проте, незважаючи на застосування сучасних методів лікування, смертність від такої патології складає близько 4 % [140, 141].

Згідно даних [142] хвороби очей у котів складають 7,7 % від загальної і 19 % – хірургічної патології. При цьому найбільш поширеними є кон'юнктивіти (35,4 %), кератокон'юнктивіти (29,2 %) і катаракти (12,9 %). Основними причинами виникнення хвороб очей у котів виявилися механічні травми, кокова і хламідійна інфекція, алергізація та розвиток на тлі первинних уражень вух і параанальних синусів [143–145]. Більшість хвороб очей (74,1 %) реєструють у холодну пору року. Кішки частіше хворіють у

віці до шести місяців та після десяти років, а коти – від одного до п'яти років [142]. Причиною втрати зору у 40 % тварин, що мають очну патологію являється увеїт, 10 % складає глаукома і 50 % припадає на ретинопатії різного походження [146]. За даними [35] ендогенний увеїт у собак складає 50 % від усіх клінічних форм цього захворювання і 30 % від всіх захворювань очей.

Патогенні бактерії являються причиною виникнення кератитів у 60 % собак, при чому у 40 % їх спричиняють стафілококи, 25 % – альфа- і бета-гемолітичні стрептококи, 9 % – *Pseudomonasi* 5 % – *E.coli* [36]. Автори [147] повідомляють про те, що запалення викликане асоційованою мікрофлорою, найчастіше виникає у собак старших 4-річного віку (52 %), рідше це трапляється у тварин віком до 1,5 років (32 %).

Останнім часом поширеність хвороб органів слуху набуває все більшої актуальності серед свійських тварин і складає 7–20 % [37, 38]. За повідомленнями [39, 40] отити у тварин реєструються в 10–20 % випадків хірургічної патології. Вони зустрічаються у собак віком від 1 до 3 років – 34,6 % та від 7 до 9 років – 25 %. Найнижчою частота отитів була у собак віком – до 1 року і становила – 9,6 %. У кобелів вони реєструвалися в – 55,8 % випадків а у сук – 44,2 % [148] у 18–20 % випадків виникнення отитів припадає на природну схильність, 10–12 % – на спадкові фактори [149]. На виникнення отиту впливають: 1) первинні чинники – атопія, харчова алергія, ектопаразити, сторонні тіла, ендокринні порушення, новоутворення, імунологічно-опосередковані захворювання та порушення кератинізації; 2) сприяючі фактори – довгі висячі вуха, шерсть у слуховому каналі, стеноз, підвищена температура навколишнього середовища, надмірна вологість, ятрогенні подразнення, обструктивні ушкодження та імуносупресія; 3) підтримуючі чинники – бактерійні і дріжджові інфекції, проліферативні зміни, запалення сечового міхура [150].

1.2. Медіатори запального процесу

Запалення відносять до загально патологічних і адаптаційно-приспосувальних біологічних процесів, що зумовлені реакцією захисних механізмів організму на рівні місцевого пошкодження [155]. Саме локально, асоційовано з вогнищем запалення, проявляються його характерні ознаки – гіперемія, місцеве підвищення температури, набряк, біль і порушення функції пошкодженого органу. Основою їх є молекулярно-клітинні механізми запалення [156–158], до яких належать: 1) морфофункціональна перебудова ендотеліоцитів 2-го типу посткапілярних венул і коагуляція в них крові, адгезія і трансендотеліальна міграція із посткапілярних венул лейкоцитів; 2) активація комплементу, кініногенез, вазодилатація, артеріол, де грануляція мастоцитів; 3) подальша активація в зоні пошкодження „запальних” клітин, з розвитком феноменів оксидантного стресу і „протеїназного вибуху”.

Тригери запалення, якими виступають продукти тканинної деградації, ліпополісахариди грамнегативних бактерій, імунні комплекси та інші ініціюючі фактори активують відразу декілька базисних складників запалення. За цієї активації регуляторними посередниками виступають: біогенні аміни, продукти активації систем комплементу та гемостазу, ейкозаноїди, деякі вільні радикали та інші медіатори запалення [159].

Важливу роль у розвитку запальної реакції відіграють медіатори запалення, які в свою чергу представляють собою біологічно-активні речовини, що викликають лише початкові стадії запальної реакції, головним чином мікроциркуляторні зміни [160]. Вони являються основною регулюючою ланкою запалення і забезпечують взаємодію клітин, сприяють механізмам виникнення та взаємозв'язку всіх запальних явищ, а також перехід від розгортання запальної реакції до регенеративних явищ [161]. На даний час медіатори запалення поділяють на плазменні (циркулюючі), які представленні калікреїн-кініновою системою, системою комплементу і системою звертання крові, а також клітинні (локальні) медіатори, пов'язані з

багатьма клітинними базофілами, нейтрофілами, тромбоцитами, макрофагами, лімфоцитами та ін [160]. У зв'язку з цим за останні роки досить вивченою є патогенетична роль системи гемостазу, фібринолізу та протеолізу при рановому процесі та хірургічній інфекції у тварин різних видів [9, 20, 67, 80, 162]. Вченими було доведено важливу роль при інфекційно-запальних і асептичних процесах у собак та свиней калікреїн-кінінової системи [99]. Завдяки вищезгаданим науковим здобуткам вдалося запровадити у клінічну практику ряд нових високоефективних засобів лікування тварин із хірургічною інфекцією: імуномодулятори [3], сорбенти [101], мазі на гідрофільній основі [114] та нестероїдні протизапальні засоби [17].

Однією із типових і обов'язкових реакцій організму на травму чи інфекційні агенти за пошкодження будь-яких тканин і органів є реакція гострої фази, яка представляє собою індуковане посилення синтезу з наступним збільшенням у крові і тканинах низки білків з імунологічними, бактерицидними, антиоксидантними та інгібіторними властивостями.

Підвищення рівня гострофазних білків на різних стадіях запальної реакції, прийнято класифікувати за ступенем зростання їхньої концентрації на п'ять груп: 1-ша – білки, концентрація яких зростає дуже швидко (С-реактивний та А-амілоїдний білки); 2 – білки, концентрація яких істотно зростає (α 1-кислий глікопротеїн, α 1-антитрипсин, гаптоглобін, фібриноген); 3 – білки, концентрація яких незначно збільшується протягом 48 годин (церулоплазмін, С3-комплемет, С4-комплемет); 4 – "нейтральні" реактанти гострої фази (ГФ), концентрація яких залишається в межах норми, проте вони приймають участь в реакціях запалення, виконуючи регуляторні функції (α 2 макроглобулін, гемопексин, амілоїдний Р-білок сироватки крові, імуноглобуліни); 5 – "негативні" реактанти гострої фази (альбумін, трансфери, преальбумін), дія яких незважаючи на різний механізм впливу, ґрунтується на антагонізмі окремих груп, і в цілому, спрямована на зниження інтенсивності дії пошкоджувального чинника, локалізацію вогнища запалення та відновлення порушеної структури та функцій органів і тканин [163, 164].

Перша стадія системної запальної реакції характеризується продукцією прозапальних медіаторів, які обмежують вогнище пошкодження, руйнують уражені тканини та мікроорганізми, що потрапили в зону запалення. До них відносять– ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-15 та інші. Компенсаторний механізм викиду антизапальних субстанцій (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-11, ІЛ-13 та ін.), спрямований на обмеження можливої пошкоджуючої дії прозапальних медіаторів [392, 397,422].

На другій стадії відбувається викид малої кількості медіаторів у системний кровоток, які здатні активізувати макрофаги, тромбоцити і продукцію гормону росту. Послідує розвиток гострофазної реакції контролюється прозапальними медіаторами і їх ендogenousними антагоністами, такими як антагоністи ІЛ-1, ІЛ-10, ІЛ-13, ФНП- α . За рахунок балансу між цитокінами створюються передумови для загоєння ран, знищення патогенних мікроорганізмів, підтримки гомеостазу [423–425].

В перших двох стадіях задіяні нормальні фізіологічні механізми регуляції взаємодії організму з навколишнім середовищем, що в свою чергу викликає оптимальну реакцію на різноманітні пошкоджуючі чинники як ендogenousної, так і екзогенної природи, і запобігає розвитку патологічного процесу.

Третя стадія характеризується генералізацією запальної реакції. Вона проявляється в домінуванні деструктивних ефектів прозапальних цитокінів і інших медіаторів над гуморальними і нейрогуморальними агентами прозапальної фази. Дані процеси запускаються лише у випадку неспроможності регулюючих систем підтримувати гомеостаз. В свою чергу це призводить до формування віддалених осередків запалення і розвитку моно – і поліорганної дисфункції.

Четверта стадія розвитку компенсаторної протизапальної реакції і „імунного паралічу”. Виникає викид у системний кровоток каскадів протизапальних цитокінів. Найбільш активними серед них є ІЛ-10 і ІЛ-4. Завдяки їм пригнічується секреція макрофагами медіаторів прозапальної

фази. Надлишкова, внаслідок грубої дисрегуляції продукція медіаторів антизапальної фази отримала назву „синдром компенсаторної антизапальної відповіді” (CARS–КАЗВ). Основною ознакою якого є зниження (менше 30% активності) поверхневого комплексу рецепторів моноцитів здатності продукувати ФНП- α і ІЛ-6 у відповідь на пошкодження. Цей синдром є причиною розвитку імунодефіцитного стану, що супроводжується високою вірогідністю прогресування інфекційного процесу або виникнення тяжкої суперінфекції [165, 166].

П'ята стадія – поліорганного пошкодження. Характерна вона розвитком синдрому імунного дисонансу, який проявляється абсолютним дисбалансом в усіх ланках імунної відповіді організму, суттєво збільшуючи ризики неблагоприємного наслідку [165].

Важливе значення в процесі розвитку запальної та імунної реактивності відіграють цитокіни. Вони являються розчинними молекулами, що виконують роль медіаторів міжклітинних взаємодій у ході імунної відповіді. Цитокіни регулюють проліферацію, диференціацію і функції клітин крові [167]. До основних продуцентів цитокінів належать Т-клітини і „запальні” макрофаги, а також інші види лейкоцитів, ендотеліоцити, тромбоцити та інші стромальні клітини [168, 169]. Ці білки діють переважно у вогнищі запалення і в зоні реагуючих лімфоїдних органів. Однак за вираженої запальної реакції деякі види цитокінів – ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-10 можуть концентруватися в крові в достатній кількості для реалізації своїх довгодистантних ефектів. Вони разом з іншими ендокринними факторами сприяють розвитку запальної реактивності системного рівня [159].

Інтерлейкін-1 (ІЛ-1 лімфоцит-активуєчий фактор, ендогенний піроген) – відноситься до групи прозапальних цитокінів, і продукується переважно активованими макрофагами, але може продукуватися і епітеліальними, ендотеліальними, гліальними фібробластами, кератиноцитами [59]. Він відіграє важливу функцію, яка полягає в активації гемопоезу як зі сторони лейкоцитів вогнища запалення, так і

гемопоезіндукуючого мікрооточення [170, 171]. Інтерлейкін (ІЛ-1) поділяється на дві форми ІЛ-1 α і ІЛ-1 β [172]. ІЛ-1 β продукується активованими моноцитами і макрофагами, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і чинить вплив на клітини ядер медіальної преоптичної зони гіпоталамуса, що в свою чергу призводить до виникнення лихоманки і сонливості [173]. Під дією цього цитокіну наднирники починають надлишкову секрецію глюкокортикостероїдів [174]. На початковій стадії запалення форменні елементи крові під дією інтерлейкінів починають активне переміщення: нейтрофіли із кісткового мозку в кровоносне русло, а лімфоцити в кістковий мозок. Відмічається наявність нейтрофільного агранулоцитозу і лімфоцитопенії. Встановлено те, що під час протікання ранньої фази травматичної хвороби, вищезгадані процеси прогностично благоприємні, а також несуть захисний характер, оскільки направлені на підвищення фагоцитарної ємності крові. ІЛ-1 β активує міграційну і бактерицидну активність моноцитів і гранулоцитів, одночасно виступаючи одним із ключових медіаторів запальної активації імунної системи [63, 173, 175]. Слід згадати також про активаційну функцію даного цитокіну в організмі, оскільки саме під його впливом клітини системи вродженого імунітету готують основу для ініціювання реакцій адаптивного імунітету [176].

ІЛ-1 приймає участь майже в усіх етапах імунної відповіді. Функція його в основному полягає у диференціюванні Т і В-лімфоцитів та інших імунокомпетентних клітин. Цей цитокін активує цитотоксичні CD 8-лімфоцити, НК-клітини, бере участь у регуляції продукції ІЛ-2; ІЛ-4; ІЛ-6; ІЛ-8 та ін. цитокінів. При цьому слід зазначити, що активними інгібіторами продукції ІЛ-1 являються ІЛ-4; ІЛ-10; ІЛ-12 і ФНП- α [177, 178].

ІЛ-1 впливає на збільшення пулу моноцитів і нейтрофілів у крові та вогнищі запалення [60]. Нейтрофіли під його дією починають процес запуску реакції респіраторного вибуху і посилюють синтез активних форм кисню. Безпосередньо під впливом ІЛ-1 гепатоцити посилюють синтез наступних

видів гострофазних білків: СРБ, амілоїдів А і Р сироватки крові, аполіпротеїну (а), фібриногену, компонентів системи комплементу та інгібіторів протеїназ. В крові під дією даного цитокіну відбувається інгібування постгепаринової ліпопротеїнази і формування гіпертригліцеридемії [179].

ФНП- α – займає центральне місце в групі медіаторів імунітету і запалення. Цей вид цитокінів чинить пряму цитотоксичність по відношенню до пухлинних клітин, а також являється регулятором багатьох імунних процесів, впливаючи на апоптоз імуніцитів, нормальних та злоякісних клітин. Під дією ФНП- α відбувається різке зниження маси тіла у хворих на септицемію і онкологію. Різке збільшення його концентрації в організмі призводить до виникнення септичного шоку, колапсу та ДВЗ-синдрому [172].

За надлишку ФНП- α в організмі активуються процеси метаболізму, індукується синтез гепатоцитами гострофазних білків, активується сторожова полісистема плазми крові і пригнічується ділення гемопоетичних стовбурових клітин, що в свою чергу викликає анемію і лімфопенію [172].

Системним проявом ФНП- α в метаболічному плані являється наростаюча кахексія. Завдяки цій особливості іншою назвою даного цитокіну є кахексин [172].

За даними автора [180] в крові тварин з посттравматичною реакцією концентрація ФНП- α різко збільшується, що в свою чергу відображає розвиток системної запальної реакції. Вище згаданий цитокін сприяє гальмуванню еритро-, міело- і лімфопоезу, стимулює процес фагоцитозу, згортання крові і збільшує міграцію лейкоцитів. Слід відмітити і те, що при рановому процесі ФНП- α сприяє проліферації фібробластів ендотелію [181]. Під його впливом відмічається стимуляція резорбції кісткової та хрящової тканин в організмі [182]. Місцевий ефект ФНП- α проявляється розширенням судин, посиленням місцевого кровотоку, підвищенням проникності судин з випотіванням компонентів системи комплементу та імуноглобулінів. Однією із важливих властивостей ФНП- α являється індукція експресії молекул

адгезії на клітинах ендотелію, зв'язуючих гранулоцити, моноцити і лімфоцити з наступною їх міграцією в місце впливу агента пошкодження. Під впливом прозапальних цитокінів ендотеліальні клітини, гладком'язеві клітини і самі моноцити продукують ІЛ-1 і ФНП- α . ФНП- α , виступаючи в якості синергіста ІЛ-3, який посилює проліферацію попередників моноцитів, що призводить до підвищення кількості циркулюючих моноцитів. Він також здатний активувати клітини змінюючи їх фенотип [183].

Таким чином, ФНП- α і ІЛ-1 взаємодіючи з рецепторами на поверхні ендотеліальних клітин, сприяють виходу фагоцитів за межі судинного русла в осередок запалення і формування запальної реакції. Ці цитокіни ініціюють процеси специфічного імунітету, стимулюючи Т-систему імунітету щодо розпізнавання і знищення антигенних структур мікроорганізмів, а також активуючи зрілі В-лімфоцити [184]. Їх дія сприяє активації фібробластів, гладеньких міоцитів і ендотелію вогнища запалення [185, 186]. Вони ж слугують факторами хемотаксису і локомоції макрофагів [187].

ІЛ-10 відноситься до групи цитокінів, яка виконує функцію пригнічення реакції-запалення [172]. Цей цитокін має свої особливості активації після зв'язування з клітинними рецепторами сильно подібними між собою. Він вперше описаний дослідниками як імуносупресивний цитокін, проте пізніше були виявлені і деякі імуностимулюючі його властивості. Вище згаданий цитокін уперше ідентифікований як продукт антигенстимульовальних Тх2 клітин мишей. За хронічно протікаючі інфекційних процесів ІЛ-10 продукується CD8⁺ та CD4⁺ периферичними Т лімфоцитами. Його синтез в організмі мишей відбувається активованими макрофагами, перитонеальними клітинами і В-лімфоцитами селезінки [188, 189].

Існують повідомлення [190] про утворення ІЛ-10 в міокарді собак під час ішемії та реперфузії на експериментальній моделі інфаркту міокарда. Автори стверджують [191], що синтез ІЛ-10 Т-лімфоцитами та моноцитами відбувається неоднаково, наприклад ІЛ-6 індукує експресію ІЛ-10

стимульованими Т-лімфоцитами, а ФНП- α стимулює синтез ІЛ-10 моноцитами. Надлишок ІЛ-10 веде до зниження проти інфекційного захисту і розвитку хронічних інфекцій [185].

В цілому в гуманній медицині присутня досить велика кількість робіт [426–428], у яких розглядається роль цитокінів з позицій клініко-патогенетичних критеріїв конкретних нозологічних груп і форм хірургічної патології та інфекції. Водночас як у вітчизняній [365, 366, 378], так і зарубіжній [429–431] ветеринарній медицині вони поки що поодинокі.

1.3. Лікування і профілактика хірургічної інфекції у тварин

У зв'язку зі значним поширенням хірургічної інфекції як серед сільськогосподарських, так і дрібних домашніх тварин виникає необхідність впровадження і розробки нових більш ефективних методів її лікування. Лікування повинно проводитись з врахуванням попередження розвитку місцевої і загальної інфекції, швидкого очищення ран від змертвілих тканин, мікроорганізмів, підвищення резистентності організму, нормалізації ранового середовища і стимуляції регенеративних процесів [22].

За лікування гриж в основному перевагу віддають оперативним методам. На сьогоднішній день існують різноманітні методики їх лікування, які поділяються: на прості аутопластичні способи та складні реконструктивні операції із використанням біологічних і штучних матеріалів [80]. Вони широко використовуються при різних хірургічних операціях для реконструкції чи відновлення тканин і органів. Показаннями для використання імплантатів можуть бути заміна ушкоджених чи відновлення відсутніх у процесі розвитку частин тіла, прискорення процесів загоювання тканин, корекція певних функцій органа тощо [192]. Проте за виникнення гриж у свиней основним способом їх усунення являється хірургічне втручання [21, 84].

Існуючі нині методики дозволяють, не докладаючи великих зусиль, закривати дефекти в черевній стінці, у тому числі грижові ворота невеликих

розмірів. У таких випадках хірурги застосовують різноманітні варіанти шовної техніки із використанням місцевих тканин пацієнта [84, 193, 194]. Кетгут як шовний матеріал часто застосовується для зашиття лапаротомних ран [195]. У ветеринарній хірургії використовується обмежена кількість загальноновизнаних швів, не завжди враховуються фізіологічні принципи їх накладання, що нерідко негативно позначається на результатах проведення оперативного втручання [84, 193]. При лікуванні свиней із великим розміром гризових воріт переважно використовували спосіб гофрування гризового мішка за Оливковим [84].

Для видалення некротизованих тканин, фібрину і згустків крові застосовують хірургічну обробку ран, оскільки у свиней, відбувається масивна фібринозна ексудація, що призводить до інкапсуляції змертвілих тканин [196]. Автори [197] повідомляють про позитивний ефект радикального висікання пошкоджених м'язів при лікуванні інфікованих ран у свиней. Проте висікання уражених тканин спричинює додаткове травмування а хірургічна обробка не забезпечує повне очищення гнійної рани. Необхідно видалити нежиттєздатні тканини з наступним промиванням порожнини рани антисептичними розчинами та виконати дренажування [198]. Існують повідомлення [199] про застосування сфокусованого променя CO₂-лазера для очищення ран у свиней, завдяки чому вдається скоротити термін загоєння в 1,9 раза.

Випромінювання гелій-неонового лазера (потужність 120 мвт/см² по 5–15 хв на добу) зумовлює розширення судин мікроциркуляторного русла, активізацію крово- і лімфообігу в зоні ураження та поза нею. Це нормалізує метаболічні процеси, підвищується фібринолітична активність тканин, що зменшує альтеративні зміни в зоні ураження. Разом з хірургічним втручанням лазеротерапія прискорює очищення гнійних осередків та регенеративні процеси [200–202]. Досить ефективним являється поєднання місцевої озono-терапії в комплексі з впливом ультразвуку при лікуванні гнійних ран [203, 204]. Застосування методики комбінованої озono-

ультразвукової обробки ран, у поєднанні з хірургічним лікуванням, сприяє швидкій ліквідації запальних явищ та повного очищення рани [205].

В період гострого запалення ефективним патогенетичним впливом, володіє коротка новокаїнова блокада. Її дія полягає в заміні сильного нервового подразнення, яке виникає у вогнищі запалення, на більш слабкий, що покращує обмін речовин у тканинах, їх життєздатність, стійкість та забезпечує сприятливий перебіг ранового процесу. При виникненні гострих гнійних запальних процесів, застосовують новокаїн з антибіотиками [206, 207]. Проте постійне застосування антибіотиків веде до зміни етіологічної структури хірургічної інфекції, порушення реактивності організму і виникнення атипичних форм перебігу гнійно-септичних процесів, лікування яких вважається довготривалим [28, 211].

Цефалоспорины III-го покоління набули широкого застосування при комплексному лікуванні гнійно-септичних процесів [212]. Вони добре пригнічують ріст синьогнійної палички. Водночас, на особливу увагу заслуговують антибіотики карбапенемової групи, представником якої являється тієнам, які володіють не тільки широким спектром дії, а й високою резистентністю до різних типів β -лактамаз [213]. Автори повідомляють [214] про імуностимулюючий ефект суббактерецидних доз пеніциліну, стрептоміцину і гентаміцину.

Для підвищення лікувального ефекту застосовують лікарські препарати, які володіють імуномодулюючими властивостями – вірутрицид, ізатизон, селеніт натрію [50]. Доволі часто користуються препаратом тіотриазолін, який володіє імунокорегуючими властивостями [215–219]. До групи імуномодельюючих препаратів належить нещодавно відкритий препарат Імуном-Депо, який завдяки наявності в своєму складі компонентів L-аргініну забезпечує оптимізацію критично важливих біохімічних механізмів підтримання метаболічного гомеостазу та дію природних імуотропних субстанцій. Даний препарат відновлює NO-залежний механізм клітинної регуляції, активує ферментативний та неферментативний

антиоксидантний захист, має у своєму складі есенціальні імунотропні мікроелементи та біоактивні імунорегулюючі субстанції [220].

Вираженим місцевим антимікробним ефектом володіють розчини антисептиків: фурацилін 0,02 %, пероксиду водню 3 %, калію перманганат 0,1–0,5 %. Проте, їхній антисептичний ефект обмежується рановою поверхнею і не ефективний у глибоких шарах тканин, де локалізуються мікроорганізми, які спричинюють виникнення судинно-мезенхімальних реакцій при гнійно-запальних процесах [221–223]. Більш ефективним виявляється застосування наступних препаратів: етонію [224, 225], хлоргексидину біглюконату [226, 227], мігстиму [228], цітеалу [229]. Вони викликають осадження внутрішньоклітинних білків і нуклеїнових кислот, що призводить до загибелі мікроорганізмів [48, 230].

У роботах ряду дослідників [228, 229] описано застосування антибактеріальних присипок для лікування ран. Ефективним для лікування гнійних ран є застосування препарату на кремнійорганічній основі, який називається „Песил”. Це високодисперсний порошок ксерогелю поліметилсилоксану з імобілізованим на ньому етонієм. Антимікробний ефект від даного препарату досягається внаслідок постійної десорбції етонію. Крім цього, препарат виявляє адсорбційно-евакуаторну активність щодо ранового ексудату та сорбційну активність щодо продуктів життєдіяльності мікроорганізмів. Після обробки ран песилом покращується загальний стан тварини, нормалізується температура тіла, зменшується гіперемія та набряк тканин. Песил застосовують для загоєння ран у свиней [48, 230].

Завдяки своїй комплексній (протизапальній, антимікробній, знеболюючій, дегідратуючій і пенетруючій) дії препарат димексид довгий час широко використовується у ветеринарній практиці [231]. Цей препарат володіє здатністю проводити в глибокі шари тканин лікарські речовини, які входять до його складу [232, 233].

Проте більш досконалішим препаратом являється ізатизон [234–236]. Його дія полягає в проникненні лікарських речовин через клітинні мембрани.

Метисазон, що входить до його складу володіє імуностимулювальними властивостями, а поліетиленоксид-400, як носій лікарських речовин посилює дію антибактеріальних речовин і володіє осмотичними властивостями [42]. Застосування ізатизону обґрунтовано за ран і артритів у свиней [234, 64]. Також повідомляють [237] про застосування мазей на гідрофільній основі в якості ефективного засобу для лікування ран та хірургічної інфекції.

Лікування гнійно-некротичних уражень пальців у великої рогатої худоби вважається довготривалим і економічно затратним процесом [11, 238]. Насамперед воно включає цілий комплекс різноманітних маніпуляцій: хірургічну обробку патологічного вогнища, зупинку кровотечі, виконання аплікації сорбента (діоксид кремнію з негашеним вапном) і мазей на гідрофільній основі. Також за необхідності виконують новокаїнову блокаду з антибіотиками, антигістамінними препаратами та імуномодуляторами [239].

Ефективним засобом, який часто застосовують для лікування ураження пальців у великої рогатої худоби вважається препарат АСД (фракція 3) з димексидом. Останній, будучи універсальним розчинником, який володіє добрими пенетруючими властивостями, забезпечує проникнення компонентів препарату АСД (фракція 3) в глибину пошкоджених тканин [240]. Також димексид має властивість підвищувати антимікробну дію, розчинених у ньому антимікробних препаратів на 20–30 %, тим самим прискорюючи процес очищення вогнища ураження від змертвілих тканин та заповнення ран і виразок грануляційною тканиною [241]. Автори [242] повідомляють про високу лікувальну дію при гнійно-некротичних уражень пальців у великої рогатої худоби гелевих хелатних комплексів у вигляді препарату біохелат-гель. Цей препарат наносять шпателем на поверхню виразки і накладають захисну бинтову пов'язку на 6 днів. По закінченню зазначеного терміну її знімають, обробляючи при цьому 3 % розчином перекису водню, знову наносять біохелат-гель і дають висохнути. Через 9 діб від моменту нанесення препарату копита промивають водою і оприскують 50 %, а на 14-й день 20 % розчином біохелат-гелю [242].

Запропоновано також метод аплікації лікувальних грязей на уражені ділянки копитаць. Речовини, які містяться в цих грязях володіють сильними адсорбційними і бактерицидними властивостями. Їх аплікації у підігрітому до температури 42–44 С° стані зумовлюють місцеву гіперемію, стимуляцію обмінних процесів у рані, розсмоктування інфільтратів, зниження інтенсивності запальної реакції та прискорення загоєння виразкових дефектів. Після грязелікування еластичність і міцність рогового чохла зростають на 10–14 %, гнильне розкладання знижується на 9–11 %, а кількість тріщин – на 12–15 % [96].

Розроблений вченими [98] новий сорбент – СВ-2, виявився достатньо ефективним для лікування гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців різної глибини і локалізації. Цей препарат представляє собою металоорганічну сполуку, що не викликає алергічної реакції і має антибактеріальну (фунгіцидну) дію. Також відмічено його широкий спектр дії на патогенні і умовно-патогенні мікроорганізми, а також некролітичну, протизапальну, антиоксидантну, дегідратуючу, анальгезуючу і сорбційно-ємнісну дію. В 1-й фазі (гідратації) для місцевого лікування рекомендують застосовувати СВ-2, а у 2-й фазі (дегідратації) – гель-оксидат-2. Останній підсилює місцеві регенераційні процеси, зменшує больові і алергічні реакції, не має місцево-подразнюючої дії і кумулятивних властивостей незалежно від кількості та тривалості використання. Після розчистки копит рекомендують прикріплювати за допомогою казеїнового клею дерев'яну пластину товщиною 2 см на здорове копитце хворої кінцівки [98, 243, 244]. Проте, якщо є пошкодженими обидві ратиці або діагностовано розрив сухожилка глибокого пальцевого згинача, то можна використовувати ортопедичну підкову [244, 245].

Згідно даних [246], при застосуванні мазі Левосин для лікування гнійних ран у великої рогатої худоби його термін в середньому скорочується до 8 днів, завдяки її антибактеріальним, знеболювальним та стимулювальним властивостям. При застосуванні мазі Нітацид [247] ефективно відбувається

очищення гнійно-некротичних вогнищ та зменшується зона некрозу в ділянці пальців. Це зумовлено гіперосмолярними властивостями самої мазі і антибактеріальним компонентом, який називається нітазол.

Лінімент Дорогова з димексидом є ефективним засобом для лікування гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців тому, що прискорює очищення тканинних дефектів від змертвілих тканин і стимулює регенеративні процеси. Проте необхідно пам'ятати, що при його застосуванні потрібно накладати захисну пов'язку із просоченням її верхніх шарів дьогтем. Автори [248] рекомендують застосовувати газоподібний озон, для обробки гнійно-некротичних пошкоджень дистальних відділів кінцівок у корів, оскільки він є унікальним екологічно чистим антисептиком, усуває тяжкі гнійно-некротичні ураження тканин.

За лікування виразки Рустергольца використання рідкого азоту методом її кріозрошування викликає коагуляцію гнійно-некротичних тканин і помітну їх анатомічну деструкцію. Після відмирання поверхневих тканин, виразка підошви копита покривається щільно прилягаючим некротичним струпом, швидко загоюється і стає не чутливою до інфекції [249].

Добре себе зарекомендував препарат Педилайн, який останнім часом використовують для лікування та профілактики некробактеріозу. Його застосовують у вигляді ванн або спрею – 5 % розчин препарату протягом п'яти діб у місяць або 2 % розчином не частіше одного разу на добу з профілактичною метою. Водночас 10 % розчин цього препарату використовують у вигляді спрею дворазово з інтервалом 24 год. після видалення некротичних ділянок, а потім проводять обробку його 5 % розчином. При глибоких втручаннях з висіканням уражених тканин застосовують метод перев'язки бинтом змоченим у 10 % розчині педилайну. Її проводять через день, не менше трьох разів. Далі для обробки застосовують 5 % розчин цього препарату. Педилайн застосовують разом з ін'єкційними препаратами для прискорення терміну лікування та економії

лікв в залежності від степеню ураження 5–10 %-м розчином, башмаки з 5 %-им або спреї з 10 %-им розчином препарату [250].

Поряд з цим повідомляється [251] про використання препарату Некрофарм для лікування ранових інфекцій у ділянці дистального відділу кінцівок – в дозі 50 мл двічі з інтервалом 7 діб. Його лікувальна ефективність становить 88,8 %, а термін видужування скорочується на 5–7 діб.

У роботах [252, 253] було доведено, що імунодефіцит за розвитку гнійно-запальних ускладнень у великої рогатої худоби ефективно корегується застосуванням поліпептидних препаратів Т-активіну та В-активіну.

Застосування для лікування гнійних ран у великої рогатої худоби лазерного апарату “Рікта-01” у комплексі з маззю Борсукова сприяє активному очищенню ран, стимулює регенеративні процеси і вдвічі скорочує термін лікування [254]. У великої рогатої худоби встановлена висока лікувальна ефективність лазеротерапії на початкових етапах розвитку актиномікозних вогнищ [255]. Стимулюючий вплив на перебіг ранового процесу у великої рогатої худоби має синтетичний аналог поліпептидів тимуса – тимоген [256]. Його використовували для комплексного лікування тварин з асептичними та інфікованими ранами на фоні зниженої імунологічної активності, що сприяло скороченню терміну лікування.

За лікування гнійних пододерматитів [257], рекомендують використовувати препарат йоддіцерин. До складу останнього входить диметилсульфоксид, який має високу проникну здатність, помірну знеболювальну та протизапальну дію [258]. Необхідно зазначити і про гліцерин, який входить до складу йоддіцерину і пом’якшує рогові краї виразки [258].

Інтрапальпебральні ін’єкції новокаїн-антибіотикових розчинів ефективно використовуються при всіх формах інфекційних кератокон’юнктивітів бактеріальної етіології [259]. За кератокон’юнктивітів у великої рогатої худоби вводять лікарські речовини, створюючи їх депо, за

допомогою проколу стінки слізного міхура верхньощелепової пазухи [260]. Розроблено і апробовано спосіб „адресної” доставки ліків до судинної оболонки ока, а саме – через теноновий простір [261]. Щодо оздоровчих заходів, направлених на усунення захворювань очей у корів, то вони полягають в наступному: 1) застосування тканинного препарату „Гематон” у дозі 0,15–0,20 мл на 1 кг маси тіла двічі з 2-тижневим інтервалом у поєднанні з даванками йодованого казеїну [262, 263]; 2) вітамінотерапія – тривітамін (А, D₃, Е), вітаміни групи В або анівiт по 5 мл двічі з інтервалом у два тижні [264]; 3) призначення штучної карловарської солі та мікроелементного препарату „Лактоген” у дозі 3–4 мл [264]; 4) новокаїнотерапія – виконання блокади субатлантичної рефлексогенної зони (краніального шийного симпатичного ганглія) та очного нерва [264]; 5) призначення антибіотиків групи хінолонів підшкірно чи внутрішньом’язево та з розчином новокаїну при виконанні блокади очного нерва [264].

Препарат Гематон спільно із йодованим казеїном чи ін’єкціями лактогену, активізує функцію щитоподібної залози, підвищує загальну імунну реактивність, сприяє позитивним змінам кровотворної системи, білковому та мінеральному обмінам. При цьому телята набувають природної стійкості проти захворювань та скорочується тривалість і тяжкість перебігу хвороби [262]. Завдяки дії тканинних препаратів розсмоктуються запальні інфільтрати і проліферати у різних частинах ока [264].

Фторхінолони мають властивість блокувати активність гірази – ферменту, який забезпечує спіралізацію та деспіралізацію ДНК в ядрі бактеріальної клітини. Наявність на хінолоновому кільці у шостому положенні фтору та у восьмому – піперезинілу, забезпечує бактерицидну дію щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, а радикал циклопропанолу в першому положенні спричиняє загибель псевдомонад, мікоплазм і хламідій [264].

Для лікування рикетсійного кератокон'юнктивіту застосовують дворазове щоденне введення тетрациклінової мазі у кон'юнктивальний мішок. Проте існує і інший метод, який полягає в ін'єктуванні кламоксилу та щоденному дворазовому закладанні під повіки стандартної емульсії синтоміцину. Ефективність лікування (без ускладнень) у першому випадку становила 68 %, а у другому – 88 % [130].

Мікоплазмозний кератокон'юнктивіт ефективно лікується препаратами тетрациклінового ряду, які пригнічують ріст мікоплазм у десятки і сотні разів [265], діючи в низьких концентраціях бактеріостатично, а у великих бактеріолітично [266]. Повне виліковування від мікоплазмозного кератокон'юнктивіту настає у 80 % випадків при лікуванні фторхінолоновими препаратами [133].

Лікування травматичного перикардиту у великої рогатої худоби являється досить трудомістким процесом, оскільки потребує проведення оперативного доступу, пов'язаного з резекцією ребер, небезпекою виникнення пневмотораксу і розповсюдження хірургічної інфекції із септичного вогнища. Для лікування даного захворювання необхідно використовувати барокамеру [267].

Перед лікуванням гнійних ран у собак і котів обов'язково необхідно провести їх хірургічну обробку. Після проведення анестезії, вистригання і вибривання шерсті, шкіру зрошують перексидом водню і 5 % спиртовим розчином йоду. Змертвілі тканини видаляють у межах здорових до появи капілярної кровотечі. Якщо через добу навколо рани виникають ознаки запалення – почервоніння шкіри, набряк та болючість, то на запалені тканини автори рекомендують накладати пов'язку з маззю левоміколь або ізатизон. Ці препарати, завдяки наявності в своєму складі поліетиленоксидної основи, проникають через запалену шкіру і транспортують у товщу пошкоджених тканин антибіотики. Шви за такого лікування знімають на 7–9 день [268].

Якщо доводиться лікувати рани у собак і котів на 2–3 добу після їх виникнення, то порожнину рани ретельно зрошують перексидом водню, а

потім розчином фурациліну. За наявності кишень, розміщених нижче ранового отвору, в найнижчій частині рани виконують контрапертуру, а далі 2–3 доби в області рани застосовують гіпертонічні розчини кухонної солі, протеолітичні ферменти і проводять дренажування рани [268]. Для лікування гнійних ран рекомендують застосовувати мазі на гідрофільній основі левоміколь [268, 269], левосин [268], нітацид [269]. За повідомленнями [149], поєднання мазі левосин з тіотриазоліном чи пентоксифіліном сприяє швидкому загоєнню гнійних ран у собак, нормалізації температури тіла на – 1–3 добу, зникненню болючості на 1–2 добу, а запального набряку та припиненню виділення гнійного ексудату – на 3-4 добу лікування.

Наявність поліетиленоксидів у складі зазначених мазей надає їм унікальних властивостей. Поліетиленоксиди діють не тільки на тканини рани, а й на мікробну клітину. Завдяки їх дії знижується стійкість мікробної клітини до дії антимікробних препаратів. Разом із антибіотиками поліетиленоксиди утворюють комплексні сполуки і можуть транспортувати їх у глибину тканин навіть через непошкоджену шкіру. Завдяки зазначеним властивостям мазі на гідрофільній основі мають дегідратаційний, некролітичний та антибактеріальний ефекти [268].

Існують повідомлення [270], що мазь „Анилкам” по ефективності своєї дії переважає усі інші препарати, які використовуються для лікування ран, оскільки не проявляє побічних ефектів і має комплексну дію. Вона виготовлена на водорозчинній основі та має вигляд в'язко-пластичної упругої маси. Мазь володіє потужною антибактеріальною і обезболюючою дією, оскільки містить у своєму складі діоксидин і анілокаїн, які до того ж володіють протизапальною активністю [271].

Добре себе зарекомендував при лікуванні ран у собак та котів Цедисепт-гель, який активує процес епітелізації після 2–3 обробок. Стимулюючи природні репаративні процеси, він прискорює термін загоєння ран в 1,5 раза та епітелізацію порівняно з традиційними препаратами [148].

Після видалення змертвілих тканин і гнійного ексудату на рану наносять тонкий шар мазі на гідрофільній основі та накладають бинтову пов'язку у 8–10 шарів. У кишені рани вводять невелику кількість мазі за допомогою шприца з катетером і ставлять марлевий дренаж. Пов'язки змінюють 2–3 рази в день для звільнення від некротизованих тканин [268].

При накладанні мазі вундехіл один раз на добу під пов'язку, через 2 доби рана покривається рівномірними грануляціями, а ще через 1–2 доби формується епітеліальна облямівка по краях рани. Цю мазь наносять до тих пір, поки краї рани можна легко зблизити. Вторинний рановий шов накладають так, щоб не утворилося замкнутих порожнин і кишень. При такому лікуванні рана загоюється за первинним натягом та не залишається грубого рубця [268].

Базуючись на результатах проведених досліджень [272–274] систем гемостазу і гемостазологічних властивостей серозних оболонок черевної порожнини та сальника у собак, було розроблено новий метод лікування перитонітів у цих тварин. Суть останнього полягає у проведенні лаважу черевної порожнини розчином фурациліну, при не довготривалому застосуванні трубчастого дренажу разом з використанням мазей на гідрофільній основі в поєднанні із внутрішньовенним введенням гелофузину та антибіотикотерапії [274].

Не можна не згадати про надзвичайно важливу роль інфузійної терапії, як одного із методів лікування перитонітів у собак в комплексі з лапаротомією, дренажуванням, лаважем черевної порожнини обов'язково підкріпленою вище згаданою антибіотикотерапією. Завдання інфузійної терапії спрямоване, перш за все, на усунення наслідків зневоднення організму, боротьбу з гіповолемічним шоком, на нормалізацію центральної гемодинаміки [275].

У ветеринарній медицині в якості найбільш поширеного засобу інфузійної терапії застосовують 5 %-ий розчин глюкози, хоча на ринку представлений достатньо розширений спектр засобів інфузійної терапії,

серед них (препарати крові, групи кристалоїдних і колоїдних розчинів) [276]. Недоліком використання 5 %-го розчину глюкози, на відміну від вище зазначених препаратів є не довготривалий ефект та можливість виникнення глибокої гіпонатріємії за використання значних об'ємів даного розчину [277].

На даний час, досить дискусійними залишаються питання щодо проблем лікування переломів трубчастих та пластинчастих кісток. Наукові думки фахівців у цій галузі можна умовно розділити на дві групи. Представники першої, віддають перевагу консервативному шляху з застосуванням імобілізуючих пов'язок і послідуєчого лікування переломів з 5–8-го тижня після остеосинтезу. Водночас лікарі другої групи аргументовано наполягають на необхідності використання інтрамедулярного остеосинтезу, пластин та апаратів зовнішньої фіксації. На їхню думку, саме за впровадження вище зазначених методик, значно посилюються процеси відновлення функції травмованої кінцівки та регенерації кістки в зоні перелому [278–285]. При виборі гіпсової пов'язки і шини слід пам'ятати, що вони попереджують лише кутову деформацію у ділянці перелому. Отже, доцільним їхнє використання вважається за наявності поперечних або коротких косих переломів. Проте необхідно звернути увагу, на той факт, що для задовільної консолідації мінімум 50 % поверхні перелому повинно контактувати між собою після репозиції. Використанню імобілізуючих пов'язок віддають перевагу у випадку лікування тварин молодого віку. Лікування внутрішньосуглобових та багатоуламкових переломів з використанням гіпсових пов'язок і шин протипоказано [66].

Автори зазначають [283] про недоліки консервативного лікування, які проявляються у відсутності можливостей повної репозиції уламків кісток і тривалою нерухливістю пацієнта внаслідок постійного витягування чи наявністю об'ємних гіпсових пов'язок.

Останнім часом для лікування переломів кісток кінцівок широко застосовують методи стабільного (компресійного) остеосинтезу, завдяки чому з'являється можливість виконувати активні рухи в найближчих до місця

перелому суглобах. Практичні спостереження свідчать, що процес зрощення переломів за екстракортикального, інтрамедулярного та зовнішнього остеосинтезів триває приблизно однаково [286–293, 294–299]. Утворення периостальної мозолі в місцях переломів кісток характерне для інтрамедулярного остеосинтезу, тоді як за екстракортикального остеосинтезу процес загоєння проходить з утворенням ендомедулярного мозоля [284, 300].

Автори вказують [301] на операційну травму як суттєвий недолік оперативного методу лікування переломів кісток, що іноді може призвести до ускладнення остеомієлітом. Певна рухомість уламків кісток на початкових етапах загоєння, а саме 1-й – 2-й тижні після остеосинтезу, є причиною стимуляції утворення периостальної мозолі [302, 139, 303]. Виходячи з вище сказаного, забезпечення механічних навантажень на уламки допомагає не допустити процесу їх вторинного зміщення. Успішно себе зарекомендувала методика постановки серпоподібних штифтів, при переломах трубчастих кісток. Суть даного способу лікування зводиться до встановлення імплантів у кістково-мозковий канал під гострим кутом. Слід відмітити необхідність фіксації місця введення штифта, ділянки перелому та місця контакту його з протилежним уламком [304].

За лікування гвинтоподібних і косих переломів трубчастих кісток, багато спеціалістів використовують накладання циркулярних дротяних швів у поєднанні з інструментальним остеосинтезом. Завжди необхідно слідкувати за недопущенням ризику порушення кровообігу в кістці, що часто спричиняється дротом однакового діаметру при тісному контакті його з кістковою тканиною, внаслідок чого настає перетискання судин періосту. Для усунення негативних наслідків дріт почали виготовляти з шаровидними потовщеннями, розміщеними один від одного на відстані 5 мм. Діаметр потовщення втричі більший за діаметр дроту. В результаті дріт контактує з кісткою через однакові проміжки, і в ділянках, які не контактують з ним забезпечується циркуляція крові [305–308].

При виборі матеріалу для виготовлення штифтів часто зупиняються на полімерах, які через певний час розсмоктуються. Останні виготовляють із совополімеру метилметакрилату-вініл-піролідону і спеціально оброблені капронові нитки [309, 310].

Цим полімерам властиві знижена гідрофільність, тривалий термін біодеструкції, значна міцність, або, навпаки, висока еластичність, гідрофільність, здатність до швидкої біодеструкції. Поєднуючи сополімери з органічними волокнами, було створено композиційні імплантаційні матеріали, функцією яких є з'єднання м'яких та кісткових тканин із визначеними фізико-механічними властивостями [311, 312].

Для хірургічного лікування складних переломів великих трубчастих кісток у собак використовують екстракортикальний остеосинтез [313, 314]. За його використання репаративні процеси проводять без додаткової іммобілізації кінцівки. Зберігається також здатність виконання пасивних і активних рухів, завдяки чому унеможлиблюється виникнення анкілозу і контрактур [315, 316].

Стає широко вживаним при лікуванні ортопедичної патології у тварин і метод диетракційного остеосинтезу Ілізарова. Він ґрунтується на принципі дії сили розтягнення на тканини, що регенерують [317]. Завдяки методу Ілізарова зберігається стабільна фіксація уламків, мінімальний травматизм при виконанні хірургічних маніпуляцій, збереження живлення фрагментів кісток і можливість раннього функціонального навантаження [318–320]. Дієвість цього методу добре себе зарекомендувала особливо за множинних переломів верхньої і нижньої щелепи, а також за виявлення значного дефекту кістки при розвитку пародонтозу [314, 321, 322]. Метод Ілізарова помітно вирізняється і тим, що дозволяє значним чином прискорити виникнення кісткового мозоля, а також створює можливість раннього переходу катаболічної реакції в анаболічну, тим самим скорочуючи термін лікування [323, 324].

Розроблені методики зварювання кісток під впливом ультразвукового опромінення, завдяки яким забезпечується ефективне сполучення фрагментів при діафізарних переломах [287].

При травмах, перспективним з точки зору виконання дренажу тканин, а також сорбції токсинів і мікроорганізмів є застосування засобів сорбційної терапії [325, 326].

Автори повідомляють [327] про ефективне використання ультрафіолетового опромінення (УФО) крові за консервативного і хірургічного лікування гнійних ускладнень при переломах. Даний лікувальний підхід сприяє покращенню реологічних властивостей крові, нормалізації транспорту іонів і газів через мембрани, посиленню активності гуморального і клітинного імунітету та збільшення інтенсивності периферійного кровообігу.

Пропонується використання трикальційфосфату і гідроксилапатиту, які є видами кальцій-фосфатної кераміки, для пластики дефектів кісткової тканини та внутрішньосуглобових кістково-хрящових ран [328].

Якщо виникає необхідність закриття кісткових дефектів в післяопераційний період пропонують використати кісткові алотрансплантати, збагачені іонофорезним методом аскорбіновою кислотою та антибіотиками. Існують алотрансплантати насичені та ліофілізовані за фонофорезною методикою альфа-токоферолом [329].

Заслуговеє на увагу і використання в якості осмотерапевтичного препарату бішофіту або санобіту [330, 331]. Вище зазначений препарат має багато насичений мінеральними компонентами склад. Його основу складають сульфати та хлориди магнію, натрію, калію, значний вміст йоду, молібдену, марганцю, бромю, цинку, хрому, міді та ін. мікроелементів. Бішофіт володіє вираженою спазмолітичною, протизапальною, анальгезуючою дією [11].

Не можна не згадати про фторхінолонові препарати, які надзвичайно ефективні при стрептококах, стафілококах, протеї а також різноманітних бактеріальних асоціаціях [332].

І на завершення слід вказати про перевірену ефективну дію наступних імунотропних препаратів: левомізол, інтерферони, мурамілові пептиди, стафілококові антигени і фаги, антагоністи рецепторів гістаміну (цесметадин) [333], гемовіт-плюс [334], гамавіт [335], тіометалоглобулін [336], вірутрицид [337].

1.4. Висновок з огляду літератури

Таким чином хірургічна патологія та її ускладнення інфекцією, залишається досить поширеною серед тварин різних видів, як продуктивних, так і тварин-компаньйонів (собак і кішок). Водночас поширеність цієї патології та її види суттєвою мірою зумовлені видовими анатомо-функціональними особливостями організму, технологічними критеріями утримання і годівлі тварин, їх репродуктивними характеристиками та екологічними факторами. Так, у собак провідними нозологічними групами хірургічної патології виявляються різні клінічні форми хірургічної інфекції м'яких тканин, вуха, очей, переломи кісток з їх ускладненнями остеомієлітом, неоплазії, які можуть бути як наслідком інфекційно-запальних процесів, так ускладнюватися ними. У великої рогатої худоби, надзвичайно критичною залишається ортопедична патологія у формі гнійно-некротичних уражень тканинних структур у ділянці пальців, які нерідко за некробактеріозу набувають генералізованого характеру. В свиней досить поширеними є грижі, оперативне лікування яких нерідко ускладнюється гнійною інфекцією, а рівень раневої інфекції та артритів не зменшується навіть за умов запровадження малотравматичних технологій їх утримання.

За останні десятиріччя багато досліджень були спрямовані на встановлення клініко-патогенетичних критеріїв запального процесу за вище зазначеної патології у тварин різних видів. Зокрема, у розрізі її конкретних

клінічних форм була встановлена патогенетична роль калікреїн-кінінової системи [46, 99, 403], стану систем гемостазу і фібринолізу [20, 67, 162], специфічного і неспецифічного імунітету [398], реакції гострої фази і протеїназно-інгібіторного балансу [48, 49, 403]. На підставі цього були розроблені та запроваджені в практику новітні лікарські препарати і протоколи лікування хірургічної патології у тварин, у тому числі лазеротерапія, озонотерапія, сорбційна терапія, гідрофільні форми багатоконпонентних мазей, препарати імунотропної та протизапальної терапії. Проте рівень хірургічної інфекції залишається досить високим, що також зумовлено і глобальною проблемою антибіотикорезистентності.

В цьому контексті видається недостатньо визначеною роль і клініко-патогенетичні критерії цитокінів у взаємозв'язку з інтенсивністю прояву реакції гострої фази та залежно від біологічних властивостей збудників хірургічної інфекції у тварин, встановлення яких дозволить оптимізувати вплив на механізми запальної реакції та покращити результати лікування.

РОЗДІЛ 2

ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Робота виконувалась протягом 2009–2020 років на кафедрі хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету. Дослідження вмісту цитокінів в сироватці дослідних та контрольних тварин, а також їх корекція за допомогою імуностимулюючих препаратів проводилася в проблемній науково-дослідній лабораторії хірургічних хвороб сільськогосподарських та домашніх тварин Білоцерківського Національного аграрного університету.

Матеріалом для дослідження були: собаки (n=60), які поступали на лікування у хірургічну клініку Білоцерківського НАУ; свині (n=59) з господарств СТОВ „Сухоліське”, БЦДСС Інституту біоенергетичних культур і цукрових буряків НААН Білоцерківського району; велика рогата худоба (n=38), що належала ТОВ ім. Щорса та навчально-виробничому центру БНАУ. Дослідження проводилися в декілька етапів. Їх схема і об'єм наведені на рис 2.1.

Попередніми дослідниками [176] встановлена роль системи гемостазу та медіаторів запалення в динаміці розвитку хірургічної патології. Завдяки дослідженням [318–320] доведено патогенетичне значення за різноманітної хірургічної патології у тварин різних видів оксиду азоту (NO), як одного із універсальних регуляторів фізіологічних та біохімічних процесів. Саме ця сполука стимулює експресію інтерлейкінів, сприяє ангиогенезу, має потужну антибактеріальну дію, впливає на тонус судинних стінок та роботу систем органів травлення і дихання.

Разом з тим мало вивченою залишається роль цитокінів, які є прикладом розчинних молекул (білків чи глікопротеїнів), що виконують роль медіаторів міжклітинних взаємодій у ході імунної відповіді [322]. Отже, вони є ростковими факторами, які відповідальні за регулювання є ростковими факто рами, які відповідальні за регулювання проліферації, диференціації і

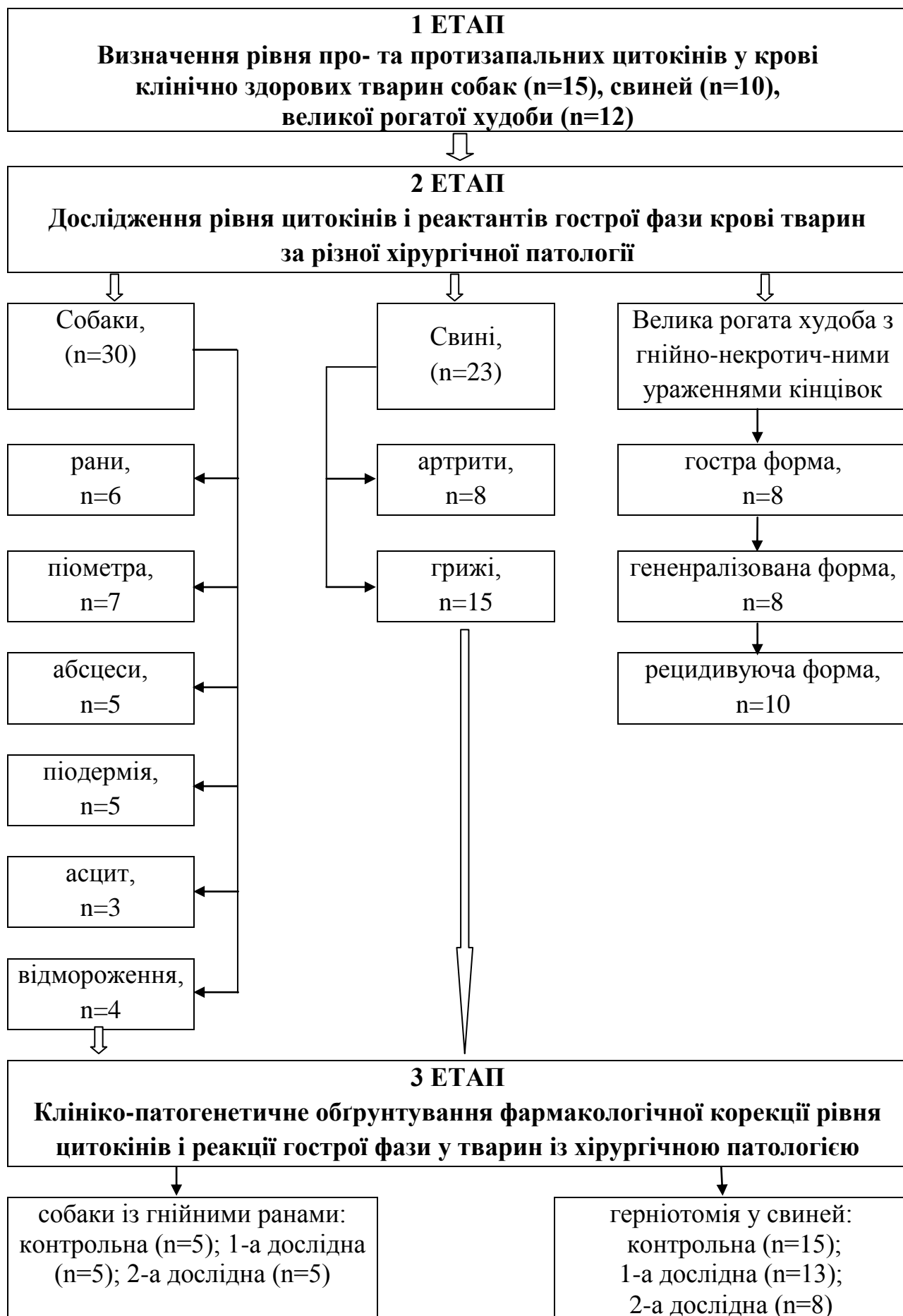


Рис. 2.1. Схема етапів проведених досліджень

функції клітин крові, в тому числі імунних клітин [321].

Першочерговим завданням початкового етапу досліджень було виявлення рівнів цитокінів у клінічно здорових тварин. У вищезгаданих видів тварин був проведений загальний клінічний огляд та відібрана кров для аналізу вмісту про- і протизапальних цитокінів, білків гострої фази і загальнопрофільних гематологічних показників. Загальна кількість досліджених на цьому етапі тварин становила 37 гол, з яких 12 гол – велика рогата худоба, 10 гол – свині і 15 гол – собаки.

Відбір проб крові для отримання її плазми і сироватки проводили з дотриманням правил асептики і антисептики. У свиней місцем відбору був орбітальний венозний синус, у собак – підшкірна вена передпліччя або вена сафена тазової кінцівки, а у великої рогатої худоби – яремна вена.

В групі клінічно здорових собак (n=15) проводили дослідження наступних показників: ФНП- α ; ІЛ-1 β ; ІЛ-1 α ; ІЛ-10; фібриноген; розчинний фібрин; компоненти фібринолізу; α 1-ІІІ; α 2-МГ; гаптоглобін; церулоплазмін; гемоглобін; еритроцити; лейкоцити з лейкограмою; тромбоцити.

У групі клінічно здорових свиней (n=10) віком 6–7 місяців також досліджували рівні вищезгаданих показників.

Групу клінічно здорових корів (n=12) сформували із тварин різного віку, але із фізіологічним станом 1–1,5 міс після отелу, в яких досліджували: ІЛ-1 β ; ІЛ-10; ФНП- α , а також гаптоглобін; церулоплазмін; фібриноген; компоненти фібринолізу; α 2-МГ; α 1-ІІІ.

Для визначення рівнів цитокінів використовували набори фірми «Вектор бест» виробництва Російської Федерації.

ФНП- α та інші досліджувані цитокіни є важливими низькомолекулярними медіаторами міжклітинних взаємодій [322] кількісне визначення їх рівня відіграє значну роль в оцінці імунного стану організму.

Зокрема, ФНП- α – представник прозапальних цитокінів, який продукується моноцитами і макрофагами, регулює імунні процеси, приймає участь у процесах деструкції і репарації. ІЛ-1 β і ІЛ-1 α відносяться до

прозапальних цитокінів, продуцентами яких є активовані макрофаги. ІЛ-1 β стимулює синтез білків гострої фази, простагландинів і має пірогенну дію. ІЛ-10 протизапальний цитокін, який гальмує активність продуцентів ФНП- α та ІЛ-1 β .

Метод визначення ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-1 α та ІЛ-10 заснований на твердофазному "сендвіч"-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами кожного з наборів є моноклональні антитіла до вище вказаних видів цитокінів, які сорбуються на поверхні луночок розбірного полістиролового планшета, кон'югат поліклональних антитіл до кожного цитокіну з біотином і калібрувальні зразки, що містять досліджувані цитокіни. Техніка проведення дослідження детально викладена в інструкціях, які додаються до набору. Для вимірювання оптичної щільності досліджуваних розчинів у луночках використовували спектрофотометр вертикального сканування при довжині хвилі 450 нм. Набор «Вектор Бест» розрахований для вимірювання 96 проб, включно з контролями. Чутливість аналізу згідно даних інструкції становить 1 пг/мл [323].

Традиційне для клінічних досліджень визначення гематологічних показників у більшості випадків не є патогномонічними за хірургічної патології, проте у сукупності з показниками реактантів гострої фази і цитокінами можливо встановити причини і спрямованість їх змін.

Гематологічні дослідження по визначенню в крові кількості еритроцитів, тромбоцитів і лейкоцитів, з виведенням лейкограми проводили загальноприйнятими методами. Концентрацію в крові гемоглобіну визначали уніфікованим гемоглобінціанідним методом.

Хоча система гемостазу вважається саморегульованою системою, проте вона функціонально тісно пов'язана з фібринолізом, системами комплементу і калікреїн-кініновою, які в свою чергу знаходяться під впливом різних сімейств цитокінів і нерідко активуються факторами патогенності мікроорганізмів, що зумовлюють розвиток хірургічної інфекції.

Визначення стану коагуляційного гемостазу невід’ємно пов’язане з встановленням рівнів його найважливіших показників. Одним із них є фібриноген, який є розчинним попередником полімерного фібрину. Місцем синтезу цього гострофазного білку є печінка [324]. Для визначення його вмісту у плазмі крові використовували спектрофотометричний метод В.О. Беліцера зі співавторами [325], а його метаболіту – розчинного фібрину, методом Т.В. Варецької зі співавторами [326].

Фібринолітична система крові сприяє природньому лізису фібрину, який утворюється в процесі перманентного локального гемостазу і приймає участь у генерації високоактивних медіаторів запалення. Активність фібринолізу в плазмі крові визначали за методом фібринових пластин, описаних у методиці Т. Astrup et S. Müllertz [327]. За допомогою останнього можна одночасно встановити СФА – сумарну фібринолітичну активність, ПА – плазмінову активність та ТАП – тканинний активатор плазміногену.

Процес регуляції активності протеолітичних ферментів здійснюється специфічними плазмовими та тканинними інгібіторами. Серед них слід виділити двох представників, а саме $\alpha 1$ -інгібітор протеїназ ($\alpha 1$ -ІП) та $\alpha 2$ -макроглобулін ($\alpha 2$ -МГ), уміст яких досліджували у плазмі крові за методами К.М. Веремієнка зі співавторами [328].

Важливу роль у білковому обміні відіграють гаптоглобін та церулоплазмін, які відносяться до гострофазних білків. Зокрема, гаптоглобін запобігає втраті заліза, формуючи надзвичайно стійкі комплексні з’єднання з вільним гемоглобіном крові. Він володіє бактеріостатичним ефектом, тим самим пригнічуючи ріст бактерій, обмежуючи доступ до них заліза [329]. Його вміст визначали в реакції з риванолом [330].

Водночас ще один реактант гострої фази – церулоплазмін, виробляється в легеневих епітеліоцитах і гепатоцитах, захищає клітинні мембрани від пошкоджень недоокисненими метаболітами, інгібує фермент мієлопероксидазу. Він здатний інактивувати гістамінази сироватки крові, що

в свою чергу зумовлює його протизапальну активність [331]. Уміст у сироватці крові церулоплазміну визначали за методом Равіна [330].

На другому етапі досліджень визначали рівні вище зазначених цитокінів, гематологічних, гемостазологічних, фібринолітичних і протеолітичних показників у тварин різних видів за різноманітних нозологічних форм хірургічної патології.

Із корів (n=26) було сформовано три групи тварин із гнійно-некротичними процесами кінцівок: 1) гостра форма (n=8); 2) генералізована форма (n=8); 3) рецидивуюча форма (n=10). В якості контрольної групи були клінічно здорові корови з фізіологічним станом 1–1,5 міс після отелу, яких досліджували на першому етапі досліджень.

Бактеріологічні дослідження біоптатів тканин гнійно-некротичних виразок, ексудату з порожнин бурс і нориць проводили в лабораторії анаеробних інфекцій Інституту ветеринарної медицини НААН.

Свиней (n=23) розділили на 2 групи. До першої (n=8) увійшли тварини з гнійними артритами скакального, ліктьового чи пальцевих суглобів, а другу сформовано із свиней з грижами (n=15). Причинами виникнення останніх був комплекс механічних пошкоджень тканин вентральної черевної стінки, близькоспорідненого зпарювання, довготривалий розлад шлунково-кишкового тракту.

Собак, які поступали на лікування у хірургічну клініку БНАУ, в залежності від виду патології, розподілили на 6 нозологічних груп: тварини з ранами (n=6); піометрою (n=7); абсцесами (n=5); піодермією (n=5); асцитом (n=3) і відмороженнями (n=4). У всіх собак до моменту лікування детально збирали анамнестичні дані, перевіряли відмітки в паспорті щодо наявності обов'язкових щеплень (сказ, лептоспіроз), за згоди власників відбирали кров для загального і біохімічного аналізів.

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.

Загальна схема дослідження у собак з гнійними ранами подана на рис. 2.2. Собаки поступали у хірургічну клініку БНАУ через кілька днів після поранень з ознаками їх гнійного запалення. Тварин (n=15) було поділено на три групи: 1-у, контрольні собаки (n=5), у яких проводили хірургічне лікування, дренування ран з маззю „Левосин”; 2-у дослідну (n=5), у якій собакам, крім основного лікування ран додатково вводили препарат „Імуном-депо”; 3-ю дослідну групу, де поряд із основним лікуванням використовували метоболітотропний препарат Тіотриазолін (n=5).

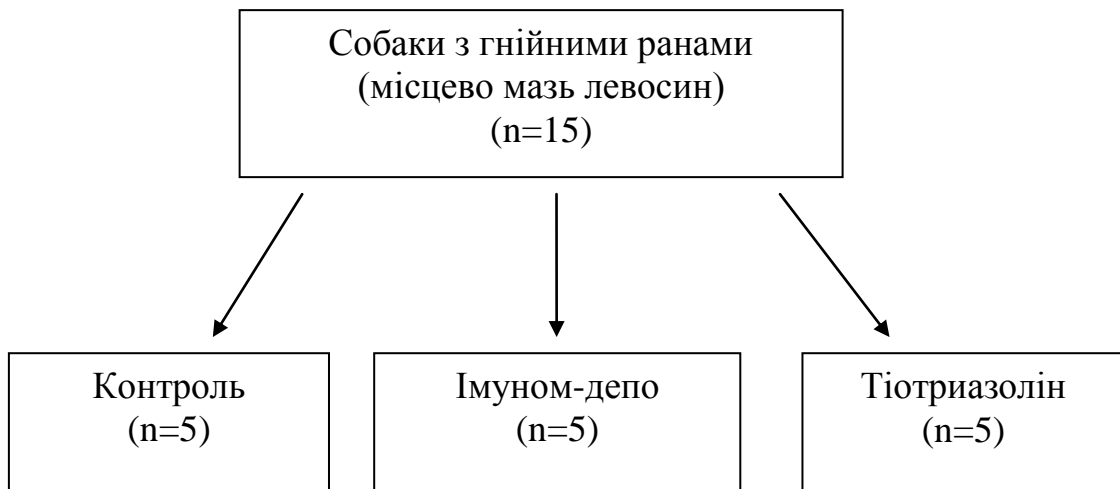


Рис. 2.2. Схема лікування собак з гнійними ранами

Достатньо високий рівень травматизму у собак зумовлює істотну частку ран – 33 %. Як правило, ці рани випадкові, виникають внаслідок зіткнення з автотранспортом, укусів іншими собаками або рани завдані їх господарями через невміле поводження з ними. Здебільшого вони інфіковані за невчасної первинної хірургічної допомоги швидко нагноюються. Проте ролі біологічним властивостям збудників хірургічної інфекції не приділяється достатньої уваги [333]. В вітчизняній ветеринарній медицині відсутнє комплексне бактеріологічне дослідження місцевих інфекційно-запальних вогнищ, алгоритм його проведення, бактеріологічний контроль

ефективності їх лікування, моніторинг змін етіологічної структури ранової інфекції.

В зв'язку з цим визначали кількість і видовий склад ранової мікрофлори у собак та її чутливість до антибактеріальних засобів. Гнійний ексудат з порожнин ран у собак (n=11) відбирали стерильними інструментами і консервували заморожуванням у морозильній камері (-20°C) у стерильних пробірках. Бактеріологічні дослідження проводились у Державному науково-контрольному інституті біотехнології і штамів мікроорганізмів, у відділі біотехнології та контролю якості бактеріальних препаратів ДНКІБШМ. Вони включали ідентифікацію збудників ранової інфекції, їх чутливість до антибактеріальних препаратів, а також кількісні характеристики – кількість мікробних тіл у тканинних біоптатах чи рановому ексудаті.

Висівання зразків гнійного ексудату здійснювали на середовища – МПБ, МПА, ТГС, Кітта-Тароцці та диференційно-діагностичні середовища. Загальну кількість мікроорганізмів в 1 см^3 зразка визначали методом граничних розведень в середовищі МПБ з наступним висівом суспензії по $0,1\text{ см}^3$ із розведень 10^{-6} , 10^{-7} і 10^{-8} на тверді агаризовані середовища з підрахунком КУО на чашках Петрі відповідно з загальноприйнятою формулою. Дослідні зразки фарбували за Грамом та проводили мікроскопію мазків. Ступінь антибактеріальної чутливості асоціацій мікроорганізмів встановлювали за діаметром зон затримки їхнього росту на середовищі Мюллер-Хіннона навколо дисків після інкубації при температурі $37\pm 0,3^{\circ}\text{C}$ впродовж 20–24 годин. Діаметр зони затримки росту вимірювали лінійкою з точністю до 1 мм, включаючи діаметр самого диску. Мікроорганізми диференціювали на резистентні, чутливі і високочутливі згідно діаметру зон інгібіції.

Перед проведенням хірургічних маніпуляцій виконували туалет рани. Забруднені ділянки на її поверхні обробляли перексидом водню, краї рани змазували йоддіцирином, промивали 0,5 % розчином фурациліну, вистригали

шерстний покрив за допомогою електромашинки або ножиць Купера. Для загального знеболювання використовували каліпсовет плюс виробництва „Бровафарма”, який вводили внутрішньом’язево або внутрішньовенно у дозі 0,2 мл/кг маси тіла тварини, а місцеву інфільтраційну анестезію проводили 0,5 % розчином лідокаїну. За 10–15 хвилин до введення тварини у загальний наркоз використовували премедикацію: атропін – 0,01 мг/кг маси тіла з димедролом. Собакам усіх груп використовували дренажі, терміном на 3–5 діб, із маззю на гідрофільній основі Левосин. Поліетиленоксиди, які входять до її складу діють як на тканини рани, так і на мікробні клітини, які в ній знаходяться. Ці компоненти мазі завдяки своїй дії знижують стійкість мікробної клітини до дії антимікробних препаратів. Поліетиленоксиди утворюють комплексні сполуки з антибіотиками і можуть транспортувати останні навіть через непошкоджену шкіру. Отже, мазь Левосин володіє дегідратаційним, антибактеріальним та некролітичним ефектами [293]. На пошкоджену мускулатуру накладали вузлові шви з кетгуту, а на шкіру аналогічні шви з вікрилу. Один раз на добу проводили обробку швів, перевіряли кооптацію її країв за допомогою пінцету, змазуючи їх 5 % розчином йоддіцерину.

Кров для досліджень у тварин контрольної та дослідних груп відбирали до і на 3-ю, 7-у та 12-ту добу лікування. У другій дослідній групі (n=5) в якості корегуючої речовини був вибраний препарат Тіотриазолін, який вводили у дозі 2 мг/кг внутрішньом’язево через одну добу до зняття швів. Даний препарат має імунокорегуючі властивості [334, 335, 237]. Тваринам першої дослідної групи (n=5) вводили в післяопераційний період по 0,5 мл/10 кг маси підшкірно через добу до повного загоєння ран препарат Імуном-Депо, який містить L-аргінін антиоксиданти та γ -інтерферон. Ці компоненти забезпечують оптимізацію критично важливих біохімічних механізмів підтримання метаболічного гомеостазу і дію природних імуотропних субстанцій. Імуном-Депо активує ферментативний та неферментативний антиоксидантний захист, відновлює NO-залежний

механізм клітинної регуляції та має у своєму складі есенціальні імуотропні мікроелементи та біоактивні імунорегулюючі субстанції [241].

Запалення відносять до одного з найбільш розповсюджених патологічних процесів, який супроводжує порушення цілісності тканин і характеризується комплексом судинно-ексудативних і проліферативних реакцій [336]. Одними з причин запальної реакції у свиней являється поява гриж і абсцесів. У свинарстві, як важливому сегменті агропромислового комплексу, причинами вищезазначеної хірургічної патології являється значний рівень травматизму, який за даними [20] охоплює 20,4 % поголів'я. Оскільки герніотомію здебільшого проводять в умовах виробництва, а з іншого боку грижі та власне їх хірургічне лікування є факторами ризику розвитку хірургічної інфекції, то провели дослідження щодо застосування імуном-депо і тіотриазоліну для корекції гострої фази в післяопераційний період з метою її профілактики.

До контрольної групи (рис. 2.3) увійшли свині (n=15), яким проводили герніотомію, до 1-ої дослідної групи свині (n=13), яким додатково після операції використовували препарат Імуном-Депо, а до 2-ої дослідної групи свині (n=8), яким застосовували препарат Тіотриазолін.

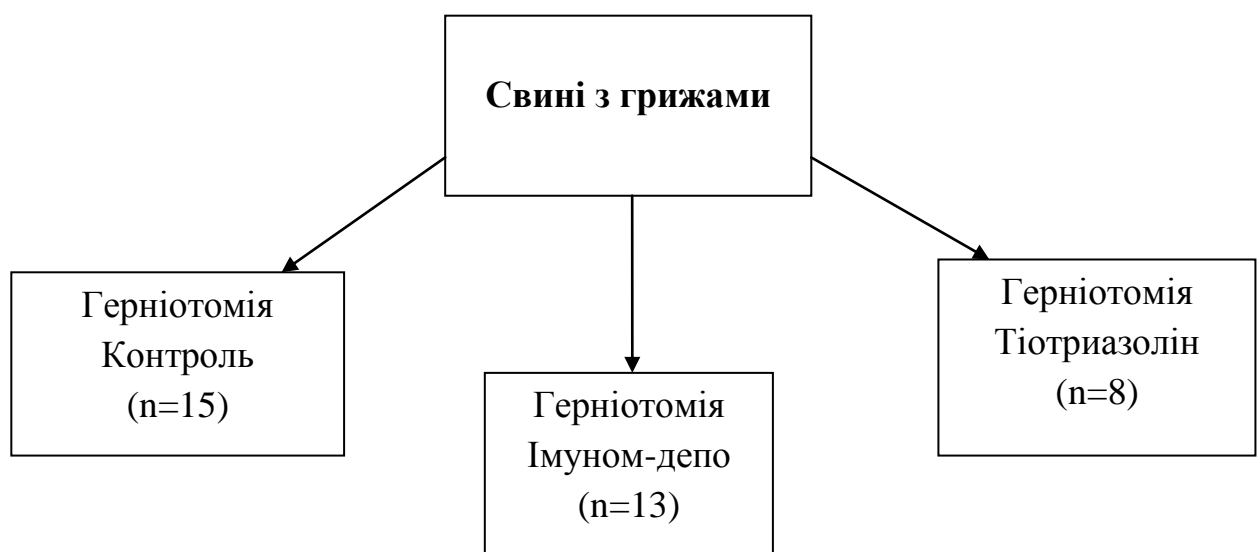


Рис. 2.3. Схема фармакологічної корекції раневого процесу після герніотомії у свиней

У свиней проводився клінічний огляд з метою виявлення локалізації і розміру грижі, а також голодна дієта не менше 12 годин. Герніотомію виконували в умовах клініки під ацепромазин-кетаміновою та місцевою анестезією, використовуючи один з традиційних способів в залежності від анатомо-топографічних особливостей грижі. В процесі виконання оперативних втручань для анестезіологічного забезпечення використовували схеми запропоновані Рубленком С.В. [339]. Свиням за 20 хвилин до початку оперативного втручання внутрішньом'язово ін'єктували 1 % розчин ацепромазину в дозі 1,0 мг/кг маси тіла, а 5 % розчин кетаміну в дозі 5 мг/кг маси тіла вводили вже перед самою операцією.

Тварин фіксували на столі Виноградова в спинному положенні. Після туалету черева місце операції обробляли 5 % спиртовим розчином йоду. По лінії розрізу тканин виконували інфільтраційну анестезію 0,5 % розчином новокаїну. В процесі оперування почергово за допомогою скальпеля розсікали шкіру, підшкірну жирову клітковину, м'язові фасції, м'язи черевної стінки, з метою недопущення значної кровотечі, роз'єднували тупим способом.

При незначних розмірах гризових воріт герніотомію виконували методом Гудмана. Якщо ж у тварин відмічалася наявність гризових воріт значних розмірів операцію проводили за методикою Оливкова [78].

На м'язи черевної стінки та шкіру накладали в два поверхи вузлові шви з капрону, які обробляли один раз на добу 5 % розчином йоддицерину.

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

Тваринам 1-ї дослідної групи (n=13) вводили в післяопераційний період по 0,5 мл/кг підшкірно препарат Імуном-Депо один раз на добу через 24 год до зняття швів. Препарат Тіотриазолін у 2-й дослідній групі ін'єктували внутрішньом'язово у дозі 2 мг/кг маси тіла з аналогічною послідовністю.

Дослідження проводили відповідно до вимог IV Європейської конвенції [341] „Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей ” (Страсбург 1986) та Закону України про захист тварин від жорсткого поводження (№ 3447- IV від 21.02.2006 р.)

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

РОЗДІЛ 3

ЦИТОКІНОВІ ПРОФІЛІ У КЛІНІЧНО ЗДОРОВИХ КОРІВ, СВИНЕЙ І СОБАК

Цитокіни являються яскравим прикладом універсальної регулюючої системи, яка проявляє біологічну активність як дистанційно, так і при міжклітинній взаємодії. Вони виконують організаційну функцію, що формує та регулює весь комплекс патофізіологічних змін за проникнення різноманітних патогенів. Синтезуючись безпосередньо у вогнищі запалення, цитокіни здійснюють вплив практично на всі клітини, які приймають участь у цьому процесі, а саме: гранулоцити, макрофаги, фібробласти, клітини ендотелію, епітелію, Т- та В-лімфоцити. Для того, щоб краще зрозуміти зміни рівнів цитокінів за хвороб тварин було досліджено вміст у крові основних цитокінів запалення та їх співвідношення у клінічно здорових тварин (табл. 3.1, 3.2). Для їх визначення використовувалися тест-системи імуно-ферментного аналізу від одного виробника та із однаковими одиницями виміру пг/мл. При цьому в групі клінічно здорової великої рогатої худоби були корови 1–1,5 міс. після отелу, які утримувалися за безприв'язною технологією на молочно-товарній фермі навчально-наукового виробничого центру Білоцерківського НАУ. Кров для дослідження у них відбирали із яремної вени у серпні місяці. Кров у собак, які надходили в клініку дрібних домашніх тварин факультету ветмедицини БНАУ для проведення планової вакцинації, віком 1–2 роки середніх і крупних пород

відбирали в період вересня – жовтня. У свиней віком 6–7 міс. кров відбирали із венозного очного синуса в жовтні місяці. Ці тварини утримувалися в типових приміщеннях на свинофермі НВЦ БНАУ.

Встановили, що рівень у крові прозапального ФНП- α у клінічно здорових корів становив $2,8 \pm 0,27$ пг/мл, а протизапального ІЛ-10 був значно вищим – $9,2 \pm 0,51$ пг/мл, ($p < 0,001$) за співвідношення ІЛ-10:ФНП- α – 3,3:1. Водночас рівень іншого запального цитокіна ІЛ-1 β виявився в 2,9 раза ($p < 0,001$) меншим, ніж ФНП- α , а співвідношення ІЛ-10:ІЛ-1 β склало 9,5:1.

Таблиця 3.1

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

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

Таблиця 3.2

Цитокінові індекси у клінічно здорових тварин

ІЛ-10: ФНП-α	ІЛ-10:ІЛ-1β	ФНП-α:ІЛ-1β
Клінічно здорові корови (1–1,5 міс після отелу) n=12		
3,3:1	9,5:1	2,9:1
Клінічно здорові свині n=10, вік 6–7 міс		
19,4:1	13,9:1	0,7:1

Клінічно здорові собаки n=12, вік 1–2 роки		
8,8:1	1,5:1	0,2:1

Водночас співвідношення між рівнями прозапальних цитокінів ФНП- α і ІЛ-1 β становило лише 2,9:1. Тобто для великої рогатої худоби за фізіологічної норми притаманний протизапальний цитокіновий профіль, а співвідношення прозапальних цитокінів свідчить про провідну роль ФНП- α .

У клінічно здорових свиней (n=10) ситуація подібна. Зокрема, рівень ІЛ-10 у них виявився у 2,1 раза ($p<0,001$) вищим, ніж у корів, а ФНП- α навпаки, у 2,8 раза ($p<0,001$) меншим. Також вищим, ніж у корів виявився і рівень ІЛ-1 β – в 1,4 раза ($p<0,001$). Причому в свиней протизапальний профіль цитокінів виявився найбільш вираженим, оскільки цитокінові індекси в них досягали значно більших значень: ІЛ-10:ФНП- α – 19,4:1; ІЛ-10:ІЛ-1 β – 13,9:1. Однак у свиней за прозапальним цитокіновим індексом 0,7:1 (а у корів – 2,9:1) ключовим серед прозапальних цитокінів є ІЛ-1 β .

Концентрація у крові клінічно здорових собак прозапального цитокіну ФНП- α становила $1,9\pm 0,05$ пг/мл, одночасно рівень протизапального ІЛ-10 як і у корів та свиней був значно вищим – $16,8\pm 0,89$ пг/мл. Цитокіновий індекс між ІЛ-10 і ІЛ-1 β в них мав не велике значення – 1,5:1. Ще меншим у собак виявився індекс між ФНП- α і ІЛ-1 β , який становив 0,2:1, між ІЛ-10 і ФНП- α – найвищим, 8,8:1. Тобто у собак за фізіологічної норми за сукупністю цитокінових індексів протизапальний цитокіновий профіль значно нижчий, а серед прозапальних цитокінів превалюючою є роль ІЛ-1 β .

Спрямованих досліджень на визначення нормативних показників умісту різних сімейств цитокінів у сироватці крові обмаль, оскільки вони проводяться тест-системами різних виробників, а тому їх співставлення не завжди може бути коректним. Водночас співвідношення між концентраціями про- і протизапальними цитокінами дозволяє встановити цитокінові профілі у тварин різних видів.

Швидше за все, потужний протизапальний цитокіновий профіль у жуйних і особливо у свиней є визначальним однієї із їх видових особливостей запальної реакції – масивної фібринозної ексудації.

За результатами розділу опубліковано [342–345].

РОЗДІЛ 4

СТАН СИСТЕМИ ЦИТОКІНІВ У ТВАРИН З ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Об'єктом даних досліджень була різноманітна хірургічна патологія у свиней, великої рогатої худоби та собак. У свиней вона була представлена грижами та артритами, у великої рогатої худоби – ортопедичною патологією у вигляді різноманітних нозологічних форм гнійно-некротичних уражень у ділянках вінчика, м'якуша, стегна та колінного суглоба, а у собак – гнійними ранами, абсцесами та піометрою.

4.1. Корови з ортопедичною патологією

Захворювання великої рогатої худоби, що супроводжуються ураженням кінцівок, особливо копитаць, до сьогодні залишаються актуальною проблемою ветеринарної ортопедії. Найбільш складними серед них є некробактеріозні ураження, які залежно від стадії їх розвитку проявляються наступними нозологічними формами – від гнійно-некротичних виразок до гнійно-некротичних норниць м'яких тканин проксимальних ділянок кінцівок, флегмонозних уражень тканин пальців, тендовагінітів і артритів. Здебільшого збудник некробактеріозу *Fuzobacterium necroforum* зумовлює некробактеріозний прояв ураження кінцівок у великої рогатої худоби в асоціації з іншими мікроорганізмами [346].

4.1.1 Клініко-мікробіологічна характеристика гнійно-некротичних уражень кінцівок. Нагадаємо, що дослідження проводили на коровах у період 1–1,5 міс. після отелення в СТОВ ім. Щорса Білоцерківського району Київської області. Досліджували тварин з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок (n=26), з різними клінічними формами, в залежності від яких корів розділяли на три групи.

У першу групу (n=8) увійшли тварини з гострим перебігом гнійно-некротичних процесів, що характеризувалися виразками м'якуша, шкіри

міжпальцевого склепіння, а також гнійними пододерматитами. Другу групу (n=8) сформували з корів із генералізованим перебігом гнійно-некротичних уражень пальців. Тобто поряд із клінічними формами, представлених у першій групі, додатково діагностували абсцеси, набряки і гнійно-некротичні нориці у ділянках латеральної поверхні заплеснового суглоба і стегна. Третя група (n=10) була представлена коровами з хронічним (рецидивуючим) перебігом гнійно-некротичних процесів, що характеризувалися періодичним виповненням їх вогнищ грануляціями з наступним рецидивуванням виразок.

Гострий перебіг гнійно-некротичних процесів у тварин першої дослідної групи проявлявся чітко вираженою кульгавістю опірної кінцівки, сильним болем при пальпації уражених ділянок. Клінічна картина доповнювалась підвищенням місцевої температури, а при дослідженні ділянки м'якуша (рис 4.1) або міжпальцевого склепіння (рис 4.2) були виявлені некротизовані тканини, під якими знаходили виразки вкриті гнійним ексудатом сіро-жовтого кольору. При візуальному обстеженні відмічали набряк країв виразок. У деяких тварин поряд з виразками виявляли гнійний пододерматит (рис. 4.3).



Рис. 4.1. Виразка шкіри в ділянці м'якуша у корови



**Рис. 4.2. Виразка шкіри міжпальцевої щілини у корови
(гостра стадія)**



**Рис. 4.3. Гнійна норця підшви у корови за
гнійного пододерматиту**

При цьому мало місце значне припухання вінчика, яке дещо поширювалося на плантарну поверхню м'якуша. Тварини оберегали кінцівку та опералися на підлогу лише зацепом, загальний стан таких корів був пригнічений. У деяких корів на підошві копита відмічали наявність нориці, через яку було помітно виділення гнійного ексудату сіро-білого кольору. В усіх тварин цієї групи гнійно-некротичні ураження локалізувалися на тазових кінцівках.

За генералізованого перебігу гнійно-некротичних уражень у корів, які увійшли в другу групу (8 гол.), додатково діагностували абсцеси, набряки та гнійно-некротичні нориці у ділянках стегна і заплеснового суглоба, які також локалізувалися на тазових кінцівках. При чому в цих тварин також були діагностовані гнійно-некротичні виразки м'якуша і шкіри міжпальцевого склепіння із значно більшим масивом некротично-гнійних мас неприємного запаху.

Місцем локалізації абсцесів була латеральна поверхня заплеснового суглобу, після їх саморозтину утворювалися нориці, із яких виділявся гнійно-слизовий ексудат сіро-жовтого чи сіро-білого кольору (рис. 4.4). Краї нориць були з досить вираженим набряком. Як правило, у цих тварин у ділянці латеральної поверхні стегна додатково розвивалося короткочасне, спочатку гаряче та болюче, припухання із не чіткими межами поширення. Шкіра у цій ділянці була напруженою. Потім, через кілька діб (рис. 4.5), набряк дещо слабшав, зменшувалася місцева температура, шкіра набувала екзематозного вигляду і в цьому місці з'являлася некротична виразка з норицею. При пальпації, оточуючих її тканин, із неї виділялась невеличка кількість рідкого сіро-брудного ексудату. Поступово площа виразки збільшувалася, мала вигляд атонічної, без ознак регенерації.

Загальний стан у таких корів був пригнічений, який доповнювався підвищенням загальної температури тіла. Тварини оберегали уражену кінцівку, намагались не опиратися на неї та відводили її в сторону.



**Рис. 4.4 . Гнійна нориця у корови в ділянці лівого
заплесневого суглоба**



**Рис. 4.5. набряк і гнійно-некротична нориця в ділянці правого
стегна у корови**

Хронічний перебіг гнійно-некротичних процесів діагностували у тварин третьої дослідної групи (10 гол.). Він характеризувався виразками шкіри міжпальцевого склепіння та ділянки м'якуша (рис. 4.6), періодичним виповненням їх вогнищ грануляціями з наступним рецидивуванням. У цих корів відмічали кульгавість та потовщення кінцівки в ділянці акроподію, причому місцева температура не підвищувалась. В процесі дослідження знаходили виразки із оmozолілими краями і розвинутою грануляційною тканиною, з поверхонь яких виділявся ексудат сіро-геморагічного кольору, що мав клейку консистенцію.



Рис. 4.6. Хронічна стадія виразки м'якуша у корови

З анамнестичних даних встановлено, що попередньо у тварин третьої дослідної групи були діагностовані гострі форми гнійно-некротичних уражень пальців, які складно, але виліковувалися.

При цьому нові їх спалахи локалізувалися на місці попередніх уражень, але гнійно-некротичний процес перебігав у підгострій формі з досить швидким розвитком грануляцій, які піддавалися оmozолінню. Тобто в даному

випадку мова може йти лише про рецидивуючу форму гнійно-некротичного процесу.

За результатами бактеріологічних досліджень патологічного матеріалу (тканини гнійно-некротичних виразок, ексудат з порожнин бурс і нориць) відібраного у цих тварин, були виділені різні асоціації *F. necrophorum* із *E.coli.*, *Clostridium spp.*, *Diplococcus lanc.*, стафіло- і стрептококами, що верифікувало некробактеріозний прояв уражень кінцівок у корів (табл. 4.1). Поряд з ідентифікацією збудників визначили їх чутливість до антибактеріальних препаратів. Було перевірено чутливість аеробних і анаеробних культур мікроорганізмів до 19-ти антибактеріальних препаратів. (табл. 4.2).

Таблиця 4.1

**Результати бактеріологічного дослідження гнійно-некротичних
вогнищ у корів**

Вид патологічного матеріалу	Виділені збудники
Біоптати виразок м'якуша та їх грануляцій, n=3	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Diplococcus lanceolatus</i> <i>Clostridium spp.</i>
Ексудат із бурс, n=3	<i>E. coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Diplococcus lanceolatus</i> <i>Clostridium spp.</i>
Гнійний ексудат з порожнин абсцесів, n=3	<i>F. necrophorum</i> <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Diplococcus lanceolatus</i> <i>Clostridium septicum</i> (васоціації) <i>E. coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Ексудат із порожнин суглоба, n=3	<i>F. necrophorum</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Diplococcus lanceolatus</i> <i>E. coli</i>

Таблиця 4.2

**Чутливість мікроорганізмів, виділених з гнійно-некротичних осередків
у корів, до антибактеріальних препаратів**

№п/п	Антибіотики	Зона затримки росту, мм
Чутливість до антибактеріальних препаратів асоціацій аеробних мікроорганізмів		
1	Цефотаксим	38
2	Цефтріаксон	30
3	Цефоперазом	27
4	Цефтазідім	27
5	Пефлоксацин	25
6	Амікацин	22
7	Цефалексин	20
8	Іміпінем	20
Не чутливі до: гентаміцину, енрофлоксацину, доксицикліну, офлоксацину, неофлоксацину, біфлоксацину, флоксилу, канаміцину, кліндоміцину, еритроміцину, лінкоміцину		
Чутливість до антибактеріальних препаратів анаеробних мікроорганізмів		
1	Гентаміцин	25
2	Ципрофлоксацин	22
3	Офлоксацин	20
4	Іміпенем	20
Не чутливі до: доксоцикліну, канаміцину, тетрацикліну, еритроміцину, лінкоміцину, цефотоксиму, цефтріаксону, цефоперазому, цефтазідіму, пефлоксацину, амікацину, цефалексину		

Лабораторними дослідженнями встановлено змішану інфекцію викликану патогенними культурами аеробних та анаеробних мікроорганізмів.

При цьому звертає на себе увагу те, що анаеробні мікроорганізми були чутливі до одного переліку антибактеріальних препаратів, тоді як аеробні мікроорганізми до іншого. Єдиним антибіотиком чутливим до всіх виділених мікроорганізмів виявився імпенем – перший представник нового класу β -лактамних антибіотиків – тієнаміцинів. Він діє одночасно на аеробні та анаеробні грампозитивні і грамнегативні бактерії, стійкі до цефалоспоринових, аміноглікозидів і пеніцилінів.

Аеробні мікроорганізми були чутливими до 42,1 % антибіотиків, а анаеробні – тільки до 21,1 %, тобто вдвічі менше. Відомо [411], що анаеробні чи грамнегативні бактерії, до яких відносяться виділені кишкова паличка і збудник некробактеріозу, володіють потужним арсеналом ліпополісахаридних ендотоксинів, які зумовлюють гіперергічний тип загальної реакції.

4.1.2. Цитокиновий профіль і реакція гострої фази. За розвитку ортопедичної патології основним її патогенетичним ланцюгом є запальна реакція, яка здебільшого зумовлена метаболічними порушеннями та циркуляцією ендотоксинів у крові корів з акушерською чи гінекологічною патологією [347, 348].

Водночас найбільш ризикованим щодо розвитку ортопедичної патології у корів вважається післяродовий період. Саме в цей період у корів здебільшого метаболічні порушення проявляються через різні форми ацидозу рубця і кетозу, різко збільшується частота маститів і ендометритів, наростає вірулентність умовно-патогенної мікрофлори, що супроводжується збільшенням активності різних груп медіаторів запального процесу, особливо цитокинів [349].

У тварин з гострим перебігом гнійно-некротичного запального процесу в ділянці пальців (n=8) різко збільшуються концентрації ФНП- α (табл. 4.3),

порівняно з клінічно здоровими тваринами, в 5,6 раза ($P < 0,001$), аІЛ-1 β – в 3,4 раза ($P < 0,001$), за зростання їх індекса в 1,7 раза, до 4,9:1. При цьому рівень протизапального цитокіна ІЛ-10 збільшується тільки в 1,8 раза ($p < 0,05$). Відповідно цитокінові індекси, які відображають співвідношення ІЛ-10 з прозапальними цитокінами, зменшуються в 1,8 – 3 рази (табл. 4.4). Тобто в умовах гострих гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців у корів набуває розвитку потужна прозапальна цитокінемія, яка недостатньою мірою компенсується протизапальними цитокінами, що створює умови до пошкодження місцевих біологічних бар'єрів.

Таблиця 4.3

Цитокіновий 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.

Таблиця 4.4

**Цитокинові індекси у корів з гнійно-некротичними
ураженнями кінцівок**

ІЛ-10: ФНП-α	ІЛ-10:ІЛ-1β	ФНП-α:ІЛ-1β
Клінічно здорові корови (1–1,5 міс після отелу), n=12		
3,3:1	9,5:1	2,9:1
Корови з ураженнями кінцівок (1–1,5 міс. після отелу)		
1 група (гостра), n=8		
1,1:1	5,2:1	4,9:1
2 група (генералізована), n=8		
0,4:1	1,0:1	2,7:1
3 група (рецидивуючі), n=10		
0,3:1	4,0:1	15,6:1

Розвиток генералізованої форми некробактеріозних уражень у тварин 2-ї групи (n=8) характеризувався критичним збільшенням рівня в крові ФНП- α у 16,8 раза, та в 17,8 раза ($p < 0,001$) ІЛ-1 β , тоді як рівень ІЛ-10 залишався незмінним, порівняно з гострою формою. При цьому 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 цитокінами стало подібним до клінічно здорових тварин.

Таким чином, за генералізованої форми гнійно-некротичних уражень кінцівок некробактеріозного походження розвивається неконтрольована флогогенна цитокінемія, що патогенетично відображає синдром системної запальної відповіді.

Рецидивуючий тип гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів 3-ї групи (n=10) характеризувався досить низькими рівнями ІЛ-1 β та особливо ІЛ-10. Якщо останній фактично не відрізнявся від показника клінічно здорових корів, то вміст ІЛ-1 β був більшим у 2,4 раза ($p < 0,05$). Проте концентрація ФНП- α залишалася досить великою і переважала показник норми в 12,6 раза ($p < 0,001$), що відобразилося на надзвичайно низькому від-

повідному індексі 0,3:1. Тобто в даному випадку за хронічного перебігу некробактеріозних уражень кінцівок у корів формується некомпенсована перманентна цитокінемія за рахунок ФНП- α , що зумовлює рецидивуючий прояв гнійно-некротичного процесу.

Відомо [392], що ІЛ-1 β , ФНП- α разом із ІЛ-6, індукують синтез білків гострої фази (фібриноген, інгібітори протеолізу, гаптоглобін, амілоїдний білок, церулоплазмін, С-реактивний білок), що однак має видові особливості [393, 394].

У корів з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок відмічали підвищення рівня гострофазного білка фібриногену різного ступеня (табл. 4.5). Так, у групі тварин першої дослідної групи у ділянці пальців з гострими гнійно-некротичними процесами його зміст підвищився у 1,3 раза ($p < 0,05$), у тварин третьої дослідної групи з рецидивними гнійно-некротичними процесами – в 1,4 раза ($p < 0,001$). Проте не мав істотної різниці цей показник у другій групі тварин з генералізованими гнійно-некротичними процесами в ділянці кінцівок – $4,95 \pm 0,09$ г/л, порівняно з таким у клінічно здорових тварин – $4,63 \pm 0,24$ г/л. Тобто відсутність гіперфібриногенемії у цьому разі за явищ синдрому системної запальної відповіді свідчить перш за все, з огляду на дослідження попередніх авторів [365], на розвиток дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Воно є наслідком неконтрольованої прозапальної цитокінемії та супроводжується дезорганізацією мікроциркуляторного русла і гемодинаміки, зменшенням імунологічної активності та посиленням активності протеолітичної агресії щодо біологічних бар'єрів.

Інгібіторний потенціал плазми крові досліджуваних корів характеризувався різносторонньою динамікою. Зокрема, виявилось, що зміст α_1 -інгібітора протеїназ (α_1 -ІІІ), підвищувався у 1,1 раза ($p < 0,05$) у корів першої групи та у групі з рецидивними гнійно-некротичними процесами (табл. 4.5). Проте у 2-й дослідній групі з генералізованим перебігом некро-

Таблиця 4.5

Уміст білків гострої фази у плазмі крові корів з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок

№	Назва групи тварин	Фібриноген, г/л	α 1-III, мкмоль/л	α 2-M, г/л
1	1-ша дослідна група, n=8	6,18±05,9*	181,29±1,74*	3,4±0,32
2	2-а дослідна група, n=10	4,95±0,09	157,85±5,71	2,71±0,07
3	3-я дослідна група, n=8	7,03±0,39***	181,29±2,78*	2,47±0,34
4	Здорові тварини, n=11	4,63±0,24	167,54±5,04	3,0±0,14

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

бактеріозного процесу рівень α 1-III мав тенденцію до зменшення – 157,85±5,7 мкмоль/л, за норми 167,54±5,04 мкмоль/л (p>0,05).

Рівень α 2-макроглобуліну (α 2-M) не зазнавав вірогідних змін у досліджуваних корів, проте відмічалася тенденція до підвищення його рівня у тварин першої групи – 3,4±0,32 г/л, (p>0,05) та зниження – у корів другої та третьої груп. Тобто цитокінова реакція виявилася неконтрольованою із боку α 2-макроглобуліна – інгібітора протеїназ універсального типу, який крім того, бере участь в презентації антигенів макрофагам на початковій стадії імунної відповіді. Ймовірно, це є одним із механізмів розвитку імунодефіцитного стану за некробактеріозних уражень кінцівок, про що повідомлялося раніше [1].

Таким чином, за гострої форми некробактеріозних уражень кінцівок у корів масована цитокінемія зумовлена переважно продукцією ФНП- α , яка має помірний компенсаторний характер. Проте за їх генералізованої форми подальше збільшення цитокінемії як за рахунок ФНП- α , так і ІЛ-1 β , цей компенсаторний механізм не реалізується внаслідок неадекватної продукції ІЛ-10, що зумовлює неповноцінність біологічних бар'єрів і поширення некробактеріозних уражень на проксимальні ділянки кінцівок. Подібною є

ситуація і за їх рецидивів, яка пов'язана, головним чином, з персистуючою цитокінемією за рахунок ФНП- α .

Отже, різні клінічні форми некробактеріозних уражень кінцівок у корів мають компенсаторний чи некомпенсаторний характер цитокінемії, що відображає патогномонічність і діагностично-прогностичне значення цитокінового профілю за даної патології.

Поряд з цим перебіг гнійно-некротичних процесів у кінцівок характеризується дисбалансом функціональності гострофазних білків, головним чином, за рахунок недостатньої ємності інгібіторного потенціала крові у хворих корів.

Рівень цитокінемії та співвідношення протизапальних цитокінів з флогогенними мають різне значення за гострої, генералізованої та хронічної форм некробактеріозних уражень кінцівок у корів та можуть мати діагностично-прогностичне значення.

4.2. Цитокіновий профіль і реакція гострої фази у свиней з хірургічною патологією

Для встановлення цитокінового профілю у сироватці крові свиней також було обрано низку головних представників трьох сімейств цитокінів: фактора некрозу пухлин- α ; інтерлейкіна-1 β ; інтерлейкіна-10. Зокрема, фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), відноситься до групи прозапальних цитокінів, які продукуються макрофагами і моноцитами. Він забезпечує регулювання імунних процесів, антиінфекційний і протипухлинний захист, приймає участь у процесах запальної альтерації та індукції проліферації тканин. До ключових прозапальних цитокінів також відноситься ІЛ-1 β , який зумовлює посилення продукції печінкою гострофазних білків і простагландинів. Водночас ІЛ-10, як протизапальний цитокін, виконує функцію гальмування продукції вище зазначених цитокінів [353–357].

При цьому було сформовано три групи свиней: клінічно здорових (n=10), показники яких були контрольними; з грижами (n=15), що власне

були моделлю асептичного запального процесу; з гнійними артритами ($n=8$), що було моделлю складної форми хірургічної інфекції у свиней.

Групу свиней з грижами сформували із тварин з типовими їх клініко-анатомотопографічними формами: пупковими (рис. 4.7) пахвинно-мошонковими (рис. 4.8), які були вправленими чи защемленими. В будь-якому разі грижі як зміщення внутрішніх органів за межі анатомічної, черевної порожнини, супроводжуються помірною асептичною запальною реакцією, оскільки вони можуть виникати внаслідок травми, а зміщення органів супроводжується різного ступення фібринозною реакцією, особливо у випадку защемлених гриж, а також присутньою, майже завжди, є больова реакція. В групі артритів були свині із гнійним запаленням заплесневого (рис. 4.9) чи пальцевих (рис. 4.10) суглобів.

У свиней з хірургічною патологією, залежно від її клінічної форми відбуваються зміни цитокінового профілю (табл. 4.6, 4.7) який, як було встановлено вище (див. Розд. 3) у цього виду тварин у нормі має виражений протизапальний тип. Зокрема, за гриж, що супроводжуються адгезивно-запальним асептичним процесом, уміст у сироватці крові ФНП- α збільшується в 4,9 рази ($p<0,001$), а ІЛ-1 β дещо менше – лише в 2,1 рази ($p<0,001$), за тенденції до підвищення концентрації протизапального ІЛ-10. Хоча підвищення останнього було в 1,3 рази, але воно виявилось невірогідним ($p>0,05$), оскільки в групі спостерігали досить широкі межі коливань умісту в сироватці крові ІЛ-10 – 13,24 – 35,21 пг/мл. Однак, при цьому цитокінові індекси суттєво зменшувалися, що свідчить про зниження активності антифлогенних механізмів. Так, протизапальний індекс щодо ФНП- α зменшувався майже в чотири рази до 4,9:1, а ІЛ-1 β – в 1,7 рази. Водночас провідну роль в індукуванні запальної реакції виконував ФНП- α – 1,7:1. В цілому, це свідчить про наявність за гриж мало контрольованої цитокінемії прозапального типу. Тобто, виходячи з цього, за герніотомії необхідно ретельно дотримуватися процедур асептики і антисептики та



Рис. 4.7. Пупкова грижа у свині до операції



Рис. 4.8. Пахвинно-мошонкова грижа у свині до операції



Рис. 4.9. Артрит заплесневих суглобів у свині



Рис. 4.10. Артрит пальцевих суглобів у свині

Таблиця 4.6

Цитокиновий 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 р: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001, порівнюючи з клінічно здоровими свиньми.

Таблиця 4.7

Цитокинові індекси у свиней з хірургічною патологією

ІЛ-10: ФНП- α	ІЛ-10:ІЛ-1 β	ФНП- α :ІЛ-1 β
Клінічно здорові свині n=10		
19,4:1	13,9:1	0,7:1
1 група Свині з грижами n=15		
4,9:1	8,4:1	1,7:1
2 група Свині з артритами n=8		
1,5:1	8,1:1	5,5:1

максимально оптимізувати її способи з метою уникнення інфекційно-запальних ускладнень у післяопераційний період.

Розвиток гнійних артритів характеризується надзвичайним зростанням рівня в крові ФНП- α – у 18,3 раза ($p < 0,001$), порівняно з клінічно здоровими тваринами, та у 2,4 раза ($p < 0,001$) помірним підвищенням концентрації ІЛ-1 β . Водночас уміст у сироватці крові протизапального ІЛ-10 збільшувався лише в 1,4 раза ($p < 0,001$), що свідчило про масовану флогогенну цитокинемію за надзвичайно слабого над нею контролю з боку протизапальних

інтерлейкінів. При цьому цитокіновий індекс ІЛ-10: ФНП- α набув критичного значення – 1,5:1, оскільки він був зменшений майже в 13 разів, а щодо ІЛ-1 β – в 1,7 раза. Поряд з цим співвідношення між самими прозапальними цитокінами збільшилося в 7,9 раза. Тобто за гнійних артритів у свиней медіація запального процесу наростає за рахунок ФНП- α . В цілому, у даній ситуації також набуває розвитку синдром системної запальної реакції, що потребує корекції фармакологічними чи хірургічними засобами.

Отже, в будь-якому разі запальна реакція за хірургічної патології у свиней потребує корекції з огляду на необхідність обмеження місцевих деструктивних процесів і попередження системних розладів.

В зв'язку з цим було простежено зміни гематологічних показників і динаміки реактантів гострої фази не тільки в межах традиційних термінів маніфестації запальної реакції, а й протягом перших 24 год після герніотомії у свиней.

Зокрема, було встановлено (табл. 4.8), що протягом всього періоду досліджень, до та після герніотомії (3 год, 6 год, 24 год, 3-, 7-а і 10-а доба) у свиней була зменшена кількість еритроцитів ($p < 0,05$) – 5,2–5,5 Т/л, за її показника у клінічно здорових тварин – $6,6 \pm 0,15$ Т/л. При цьому зазначимо, що загально прийнятним показником кількості еритроцитів у крові свиней є 6–7,5 Т/л [62]. Поряд з цим відомо [192], що в умовах запалення еритропенія індукується медіаторами запального процесу, в першу чергу, прозапальними цитокінами.

Зміни вмісту в крові гемоглобіну відбувалися в межах фізіологічної норми – 90–110 г/л. Проте з огляду на помірну еритроцитопенію, все таки у свиней з грижами та після грижорозтину необхідно контролювати стан еритроцитопоезу.

Разом з тим стан решти гематологічних показників у свиней грижоносіїв поряд з еритроцитопенією можна охарактеризувати наступним чином. Перш за все, у них виявляється збільшеною кількістю лейкоцитів, яка

Таблиця 4.8

Динаміка гематологічних показників у свиней після герніотомії (n=5)

Час відбору крові	Еритроцити, Г/л	Лейкоцити, Г/л	Тромбоцити, Г/л	Нь, г/л
до	5,6±0,32*	16,9±1,91*	365,0±52,42*	96,8±10,76
3 год	5,5±0,24**	18,9±1,43***	467,5±17,85***	95,3±1,82*
6 год	5,5±0,36*	19,9±1,35***	547,5±21,36***	104,2±3,76
24 год	5,0±0,34***	19,5±2,01**	631,3±33,44***	95,2±2,41*
3 доба	5,4±0,19***	19,4±1,52***	571,0±21,47***	107,8±1,57*
7 доба	5,2±0,19***	17,9±0,57***	457,0±34,70***	95,3±2,41*
10 доба	5,2±0,21***	19,3±2,86*	476,0±31,08***	95,5±4,78
Клін. зорові тварини(n=10)	6,6±0,15	11,3±0,27	245,6±8,14	101,8±1,37

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

досягає – $16,9\pm 1,91$ Г/л, що в 1,5 раза ($p<0,05$) більше, ніж у клінічно здорових тварин, навіть за умови загальноприйнятої норми у 8–16 Г/л. Після герніотомії пік лейкоцитозу зареєстровано через 6 год – $19,9\pm 1,35$ Г/л, що було в 1,8 раза ($p<0,001$) більше, ніж у клінічно здорових свиней. Цей пік утримувався до 3-ої доби – $19,4\pm 1,52$ Г/л, але на 10-ту добу знову кількість лейкоцитів досягла позначки $19,3\pm 2,86$ Г/л.

Встановлення типу лейкомоїдної реакції неможливий без аналізу лейкограми (табл. 4.9). В цілому вона виявилася подібною до простого регенеративного типу. Проте в перші 6 год після герніотомії показовим є збільшення, в першу чергу в 1,7 раза ($p<0,001$) до $64,4\pm 4,95$ % частки в лейкограмі сегментоядерних нейтрофілів, тобто зрілих форм, та зменшення в 1,9 раза ($p<0,001$) до $26,4\pm 4,61$ % – лімфоцитів. З огляду на таку пропорцію, швидше за все, тут має місце перерозподільний характер лейкоцитарної

Таблиця 4.9

Лейкограма свиней після герніотомії (n=5)

Термін дослідження	Лейкоцити Г/л	М	Ю	П	С	Е	Б	Мон.	Лімф.
до операції	<u>16,9±1,91</u>	$\frac{0}{0}$	0	<u>2,6±0,50**</u>	<u>32,6±4,04</u>	<u>1,0±0,44</u>	<u>1,2±0,20</u>	<u>0,8±0,20*</u>	<u>61,8±4,4*</u>
Після операції	3 год	$\frac{0}{0}$	0	<u>3,6±0,81**</u>	<u>63,6±3,58***</u>	<u>0,2±0,20***</u>	<u>0</u>	<u>0,8±0,10*</u>	<u>31,8±3,44***</u>
	6 год	$\frac{0}{0}$	<u>0</u>	<u>8,2±1,11</u>	<u>64,4±4,95***</u>	<u>0,2±0,20***</u>	<u>0</u>	<u>0,8±0,48</u>	<u>26,4±4,61***</u>
	24 год	$\frac{0}{0}$	<u>0,2±0,20</u>	<u>4,2±0,90*</u>	<u>39,0±2,9</u>	<u>1,4±0,92</u>	<u>0,4±0,24</u>	<u>2,4±1,20</u>	<u>52,4±2,70</u>
	3 доба	$\frac{0}{0}$	<u>0,8±0,40</u>	<u>7,8±0,90</u>	<u>35,0±3,24</u>	<u>0,4±0,40*</u>	<u>0,6±0,24</u>	<u>1,6±0,74</u>	<u>53,8±3,80</u>
	7 доба	$\frac{0}{0}$	<u>0</u>	<u>12,2±2,60</u>	<u>37,4±2,94</u>	<u>0,8±0,50</u>	<u>0</u>	<u>3,2±0,80</u>	<u>46,4±3,08</u>
	10 доба	<u>19,3±2,86</u>	$\frac{0}{0}$	<u>0,6±0,24</u>	<u>5,0±1,52</u>	<u>39,2±1,28</u>	<u>0,6±0,24**</u>	<u>0</u>	<u>2,0±1,22</u>
Клін. здорові свині (n=11)	11,3±0,27	<u>0</u>	<u>0,4±0,20</u>	<u>8,3±1,32</u>	<u>38,1±2,36</u>	<u>2,0±0,36</u>	<u>0,7±0,30</u>	<u>2,0±0,49</u>	<u>48,9±1,72</u>

Примітка. Значення р: *– <0,05; **– <0,01; ***–<0,001, порівнюючи з клінічно здоровими свиньми.

реакції, пов'язаний з виходом у кровоносне русло депонованого пулу нейтрофілів із системи легеневої артерії та воротної вени. З 24-год післяопераційного періоду починає формуватися майже типова картина простого регенеративного зрушення ядра, враховуючи збільшення кількості лейкоцитів.

Поряд з цим показовою виявилася динаміка кількості тромбоцитів, яка має загальноприйняті фізіологічні межі 180–300 Г/л. У свиней з грижами вона виявилася в 1,5 раза ($p < 0,05$) більшою, ніж у здорових тварин – $245,6 \pm 8,14$ Г/л. Після герніотомії тромбоцитоз у свиней динамічно посилювався вже з 3 год – $467,5 \pm 17,85$ Г/л, а піку досягав через 24 год – $631,3 \pm 33,44$ Г/л, що було в 2,6 раза більше ($p < 0,001$), ніж у клінічно здорових тварин. Далі, починаючи з 3-ої доби післяопераційного періоду, до 10-ої доби він динамічно зменшувався, однак ще в 1,9 раза ($p < 0,001$) кількість тромбоцитів була більшою, ніж у клінічно здорових свиней.

Кількість фібриногену (табл. 4.10) в плазмі крові свиней, як одного із білків реакції гострої фази, за фізіологічної норми коливається в межах 2–4 г/л. У ранній післяопераційний період його рівень істотно зростає (рис. 4.11), починаючи з 6 год після проведення герніотомії. При чому його рівень виявився в 1,9 раза ($p < 0,001$) вищим, ніж у клінічно здорових свиней – $2,4 \pm 0,10$ г/л. Проте піки підвищення концентрації фібриногену в плазмі крові тварин реєструються на 1 та 7-у добу – $4,6 \pm 0,79$ та $3,9 \pm 0,80$ г/л, відповідно. Тобто у свиней після герніотомії розвивається стійка гіперфібриногенемія, яка, як відомо [62], зумовлена посиленням синтезу фібриногена у печінці, індукованого прозапальними цитокінами ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6.

До білків гострої фази відносяться також інгібітори протеолітичних ферментів – $\alpha 2$ -макроглобулін ($\alpha 2$ -М) та $\alpha 1$ -інгібітор протеїназ ($\alpha 2$ -ІІ).

Проте, якщо останній синтезується у печінці, то $\alpha 2$ -М, у тому числі і макрофагами. Його рівень виявився збільшеним у 1,8 раза ($p < 0,001$) у свиней з грижами, що характеризує цю патологію як адгезивно-запальний процес.

Таблиця 4.10

Динаміка рівня гострофазних білків у свиней після герніотомії (n=5)

Час відбору крові	Фібриноген, г/л	α 2-МГ, г/ л	α 1-ІІ, мкмоль/л
до	2,5±0,62	3,5±0,21***	66,8±2,81***
3 год	2,6±0,42	3,6±0,29***	48,4±5,20
6 год	3,7±0,65	3,8±0,48**	48,1±3,66
24 год	4,6±0,79*	3,5±0,41**	54,0±4,45
3 доба	2,8±0,40	3,1±0,23**	46,6±6,07
7 доба	3,9±0,80	2,6±0,31	68,3±11,23***
10 доба	3,4±1,12	2,3±0,38	75,8±13,48***
Клін. зорові тварини (n=10)	2,4±0,10	2,0±0,13	46,7±2,69

Примітка. Значення р: *– <0,05; **– <0,01; ***– <0,001, порівнюючи з клінічно здоровими свиньми.

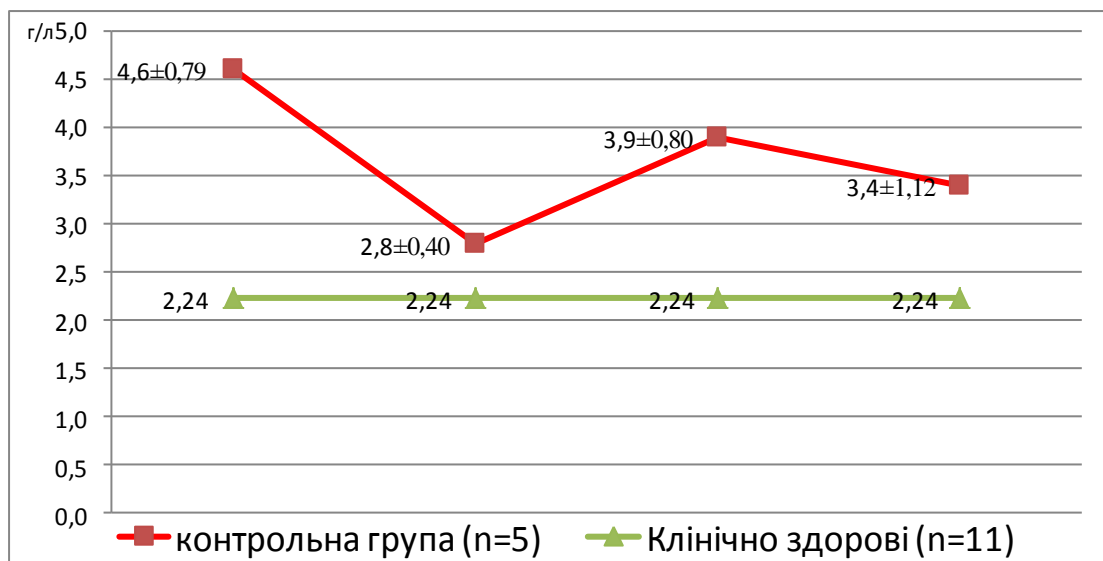


Рис.4.11. Динаміка фібриногенемії після герніотомії у свиней з грижами

Вміст у крові цього універсального інгібітора протеїназ з імунорегулятивними властивостями залишається високим до 3-ї доби післяопераційного періоду і лише з 7-ї доби починає поступово зменшуватися.

Також у свиней з грижами виявився збільшеним у 1,4 раза ($p < 0,001$) рівень $\alpha 1$ - ІІІ, порівняно з клінічно здоровими свиньми. В наступному він нормалізувався, але на 7 і 10-у добу був вищим за норму в 1,5 та в 1,6 раза ($p < 0,001$), відповідно.

У сучасних наукових працях значна увага приділяється детальному вивченню механізмів запальної реакції, зокрема продукуванню гострофазних білків [358–362]. Одночасно у свиней в зв'язку із значним поширенням травматизму і грижоносійства та їх ускладненням хірургічною інфекцією, на фоні поглибленого дослідження різних груп медіаторів запально-регенеративного процесу мало уваги приділено цитокінам, які є первинними індукторами запалення [362]. Необхідно відмітити і той факт, що на сьогоднішній день пускові механізми розвитку запального процесу залишаються маловивченими та безумовно потребують детального дослідження для оптимізації фармакологічної корекції загоєння операційних і гнійних ран [363].

Згідно досліджень [48] у свиней з первинними та защемленими грижами має місце гіперкоагуляційний процес, який розвивається в межах судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, тобто на рівні мікроциркуляторного русла, тоді як пригнічення фібринолізу відбувається на макроциркуляторному рівні. При цьому доведено, що посилення секреції тромбоцитами за кишкової непрохідності та невправних гриж зумовлює формування гіперкоагуляційного синдрому з дефіцитом природних антикоагулянтів. Це, ймовірно, пов'язано з розвитком реакції гострої фази під впливом флогогенних цитокінів. Попередньо нами було встановлено [364], що після герніотомії розвиток асептичного запалення у свиней

супроводжується в часовому і клінічному вимірах лейкоїдною реакцією нейтрофільного типу.

Як засвідчили представлені результати дослідження, посилена продукція білків гострої фази після герніотомії у свиней зумовлена розвитком цитокинової реакції.

Отже, встановлено, що грижonoсійство у свиней характеризується еритропенією, тромбоцитозом, а у випадках об'ємних і ускладнених гриж додатково лейкоцитозом. При цьому асептичне запалення після герніотомії супроводжується вираженим лейкоцитозом, еритропенією і тромбоцитозом, гіперфібриногенемією, що в цілому потребує фармакологічної корекції.

4.3. Цитокиновий статус у собак з хірургічною патологією

Як було представлено в огляді літератури, хірургічна патологія у собак надзвичайно різноманітна за анатомо-топографічними, нозологічними, патогенетичними, навіть породними і віковими ознаками. При цьому клініко-патогенетична роль цитокінів і реакції гострої фази, а також їх клініко-діагностичне та прогностичне значення, особливо щодо конкретних нозологічних форм хірургічної патології у собак залишаються недостатньо дослідженими, що нерідко зумовлює емпіричний підхід до оптимізації лікувальних заходів.

В зв'язку з цим було проведено визначення рівнів цитокінів різних сімейств та можливого їх екстраполювання на рівні реактантів гострої фази та гематологічні показники за хірургічної патології. При цьому формували групи собак з найбільш типовими нозологічними формами.

4.3.1. Клінічні критерії нозологічних форм. У собак з піодермією (n=5) відмічали дещо пригнічення загального стану (рис. 4.12) субфебрильну температуру тіла – близько 39,2–39,4°C. Уражені ділянки тіла локалізувалися на внутрішній поверхні стегна, перианальній ділянці, у міжпальцевих



Рис. 4.12. Піодермія у кобеля метиса в ділянці лівого зап'ястного суглоба, вік 3 роки

просторах і задньо-зовнішній поверхні ліктів. Як правило, це проявлялося у формі поверхневої піодермії із помірним свербіжем чи гнійних фолікулітів. У всіх пацієнтів вони мали гострий перебіг, а в анамнезі ця патологія у них раніше не діагностувалася. Поверхнева піодермія характеризувалася болючими з підвищенням місцевої температури мокнучими, вкритими гнійним ексудатом неприємного запаху, досить обмеженими ділянками. Фолікуліт характеризувався обмеженими ділянками з помірним підвищенням місцевої температури, дещо болючими, з кількома капсуло подібними пустулами, після розтину яких виділявся у невеликій кількості біло-жовтуватий гнійний ексудат.

У групі тварин з асцитом (n=5) спостерігалось (рис. 4.13) поступове збільшення об'ємів черева, яке в середньому тривало близько 1,5–2 тижнів, погіршення загального стану (в'ялість, апатія), зниження об'ємів мускулатури, малоінтенсивна болючість черевної стінки при пальпації, наявність задишки, зміна кольору слизових (наявність синюшного відтінку),



Рис. 4.13. Асцит у суки кавказької вівчарки, вік 4 роки

сильна спрага та частий діурез, а також прояви нудоти. Загальна температура тіла коливалася в межах 38,0–38,9 °С.

Рентгенологічно встановлено гомогенність черевної порожнини і втрату серозних меж внутрішніх органів. Діагноз верифікували пункцією черевної порожнини з витіканням трансудату в об'ємі близько 10 л.

У групі собак з відмороженням фаланг пальців (n=4) відмічали: синюшність уражених ділянок, відсутність тактильної чутливості, набряк у ділянці фаланг пальців, при розтиранні сильні больові відчуття, кульгавість і в'ялість. Шкірний покрив в зоні ураження відшаровується разом із мускулатурою, виділяється гнійний ексудат неприємного запаху що розкладаються. Помітні нашарування фібрину, сильна гіперемія навколо зони ураження. Середній показник загальної температури тіла становив – 38,4°С.

У групі тварин з абсцесами (n=5) відмічалися наступні клінічні ознаки (рис. 4.14–4.18): припухлість шкіри та мускулатури, яка поступово збільшувалася, набряк, гіперемія, сильна больова реакція при пальпації та



Рис. 4.14. Абсцес в ділянці лівого стегна у суки американського кокер-спаніеля віком 9 років



Рис. 4.15. Абсцес в ділянці холки у суки ротвейлера віком 3 роки



**Рис. 4.16. Розтин порожнини абсцесу у суки ротвейлера
віком 3 роки**



**Рис. 4.17. Абсцес в ділянці черевної стінки і паху у суки метиса
віком 4 роки**



Рис. 4.18. Абсцес в ділянці медіальної сторони лівого стегна і гомілки у суки пітбультер'єра віком 7 років

флюктуація, зниження апетиту, підвищення місцевої та загальної температури. При цьому температура тіла коливалася в межах 39,5–39,8°C. Гнійний ексудат мав сметаноподібну консистенцію сірого чи сіро-жовтуватого кольору з домішками фібрину і крові та виражений неприємний запах.

Групу собак з ранами (рис. 4.19–4.22) було сформовано із тварин (n=6), у яких вони локалізувалися в різних ділянках тіла. Цей вид хірургічної патології характеризувався наступними клінічними ознаками: рани були кусані чи різано-рвані різної глибини з наявністю карманів, ніш і відшарованих лоскотів шкіри; їх краї були в стані набряку, а у порожнині ран виявляли згустки крові, фібрину, гнійного ексудату сіро-бурого кольору.

Оточуючі м'які тканини мали підвищену температуру, а загальна температура тіла коливалася в межах 38,9–39,4 °C. За локалізації ран на кінцівках відмічали легку кульгавість опірної кінцівки. З анамнезу було



Рис. 4.19. Кусана рана в ділянці латеральної та медіальної поверхонь передпліччя лівої грудної кінцівки у кобеля боксера віком 5 років



Рис. 4.20. Різана гнійна рана в ділянці лівої лопатки у кобеля метиса віком 3 роки



Рис. 4.21. Рвана рана в ділянці латеральної поверхні стегна лівої тазової кінцівки у суки метиса віком 5,8 років



Рис. 4.22. Кусана рана в ділянці латеральної поверхні стегна і гомілки у кобеля метиса віком 4 роки

відомо, що рани були нанесені 2–3 доби до звернення в клініку БНАУ. До цього власники проводили первинну їх обробку різними групами антисептиків – пероксидом водню 3%-им, хлоргексидином чи антибактеріальними присипками. В цілому рани відносилися до категорії інфікованих з огляду на термін їх нанесення, механіку травмування і первинну забрудненість. При надходженні в клініку в них проявлялися всі ознаки гнійного ранового процесу.

У групу тварин з піометрою увійшли собаки (n=7) різного віку. Серед сук цієї групи, як правило, були тварини із середнім ступенем складності піометри. У них температура тіла коливалася в межах 39,4–39,8°C, вони більше лежали, були із загальмованою реакцією на зовнішні подразники, мали знижений апетит. При пальпації черевної стінки виявляли больову реакцію, зрідка гнійно-слизові виділення з піхви. З анамнезу була відома інформація про несправжню вагітність, порушення еструсу чи тяжкі роди. За рентгенологічного дослідження виявляли збільшення матки у вигляді петель, підвищення рентгеноконтрастності її стінок, зміщення сечового міхура під матку, рентгенологічні ознаки парезу кишківника.

За представленими діагностичними критеріями у всіх сук провели оваріогістероектомію. (рис. 4.23, 4.24) У чотирьох хворих було проведене бактеріологічне дослідження гнійного ексудату з порожнини матки.

За результатами бактеріологічного дослідження у одному зразку ріст мікрофлори на низці поживних середовищ був відсутнім, а у решти ідентифікували асоціації грамнегативних *Bacteroides* spp. та *Enterobacter* spp., і грампозитивних *Bacillus* spp. та *Peptostreptococcus* spp. в кількості

$3,4 \times 10^5$ – $7,6 \times 10^6$ в 1 мл гнійного ексудату, стійких до пеніцилінів, стрептоміцину, гентаміцину, цефалоспорину, але чутливий до азітроміцину, цефепіму, іміпенему, нітроксоліну та норфлораксацину.



Рис. 4.23. Піометра у суки метиса віком 6 років

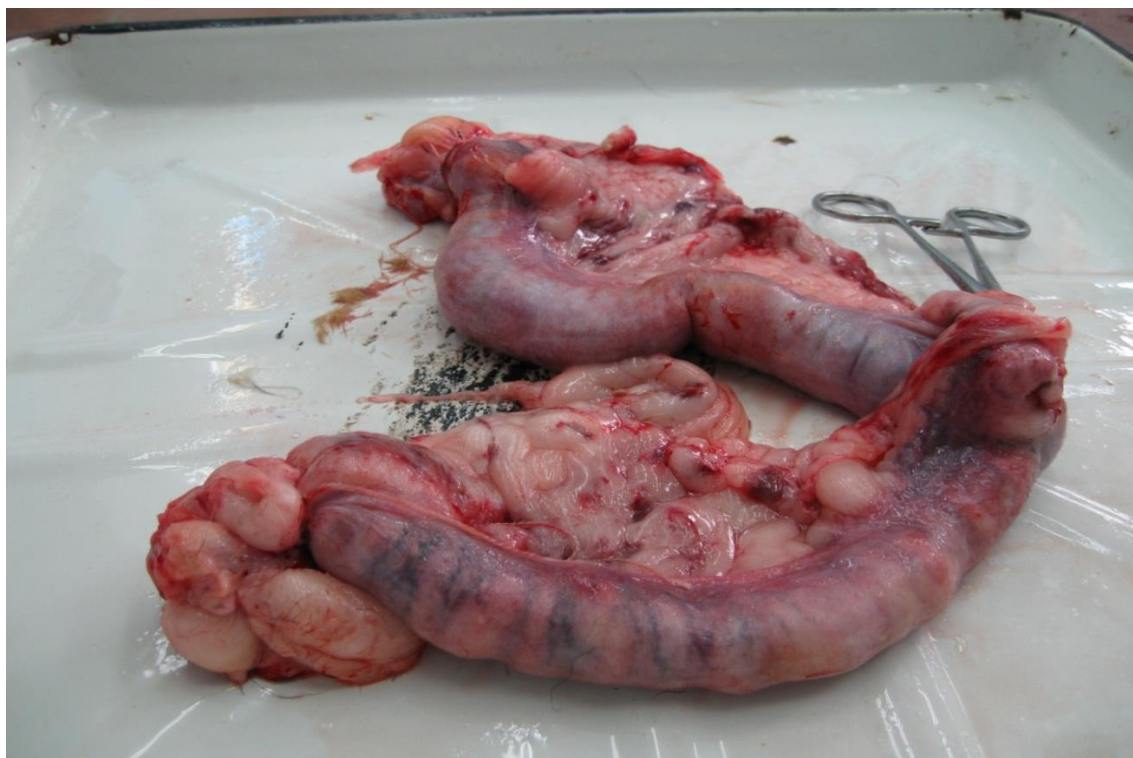


Рис. 4.24. Піометра у суки ротвейлера віком 13 років

4.3.2. Цитокинові профілі у собак з хірургічною патологією.

Сформовані групи собак з хірургічною патологією представляють різні нозологічні групи за етіологічною і патогенетичною ознакою. Абсцеси, інфіковані та гнійні рани є типовими клінічними формами хірургічної інфекції. За піометри формування гнійного запалення відбувається не скільки внаслідок інфікування, стільки у зв'язку з дисбалансом статевих гормонів і циркуляцією бактеріальних ендотоксинів.

Піодермії хоча і є специфічною формою хірургічної інфекції, але в їх основі лежить місцевий імунодефіцит і алергічні компоненти. Відмороження, як правило, ускладнюються інфекційно-запальним процесом, проте їх патогенетичною основою є дезорганізація мікроциркуляції та некрози на підґрунті цього.

Асцит здебільшого виникає внаслідок портальної гіпертензії з порушенням лімфотоку та порушення функції печінки, що може вплинути на її білок синтезуючі функції, у тому числі щодо продукції білків гострої фази.

Як показали проведені дослідження (табл. 4.11), у всіх випадках зазначеної вище патології набуває розвитку цитокінемія різного ступеня інтенсивності. Проте найвищий її рівень виявився за абсцесів. У собак з цією формою хірургічної інфекції вміст у крові ФНП- α , порівняно з його показником у клінічно здорових тварин, збільшився аж у 79 разів ($p < 0,05$), але підвищення рівня ІЛ-1 β до $20,0 \pm 14,17$ пг/мл виявилось невірогідним. При цьому концентрація в крові протизапального ІЛ-10, порівняно з цитокінемією сформованою за рахунок ФНП- α , збільшувалася неадекватно – тільки у 2,2 раза ($p < 0,001$), що свідчить про ризики дисемінації гнійно-запального процесу за межі первинного вогнища.

При цьому протизапальний цитокиновий індекс щодо ФНП- α (табл. 4.12) зменшився надзвичайно критично – в 44 рази до 0,2:1. Тобто в таких випадках поряд з хірургічним лікуванням необхідна системна антибіотикотерапія та інтенсивне інфузійне введення комплексу лікарських засобів.

Таблиця 4.11

Цитокиновий профіль 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 піддермією (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 р: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001, порівнюючи з клінічно здоровими собаками.

Таблиця 4.12

Цитокинові індекси у сироватці крові собак з хірургічною патологією

ІЛ-10: ФНП- α	ІЛ-10:ІЛ-1 β	ФНП- α :ІЛ-1 β
Клінічно здорові (n=15)		
8,8:1	1,5:1	0,1:1
Собаки з ранами (n=6)		
0,5:1	3,6:1	7,3:1
Собаки з піометрою (n=7)		
1,0:1	3,8:1	3,8:1
Собаки з абсцесами (n=5)		
0,2:1	1,9:1	7,5:1
Собаки з піддермією (n=5)		
1,8:1	3,1:1	1,7:1
Собаки з асцитом (n=3)		
1,7:1	2,7:1	1,6:1
Собаки з відмороженнями (n=4)		
1,8:1	2,7:1	1,5:1

У собак за гнійних ран також встановили потужну, але все таки менш інтенсивну цитокінемію ФНП- α , рівень якого виявився збільшеним у 23 рази ($p < 0,05$). Однак уміст у крові ІЛ-1 β , навпаки, зменшився в 1,8 раза ($p < 0,001$). Також неадекватно до рівня цитокінемії збільшилася кількість ІЛ-10 – лише в 1,3 раза ($p < 0,001$). В результаті цього його індекс щодо ФНП- α виявився надзвичайно низьким – 0,5:1, тоді як до ІЛ-1 β він, навпаки, суттєво збільшився до 3,6:1, за норми 1,5:1.

Отже, незавжди у будь-якому випадку може бути однакове спрямування зміни реактивності представників різних сімейств цитокінів, навіть якщо вони володіють флогогенними властивостями. Швидше за все, на ці процеси суттєво впливають біологічні властивості бактерій та їх критична кількість у травмованих тканинах.

Прикладом цього може бути піометра, за якої цитокінемія виявилася достатньо помірною. Так, уміст у сироватці крові ФНП- α збільшувався тільки в 11,1 рази ($p < 0,05$), а ІЛ-1 β , навпаки, зменшувався майже вдвічі ($p < 0,001$), тоді як рівень ІЛ-10 збільшувався в 1,3 раза ($p < 0,001$).

За піодермій склалася подібна ситуація, але з менш вираженою цитокінемією ФНП- α , оскільки його рівень збільшувався лише в 5,8 раза ($p < 0,001$). Теж саме спостерігалось за відмороження і асцити. Однак в останньому випадку незмінним залишався рівень ІЛ-10 – $18,6 \pm 0,44$ пг/мл, за його кількості у здорових собак – $16,8 \pm 0,89$ пг/мл ($p > 0,05$). Оскільки цей протизапальний цитокін продукується макрофагами і лімфоцитами, то це свідчить про зниження їх функціональної активності, а в разі проведення хірургічних втручань створюються умови ризику неконтрольованої цитокінемії та розвитку хірургічної інфекції, у тому числі перитоніту.

4.3.3. Зміни гематологічних показників і реактантів гострої фази.

За аналізу гематологічних показників (табл. 4.13) у собак з різною хірургічною патологією у більшості випадків встановили зменшення

Таблиця 4.13

Гематологічні показники у собак з хірургічною патологією

Статистичний показник	Еритроцити, Т/л	Лейкоцити, Г/л	Тромбоцити, Г/л	Нь, г/л
Клін. здорові (n=15)				
M±m	5,6±0,14	9,1±0,51	236,5±19,49	134,2±4,41
Собаки з ранами (n=6)				
M±m	4,9±0,18*	10,5±1,23*	210,7±14,24	133,7±9,00
Собаки з піометрою (n=7)				
M±m	3,9±0,37***	17,9±2,28**	236,4±25,97	91,3±9,08***
Собаки з абсцесами (n=5)				
M±m	4,1±0,32***	18,7±2,95**	323,6±44,11	108,4±4,92***
Собаки з піддермією (n=5)				
M±m	5,9±0,15	10,2±1,81	223,3±81,87	140,4±13,40
Собаки з асцитом (n=3)				
M±m	3,8±0,23***	16,3±3,48	195,0±43,59	112,3±14,33
Собаки з відмороженням (n=4)				
M±m	5,3±0,12	9,7±1,33	505,0±5,77***	112,9±13,02

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

активності системи еритрона у формі анемічного синдрому. Загально прийнятою нормою кількості еритроцитів у собак є фізіологічні межі 5–8 Т/л.

У групі клінічно здорових собак вона складала $5,6 \pm 0,14$ Т/л. Лише у собак з піддермією та відмороженням кількість еритроцитів у периферичній крові виявилася незмінною і знаходилася в межах фізіологічної норми. В решти випадків мала місце еритроцитопенія різного ступеня, що зумовлене дією прозапальних цитокінів, головним чином, ФНП- α який як встановлено [395] гальмує еритроїдний процес у кістковому мозку. Так, за піометри і

асциту кількість еритроцитів зменшувалася в 1,4–1,5 рази ($p < 0,001$), за гнійних ран – в 1,1 рази ($p < 0,01$), а за абсцесів – в 1,4 рази ($p < 0,001$).

Поряд з цим зменшувалася у крові концентрація гемоглобіну. У фізіологічних межах (130–200 г/л) вона залишалася лише у собак з ранами – $133,7 \pm 9,0$ г/л, та піддермією – $140,4 \pm 13,4$ г/л. Водночас рівень гемоглобіну зменшувався у крові собак з піометрою в 1,5 рази ($p < 0,001$), з абсцесами – в 1,2 рази ($p < 0,001$), та мав тенденцію до зниження у собак з асцитом – $112,3 \pm 14,33$ г/л, і з відмороженнями – $112,9 \pm 13,02$ г/л ($p > 0,05$).

Водночас тромбоцитарна реакція виявилася вірогідною лише у тварин з відмороженнями, у яких кількість тромбоцитів у крові виявилася збільшеною в 2,1 рази ($p < 0,001$), порівняно з клінічно здоровими собаками – $236,5 \pm 19,49$ Г/л. Власне, це створює умови до формування гіперкоагуляційного синдрому через ланку судинно-тромбоцитарного гемостазу.

Лейкемоїдні реакції різного ступеня встановлені у всіх випадках розглянутих нозологічних груп. Зокрема, найбільш вираженим лейкоцитоз виявився у собак з абсцесами, у яких кількість лейкоцитів у периферичній крові була збільшена вдвічі ($p < 0,01$), а також з піометрою – в 1,9 рази ($p < 0,001$), та ранами – в 1,2 рази ($p < 0,05$). Натомість у решти випадків ці зміни виявилися невірогідними.

Цитокіни індукують формування гострої фази запального процесу, а також у цих умовах регулюють участь у запаленні різних ланок гемостазу і фібринолізу [396]. Хоча саме ці системи також мають автономну систему регулювання [150] і крім того, здатні до взаємоактивації калікреїн-кінінової системи і каскаду системи комплементу [397].

Хоча існує певна видоспецифічність щодо реактантів гострої фази, проте в розглянутих випадках нозологічних груп хірургічної патології встановлені свої певні закономірності (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Вміст гострофазних білків у сироватці крові собак з хірургічною патологією (n=30)

Стат. пока зник	Церуло-плазмін мг\л	Гапто-глобін г\л	$\alpha 1$ -ІІІ мкмоль\л	$\alpha 2$ -МГ г/ л	РФ мг%	Fg г/л
Клінічно здорові (n=15)						
M \pm m	101,0 \pm 0,45	1,6 \pm 0,03	79,1 \pm 1,61	2,0 \pm 0,05	0,03 \pm 0,01	2,3 \pm 0,04
Собаки з ранами (n=6)						
M \pm m	161,9 \pm 8,27**	1,9 \pm 0,06***	84,8 \pm 7,20	2,5 \pm 0,24	18,0 \pm 2,38***	2,7 \pm 0,18*
Собаки з піометрою (n=7)						
M \pm m	184,6 \pm 10,62***	1,8 \pm 0,12	64,8 \pm 5,17*	2,8 \pm 0,63	12,9 \pm 1,45***	3,0 \pm 0,29*
Собаки з абсцесами (n=5)						
M \pm m	135,3 \pm 14,43*	1,9 \pm 0,07**	82,2 \pm 4,45	2,5 \pm 0,40	15,9 \pm 2,33***	2,7 \pm 0,49
Собаки з піддермією(n=5)						
M \pm m	138,5 \pm 9,76**	1,6 \pm 0,08	62,0 \pm 1,42***	1,8 \pm 0,31	14,1 \pm 4,13**	2,9 \pm 0,75
Собаки з асцитом (n=3)						
M \pm m	117,3 \pm 5,55**	1,6 \pm 0,16	66,0 \pm 6,07	2,3 \pm 0,30	6,7 \pm 2,34	2,1 \pm 0,19
Собаки з відмороженням (n=4)						
M \pm m	150,3 \pm 6,52***	1,6 \pm 0,14	73,6 \pm 1,60*	2,4 \pm 0,08***	10,6 \pm 3,45	2,8 \pm 0,19*

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

Зокрема, у всіх випадках найбільш характерним виявилися зміни концентрації церулоплазміну. Його вміст у сироватці крові вірогідно збільшувався у всіх групах тварин. Найбільше за піометри – в 1,8 раза (p<0,001), дещо менше за гнійних ран – у 1,6 раза (p<0,01), та відморожень – у 1,5 раза (p<0,001). Помірною церулоплазмінемія виявилася за піддермії – у 1,4, та абсцесів – у 1,3 раза (p<0,05).

Водночас за асцити, із всіх реактантів гострої фази, зміни стосувалися лише церулоплазміну, за якого його концентрація збільшувалася тільки в 1,2 раза ($p < 0,001$).

В цілому, дослідження рівня в крові церулоплазміну засвідчують його віддзеркалення щодо рівня цитокінемії, а саме її інтенсивність зумовлює вищу концентрацію цього білка, який виконує протизапальну та антиоксидантну функції.

Гаптоглобін вважається [398] другим за значенням білком гострої фази у собак після С-реактивного білка. Проте це питання залишається дискусійним з вигляду на попередні роботи [343] щодо динаміки цих білків за хірургічної патології у собак. Оскільки гаптоглобін обмежує доступність феруму для бактерій, який є для них фактором росту, то подальше встановлення його клініко-діагностичних і клініко- патогенетичних критеріїв видається досить важливим.

Зокрема, у представленому дослідженні зміни його концентрації відбувалися лише за гнійних ран та абсцесів, а також піометри. При чому кількість у сироватці крові гаптоглобін збільшувалася на 18,8% та 12,5%, відповідно.

Фібриноген не тільки є біохімічним маркером реакції гострої фази, але й відображає, особливо в сукупності з його метаболітами стан коагуляційної ланки гемостазу. Лише у випадку асцити його концентрація в плазмі крові собак була незмінною – $2,1 \pm 0,19$ г/л, за її рівня у клінічно здорових тварин – $2,3 \pm 0,01$ г/л.

Водночас в решти випадків набувала розвитку гіперфібриногенемія. За гнійних ран її рівень збільшувався в 1,2 раза ($p < 0,05$), за відмороження – також в 1,2 раза ($p < 0,05$), а за піометри – в 1,3 раза ($p < 0,05$). За абсцесів – $2,7 \pm 0,49$ г/л, та піодермій – $2,9 \pm 0,75$ г/л, ці показники виявилися невірогідними. Однак в обох цих випадках виявилися високими рівні розчинного фібрину (РФ) – $15,9 \pm 2,33$ та $14,1 \pm 4,13$ мг/% ($p < 0,001$), відповідно. Поява циркулюючих молекул РФ у плазмі крові є однозначним

свідченням гіперкоагуляційного стану, що індукується багатьма факторами, у тому числі прозапальними цитокінами. Власне у всіх розглянутих нами випадках зареєстровані високі рівні РФ, що є свідченням коагулопатії сповживання – однієї із стадій дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Найменшим рівень РФ виявився лише за асцити – $6,7 \pm 2,34$ мг/%, за якого відсутній мікробний етіологічний фактор.

Провідну роль у реакціях гострої фази відіграють зміни в протеолітичних медіаторних системах: згортання крові, комплементу, калікреїн-кініновій і плазміновій (фібринолітичній). Їх активність в організмі контролюють інгібітори протеїназ, основними із яких є $\alpha 1$ -інгібітор протеїназ ($\alpha 1$ -ІІ) та $\alpha 2$ -макроглобулін ($\alpha 2$ -М). Перший із них [380] контролює активність трипсиноподібних протеїназ, а другий є універсальним для всіх типів протеїназ.

У ряді випадків $\alpha 1$ -ІІ збільшувався: за гнійних ран – до $84,8 \pm 7,2$ мкмоль/л, за абсцесів – $82,2 \pm 4,45$ мкмоль/л, норми – $79,1 \pm 1,61$ мкмоль/л. Проте в решті зменшувався: за піометри – в 1,2 раза ($p < 0,05$), за піодермії – у 1,3 раза ($p < 0,001$), за відмороження – в 1,1 раза ($p < 0,05$). За асцити зменшений рівень $\alpha 1$ -ІІ до $66 \pm 6,07$ мкмоль/л виявився невірогідним.

Більшість бактерій серед факторів агресії та інвазії володіють потужним арсеналом протеолітичних ферментів, тому низькі рівні $\alpha 1$ -ІІ створюють ризик неповноцінності біологічних бар'єрів.

Нажаль, за піодермії вони не компенсуються достатнім рівнем $\alpha 2$ -М, вміст якого мав тенденцію до зниження – $1,8 \pm 0,31$ г/л, за норми $2 \pm 0,05$ г/л.

В решті нозологічних форм концентрація в крові $\alpha 2$ -М помірно збільшувалася на 0,4–0,8 г/л. Проте за асцити її підвищення виявилось невірогідним, що швидше за все, як і в ситуації з іншими реактантами гострої фази, зумовлене зменшенням білоксинтезуючої функції печінки внаслідок портальної гіпертензії.

Фібринолітична система організму, реагуючи на посилення коагуляційних процесів, виконує захисну функцію. Природнім шляхом її

активації є індукція фібринолізу t-РА – тканинним активатором плазміногену. За патології, за інфекційно-запальних процесів фібриноліз активується внутрішнім шляхом через фактор Хагемана – XII фактор системизгортання крові, з лізисом фібриногену та накопиченням метаболітів з прозапальними властивостями і формуванням коагулопатій, у тому числі ДВЗ-синдрому [399–401].

Як виявилось (табл. 4.15) у всіх групах тварин відбувалося істотне зниження показника сумарної фібринолітичної активності плазми крові різного ступеня. При чому, в першу чергу, це було пов'язане із зменшенням показників t-РА. Зокрема, його активність найбільш виразно зменшувалася за абсцесів – у 2,4 раза ($p < 0,001$), за пірометри – у 2,1 раза ($p < 0,001$), за піодермій – вдвічі ($p < 0,001$), та за гнійних ран – в 1,9 раза ($p < 0,001$). Дещо менше за відморожень – в 1,8 раза ($p < 0,01$), та ще менше за асцити в – 1,5 раза ($p < 0,001$).

Відомо [395], що прозапальні цитокіни ІЛ-1 β та ФНП- α посилюють продукцію ендотеліальними клітинами інгібітора тканинного активатора плазміногену – 1 (РАІ– I), що в цілому на підставі одержаних і представлених у цій роботі результатів свідчить про необхідність фармакологічної корекції запальної реакції у собак з хірургічною патологією, особливо з різними формами хірургічної інфекції.

За результатами розділу опубліковано [342–344, 346, 358, 364, 365, 367].

Таблиця 4.15

Показники фібринолізу у плазмі крові собак з хірургічною патологією

Статистичний показник	Фібриноліз мм ²		
	СФА	ПА	tPA
Клінічно здорові (n=15)			
M±m	623,3±47,69	264,5±16,22	391,0±26,69
Собаки з ранами (n=6)			
M±m	316,9±16,91***	111,8±13,67***	205,1±19,72***
Собаки з піометрою (n=7)			
M±m	282,0±11,90***	108,6±3,79***	182,0±12,01***
Собаки з абсцесами (n=5)			
M±m	278,5±24,4***	113,5±11,25***	164,9±23,07***
Собаки з піодермією(n=5)			
M±m	329,1±26,19***	138,0±14,02***	191,1±21,66***
Собаки з асцитом (n=3)			
M±m	395,9±52,59**	134,2±35,69**	261,8±17,20***
Собаки з відмороженням (n=4)			
M±m	318,8±57,49**	97,5±20,57***	221,4±46,36**

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

РОЗДІЛ 5

КОРЕКЦІЯ РІВНЯ ЦИТОКІНІВ У СОБАК З ГНІЙНИМИ РАНАМИ

Відомо, що хірургічна патологія у собак має достатньо велику кількість нозологічних форм, з яких сильно вирізняються рани. Останні доволі часто бувають контаміновані патогенною мікрофлорою, що значно ускладнює динаміку запального процесу в ранах [137]. Передусім слід зазначити, що собаки утримуються переважно в квартирних умовах і часто недостатньо пристосовані до вуличного проживання. Останній фактор в поєднанні із енергійним темпераментом більшості із них, доволі часто є причиною травмувань і нанесення пошкоджень [376].

Важливе значення в процесі розвитку запальної реакції за хірургічної патології відіграють цитокіни. Їхня роль в запальному процесі заключається в регулюванні проліферації, диференціації і функції клітин крові [192]. Недостатньо вивченим є цитокіновий статус за динамічного перебігу хірургічної патології у собак, зокрема за наявності раневих пошкоджень. На теперішній час клініко-патогенетичне значення рівнів гострофазних білків і цитокінів за ранової патології все ще залишається недостатньо дослідженим, що безпосередньо чинить негативний вплив на впровадження більш об'єктивних методик їх лікування і фармакологічної корекції [377].

У зв'язку з цим у процесі лікування нами проводився комплекс заходів спрямований на обмеження негативної дії осередку ураження і зменшення його площі. Першочерговим завданням було швидке та ефективне очищення рани від змертвілих тканин та мікроорганізмів, що в свою чергу підвищило резистентність організму, нормалізувало середовище рани і прискорило регенеративні процеси.

Для цього, було сформовано три групи собак з гнійними ранами (n=15), які надходили на лікування в клініку Білоцерківського НАУ від власників з міста Білої Церкви та Білоцерківського району: до контрольної групи увійшли собаки (n=5), яким проводили хірургічне лікування і

дренування 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 і до 2-ї дослідної групи (n=5) належали собаки, яким додатково вводили метаболітотропний препарат тіотриазолін у дозі 2 мг/кг внутрішньом'язово через одну добу до зняття швів.

5.1. Клініко-бактеріологічна характеристика ранового процесу

У собак з гнійними ранами до початку лікування в усіх групах відмічали пригнічений стан, підвищення загальної температури тіла в середньому до 39,3 °С. Місцева температура в ділянці ран була підвищена, краї їх припухлі, набряклі, гіперемійовані, відмічались сильна больова реакція сусідніх з раною тканин і зяання. За пальпації спостерігались флюктуація і виділення гнійного ексудату сіро-червоного кольору з різким неприємним запахом. На стінках та дні ран відмічали змертвіння тканин з нашаруванням фібрину сірого кольору (рис. 5.1). Під час бактеріологічного дослідження проб гнійного ексудату (табл. 5.1) були виділені 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.*; *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 %.



Рис. 5.1. Гнійна рана в ділянці лопатки у собаки до лікування

Під час встановлення чутливості мікробних асоціацій до груп антибактеріальних препаратів виявлено, що найбільшу чутливість вони проявляли до аміноглікозидів, нітрофуранів і карбепенемів.

Усім собакам контрольної та дослідних груп рану промивали 3 % розчином перексиду водню, просушували ватно-марлевым тампоном і встановлювали трубчастий дренаж із мазью на гідрофільній основі левосин. Після введення дренажу на краї рани накладали вузлові шви. Краї рани обробляли йодицерином.

Тваринам 1-ї дослідної групи (n=5) вводили в післяопераційний період по 0,5 мл/10 кг живої маси підшкірно через добу до зняття швів препарат імунум-депо. Він містить у своєму складі компоненти, що забезпечують оптимізацію критично важливих біохімічних механізмів підтримання метаболічного гомеостазу і дію природних імунотропних субстанцій. Імунум-депо активує ферментативний та не ферментативний антиоксидантний захист, відновлює NO-залежний механізм клітинної регуляції та має у своєму складі есенціальні імунотропні мікроелементи та

Таблиця 5.1

**Чутливість мікробних асоціацій ранової мікрофлори до різних груп
антимікробних препаратів при місцевих інфекційно-запальних
процесах у собак**

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
I	P%	88,9	57,1	15,4	83,3	—	—	—	100	100	—	100	50	100	100
	Ч%	11,1	14,3	46,1	16,7	25	100	—	—	—	—	—	50	—	—
	P%	—	28,6	38,5	—	75	—	100	—	—	100	—	—	—	—
II	Ч%	100	57	61,5	83,3	75	—	50	100	100	100	100	100	100	100
	B%	—	42,9	30,8	16,7	25	100	—	—	—	—	—	—	—	—
	B%	—	—	7,7	—	—	—	50	—	—	—	—	—	—	—
III	P%	77,8	28,6	61,5	16,7	75	33,3	—	50	—	100	100	50	66,7	—
	Ч%	22,2	42,9	38,5	50	25	66,7	50	—	—	—	—	50	—	100
	B%	—	28,6	—	33,3	—	—	50	50	100	—	—	—	33,3	—
IV	P%	22,2	14,3	38,5	50	50	33,3	50	100	100	—	100	100	33,3	100
	Ч%	11,1	85,7	30,8	16,7	50	66,7	50	—	—	100	—	—	66,7	—
	B%	66,7	—	30,8	33,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
V	P%	100	57,1	30,8	33,3	100	100	—	100	100	100	100	100	100	100
	Ч%	—	42,9	46,1	66,7	—	—	50	—	—	—	—	—	—	—
	B%	—	—	23,1	—	—	—	50	—	—	—	—	—	—	—
VI	P%	—	85,7	23,1	—	75	100	—	100	100	—	100	50	33,3	100
	Ч%	66,7	14,3	69,2	50	25	—	50	—	—	100	—	50	66,7	—
	B%	33,3	—	7,7	50	—	—	50	—	—	—	—	—	—	—
VII	P%	—	85,7	30,8	—	100	33,3	50	50	—	—	—	50	66,7	—
	Ч%	100	14,3	15,4	33,3	—	66,7	50	50	100	100	—	50	—	100
	B%	—	—	53,8	66,7	—	—	—	—	—	—	100	—	33,3	—

біоактивні імунорегулюючі субстанції [241]. В якості корегуючого препарату для тварин 2-ї дослідної групи був вибраний тіотриазолін, який вводили у дозі 2 мг/кг внутрішньом'язово через одну добу до зняття швів. Даний препарат має добрі імунокорегуючі властивості [237, 238, 378].

На 3-ю добу лікування під час огляду ран у всіх тварин (рис. 5.2) відмічали зменшення набряку і болючості тканин навколо рани при її пальпації. Проте серед контрольних собак больові відчуття були більш помітними. Виділення гнійного ексудату з порожнини рани у всіх тварин не відмічались. На її поверхні був помітний ріст грануляцій, особливо у тварин 1-ї дослідної групи, хоча у 2-й дослідній групі рівень регенерації рани проходив достатньо виражено. Кооптація країв рани була щільною.

На 7-му добу лікування рани у собак всіх груп (рис. 5.3) перебували на стадії позитивної динаміки загоєння. Набряк і припухлість не відмічались, краї рани щільно прилягали між собою, шви були сухими, а на їх поверхні відмічалось нашарування фібрину. Однак у контрольних тварин шви сильно врізалися в краї рани. Ріст грануляцій максимально виражений в дослідних групах тварин. У всіх тварин було знято шви.

На 12-ту добу лікування рани всіх груп (рис. 5.4) тварин не мали ознак запалення. Краї їх щільно прилягали між собою та мали блідо-рожевий колір грануляційної тканини яка повністю заповнювала простір між ними. Ознак набряку та припухання швів не виявлено. Рухливість шкіри в зоні рани була нормальною, а в районі її країв почався епітеліальний ріст.



Рис 5.2. Гнійні рани у собак на 3-ю добу лікування: А, Б, В – рани у собак контрольної, 1-ї і 2-ї дослідних груп, відповідно



Рис. 5.3. Динаміка загоєння ран в ділянці лопатки удосліджуваних собак на 7-му добу лікування: А; Б; В – рани у собак контрольної, 1-ї і 2-ї дослідних груп, відповідно



Рис. 5.4. Динаміка загоєння ран в ділянці лопатки у досліджуваних собак на 12-ту добу лікування: А, Б, В – рани у собак контрольної, 1-ї і 2-ї дослідних груп, відповідно

Терміни перебігу різних фаз ранового процесу представлені в (табл.5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка загоєння гнійних ран у собак

Стадія ранового процесу	1-а дослідна група (n=5)	2-а дослідна група (n=5)
Гнійно-некротична	<u>2,4±0,24***</u>	<u>2,6±0,24***</u>
	<u>5,2±0,37</u>	<u>5,2±0,37</u>
Грануляції	<u>5,4±0,24***</u>	<u>5,8±0,20***</u>
	<u>10,8±0,37</u>	<u>10,8±0,37</u>
Епітелізації	<u>2,2±0,20**</u>	<u>2,4±0,24**</u>
	<u>4,4±0,51</u>	<u>4,4±0,51</u>
Повне загоєння	<u>10,6±0,40***</u>	<u>10,6±0,51***</u>
	<u>14,4±0,51</u>	<u>14,4±0,51</u>

Примітки: 1) чисельник – дослідна (1-а імуном-депо; 2-а тіотриазолін) n=5, знаменник – контрольна – (n=5); 2) p<0,05*; p<0,01**;
p<0,001***

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.

5.2. Динаміка гематологічних показників

У всіх групах собак з хірургічною патологією відмічається еритроцитопенія різного ступеня. Вона скоріше за все зумовлена дією прозапальних цитокінів і особливо ФНП-α, який спричинює гальмування еритроїдного процесу в кістковому мозку. Так, до лікування кількість еритроцитів зменшувалася у контрольній групі (табл. 5.3) в 1,1 раза (p<0,01),

1-й та 2-й дослідних групах – в 1,2 раза ($p<0,001$), ($p<0,01$). Поряд з цим відмічалось зниження в крові концентрації гемоглобіну, в контрольній та 1-й дослідній групах – в 1,2 раза ($p<0,001$), ($p<0,05$). Одночасно, у тварин всіх груп був достатньо виражений лейкоцитоз, оскільки кількість лейкоцитів у контрольній групі становила – $12,1 \pm 1,31$ Г/л ($p<0,05$), у 1-й дослідній – $11,8 \pm 1,05$ Г/л ($p<0,05$) та у 2-й дослідній групі – $14,3 \pm 2,18$ Г/л ($p<0,05$).

Таблиця 5.3

**Динаміка гематологічних показників у собак з
хірургічною патологією**

Термін дослідження (доба)		Еритроцити, Т/л	Лейкоцити, Г/л	Тромбоцити, Г/л	Гемоглобін, г/л
До лікування	I	<u>$5,1 \pm 0,08^{**}$</u>	<u>$12,1 \pm 1,31^*$</u>	<u>$366,4 \pm 59,49$</u>	<u>$110,1 \pm 3,96^{***}$</u>
	II	<u>$4,8 \pm 0,12^{***}$</u>	<u>$11,8 \pm 1,05^*$</u>	<u>$374,0 \pm 36,7^{**}$</u>	<u>$110,1 \pm 7,56^*$</u>
	III	<u>$4,6 \pm 0,22^{**}$</u>	<u>$14,3 \pm 2,18^*$</u>	<u>$282,0 \pm 35,62$</u>	<u>$117,2 \pm 9,83$</u>
3-тя	I	<u>$4,8 \pm 0,10^{***}$</u>	<u>$9,9 \pm 0,63$</u>	<u>$370,4 \pm 52,70^*$</u>	<u>$101,9 \pm 5,07^{***}$</u>
	II	<u>$5,2 \pm 0,10^*$</u>	<u>$10,8 \pm 1,03$</u>	<u>$306,0 \pm 35,55$</u>	<u>$121,7 \pm 10,79$</u>
	III	<u>$4,9 \pm 0,16^{**}$</u>	<u>$10,8 \pm 1,85$</u>	<u>$310,0 \pm 47,96$</u>	<u>$120,1 \pm 8,73$</u>
7-ма	I	<u>$5,4 \pm 0,12$</u>	<u>$11,6 \pm 0,99^*$</u>	<u>$268,2 \pm 12,96$</u>	<u>$113,2 \pm 3,96^{**}$</u>
	II	<u>$5,5 \pm 0,17$</u>	<u>$9,8 \pm 0,29$</u>	<u>$284,0 \pm 29,81$</u>	<u>$138,2 \pm 6,53$</u>
	III	<u>$5,1 \pm 0,21$</u>	<u>$10,2 \pm 1,27$</u>	<u>$349,0 \pm 34,76^*$</u>	<u>$115,5 \pm 9,89$</u>
12-та	I	<u>$5,3 \pm 0,07$</u>	<u>$10,4 \pm 1,18$</u>	<u>$339,6 \pm 58,76$</u>	<u>$107,8 \pm 4,71^{***}$</u>
	II	<u>$5,6 \pm 0,13$</u>	<u>$9,4 \pm 0,38$</u>	<u>$283,0 \pm 29,52$</u>	<u>$134,0 \pm 5,22$</u>
	III	<u>$5,5 \pm 0,20$</u>	<u>$10,5 \pm 1,59$</u>	<u>$355,0 \pm 75,47$</u>	<u>$122,4 \pm 10,51$</u>
Клінічно здорові (n=15)		<u>$5,6 \pm 0,14$</u> $5,00-6,70$	<u>$9,1 \pm 0,51$</u> $6,40-13,70$	<u>$236,5 \pm 19,49$</u> $125,00-350,00$	<u>$134,2 \pm 4,41$</u> $99,60-150,15$

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

Тромбоцитарна реакція мала вірогідну різницю лише у собак 1-ї дослідної групи і була збільшеною – в 1,6 раза ($p < 0,01$) порівняно з клінічно здоровими собаками – $236,5 \pm 19,49$ Г/л. При цьому створюються умови для формування гіперкоагуляційного синдрому. На 3-ю добу лікування у всіх тварин збереглася еритроцитопенія. Проте у контрольних собак рівень еритроцитів знизився до $4,8 \pm 0,10$ Т/л, що в 1,2 раза ($p < 0,001$) було менше, ніж у здорових тварин. Рівень цього показника в даній групі не досягнув норми і на дванадцятую добу лікування, а значення його не мало вірогідної різниці. Одночасно у 1-й та 2-й дослідних групах на третю добу лікування рівень еритроцитів починає зростати та досягає значень – $5,2 \pm 0,10$ Т/л ($p < 0,05$) і $4,9 \pm 0,16$ Т/л ($p < 0,01$). Концентрація еритроцитів досягне норми на дванадцятую добу лікування в 1-й дослідній групі, а у 2-й буде близькою до неї хоча і не матиме вірогідної різниці. Отже, застосування препаратів імунодепо і тіотриазолін у собак в післяопераційний період покращує функцію кісткового мозку та метаболічні процеси, що впливає на більш швидше відновлення кількості еритроцитів.

Олігохромемія характерна для всіх тварин на третю добу лікування хоча лише в контрольній групі рівень гемоглобіну знизився – в 1,3 раза ($p < 0,001$), порівняно із здоровими собаками – $134,2 \pm 4,41$ г/л. На 7-му добу лікування він досягнув рівня – $113,2 \pm 3,96$ г/л ($p < 0,01$) і знизився на 12-ту добу – $107,8 \pm 4,71$ г/л ($p < 0,001$), так і не досягнувши рівня клінічно здорових тварин. У дослідних тварин обох груп рівень гемоглобіну достовірно не відрізнявся від показника клінічно здорових собак вже на 3-ю добу лікування. Отже, в цілому імунодепо і тіотриазолін сприяють усуненню ознак гальмування функції еритроїдного ростка, імовірно за рахунок антицитокінової дії.

Від початку лікування лейкоцитоз зменшувався у всіх групах, однак у контрольній він залишився достовірним ще на 7-му добу – $11,6 \pm 0,99$ Г/л, за норми $9,1 \pm 0,5$ Г/л ($p < 0,05$).

У собак з хірургічною патологією весь період лікування відмічався виражений тромбоцитоз. Достовірної різниці зростання рівня тромбоцитів набуло у контрольних тварин на 3-ю добу лікування – $370,4 \pm 52,70$ Г/л ($p < 0,05$), що у 1,6 раза перевищувало цей показник у здорових тварин. На 7-му добу набуває вірогідності концентрація тромбоцитів у 2-й дослідній групі – $349,0 \pm 34,76$ ($p < 0,05$), що перевищує аналогічний показник у здорових тварин в 1,5 раза. Це швидше за все, пов'язано з стимулюючим впливом тіотриазоліну на тромбоцитоз.

5.3. Динаміка рівня в крові цитокінів і білків гострої фази

Рівень прозапального цитокіну ФНП- α у клінічно здорових тварин (табл. 5.4) становив $1,9 \pm 0,05$ пг/мл, що в 5,2 раза менше, ніж у тварин 1-ї дослідної групи до надання лікувальної допомоги – $9,8 \pm 0,65$ пг/мл ($p < 0,001$), показник яких був найбільшим у цей період. У контрольній групі вміст ФНП- α дещо зменшувався і коливався протягом лікування в межах 7–8,4 пг/мл. Водночас у 1-й дослідній групі вміст у крові ФНП- α коливався в межах 9,1–10,4 пг/мл, що, швидше за все, 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 вводили тіотриазолін та контрольних тварин становило – $9,2 \pm 0,52$ пг/мл ($p < 0,001$) і $8,8 \pm 0,71$ пг/мл ($p < 0,001$), відповідно. Тіотриазолін зумовлює появу антицитокінового ефекту, оскільки вміст ФНП- α різко зменшувався вже на 3-тю добу лікування – $1,4 \pm 0,17$ пг/мл.

Як виявилось, не всі групи цитокінів можуть мати патогенетичне значення в умовах гнійно-запального процесу. Так, у представлених дослідженнях зміни вмісту ІЛ-1 α , хоча в ряді випадків і були вірогідними, але не дозволили виявити певних закономірностей.

Зміни вмісту ІЛ-1 β виявилися значно динамічнішими. Якщо його вміст у сироватці крові у клінічно здорових тварин становив $11,0 \pm 0,64$ пг/мл, то у собак контрольної групи він до надання лікувальної допомоги виявився в

Таблиця 5.4

Динаміка вмісту в крові цитокінів собак за різних методів лікування ран.

Термін дослідження (доба)		ФНП-а, пг/мл	ІЛ-1 α, пг/мл	ІЛ-1β, 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	9,2±0,52***	4,5±0,22*	61,0±11,34***	19,3±1,27
3-тя	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	1,4±0,17*	5,5±0,19	14,5±1,29*	56,2±1,77***
7-ма	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	1,5±0,19	3,7±0,23***	11,28±0,27	22,4±0,59***
12-та	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	2,1±0,24	5,0±0,09	14,4±0,72***	29,3±2,12***
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

7,5 раза більшим – 82,1±10,99 пг/мл (p<0,001). Його значення в 1-й дослідній групі становило 64,9±6,26 пг/мл (p<0,001). В контрольній групі динаміка рівня ІЛ-1β була наступною: на 3-ю добу – 109,5±1,20 пг/мл (p<0,001), 7-му – 101,99±1,76 пг/мл (p<0,001) і 12-ту – 93,3±1,63 пг/мл (p<0,001). Більш інтенсивніше зменшувався рівень цитокінемії ІЛ-1β у собак 1-ї дослідної групи (рис. 5.6).

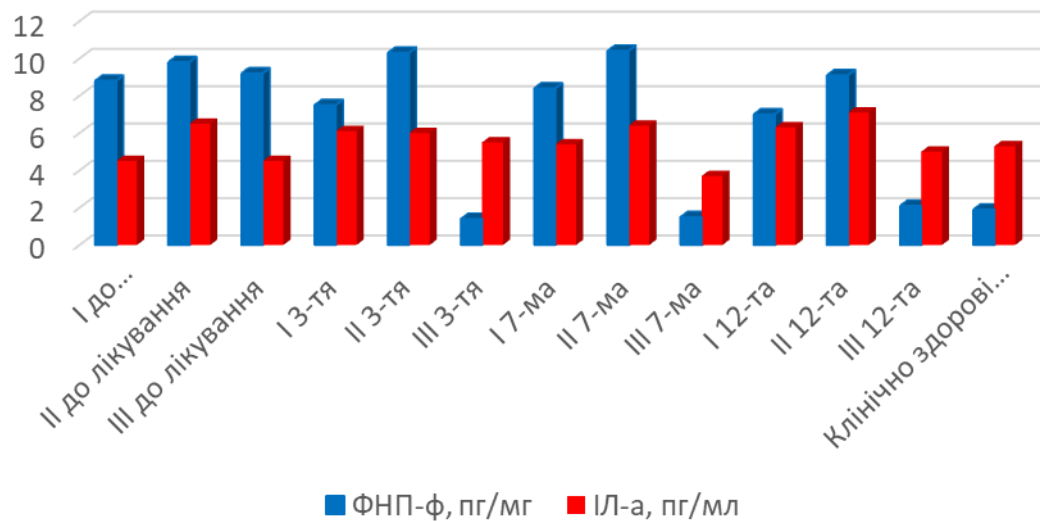


Рис 5.5 – Динаміка вмісту в крові цитокінів собак за різних методів лікування ран: 1) I; II; III – контрольна, n=5, 1-а, n=5 і 2-а, n=5 дослідні групи, 2) клінічно здорові собаки, 3) 3-тя; 7-ма; 12-та доба лікування, 4) ФНП- α ; ІЛ-1 α – фактор некрозу пухлин альфа і інтерлейкін один альфа

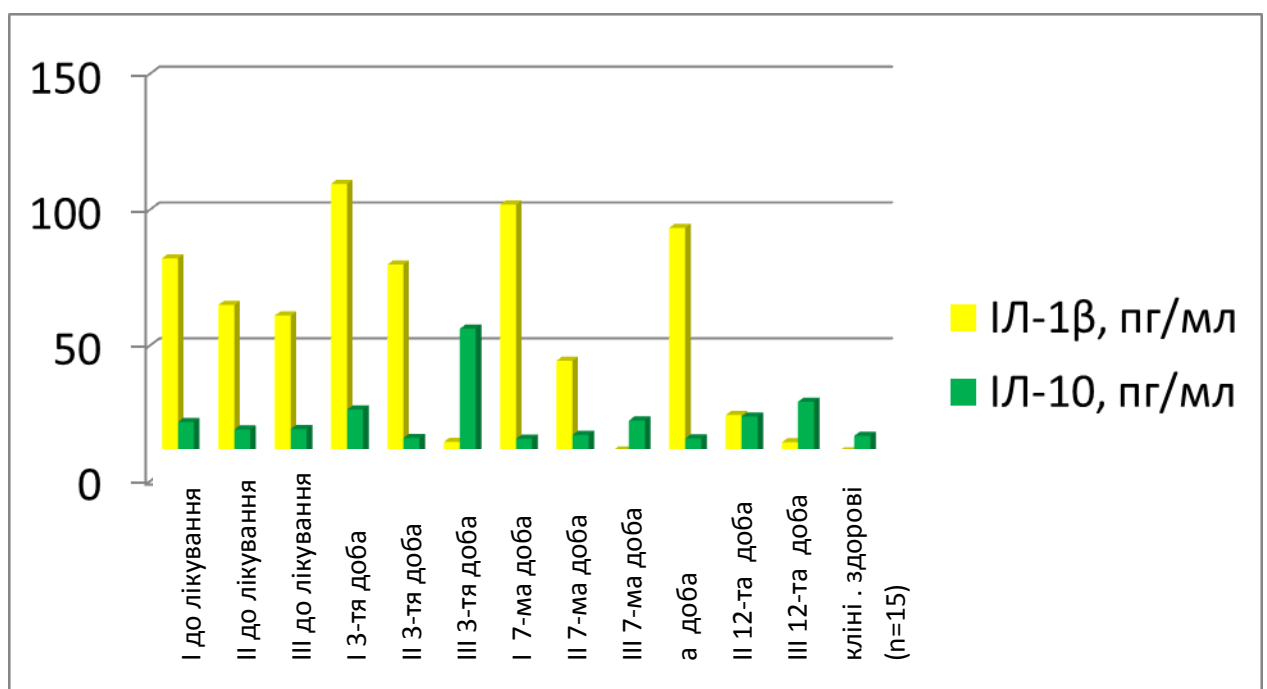


Рис. 5.6. Динаміка вмісту в крові цитокінів собак за різних методів лікування ран: 1) I; II; III – контрольна, n=5, 1-а, n=5 і 2-а, n=5 дослідні групи, 2) клінічно здорові собаки, 3) 3-тя; 7-ма; 12-та доба лікування, 4) ІЛ-1 β ; ІЛ-10 – інтерлейкін один бета і інтерлейкін десять

Однак надзвичайно інтенсивно зменшувався рівень цитокінемії ІЛ-1 β у собак 2-ї дослідної групи. Його рівень до надання лікувальної допомоги становив найвищу концентрацію – $61,0 \pm 11,34$ пг/мл ($p < 0,001$), але на 3-ю добу цей показник суттєво знизився – $14,5 \pm 1,29$ пг/мл ($p < 0,05$), хоча в подальшому коливання його рівня не значно різнилися.

До певної міри механізми корегуючого впливу імуностимулюючих препаратів дозволяє зрозуміти рівень протизапального цитокіну ІЛ-10. У клінічно здорових собак він становив $16,8 \pm 0,89$ пг/мл. У контрольних тварин найвище його значення встановлено на 3-ю добу лікування – $26,4 \pm 1,63$ пг/мл ($p < 0,001$), що в 1,6 раза вище, ніж у здорових собак. В 1-й дослідній групі з третього до дванадцятого дня лікування відмічалось поступове збільшення рівня ІЛ-10 до $23,9 \pm 1,75$ пг/мл ($p < 0,001$). Одночасно у тварин 2-ї дослідної групи рівень ІЛ-10 досягає максимального значення вже на 3-ю добу – $56,2 \pm 1,77$ пг/мл ($p < 0,001$), потім залишається досить високим у межах $2,4$ – $29,3$ пг/мл протягом всього періоду спостереження.

Фібриноген – ключовий білок системи згортання крові та джерело фібринопептидів, що володіють протизапальною активністю [379]. Концентрація його у плазмі крові здорових собак становила $2,3 \pm 0,04$ г/л (табл. 5.5). До лікування найвищий рівень фібриногену виявився у тварин контрольної групи – $4,1 \pm 0,46$ г/л ($p < 0,001$). В цій групі гіперфібриногенемія мала місце протягом сіми діб – $3,9 \pm 0,35$ г/л ($p < 0,001$). В 1-й дослідній групі рівень фібриногену на 3-ю добу лікування становив $3,3 \pm 0,33$ г/л ($p < 0,01$), що в 1,4 раза більше, ніж у клінічно здорових собак. Щодо рівня фібриногену у тварин 2-ї дослідної групи (табл. 5.3) то він виявився максимальним на 3-ю добу лікування – $3,7 \pm 0,26$ г/л ($p < 0,001$), а далі поступово знижувався до 12-ї доби – $2,5 \pm 0,19$ г/л. Тобто за використання імуном-депо і тіотриазоліну відмічається яскраво виражений протизапальний ефект.

Таблиця 5.5

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

Термін дослідження (доба)		Фібриноген, г/л	α 1-ІІІ, 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	3,2±0,21***	88,9±1,25***	2,3±0,09***	1,8±0,05**	115,4±7,08
3-тя	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	3,7±0,26***	87,6±0,28***	2,0±0,07	1,7±0,04	180,1±4,33***
7-ма	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	2,6±0,16	92,9±1,88***	2,1±0,05	1,7±0,03*	186,2±2,27***
12-та	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	2,5±0,29	95,4±0,71***	2,1±0,05	1,6±0,06	182,9±4,35***
Клінічно здорові (n=15)		2,3±0,04 2,10–2,60	79,1±1,61 67,70–89,40	2,0±0,05 1,80–2,32	1,6±0,03 1,30–1,70	<u>101,0±0,45</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.

Функція α 1-ІІІ і α 2-МГ полягає в інгібуванні активності еластазоподібних та хімотрипсиноподібних протеїназ, які надходять із нейтрофільних гранулоцитів у тканини і спричинюють їх вторинне пошкодження [380]. У контрольних тварин найвищий рівень α 1-ІІІ встановлено на 7-му 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 $\alpha 1$ -ІІ збільшувалася з 3-ї до 7-ї доби лікування – $90,6 \pm 1,43$ мкмоль/л ($p < 0,001$), а на 12-ту добу вона вже не відрізнялася від показника здорових тварин. Вміст $\alpha 2$ -МГ у контрольних тварин на 7-му добу лікування вірогідно зменшився до $1,6 \pm 0,06$ мкмоль/л ($p < 0,001$), тоді як у групі з імуном-депо утримувався на рівні здорових тварин. В 2-й дослідній групі відмічалось поступове збільшення вмісту в крові $\alpha 1$ -ІІ з досягненням пікової величини на дванадцятий день лікування – $95,4 \pm 0,71$ мкмоль/л ($p < 0,001$), що свідчить про його посилений синтез у печінці під впливом тіотриазоліну.

Гаптоглобін не тільки зв'язує гемоглобін, а й ефективно інгібує катепсини G, B, L, бере участь в утилізації деяких патогенних бактерій [381]. За результатами проведених досліджень встановлено, що його рівень у клінічно здорових собак – $1,6 \pm 0,03$ г/л, за гнійних ран збільшився в середньому до $1,8$ – $1,9$ г/л. В контрольній групі цей показник протягом лікування майже не змінювався і становив $1,9 \pm 0,02$ г/л ($p < 0,001$), $1,9 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,001$) та $1,8 \pm 0,08$ г/л ($p < 0,05$) відповідно. Водночас в групі тварин, яким вводили імуном-депо, його вміст поступово зменшувався і вже на 12-ту добу не мав вірогідної різниці з показником клінічно здорових тварин. Вміст гаптоглобіну в тварин 2-ї дослідної групи поступово зменшувався і на 12-ту добу не мав вірогідної різниці з показником клінічно здорових тварин.

Церулоплазмін інактивує супероксидні аніонні радикали, що виникають у разі запалення, виконуючи функцію захисту біологічних мембран [382]. У клінічно здорових собак його вміст у крові становив $101,0 \pm 0,45$ мг/л. За гнійних ран прослідковується тенденція до його підвищення. Проте у тварин контрольної групи він починає суттєво збільшуватися з 3-ї – $133,2 \pm 4,98$ мг/л ($p < 0,001$), до 7-ї доби – $158,7 \pm 1,58$ мг/л ($p < 0,001$). Водночас у 1-й дослідній групі концентрація церулоплазмін в цей період становить – $130,0 \pm 11,31$ мг/л ($p < 0,05$) та $131,8 \pm 3,54$ мг/л ($p < 0,001$), а далі на дванадцятую добу починає зменшуватися – $117,2 \pm 5,18$ мг/л ($p < 0,01$). Показник церулоплазміну у 2-й дослідній групі весь час був високим –

180,1±4,33 мг/л ($p<0,001$), 186,2±2,27 мг/л ($p<0,001$). Останнє, швидше за все, пов'язане з посиленням синтезу церулоплазмін під впливом тіотриазоліну, що відображає його антиоксидантні властивості. Порівняння динаміки рівнів гострофазних білків візуально продемонстрована у вигляді діаграм (рис 5.7, 5.8).

Лікувальна ефективність імуном-депо реалізується за рахунок посилення координації в імунній системі за помірного збільшення продукції цитокінів різних груп. Застосування метаболітотропного препарату тіотриазолін ефективно корегує цитокіновий статус та реакцію гострої фази у собак в умовах гнійно-запального процесу.

Таким чином, інфікування випадкових ран у собак з наступним розвитком у них гнійно-запального процесу зумовлює високий рівень флюогенної цитокінемії ФНП- α та ІЛ-1 β за дефіциту протизапального цитокіна ІЛ-10. Це супроводжується гіперфібриногенемією, гаптоглобінемією та помірним збільшенням концентрації в крові інгібіторів протеїназ. Натомість уміст в крові церулоплазмину починає збільшуватися лише в період очищення гнійних ран, що є позитивним прогностичним критерієм. Корегуючий вплив тіотриазоліну характеризується його протизапальним і антиоксидантним ефектами за рахунок антицитокінової дії через посилення продукції ІЛ-10 та синтезу церулоплазмину. Гнійно-запальний процес у м'яких тканинах собак характеризується гіперфібриногенемією і підвищенням рівня таких гострофазних білків, як α 1-ІІІ, α 2-МГ, гаптоглобін. Використання метаболітотропного препарату тіотриазолін ефективно корегує цитокіновий статус та реакцію гострої фази у собак в умовах гнійно-запального процесу.

За результатами розділу опубліковано [336, 343, 358].

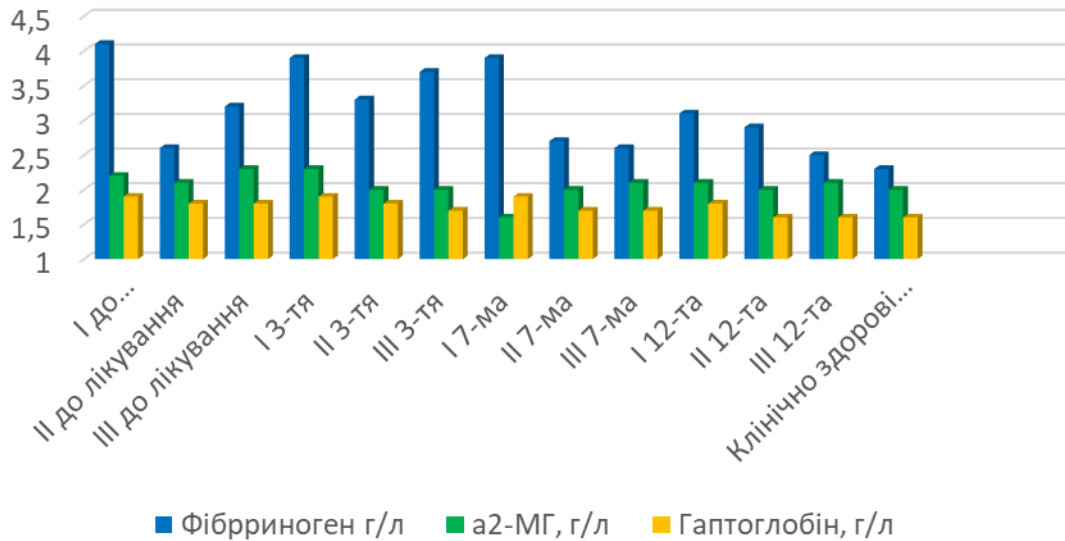


Рис. 5.7. Динаміка вмісту фібриногену, α 2-М і гаптоглобіну у крові собак за різних методів лікування гнійних ран: 1) I; II; III – контрольна, n=5, 1-а, n=5 і 2-а, n=5 дослідні групи, 2) клінічно здорові собаки, 3) 3-тя; 7-ма; 12-та доба лікування, 4) фібриноген; α 2-МГ – альфа два макроглобулін; гаптоглобін

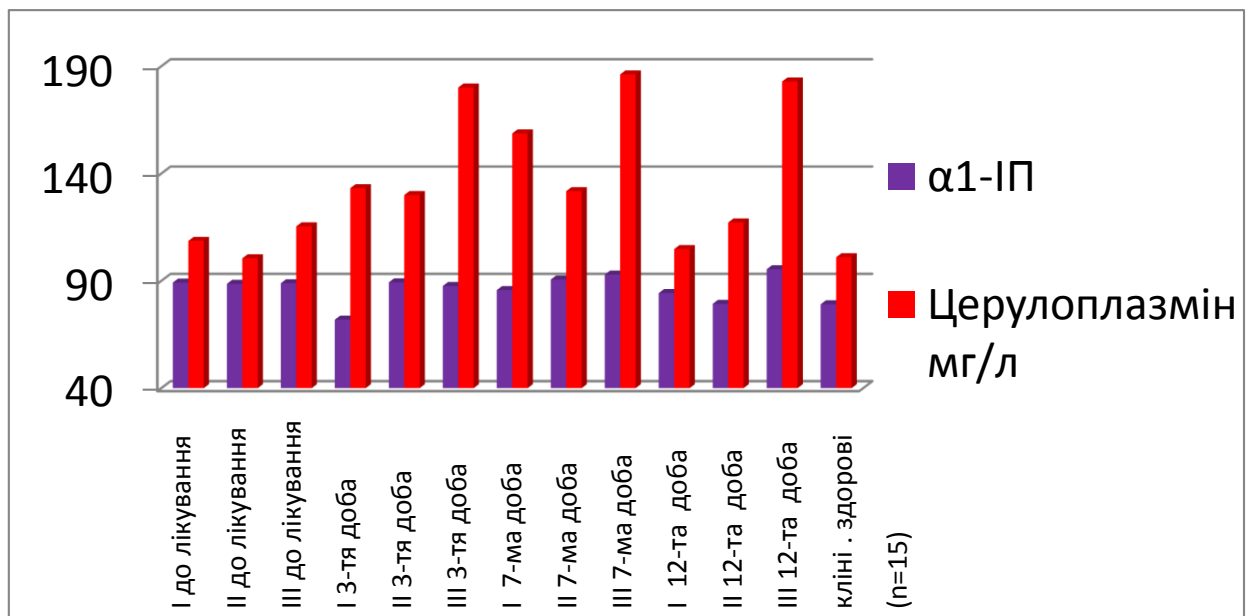


Рис. 5.8. Динаміка вмісту α 1-ІП і церулоплазміну у крові собак за різних методів лікування гнійних ран: 1) I, II, III – контрольна, n=5, 1-а, n=5 і 2-а, n=5 дослідні групи; 2) клінічно здорові собаки; 3) 3-тя; 7-ма; 12-та доба лікування; 4) α 1-ІП – альфа один імунопротеїн; церулоплазмін

РОЗДІЛ 6

КОРЕКЦІЯ РІВНЯ ЦИТОКІНІВ У СВИНЕЙ ПІСЛЯ ГЕРНІОТОМІЇ

Хірургічна патологія у свиней досить поширена та представлена найчастіше наступними нозологічними формами: артритами, абсцесами, флегмонами та грижами [48]. Останні не залежно від технології утримання доволі поширені в свинарстві і найчастіше зустрічаються у молодих тварин віком від 6-ти до 12-ти тижнів [65, 74]. Місцем їх топографічної локалізації найчастіше є ділянки паху і черева, оскільки саме вони передусім піддаються травмуванню та компресії внаслідок дії зовнішніх чинників та перенапруження м'яких тканини за підвищення внутрішньочеревного тиску [383]. Розвиток гриж часто супроводжується запальною реакцією, на інтенсивність якої передусім впливає характеристика самої грижі, її топографія, величина грижових воріт, вправність чи невправність грижового вмісту, а також наявність зовнішніх пошкоджень грижового мішка. В післяопераційний період з метою пришвидшення регенераційних процесів в рані часто використовують імуномодулятори [45], сорбенти [46], мазі на гідрофільній основі [49] та нестероїдні протизапальні засоби [58].

Проте недостатньо вивченою є роль цитокінів – первинних медіаторів запалення та модуляторів імунної системи за гриж і герніотомії [49]. Більш поглиблене вивчення механізмів їхньої дії при післяопераційному запаленні дозволить розробити раціональні методики корекції ранового процесу після герніотомії та попередження його ускладнень хірургічною інфекцією [383].

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 імуном-депо 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.

6.1. Клінічна характеристика ранового процесу

Свині контрольної, 1-ї та 2-ї дослідних груп надходили на лікування з пупковими та пахово-мошонковими грижами. Середня температура тіла у тварин становила 38,8 °С. Усі грижі в досліджуваних тварин були вправними. Місцева температура в ділянці їх локалізації була нормальною. Після проведення клінічного обстеження встановлено, що всі тварини мають задовільний стан і у них можна проводити герніотомію. Свиням за 20 хвилин до початку оперативного втручання внутрішньом'язово ін'єктували 1 % розчин ацепромазину в дозі 1,0 мг/кг маси тіла, а 5 % розчин кетаміну в дозі 5 мг/кг маси тіла вводили вже перед самою операцією. Оперативне лікування гриж проводилося за загальноприйнятими методиками. Після розрізання шкіри, здійснювалося препарування грижового мішка і вправлення його в черевну порожнину.

Наступним етапом було накладання стібків вузлових швів на очеревину в ділянці грижових воріт. Відступ від країв грижових воріт при прошиванні лігатури становила 1,5–2 см. Після цього обережно стягували лігатури та зав'язували їх. На шкіру накладали вузлові шви з капрону. Краї рани обробляли 5 % спиртовим розчином йоду.

Після проведення оперативного втручання і виходу тварин із наркозу загальний стан їх був пригніченим та млявим. Під час проведення термометрії відмічалось пониження температури, середнє значення якої складало – 37,5 °С.

Через 24 год після герніотомії відмічався набряк і гіперемія тканини в ділянці рани (рис. 6.1). При чому ці ознаки були більш вираженими ближче до її країв.

Місцева температура була підвищена. Загальна температура перебувала в межах фізіологічної норми та в середньому складала – 39,5 °С. Проте у контрольних тварин рівень її був дещо вищим та становив – 40 °С. На 3-ю добу після герніотомії у свиней дослідних груп (рис. 6.2, 6.3) ознаки

ранового запалення виявилися незначними, натомість у контрольних (рис. 6.4) вони набули найбільшого прояву.



Рис. 6.1. Рана у свині через 24 год після герніотомії



Рис. 6.2. Рана у свині 1-ї дослідної групи на 3-ю добу після герніотомії



Рис. 6.3. Рана у свині 2-ї дослідної групи на 3-ю добу після герніотомії



Рис. 6.4. Рана у свині контрольної групи на 3-ю добу після герніотомії

У тварин 1-ї та 2-ї дослідних груп була помітна незначна гіперемія в ділянці країв рани, при чому відмічалася їх щільна кооптація. Під час пальпації болючість була менш помітною ніж у контрольних тварин. Стан швів у дослідних і контрольних тварин був нормальним, вони щільно прилягали до поверхні шкіри. В обох групах не відмічалось наявності кровотеч та виділення гнійного ексудату. Місцева та загальна температури у всіх тварин перебували в межах фізіологічної норми і трималися на рівні 38,6 С°.

На 7-ю добу (рис. 6.5) набряк, болючість і гіперемія рани не відмічалися в жодній із груп. Краї їх щільно прилягали один до одного та були закриті нашаруванням фібрину. На поверхні рани відмічалася наявність кірочок, і після їх видалення за допомогою ватно-марлевого тампону обробленого 5 % розчином пероксиду водню був помітний струп. У свиней 1-ї та 2-ї дослідних групи загоєння країв рани було більш вираженим ніж в контролі, тому було прийняте рішення про їх повне зняття. Рівень загальної температури тіла перебував в межах фізіологічної норми.

На 10-у добу операційні рани як в контролі (рис. 6.6) так і в 1-й та 2-й дослідних групах (рис. 6.7) мали блідо-рожевий колір. Рухливість шкіри навколо рани відповідає нормі. У контрольних тварин відмічалосся не значне вrostання швів в шкіру біля країв рани, але місцева температура була нормальною. Шви зняли на 10-у добу.

В результаті у контрольних тварин операційні рани загоювалися на 11–14-у ($12,5 \pm 0,2$) добу, за використання імуном-депо – на 7–9-у ($7,8 \pm 0,3$, $p < 0,001$), а тіотриазоліну – 7–8-у ($7,5 \pm 0,3$, $p < 0,001$).



**Рис.6.5. Рана у свині 1-ї дослідної групи, на 7-у добу
після герніотомії**



**Рис. 6.6. Рана у свині контрольної групи на 10-ту добу
після герніотомії**



Рис. 6.7. Рана у свині 2-ї дослідної групи, на 10-у добу після герніотомії

6.2. Динаміка гематологічних показників

В першу чергу звертає на себе увагу наявність у грижоносіїв еритроцитопенії, тромбоцитозу, а у свиней 2-ї дослідної групи і вираженого лейкоцитозу – $24,2 \pm 2,43$ Г/л за норми 8–16 Г/л, що швидше за все зумовлено наявністю в групі тварин із об'ємними грижами чи защемленням грижового вмісту (табл. 6.1).

Після операційної травми вже через 3 години кількість лейкоцитів почала збільшуватися і у тварин решти груп, у яких лейкоцитоз набуває вираженого характеру на 6-ій годині післяопераційного періоду – $17,3 \pm 0,66$ Г/л та $19,9 \pm 1,35$ Г/л, відповідно. У контрольних свиней він зберігався аж до 10-ої доби перебігу асептичного запалення, тоді як у тварин дослідних груп кількість лейкоцитів у периферичній крові динамічно зменшувалася, починаючи з 7-ї доби післяопераційного періоду. Це пояснюється протизапальною дією обох імуностимулюючих засобів – імуном-депо і тіотриазоліну.

Таблиця 6.1

Гематологічні показники у свиней після герніотомії

Час відбору крові	Групи тварин	Еритроцити Г/л	Лейкоцити Г/л	Тромбоцити Г/л	Гемоглобін г/л	
до операції	I	<u>5,1±0,15</u>	<u>14,6±1,41</u>	<u>408,5±31,56</u>	<u>94,2±3,54</u>	
	II	<u>4,3±0,41*</u>	<u>24,2±2,43*</u>	<u>396,4±45,35</u>	<u>102,4±1,96</u>	
	III	5,6±0,32	16,90±1,91	365,0±52,42	96,8±10,76	
Після операції	3 год	I	<u>5,0±0,13</u>	<u>15,4±0,84*</u>	<u>507,9±25,94</u>	<u>85,8±3,33*</u>
		II	<u>5,2±0,05</u>	<u>19,1±1,51</u>	<u>580,6±49,41</u>	<u>102,0±3,10</u>
		III	5,5±0,24	18,9±1,43	467,5±17,85	95,3±1,82
	6 год	I	<u>5,2±0,12</u>	<u>17,3±0,66</u>	<u>445,8±35,00*</u>	<u>94,7±3,40</u>
		II	<u>5,3±0,16</u>	<u>17,2±1,73</u>	<u>590,0±39,79</u>	<u>98,8±1,62</u>
		III	5,5±0,36	19,9±1,35	547,5±21,36	104,2±3,79
	24 год	I	<u>5,3±0,11</u>	<u>15,7±0,99</u>	<u>504,2±22,95**</u>	<u>97,3±1,61</u>
		II	<u>5,5±0,15</u>	<u>20,4±1,40</u>	<u>663,1±50,09</u>	<u>99,1±2,60</u>
		III	5,0±0,34	19,5±2,01	631,3±33,44	95,2±2,41
	3 доба	I	<u>5,7±0,12</u>	<u>14,2±0,98*</u>	<u>524,2±41,23</u>	<u>95,6±1,58***</u>
		II	<u>5,9±0,31</u>	<u>16,5±0,82</u>	<u>535,0±13,23*</u>	<u>98,1±2,12**</u>
		III	5,4±0,19	19,4±1,52	571,0±21,47	107,8±1,57
	7 доба	I	<u>6,0±0,17**</u>	<u>14,5±0,85**</u>	<u>415,9±24,85</u>	<u>94,8±1,38</u>
		II	<u>5,9±0,15*</u>	<u>11,0±0,74***</u>	<u>404,8±43,57</u>	<u>99,5±2,52</u>
		III	5,2±0,19	17,9±0,57	457,0±34,70	95,3±2,41
	10 доба	I	<u>6,2±0,15**</u>	<u>11,6±0,50*</u>	<u>320,0±28,26**</u>	<u>96,9±0,82</u>
		II	<u>5,9±0,15*</u>	<u>10,5±0,94*</u>	<u>268,1±15,61***</u>	<u>105,8±2,01</u>
		III	5,2±0,21	19,3±2,86	476,0±31,08	95,5±4,78

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

До 3-ї доби асептичного запалення у представників усіх груп тварин відмічалась еритроцитопенія, що за даними автора [384] пояснюється пригніченням функції кісткового мозку продуктами запалення. У тварин I-ї

дослідної групи на 7-му добу відмічалось збільшення кількості еритроцитів – $6,0 \pm 0,17$ Т/л яка була в 1,2 ($P < 0,01$) рази вищою, ніж у контрольних тварин – $5,2 \pm 0,19$ Т/л. У подальшому на 10-ту добу післяопераційного періоду вона досягла рівня $6,2 \pm 0,15$ Т/л ($P < 0,01$).

Подібною динаміка кількості еритроцитів у периферичній крові виявилася і у тварин 2-ої дослідної групи, у яких вона на 10-ту добу асептичного запального процесу досягла $5,9 \pm 0,15$ Т/л ($P < 0,05$).

Однак у тварин контрольної групи еритроцитопенія спостерігалась протягом всього терміну досліджень. Отже, застосування препаратів імуно-депо і тіотриазолін в післяопераційний період у свиней покращує метаболічні процеси і функцію кісткового мозку, що проявляється відновленням кількості еритроцитів.

Тромбоцитоз відмічався після герніотомії у всіх групах тварин, що як вважають [385] є наслідком дії медіаторів запалення на кістковий мозок. Свого максимального рівня у тварин усіх груп він досягав через 24 години після герніотомії та утримувався до 3-ої доби після операційного періоду. В наступному в дослідних тварин відмічали тенденцію до зниження кількості тромбоцитів з 3-ї доби, яка на 10-ту добу у I-й – $320,0 \pm 28,26$ Г/л ($P < 0,01$) і II-й – $268,1 \pm 15,61$ Г/л ($P < 0,001$) дослідних групах виявилася фактично у межах норми (180-320 Г/л), тоді як у контрольних свиней становила $476 \pm 31,08$ Г/л. Отже, препарати імуно-депо і тіотриазолін завдяки своїй протизапальній, антиоксидантній і мембраностабілізуючій дії сприяють усуненню тромбоцитозу і, відповідно, нормалізації судинно-тромбоцитарного гемостазу в умовах асептичного запального процесу.

У всіх групах тварин спочатку відмічалася олігохромемія, яку згідно даних літератури [384] можна пояснити пригніченням функції кісткового мозку і анемією. Однак, починаючи з 3-ї доби лікування спостерігається тенденція до збільшення показників гемоглобіну у тварин I-ї та II-ї дослідних груп. Так у перших його рівень досягав – $95,6 \pm 1,58$ г/л, при контрольному – $107,8 \pm 1,57$ г/л ($P < 0,001$), других – $98,1 \pm 2,12$ г/л ($P < 0,01$). На 10-ту добу

лікування кількість гемоглобіну в I-й дослідній групі становила – $96,90 \pm 0,82$ г/л, а в другій – $105,8 \pm 2,01$ г/л. Застосування препаратів імуно-депо і тіотриазолін після операції покращує функцію кісткового мозку.

Післяопераційний період у свиней з грижами характеризується зміною гематологічних показників, що проявляються у вигляді еритроцитопенії, лейкоцитозу, тромбоцитозу і олігохромемії. Динаміка рівня гематологічних показників в усіх групах тварин є неоднаковою. Так кількість еритроцитів у тварин дослідних груп почала збільшуватися з 7-ої доби асептичного запалення, тоді як кількість лейкоцитів починаючи з 7-ої доби почала знижуватися. Відмічалась тенденція до зниження кількості тромбоцитів у дослідних тварин починаючи з 3-ої доби асептичного запалення, а показники гемоглобіну на цю добу мали тенденцію до збільшення. При застосуванні препаратів імуно-депо і тіотриазолін спостерігається поступове покращення еритро- і тромбоцитозу, а в наслідок протизапальної дії зниження рівня лейкоцитозу.

Попередньо нами було встановлено [386], що грижоносійство у свиней характеризується еритропенією, тромбоцитозом, а у випадках об'ємних і ускладнених гриж додатково лейкоцитозом. При цьому асептичне запалення після герніотомії супроводжується вираженим лейкоцитозом, еритропенією і тромбоцитозом, який досягає максимального рівня через 24 години.

В представленому дослідженні (табл. 6.2) лейкоцитоз до операції найбільш вираженим був у свиней-грижоносіїв 2-ої дослідної групи. Водночас за більшістю складових лейкограми вірогідної різниці між групами не встановлено. Лише частка паличкоядерних нейтрофілів у дослідних групах виявилася у 2,7 та 2,8 раза більшою ($p < 0,001$), ніж у контрольній, а у 2-ій дослідній також і відсоток базофілів – у 1,8 рази ($p < 0,05$). Останнє, швидше за все, пов'язано з формуванням у тварин з великими і ускладненими грижами гіперкоагуляційного стану. Поряд з цим в обох дослідних групах формувалася нейтрофілія з простим (регенеративним) зрушенням ядра, що свідчить про реактивну мобілізацію кістковомозкового пулу нейтрофілів.

Після операційної травми вже через 3 години кількість лейкоцитів почала збільшуватися і у тварин решти груп, у яких лейкоцитоз набував вираженого характеру на 6-й годині післяопераційного періоду – $17,3 \pm 0,66$ Г/л у першій дослідній та $19,9 \pm 1,35$ Г/л у контрольній групах. У контрольних свиней він зберігався аж до 10-ої доби перебігу запально-регенеративного процесу – $19,3 \pm 2,86$ Г/л ($p < 0,05$), тоді як у тварин дослідних груп кількість лейкоцитів у периферичній крові динамічно зменшувалася, починаючи з 3-ї доби післяопераційного періоду.

При чому звертає на себе увагу той факт, що у 2-й дослідній групі рівень доопераційного лейкоцитозу зменшувався вже через 3 год після герніотомії – $19,1 \pm 1,51$ Г/л, потім через 24 год дещо посилювався до $20,4 \pm 1,4$ Г/л, а далі кількість лейкоцитів динамічно зменшувалася. В цілому згідно її динаміки обидва імуностимулюючі засоби проявляли протизапальну дію.

Через 3 год після операції в дослідних групах встановлено чітко виражену нейтрофілію, яка формувалася як за рахунок кістковомозкового пулу (збільшення відсотку паличкоядерних нейтрофілів), так і внаслідок пристінкового (збільшення частки в лейкограмі сегментоядерних нейтрофілів). Так, відсоток перших збільшувався у середньому в 1,4 рази ($p < 0,05$), а других – у 1,5 рази ($p < 0,001$). Причому в обох дослідних групах відсоток моноцитів виявився у 2,8 раза ($p < 0,01$) більшим, ніж у контрольній групі, що свідчить про посилення активності мононуклеарної фагоцитарної системи під впливом імуностимулюючих засобів. Натомість у контрольних тварин нейтрофілія у ранній післяопераційний період формувалася майже за рахунок пристінкового пулу, про що свідчить збільшення вдвічі ($p < 0,001$) відсотка сегментоядерних нейтрофілів.

Встановлена закономірність зберігалася і через 6 годин після герніотомії, але з певними доповненнями. Перш за все, впродовж зазначеного терміну в дослідних групах зникла базофілія, з'явилися юні форми нейтрофілів, а у 1-й дослідній групі більш вираженим ставав моноцитоз. У

Таблиця 6.2

Лейкограма свиней після герніотомії

Термін дослідження	Групи тварин	Лейкоцити Г/л	М	Ю	П	С	Е	Б	Мон.	Лімф.	
до операції	I	$16,9 \pm 1,91$	0	0	$2,6 \pm 0,50$	$32,6 \pm 4,04$	$1,0 \pm 0,44$	$1,2 \pm 0,20$	$0,8 \pm 0,20$	$61,8 \pm 4,4$	
	II	$14,6 \pm 1,41$	0	0	$6,9 \pm 0,95^{***}$	$31,1 \pm 1,84$	$0,40 \pm 0,30$	$1,7 \pm 0,30$	$1,2 \pm 0,24$	$58,7 \pm 1,71$	
	III	$24,2 \pm 2,43^*$	0	0	$7,3 \pm 0,70^{***}$	$33,0 \pm 2,50$	$1,1 \pm 0,40$	$2,1 \pm 0,23^*$	$1,6 \pm 0,26$	$54,9 \pm 2,66$	
Після операції	3 год	I	$18,9 \pm 1,43$	0	0	$3,6 \pm 0,81$	$63,6 \pm 3,58$	$0,2 \pm 0,20$	0	$0,8 \pm 0,10$	$31,8 \pm 3,44$
		II	$15,4 \pm 0,84^*$	0	0	$10,0 \pm 0,85^{***}$	$50,0 \pm 1,75^{**}$	$0,5 \pm 0,18$	$0,2 \pm 0,10$	$2,2 \pm 0,30^{**}$	$37,1 \pm 2,10$
		III	$19,1 \pm 1,51$	0	0	$10,1 \pm 1,64^{**}$	$50,0 \pm 2,32^{**}$	$0,8 \pm 0,25$	$0,3 \pm 0,16$	$2,3 \pm 0,4^{**}$	$36,5 \pm 2,20$
	6 год	I	$19,9 \pm 1,35$	0	0	$8,2 \pm 1,11$	$64,4 \pm 4,95$	$0,2 \pm 0,20$	0	$0,8 \pm 0,48$	$26,4 \pm 4,61$
		II	$17,3 \pm 0,66$	0	$0,5 \pm 0,20$	$8,2 \pm 1,09$	$51,0 \pm 1,97^*$	$0,6 \pm 0,24$	$0,2 \pm 0,10$	$2,7 \pm 0,30^{**}$	$36,8 \pm 2,03$
		III	$17,2 \pm 1,73$	0	$0,5 \pm 0,20$	$9,9 \pm 1,21$	$47,0 \pm 3,28^*$	$0,6 \pm 0,30$	$0,5 \pm 0,50$	$2,4 \pm 0,32^*$	$39,1 \pm 2,50^*$
	24 год	I	$19,5 \pm 2,01$	0	$0,2 \pm 0,20$	$4,2 \pm 0,90$	$39,0 \pm 2,9$	$1,4 \pm 0,92$	$0,4 \pm 0,24$	$2,4 \pm 1,20$	$52,4 \pm 2,70$
		II	$15,7 \pm 0,99$	0	$1,3 \pm 0,13^{***}$	$10,5 \pm 1,20^{***}$	$40,5 \pm 1,82$	$0,6 \pm 0,30$	$0,1 \pm 0,10$	$3,5 \pm 0,30$	$43,5 \pm 1,80^*$
		III	$20,4 \pm 1,40$	0	$1,4 \pm 0,40^*$	$13,1 \pm 0,44^{***}$	$40,4 \pm 2,60$	$1,9 \pm 0,22$	$0,3 \pm 0,30$	$2,9 \pm 0,30$	$40,0 \pm 3,20^{**}$
	3 доба	I	$19,4 \pm 1,52$	0	$0,8 \pm 0,40$	$7,8 \pm 0,90$	$35,0 \pm 3,24$	$0,4 \pm 0,40$	$0,6 \pm 0,24$	$1,6 \pm 0,74$	$53,8 \pm 3,80$
		II	$14,2 \pm 0,98^*$	0	$1,8 \pm 0,22^*$	$10,0 \pm 0,80$	$38,1 \pm 2,73$	$0,2 \pm 0,12$	$0,2 \pm 0,12$	$4,3 \pm 0,52^{**}$	$45,4 \pm 3,15$
		III	$16,5 \pm 0,82$	0	$2,1 \pm 0,22^*$	$10,0 \pm 0,70$	$43,8 \pm 2,40$	$0,9 \pm 0,30$	$0,1 \pm 0,13$	$2,8 \pm 0,40$	$40,3 \pm 2,43^*$
	7 доба	I	$17,9 \pm 0,57$	0	0	$12,2 \pm 2,60$	$37,4 \pm 2,94$	$0,8 \pm 0,50$	0	$3,2 \pm 0,80$	$46,4 \pm 3,08$
		II	$14,5 \pm 0,85^{**}$	0	$0,1 \pm 0,08$	$10,1 \pm 0,74$	$43,3 \pm 1,55$	$0,54 \pm 0,14$	0	$3,2 \pm 0,36$	$42,8 \pm 1,63$
		III	$11,0 \pm 0,74^{***}$	0	$0,5 \pm 0,27$	$9,8 \pm 0,67$	$35,9 \pm 3,16$	$1,0 \pm 0,27$	$0,1 \pm 0,13$	$2,8 \pm 0,31$	$49,9 \pm 3,04$
	10 доба	I	$19,3 \pm 2,86$	0	$0,6 \pm 0,24$	$5,0 \pm 1,52$	$39,2 \pm 1,28$	$0,6 \pm 0,24$	0	$2,0 \pm 1,22$	$52,6 \pm 1,69$
		II	$11,6 \pm 0,50^*$	0	$0,1 \pm 0,08$	$7,5 \pm 0,95$	$26,9 \pm 1,28^{***}$	$0,2 \pm 0,10$	$0,1 \pm 0,08$	$3,0 \pm 0,26$	$62,2 \pm 1,27^{***}$
		III	$10,5 \pm 0,94^*$	0	0	$8,9 \pm 1,04$	$28,1 \pm 2,31^{**}$	$0,8 \pm 0,31$	$0,4 \pm 0,26$	$3,4 \pm 0,42$	$58,4 \pm 1,95^*$

Примітки: 1. Значення r : *— $<0,05$; **— $<0,01$; ***— $<0,001$; решта — $>0,05$, порівняно з контрольною групою;

2. I— контрольна ($n=5$), II — перша дослідна (Імуном-Депо, $n=13$), III— друга дослідна (Тіотриазолін, $n=8$) групи.

контрольних же тварин лише в цей період більш ніж вдвічі ($p < 0,05$) збільшився відсоток паличкоядерних нейтрофілів.

Через добу після герніотомії в дослідних групах у повній мірі розвивалася лейкемоїдна реакція асоційована із розвитком асептичного запалення, яка характеризувалася кількістю лейкоцитів на верхній межі норми або дещо вище з чітко вираженою нейтрофілією із простим (регенеративним) зрушенням ядра. При цьому в дослідних групах 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 початку розвитку асептичного запального процесу, що клінічно характеризується в цей період максимальним його проявом. Саме в цей період у контрольних тварин нейтрофілія із регенеративним зрушенням ядра набувала повного розвитку та тривала до 7-ої доби перебігу запально-регенеративного процесу.

В цей час у тварин, яким застосовували препарат імуном-депо, частка в лейкограмі моноцитів досягала максимального значення – $4,3 \pm 0,52$ %, що було вище за показник контрольної групи в 2,7 раза ($p < 0,01$), а 2-ої дослідної – в 1,5 рази ($p < 0,05$). Тобто це було опосередкованим свідченням більш вираженої імуностимулювальної дії препарату імуном-депо.

Після 3-ої 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, в порівнянні з контрольними тваринами, у 1-й дослідній групі була більшою в 1,2 раза ($p < 0,001$), а у 2-й дослідній у – 1,1 раза ($p < 0,05$).

Таким чином, уточнена в часовому і клінічному вимірах особливість лейкоцитарної реакції при асептичному запаленні у свиней, оскільки попередні дослідники [387, 388] вивчали її лише в умовах терпентинового запалення. Перебіг асептичного запально-регенеративного процесу за

герніотомії у свиней характеризується розвитком упродовж 7 діб лейкомоїдної реакції нейтрофільного типу, яка спочатку в ранній післяопераційний період формується за рахунок пристінкового (ендотеліального) пулу нейтрофілів, а із 6 години операційної травми і внаслідок мобілізації кістковомозкового пулу, що, ймовірно, зумовлено дією прозапальних цитокінів – ІЛ-1 та фактору некрозу пухлин.

Водночас імуностимулювальні засоби різних груп істотно прискорюють перебіг такої лейкомоїдної реакції, скорочуючи її термін до 3 діб без вираженого лейкоцитозу, що оптимізує перебіг запально-регенеративного процесу та прискорює загоєння операційних ран у середньому в 1,5 раза. Спираючись на проведені вище дослідження, можна представити наступні узагальнення. Розвиток асептичного запального процесу внаслідок герніотомії у свиней супроводжується упродовж 7 діб розвитком лейкоцитарної реакції нейтрофільного типу з простим регенеративним зрушенням ядра. Розвиток нейтрофілії при асептичному запаленні у свиней має двохфазний характер: спочатку, через 3 доби після операційної травми, мобілізується пристінковий (депонований) пул зрілих нейтрофілів, а з 6-ої доби поступово збільшується продукція їх молодих форм кістковим мозком. Застосування імуностимулювальних засобів різних груп прискорює формування і перебіг реактивної нейтрофілії в умовах асептичного запально-регенеративного процесу, що є проявом їх протизапальної дії.

6.3. Динаміка рівня цитокінів і білків гострої фази

Рівень прозапального цитокіну ФНП- α у клінічно здорових свиней (табл. 6.3) становив $1,0 \pm 0,04$ пг/мл, що в 5,8 раза менше, ніж у тварин 2-ї дослідної групи до проведення герніотомії – $5,8 \pm 0,42$ пг/мл ($p < 0,001$), значення якої було найбільшим серед усіх груп у цей період. У контрольних тварин рівень ФНП- α в доопераційний період переважав показник клінічно здорових в 5,4 раза – $5,4 \pm 0,15$ пг/мл ($p < 0,001$). Після герніотомії його рівень коливався в

межах 4,6–5,3 пг/мл. Одночасно у 2-й дослідній групі в цей період концентрація у крові ФНП- α коливалася в межах 5,3 – 14,3 пг/мл, із суттєвим пониженням рівня цього цитокіну на 10-ту добу лікування – $5,3 \pm 0,45$ пг/мл ($p < 0,001$). Значення ФНП- α у свиней 1-ї дослідної групи до проведення герніотомії в 5,2 раза перевищувало показник у здорових тварин та мало найменший показник серед усіх груп – $5,2 \pm 0,43$ пг/мл ($p < 0,001$). В післяопераційний період у свиней 1-ї дослідної групи вміст у крові ФНП- α коливався в межах 5,2 – 8,4 пг/мл, що скоріше за все пов'язано з посиленням його продукції під впливом інтерферону, який входить до складу імуном депо.

Таблиця 6.3

Динаміка вмісту в крові цитокінів у свиней після герніотомії та їх корекції 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	$5,4 \pm 0,15^{***}$	$3,5 \pm 0,10^{***}$	$2,4 \pm 0,15^{***}$	$24,4 \pm 3,34$
	II	$5,2 \pm 0,43^{***}$	$3,1 \pm 0,04^{***}$	$3,5 \pm 1,19$	$26,3 \pm 3,42$
	III	$5,8 \pm 0,42^{***}$	$3,6 \pm 0,12^{***}$	$2,4 \pm 0,09^{***}$	$13,8 \pm 0,14^{***}$
3-я	I	$4,6 \pm 1,26^*$	$5,2 \pm 0,59$	$5,0 \pm 0,66^{***}$	$53,9 \pm 8,40^{**}$
	II	$8,4 \pm 0,30^{***}$	$6,5 \pm 0,10^{***}$	$6,9 \pm 1,12^{***}$	$40,1 \pm 4,93^{***}$
	III	$6,8 \pm 0,39^{***}$	$5,8 \pm 0,30^{**}$	$5,1 \pm 0,49^{***}$	$16,1 \pm 0,31^{***}$
7-а	I	$5,3 \pm 1,29^{**}$	$4,8 \pm 0,31$	$5,3 \pm 0,40^{***}$	$43,3 \pm 8,27^*$
	II	$6,4 \pm 0,45^{***}$	$4,0 \pm 0,15^{**}$	$4,2 \pm 0,47^{***}$	$26,8 \pm 3,28^*$
	III	$14,3 \pm 2,09^{***}$	$5,5 \pm 0,48$	$3,6 \pm 0,28^{***}$	$14,6 \pm 0,39^{***}$
10-а	I	$5,0 \pm 1,25^{**}$	$4,9 \pm 0,24$	$5,3 \pm 1,27^{**}$	$48,4 \pm 10,06^*$
	II	$5,2 \pm 0,33^{***}$	$2,2 \pm 0,15^{***}$	$4,2 \pm 0,47^{***}$	$25,6 \pm 2,15^{**}$
	III	$5,3 \pm 0,45^{***}$	$4,1 \pm 0,10^{**}$	$2,7 \pm 0,12^{***}$	$15,0 \pm 0,12^{***}$
Клінічно здорові (n=10)		$1,0 \pm 0,04$	$4,7 \pm 0,16$	$1,4 \pm 0,12$	$19,4 \pm 0,28$
		0,89–1,3	4,22–5,60	0,91–1,9	18,2–20,57

Примітки: 1) 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.

Відносно концентрації в крові свиней в доопераційний період прозапального цитокіну ІЛ-1 α , то вона перебувала майже на одному рівні в контрольній та 2-й дослідній групі – $3,5 \pm 0,10$ пг/мл ($p < 0,001$) і $3,6 \pm 0,12$ пг/мл ($p < 0,001$), що в 1,3 раза менше показника у клінічно здорових тварин – $4,7 \pm 0,16$ пг/мл. Одночасно найнижчого значення серед досліджуваних груп набув цей показник у тварин 1-ї дослідної групи – $3,1 \pm 0,04$ пг/мл ($p < 0,001$), що в 1,5 раза нижче, ніж у клінічно здорових свиней. В післяопераційний період вміст в крові ІЛ-1 α у 1-й дослідній групі коливався в межах 2,2 – 6,5 пг/мл, стабільно знижуючись з 3-ї доби лікування. Серед тварин 2-ї дослідної групи відмічалася аналогічна тенденція, хоча вірогідного значення рівень в крові ІЛ-1 α набув лише на 3-тю та десятю добу лікування та становив – $5,8 \pm 0,30$ пг/мл ($p < 0,01$) і $4,1 \pm 0,10$ пг/мл ($p < 0,01$). У контрольних тварин рівень цього цитокіну також знижувався але не мав вірогідної різниці.

Як і попередній прозапальний цитокін, рівень ІЛ-1 β в доопераційний період виявився однаковим у контрольній і 2-й дослідній групі та складав – $2,4 \pm 0,15$ пг/мл ($p < 0,001$) і $2,4 \pm 0,09$ пг/мл ($p < 0,001$), що в 1,7 раза перевищувало рівень цього цитокіну у клінічно здорових тварин. Дещо більшим було значення ІЛ-1 β в 1-й дослідній групі, проте воно не мало достовірної різниці на даному етапі досліджень. Проте після герніотомії його концентрація на третю добу зростає до значення – $6,9 \pm 1,12$ пг/мл ($p < 0,001$), а з 7-ї до 10-ї доби перебуває на одному рівні – $4,2 \pm 0,47$ пг/мл ($p < 0,001$). Серед контрольних тварин спостерігається схожа картина динаміки вмісту цього прозапального цитокіну. Так на 3-ю добу його концентрація зростає до $5,0 \pm 0,66$ пг/мл ($p < 0,001$), а з 7-ї по 10-ту добу стабілізується і перебуває на однаковому рівні – $5,3 \pm 0,40$ пг/мл ($p < 0,001$) і $5,3 \pm 1,27$ пг/мл ($p < 0,001$). У 2-й дослідній групі на 3-тю добу після герніотомії його значення становило – $5,1 \pm 0,49$ пг/мл ($p < 0,001$), а на 7- і 10-ту знизилася до показників – $3,6 \pm 0,28$ пг/мл ($p < 0,001$) та $2,7 \pm 0,12$ пг/мл ($p < 0,001$). При цьому рівень останнього виявився найнижчим серед досліджуваних тварин в цей період, переважаючи показник клінічно здорових свиней майже у 2 раза.

У клінічно здорових свиней значення протизапального цитокіну ІЛ-10 становило – $19,4 \pm 0,28$ пг/мл, що переважало його значення у тварин 2-ї дослідної групи у 1,4 раза в доопераційний період – $13,8 \pm 0,14$ пг/мл ($p < 0,001$). Показники ІЛ-10 в цей час у контрольній і 1-й дослідній групі були значно вищими, проте не мали вірогідної різниці. 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 – $53,9 \pm 8,40$ пг/мл ($p < 0,01$). На 7 і 10-ту добу лікування він починає знижуватись та складає – $43,3 \pm 8,27$ пг/мл ($p < 0,05$) і $48,4 \pm 10,06$ пг/мл ($p < 0,05$). Одночасно на 3-ю добу після операції, значення ІЛ-10 в 1-й дослідній групі набуває вірогідної різниці і в 2,1 раза перевищує дані клінічно здорових тварин, досягаючи рівня – $40,1 \pm 4,93$ пг/мл ($p < 0,001$). Проте на 7 і 10-ту добу показник ІЛ-10 досягає майже однакових рівнів – $26,8 \pm 3,28$ пг/мл ($p < 0,05$) і $25,6 \pm 2,15$ пг/мл ($p < 0,01$). За аналогічною схемою відбувається динаміка зміни рівня ІЛ-10 у 2-й дослідній групі на 3-ю – $16,1 \pm 0,31$ пг/мл ($p < 0,001$), 7-му – $14,6 \pm 0,39$ пг/мл ($p < 0,001$) і 10-ту – $15,0 \pm 0,12$ пг/мл ($p < 0,001$) добу лікування.

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.

Фібриноген, як один із білків реакції гострої фази, за фізіологічної норми коливається в межах 2–4 г/л. У ранній післяопераційний період його рівень істотно зростає (рис. 6.8), проте піки підвищення концентрації фібриногену в плазмі крові у контрольних тварин реєструються на 1 та 7-у добу. За використання імуном-депо, навпаки, відбувається динамічна його нормалізація до 7-ї доби після герніотомії.

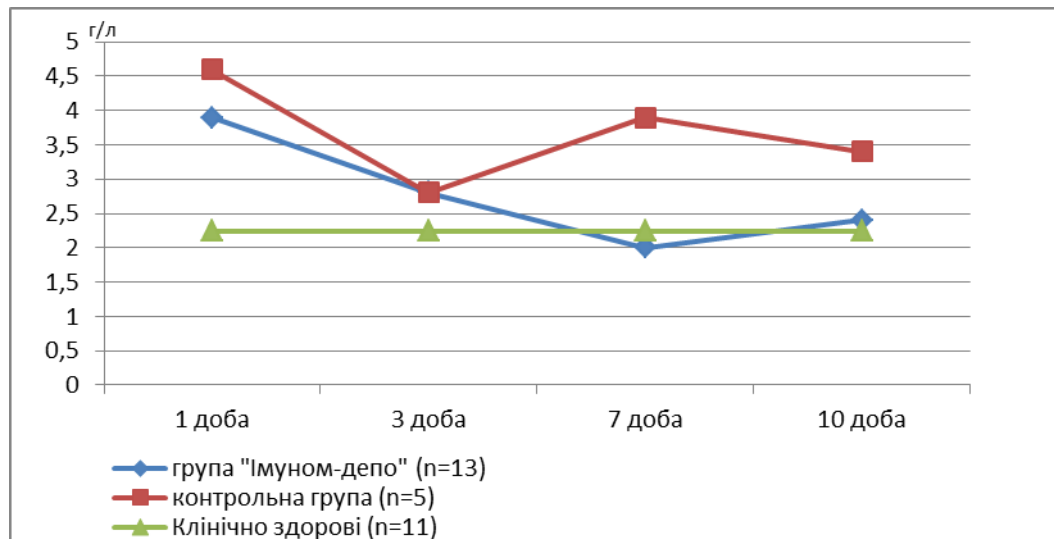


Рис. 6.8. Динаміка фібриногенемії після герніотомії у свиней

Динаміка концентрації фібриногену (табл. 6.4) за використання тіотриазоліну виявилась дещо іншою. Найвищого піку вона досягла після 1-ї доби і була вищою в 2,3 рази, ніж за ін'єкцій імуно-депо. В наступному, лише після 3-ї доби рівень фібриногенемії динамічно починав нормалізуватися, що можливо пояснити вираженою гепатопротекторною дією тіотриазоліну з посиленням синтезу фібриногену печінкою.

Рівень гаптоглобіну, як і фібриногену, в перші години після герніотомії практично не змінювався. Проте його концентрація через 24 год після операції в 1-й і 2-й дослідних групах суттєво зросла, порівняно з доопераційним періодом. При чому рівень гаптоглобіну в 1-й групі був у 2 рази більшим, ніж у 2-й ($p < 0,01$), що свідчить про більш виражену протизапальну дію тіотриазоліну. На 3-тю добу післяопераційного періоду відмічалось пікове зростання цього показника, але знову ж у 2-й дослідній групі він був удвічі нижчим. Подальше динамічне зменшення концентрації в сироватці крові гаптоглобіну було більш виражене за використання тіотриазоліну.

Щодо церулоплазміну, то найвищого рівня він досягав на 6-ту годину після оперативного втручання у свиней 1-ї групи і становив $421,9 \pm 39,69$ мг/л.

Таблиця 6.4

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	$3,5 \pm 0,55$	$0,3 \pm 0,14^{***}$	$343,9 \pm 33,65^*$
3год	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	$1,3 \pm 0,14^{***}$	$0,3 \pm 0,10^{***}$	$337,5 \pm 4,12^{***}$
6год	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	$6,6 \pm 0,60^{***}$	$0,7 \pm 0,15$	$433,3 \pm 22,47^{***}$
3доба	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	$5,6 \pm 0,45^{***}$	$0,9 \pm 0,06$	$425,5 \pm 35,32^{***}$
7доба	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	$3,6 \pm 0,18^{***}$	$0,5 \pm 0,23^*$	$408,4 \pm 35,71^{**}$
10доба	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 свиньми.

Досить швидко підвищення кількості в сироватці крові церулоплазміну зумовлене, швидше за все, інгібуванням прооксидантних ферментів під дією компонентів імуном-депо, зокрема селену та цинку. Проте, зважаючи на встановлену динаміку концентрації церулоплазміну в групах, не можливо засвідчити його специфічність за асептичного запалення у свиней.

У сучасних наукових працях значна увага приділяється детальному вивченню механізмів запальної реакції, зокрема продукуванню гострофазних білків [358–362]. Одночасно у свиней в зв'язку із значним поширенням травматизму і грижоносійства та їх ускладненням хірургічною інфекцією, на фоні поглибленого дослідження різних груп медіаторів запально-регенеративного процесу мало уваги приділено цитокінам, які є первинними індукторами запалення [362]. Необхідно відмітити і той факт, що на сьогоднішній день пускові механізми розвитку запального процесу залишаються маловивченими та безумовно потребують детального дослідження для оптимізації фармакологічної корекції загоєння операційних і гнійних ран [363].

Згідно досліджень [48] у свиней з первинними та защемленими грижами має місце гіперкоагуляційний процес, який розвивається в межах судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, тобто на рівні мікроциркуляторного русла, тоді як пригнічення фібринолізу відбувається на макроциркуляторному рівні. При цьому доведено, що посилення секреції тромбоцитами за кишкової непрохідності та невправних гриж зумовлює формування гіперкоагуляційного синдрому з дефіцитом природних антикоагулянтів. Це, ймовірно, пов'язано з розвитком реакції гострої фази під впливом флогогенних цитокінів. Попередньо нами було встановлено [364], що після герніотомії розвиток асептичного запалення у свиней супроводжується в часовому і клінічному вимірах лейкомоїдною реакцією нейтрофільного типу, а використання тіотриазоліну та імуном-депо прискорює її перебіг та сприяє прискоренню загоєння операційних ран у середньому в 1,5 рази.

Як засвідчили представлені результати дослідження, посилена продукція білків гострої фази після герніотомії у свиней зумовлена розвитком цитокінової реакції.

Білки гострої фази класифікуються згідно із ступенем збільшення їх концентрації в декілька груп [365, 366]: I – це білки, концентрація яких

зростає дуже швидко (С-реактивний та А-амілоїдний білки); II – білки, концентрація яких збільшується істотно (кислий α_1 -глікопротеїн, α_1 -антитрипсин, гаптоглобін, фібриноген); III – білки, рівень яких протягом 48 год незначно збільшується (церулоплазмін, С3-комплемента, С4-комплемента); IV – «нейтральні» реактанти гострої фази, концентрація яких може залишатися в межах норми (α_2 -макроглобулін, гемопексин, амілоїдний Р-білок сироватки крові, імуноглобуліни); V – «негативні» реактанти гострої фази (альбумін, трансфери, преальбумін).

З огляду на динаміку визначених білків гострої фази впливає, що найбільш об'єктивно реакцію гострої фази після герніотомії у свиней відображають концентрації фібриногену та гаптоглобіну. Водночас під впливом використаних фармакологічних засобів їх зміни неможливо інтерпретувати однозначно, хоча певною мірою вони підтверджують протизапальну дію тіотриазоліну та імуном-депо. Це зумовлює необхідність подальшого вивчення їх патогенетичного впливу на перебіг запальної реакції у свиней за різних нозологічних форм хірургічної патології.

Отже, застосування після герніотомії імуном-депо чи тіотриазоліну прискорює загоєння операційних ран у середньому в 1,6–1,7 рази, 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 – метаболіотропним ефектам.

За результатами розділу опубліковано [336, 342, 358, 364, 367].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналізуючи повідомлення багатьох вітчизняних і зарубіжних авторів можна стверджувати про постійну тенденцію поширення серед тварин різноманітних форм хірургічної патології. Характер останньої без сумніву пов'язаний з різними анатомо-топографічними ділянками та органами: у свиней – це найчастіше ділянки паху і черева та хвороби дистальних ділянок кінцівок ускладнені здебільшого хірургічною інфекцією [62]; у великої рогатої худоби – різноманітні хвороби ділянки пальців, ускладнені некробактеріозом чи хворобою Монтеррало, та передшлунків [11]; у дрібних тварин – тазових і грудних кінцівок, голови, сечостатевої системи та органів черевної порожнини [63].

Залежно від виду та напрямків продуктивності тварин хірургічна патологія має видові та технологічні особливості. До технологічних особливостей відносять кормовий травматизм у великої рогатої худоби та свиней, наслідками якого здебільшого є різноманітні рани порожнистих органів з перфорацією їх стінок, інфікуванням серозних оболонок та розвитком перитонітів [64–67]. Поряд з цим у свиней часто трапляються артрити, абсцеси, флегмони і грижі [48]. Найбільш поширеною хірургічною патологією технологічного характеру в корів є некробактеріоз пальців, виразки міжпальцевої щілини і підшви та остеомієліт [11]. У собак і котів досить поширені рани, флегмони, суглобова патологія, абсцеси, переломи [48], неоплазії [68] і піометра [32].

Серед свиней хірургічна патологія становить близько 11,1–29,9 % від загальної кількості поголів'я [21]. У її структурі основне місце займають після кастраційні ускладнення – 2,7–21,5 %, артрити – 0,3–3,4 %, абсцеси і флегмони – 0,2–4,8 %, рани – 0,3–3,9 %, а також грижі – 0,9–2,4 % [21].

Згідно [64, 72] грижі у свиней особливо часто зустрічаються у тварин віком від 6-ти до 12-ти тижнів, а частота їх розвитку в них становить від 3,5 до 50,5 % [72]. Одні із авторів [75] стверджують, що переважну частку гриж

складають пахвинно-мошонкові (60–70 %), інші ж [70] свідчать про перевагу пупкових – 62,2 %, у меншій мірі інтравагінальних – 30,4 %, а найменший відсоток серед них складають черевні – 7,4 %. Однак переважна більшість дослідників [72, 73, 78] вважають, що грижозойство у свиней носить спадковий характер, хоча до сприяючих факторів відносять травми черевної стінки, пупкові інфекції, розлади шлунково-кишкового тракту, порушення обміну речовин на фоні дефіциту есенціальних мікроелементів і гіпофункції щитоподібної залози.

У молочному скотарстві найбільш поширеною хірургічною патологією вважаються хвороби кінцівок [80]. Вони часто призводять до вибраковки найбільш продуктивних тварин, завдаючи тим самим значних економічних збитків господарствам. Зокрема, при цьому знижується середньодобовий надій на 28–42 %, а передчасне вибракування хворих тварин досягає 50–60 % [81].

У господарствах різноманітні ураження в ділянці пальців зустрічаються у 30–87 % корів [82]. При цьому розвиток гнійно-некротичних процесів у 64–77,6 % випадків реєструється протягом перших трьох днів після отелу.

Травматизм серед собак складає близько 45,7 % у структурі хірургічних хвороб, серед яких переломи кісток становлять – 50, рани – 33, а суглобова патологія – 6,9 % [31]. Він здебільшого ускладнюється флегмонами (7 %) і абсцесами (6,5 %) [31].

Традиційно в ранах у собак найчастіше виявляють стафілококи і стрептококи, які розвиваються переважно у життєздатних тканинах [128]. Проте автори [129] повідомляють, що в останні роки зменшилася кількість гнійно-некротичних процесів, викликаних цими мікроорганізмами, але виявлено тенденцію до зростання частоти анаеробної та грамнегативної хірургічної інфекції.

Нині у собак і кішок все більшого поширення набувають неопластичні процеси (3,3–18,9 % та 0,3–6,8 %, відповідно) [68], на хірургічне лікування

яких припадає 8,6 % усіх хірургічних маніпуляцій. Вагоме місце займає і піометра – 0,3–4,8 % [32].

Запалення відносять до загально патологічних і адаптаційно-приспосувальних біологічних процесів, що зумовлені реакцією захисних механізмів організму на рівні місцевого пошкодження [145]. Саме локально, асоційовано з вогнищем запалення, проявляються його характерні ознаки – гіперемія, місцеве підвищення температури, набряк, біль і порушення функції пошкодженого органу. Основою їх є молекулярно-клітинні механізми запалення [148], до яких належать: 1) морфофункціональна перестройка ендотеліоцитів 2-го типу посткапілярних венул і коагуляція в них крові, адгезія і трансендотеліальна міграція із посткапілярних венул лейкоцитів; 2) активація комплементу, кініногенез, вазодилатація, артеріол, де грануляція мастоцитів; 3) подальша активація в зоні пошкодження „запальних” клітин, з розвитком феноменів оксидантного стресу і „протеїназного вибуху”.

Тригери запалення, якими виступають продукти тканинної деградації, ліпополісахариди грамнегативних бактерій (LPS), імунні комплекси та інші ініціюючі фактори активують відразу декілька базисних складників запалення. За цієї активації регуляторними посередниками виступають: біогенні аміни, продукти активації систем комплементу та гемостазу, ейкозаноїди, деякі вільні радикали та інші медіатори запалення [149].

Важливу роль у розвитку запальної реакції відіграють медіатори запалення, які в свою чергу представляють собою біологічно-активні речовини, що викликають лише початкові стадії запальної реакції, головним чином мікроциркуляторні зміни [150]. Вони являються основною регулюючою ланкою запалення і забезпечують взаємодію клітин, сприяють механізмам виникнення та взаємозв'язку всіх запальних явищ, а також перехід від розгортання запальної реакції до регенеративних явищ [151]. На даний час медіатори запалення поділяють на плазменні (циркулюючі), які представленні калікреїн-кініновою системою, системою комплементу і

системою звертання крові, а також клітинні (локальні) медіатори, пов'язані з багатьма клітинними базофілами, нейтрофілами, тромбоцитами, макрофагами, лімфоцитами та ін [150]. У зв'язку з цим за останні роки досить вивченою є патогенетична роль системи гемостазу, фібринолізу та протеолізу при рановому процесі та хірургічній інфекції у тварин різних видів [72, 76]. Вченими було доведено важливу роль при інфекційно-запальних і асептичних процесах у собак та свиней калікреїн-кінінової системи [86]. Завдяки вищезгаданим науковим здобуткам вдалося запровадити у клінічну практику ряд нових високоефективних засобів лікування тварин із хірургічною інфекцією: імуномодулятори [3], сорбенти [87], мазі на гідрофільній основі [100] та нестероїдні протизапальні засоби [17].

Однією із типових і обов'язкових реакцій організму на травму чи інфекційні агенти за пошкодження будь-яких тканин і органів є реакція гострої фази, яка представляє собою індуковане посилення синтезу з наступним збільшенням у крові і тканинах низки білків з імунологічними, бактерицидними, антиоксидантними та інгібіторними властивостями [154].

Важливе значення в процесі розвитку запальної та імунної реактивності відіграють цитокіни. Вони являються розчинними молекулами, що виконують роль медіаторів міжклітинних взаємодій у ході імунної відповіді. Цитокіни регулюють проліферацію, диференціацію і функції клітин крові [159]. До основних продуцентів цитокінів належать Т-клітини і „запальні” макрофаги, а також інші види лейкоцитів, ендотеліоцити, тромбоцити та інші стромальні клітини [160, 161]. Ці білки діють переважно у вогнищі запалення і в зоні реагуючих лімфоїдних органів. Однак за вираженої запальної реакції деякі види цитокінів – ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-10 можуть концентруватися в крові в достатній кількості для реалізації своїх довгодистантних ефектів. Вони разом з іншими ендокринними факторами сприяють розвитку запальної реактивності системного рівня [149].

Інтерлейкін-1 (ІЛ-1 лімфоцит-активуєчий фактор, ендогенний піроген) – відноситься до групи прозапальних цитокінів, і продукується

переважно активованими макрофагами, але може продукуватися і епітеліальними, ендотеліальними, гліальними фібробластами, кератиноцитами [55]. Він відіграє важливу функцію, яка полягає в активації гемопоезу як зі сторони лейкоцитів вогнища запалення, так і гемопоезіндукуючого мікрооточення [162]. Інтерлейкін (ІЛ-1) поділяється на дві форми ІЛ-1 α і ІЛ-1 β [322]. ІЛ-1 β продукується активованими моноцитами і макрофагами, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і чинить вплив на клітини ядер медіальної пре-оптичної зони гіпоталамуса, що в свою чергу призводить до виникнення лихоманки і сонливості [171]. Під дією цього цитокіну наднирники починають надлишкову секрецію глюкокортикостероїдів [172]. На початковій стадії запалення форменні елементи крові під дією інтерлейкінів починають активне переміщення: нейтрофіли із кісткового мозку в кровеносне русло, а лімфоцити в кістковий мозок. Відмічається наявність нейтрофільного агранулоцитозу і лімфоцитопенії. Встановлено те, що під час протікання ранньої фази травматичної хвороби, вищезгадані процеси прогностично благо приємні, а також несуть захисний характер, оскільки направлені на підвищення фагоцитарної ємності крові. ІЛ-1 β активує міграційну і бактерицидну активність моноцитів і гранулоцитів, одночасно виступаючи одним із ключових медіаторів запальної активації імунної системи [171]. Слід згадати також про активаційну функцію даного цитокіну в організмі, оскільки саме під його впливом клітини системи вродженого імунітету готують основу для ініціювання реакцій адаптивного імунітету [173].

ІЛ-1 приймає участь майже в усіх етапах імунної відповіді. Функція його в основному полягає у диференціюванні Т і В-лімфоцитів та інших імунокомпетентних клітин. Цей цитокін активує цитотоксичні CD 8-лімфоцити, НК-клітини, бере участь у регуляції продукції ІЛ-2; ІЛ-4; ІЛ-6; ІЛ-8 та ін. цитокінів. При цьому слід зазначити, що активними інгібіторами продукції ІЛ-1 являються ІЛ-4; ІЛ-10; ІЛ-12 і ФНП- α [175].

ІЛ-1 впливає на збільшення пулу моноцитів і нейтрофілів у крові та вогнищі запалення [56]. Нейтрофіли під його дією починають процес запуску реакції респіраторного вибуху і посилюють синтез активних форм кисню. Безпосередньо під впливом ІЛ-1 гепатоцити посилюють синтез наступних видів гострофазних білків: СРБ, амілоїдів А і Р сироватки крові, аполіпротеїну (а), фібриногену, компонентів системи комплементу та інгібіторів протеїназ. В крові під дією даного цитокіну відбувається інгібування постгепаринової ліпопротеїнази і формування гіпертригліцеридемії [177].

ФНП- α – займає центральне місце в групі медіаторів імунітету і запалення. Цей вид цитокінів чинить пряму цитотоксичність по відношенню до пухлинних клітин, а також являється регулятором багатьох імунних процесів, впливаючи на апоптоз імуніцитів, нормальних та злоякісних клітин. Під дією ФНП- α відбувається різке зниження маси тіла у хворих на септицемію і онкологію. Різке збільшення його концентрації в організмі призводить до виникнення септичного шоку, колапсу та ДВЗ-синдрому [322].

За надлишку ФНП- α в організмі активуються процеси метаболізму, індукується синтез гепатоцитами гострофазних білків, активується сторожова полісистема плазми крові і пригнічується ділення гемопоетичних стовбурових клітин, що в свою чергу викликає анемію і лімфопенію [322].

Системним проявом ФНП- α в метаболічному плані являється наростаюча кахексія. Завдяки цій особливості іншою назвою даного цитокіну є кахексин [322].

За даними автора [178] в крові тварин з посттравматичною реакцією концентрація ФНП- α різко збільшується, що в свою чергу відображає розвиток системної запальної реакції. Вище згаданий цитокін сприяє гальмуванню еритро-, міело- і лімфопоезу, стимулює процес фагоцитозу, згортання крові і збільшує міграцію лейкоцитів. Слід відмітити і те, що при рановому процесі ФНП- α сприяє проліферації фібробластів ендотелію [179]. Під його впливом відмічається стимуляція резорбції кісткової та хрящової

тканин в організмі [180]. Місцевий ефект ФНП- α проявляється розширенням судин, посиленням місцевого кровотоку, підвищенням проникності судин з випотіванням компонентів системи комплементу та імуноглобулінів. Однією із важливих властивостей ФНП- α являється індукція експресії молекул адгезії на клітинах ендотелію, зв'язуючих гранулоцити, моноцити і лімфоцити з наступною їх міграцією в місце впливу агента пошкодження. Під впливом прозапальних цитокінів ендотеліальні клітини, гладком'язеві клітини і самі моноцити продукують ІЛ-1 і ФНП- α . ФНП- α , виступаючи в якості синергіста ІЛ-3, який посилює проліферацію попередників моноцитів, що призводить до підвищення кількості циркулюючих моноцитів. Він також здатний активувати клітини змінюючи їх фенотип [181].

Таким чином, ФНП- α і ІЛ-1 взаємодіючи з рецепторами на поверхні ендотеліальних клітин, сприяють виходу фагоцитів за межі судинного русла в осередок запалення і формування запальної реакції. Ці цитокіни ініціюють процеси специфічного імунітету, стимулюючи Т-систему імунітету щодо розпізнавання і знищення антигенних структур мікроорганізмів, а також активуючи зрілі В-лімфоцити [182]. Їх дія сприяє активації фібробластів, гладеньких міоцитів і ендотелію вогнища запалення [183]. Вони ж слугують факторами хемотаксису і локомоції макрофагів [185].

ІЛ-10 відноситься до групи цитокінів, яка виконує функцію пригнічення реакції-запалення [322]. Цей цитокін має свої особливості активації після зв'язування з клітинними рецепторами сильно подібними між собою. Він вперше описаний дослідниками як імуносупресивний цитокін, проте пізніше були виявлені і деякі імуностимулюючі його властивості. Вище згаданий цитокін уперше ідентифікований як продукт антигенстимульованих Тх2 клітин мишей. За хронічно протікаючі інфекційних процесів ІЛ-10 продукується CD8⁺ та CD4⁺ периферичними Т-лімфоцитами. Його синтез в організмі мишей відбувається активованими макрофагами, перитонеальними клітинами і В-лімфоцитами селезінки [187].

У зв'язку зі значним поширенням хірургічної інфекції як серед сільськогосподарських, так і дрібних домашніх тварин виникає необхідність впровадження і розробки нових більш ефективних методів її лікування. Лікування повинно проводитись з врахуванням попередження розвитку місцевої і загальної інфекції, швидкого очищення ран від змертвілих тканин, мікроорганізмів, підвищення резистентності організму, нормалізації ранового середовища і стимуляції регенеративних процесів [22].

За лікування гриж в основному перевагу віддають оперативним методам. На сьогоднішній день існують різноманітні методики їх лікування, які поділяються: на прості аутопластичні способи та складні реконструктивні операції із використанням біологічних і штучних матеріалів [72]. Існуючі нині методики дозволяють, не докладаючи великих зусиль, закривати дефекти в черевній стінці, у тому числі грижові ворота невеликих розмірів. У таких випадках хірурги застосовують різноманітні варіанти шовної техніки із використанням місцевих тканин пацієнта [73, 191, 192]. Кетгут як шовний матеріал часто застосовується для зашиття лапаротомних ран [193]. У ветеринарній хірургії використовується обмежена кількість загальноновизнаних швів, не завжди враховуються фізіологічні принципи їх накладання, що нерідко негативно позначається на результатах проведення оперативного втручання [73, 191]. При лікуванні свиней із великим розміром грижових воріт переважно використовували спосіб гофрування грижового мішка за Оливковим [73].

Досить ефективним являється поєднання місцевої озono-терапії в комплексі з впливом ультразвуку при лікуванні гнійних ран [199, 200]. Застосування методики комбінованої озono-ультразвукової обробки ран, у поєднанні з хірургічним лікуванням, сприяє швидкій ліквідації запальних явищ та повного очищення рани [201].

Цефалоспорины III-го покоління набули широкого застосування при комплексному лікуванні гнійно-септичних процесів [208]. Вони добре пригнічують ріст синьогнійної палички. Водночас, на особливу увагу

заслуговують антибіотики карбапенемової групи, представником якої являється тієнам, які володіють не тільки широким спектром дії, а й високою резистентністю до різних типів β -лактамаз [209].

Для підвищення лікувального ефекту застосовують лікарські препарати, які володіють імуномодулюючими властивостями – вірутрицид, ізатизон, селеніт натрію [48]. Доволі часто користуються препаратом тіотриазолін, який володіє імунокорегуючими властивостями [62]. До групи імуномодельюючих препаратів належить нещодавно відкритий препарат Імуном-Депо, який завдяки наявності в своєму складі компонентів L-аргініну забезпечує оптимізацію критично важливих біохімічних механізмів підтримання метаболічного гомеостазу та дію природних імуотропних субстанцій. Даний препарат відновлює NO-залежний механізм клітинної регуляції, активує ферментативний та неферментативний антиоксидантний захист, має у своєму складі есенціальні імуотропні мікроелементи та біоактивні імуnoreгулюючі субстанції [213]. Також повідомляють [224] про застосування мазей на гідрофільній основі в якості ефективного засобу для лікування ран та хірургічної інфекції.

Лікування гнійно-некротичних уражень пальців у великої рогатої худоби вважається довготривалим і економічно затратним процесом [11]. Насамперед воно включає цілий комплекс різноманітних маніпуляцій: хірургічну обробку патологічного вогнища, зупинку кровотечі, виконання аплікації сорбента (діоксид кремнію з негашеним вапном) і мазей на гідрофільній основі. Також за необхідності виконують новокаїнову блокаду з антибіотиками, антигістамінними препаратами та імуномодуляторами [226]. Ефективним засобом, який часто застосовують для лікування ураження пальців у великої рогатої худоби вважається препарат АСД (фракція 3) з димексидом. Останній, будучи універсальним розчинником, який володіє добрими пенетруючими властивостями, забезпечує проникнення компонентів препарату АСД (фракція 3) в глибину пошкоджених тканин. Також димексид має властивість підвищувати антимікробну дію, розчинених

у ньому антимікробних препаратів на 20–30 %, тим самим прискорюючи процес очищення вогнища ураження від змертвілих тканин та заповнення ран і виразок грануляційною тканиною [228].

Згідно даних [232], при застосуванні мазі Левосин для лікування гнійних ран у великої рогатої худоби його термін в середньому скорочується до 8 днів, завдяки її антибактеріальним, знеболювальним та стимулювальним властивостям.

Добре себе зарекомендував препарат Педилайн, який останнім часом використовують для лікування та профілактики некробактеріозу. Його застосовують у вигляді ванн або спрею – 5 % розчин препарату протягом п'яти днів у місяць або 2 % розчином не частіше одного разу на добу з профілактичною метою. Водночас 10 % розчин цього препарату використовують у вигляді спрею дворазово з інтервалом 24 год. після видалення некротичних ділянок, а потім проводять обробку його 5 % розчином. При глибоких втручаннях з висіканням уражених тканин застосовують метод перев'язки бинтом змоченим у 10 % розчині педилайну. Її проводять через день, не менше трьох разів. Далі для обробки застосовують 5 % розчин цього препарату. Педилайн застосовують разом з ін'єкційними препаратами для прискорення терміну лікування та економії ліків в залежності від степеню ураження 5–10 %-м розчином, башмаки з 5 %-им або спрей з 10% -им розчином препарату [236].

Перед лікуванням гнійних ран у собак і котів обов'язково необхідно провести їх хірургічну обробку. Після проведення анестезії, вистригання і вибривання шерсті, шкіру зрошують перексидом водню і 5 % спиртовим розчином йоду. Змертвілі тканини видаляють у межах здорових до появи капілярної кровотечі. Якщо через добу навколо рани виникають ознаки запалення – почервоніння шкіри, набряк та болючість, то на запалені тканини автори рекомендують накладати пов'язку з маззю левоміколь або ізатизон. Ці препарати, завдяки наявності в своєму складі поліетиленоксидної основи, проникають через запалену шкіру і транспортують у товщу пошкоджених

тканин антибіотики. Шви за такого лікування знімають на 7–9 день [253]. Якщо доводиться лікувати рани у собак і котів на 2–3 добу після їх виникнення, то порожнину рани ретельно зрошують перексидом водню, а потім розчином фурациліну. За наявності кишень, розміщених нижче ранового отвору, в найнижчій частині рани виконують контрапертуру, а далі 2–3 доби в області рани застосовують гіпертонічні розчини кухонної солі, протеолітичні ферменти і проводять дренажування рани [253]. Для лікування гнійних ран рекомендують застосовувати мазі на гідрофільній основі левоміколь [253, 254], левосин [235], нітацид [254]. За повідомленнями [254], поєднання мазі левосин з тіотриазоліном чи пентоксифіліном сприяє швидкому загоєнню гнійних ран у собак, нормалізації температури тіла на 1–3 добу, зникненню болючості на 1–2 добу, а запального набряку та припиненню виділення гнійного ексудату – на 3–4 добу лікування.

Таким чином, хірургічна патологія та її ускладнення інфекцією, залишається досить поширеною серед тварин різних видів, як продуктивних, так і тварин-компаньйонів (собак і кішок). Водночас поширеність цієї патології та її види суттєвою мірою зумовлені видовими анатомо-функціональними особливостями організму, технологічними критеріями утримання і годівлі тварин, їх репродуктивними характеристиками та екологічними факторами. Так, у собак провідними нозологічними групами хірургічної патології виявляються різні клінічні форми хірургічної інфекції м'яких тканин, вуха, очей, переломи кісток з їх ускладненнями остеомієлітом, неоплазії, які можуть бути як наслідком інфекційно-запальних процесів, так ускладнюватися ними. У великої рогатої худоби, надзвичайно критичною залишається ортопедична патологія у формі гнійно-некротичних уражень тканинних структур у ділянці пальців, які нерідко за некробактеріозу набувають генералізованого характеру. В свиней досить поширеними є грижі, оперативне лікування яких нерідко ускладнюється гнійною інфекцією, а рівень раневої інфекції та артритів не зменшується навіть за умов запровадження малотравматичних технологій їх утримання.

В цьому контексті видається недостатньо визначеною роль і клініко-патогенетичні критерії цитокінів у взаємозв'язку з інтенсивністю прояву реакції гострої фази та залежно від біологічних властивостей збудників хірургічної інфекції у тварин, встановлення яких дозволить оптимізувати вплив на механізми запальної реакції та покращити результати лікування.

Нами встановлено, що рівень у крові прозапального ФНП- α у клінічно здорових корів становив $2,8 \pm 0,27$ пг/мл, а протизапального ІЛ-10 був значно вищим – $9,2 \pm 0,51$ пг/мл, за співвідношення ІЛ-10:ФНП- α – 3,3:1. Та ІЛ-10: ІЛ-1 β – 9,5:1. Водночас співвідношення між рівнями прозапальних цитокінів ФНП- α і ІЛ-1 β становило лише 2,9:1. Тобто для великої рогатої худоби за фізіологічної норми притаманний протизапальний цитокіновий профіль.

У клінічно здорових свиней ($n=10$), ситуація подібна. Зокрема, рівень ІЛ-10 у них виявився у 2,1 раза ($p < 0,001$) вищим, ніж у корів, а ФНП- α навпаки, у 2,8 раза ($p < 0,001$) меншим. Також вищим, ніж у корів виявився і рівень ІЛ-1 β – в 1,4 раза ($p < 0,001$). Причому в свиней протизапальний профіль цитокінів виявився найбільш вираженим, оскільки цитокінові індекси в них досягали значно більших значень: ІЛ-10: ФНП- α – 19,4:1; ІЛ-10:ІЛ-1 β – 13,9:1. Однак у свиней за прозапальним цитокіновим індексом 0,7:1 (а у корів – 2,9:1) ключовим серед прозапальних цитокінів є ІЛ-1 β .

Концентрація у крові клінічно здорових собак прозапального цитокіну ФНП- α становила $1,9 \pm 0,05$ пг/мл, одночасно рівень протизапального ІЛ-10 як і у корів та свиней був значно вищим – $16,8 \pm 0,89$ пг/мл. Цитокіновий індекс між ІЛ-10 і ІЛ-1 β в них мав не велике значення – 1,5:1. Ще меншим у собак виявився індекс між ФНП- α і ІЛ-1 β , який становив 0,2:1, між ІЛ-10 і ФНП- α – найвищим, 8,8:1. Тобто у собак за фізіологічної норми за сукупністю цитокінових індексів протизапальний цитокіновий профіль значно нижчий, а серед прозапальних цитокінів превалюючою є роль ІЛ-1 β .

За результатами бактеріологічних досліджень патологічного матеріалу (тканини гнійно-некротичних виразок, ексудат з порожнин бурс і нориць) відібраного у корів, були виділені різні асоціації *F.necrophorum* із *E.coli.*,

Clostridium spp., *Diplococcus lanc.*, стафіло- і стрептококами, що верифікувало некробактеріозний прояв уражень кінцівок у корів. Єдиним антибіотиком чутливим до всіх виділених мікроорганізмів виявився іміпенем – перший представник нового класу β -лактамних антибіотиків – тієнамідів. Він діє одночасно на аеробні та анаеробні грам- позитивні і грамнегативні бактерії, стійкі до цефалоспоринових, аміноглікозидів і пеніцилінів.

У корів з гострим перебігом гнійно-некротичного запального процесу в ділянці пальців різко збільшуються концентрації ФНП- α , порівняно з клінічно здоровими тваринами, в 5,6 рази ($P < 0,001$), а ІЛ-1 β – в 3,4 рази ($P < 0,001$), за зростання їх індекса в 1,7 рази, до 4,9:1. При цьому рівень протизапального цитокіна ІЛ-10 збільшується тільки в 1,8 рази ($p < 0,05$). Відповідно цитокінові індекси, які відображають співвідношення ІЛ-10 з прозапальними цитокінами, зменшуються в 1,8–3 рази. Тобто в умовах гострих гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців у корів набуває розвитку потужна прозапальна цитокінемія, яка недостатньою мірою компенсується протизапальними цитокінами, що створює умови до пошкодження місцевих біологічних бар'єрів.

Розвиток генералізованої форми некробактеріозних уражень у корів характеризувався критичним збільшенням рівня в крові ФНП- α у 16,8 рази, та в 17,8 рази ($p < 0,001$) ІЛ-1 β , тоді як рівень ІЛ-10 залишався незмінним, порівняно з гострою формою. При цьому цитокіновий індекс ІЛ-10:ФНП- α набув критичного значення – 0,4:1, а ІЛ-10 до ІЛ-1 β – 1:1. Водночас співвідношення між прозапальними цитокінами стало подібним до клінічно здорових тварин.

Таким чином, за генералізованої форми гнійно-некротичних уражень кінцівок некробактеріозного походження розвивається неконтрольована флогогенна цитокінемія, що патогенетично відображає синдром системної запальної відповіді.

Рецидивуючий тип гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів характеризувався досить низькими рівнями ІЛ-1В та особливо ІЛ-10. Якщо останній фактично не відрізняється від показника клінічно здорових корів, то вміст ІЛ-1В був більшим у 2,4 раза ($p < 0,05$). Проте концентрація ФНП- α залишалася досить великою і переважала показник норми в 12,6 раза ($p < 0,001$), що відобразилося на надзвичайно низькому відповідному індексі 0,3:1. Тобто в даному випадку за хронічного перебігу некробактеріозних уражень кінцівок у корів формується некомпенсована перманентна цитокінемія за рахунок ФНП- α , що зумовлює рецидивуючий прояв гнійно-некротичного процесу.

Відмічалось зростання рівня фібриногену в тварин з гострими у 1,3 раза ($p < 0,05$), та рецидивними – в 1,4 раза ($p < 0,001$) гнійно-некротичними процесами. Проте не мав істотної різниці цей показник у групі тварин з генералізованою формою некробактеріозних уражень – $4,95 \pm 0,09$ г/л, порівняно з таким у клінічно здорових тварин – $4,63 \pm 0,24$ г/л. Виявилось, що вміст $\alpha 1$ -ІІІ, підвищувався у 1,1 раза ($p < 0,05$) у корів з гострими та рецидивними гнійно-некротичними процесами. Проте у групі з генералізованою формою рівень $\alpha 1$ -ІІІ мав тенденцію до зменшення – $157,85 \pm 5,7$ мкмоль/л, за норми $167,54 \pm 5,04$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Рівень $\alpha 2$ -М не зазнавав вірогідних змін у досліджуваних корів, проте відмічалася тенденція до підвищення його рівня у тварин з гострою – $3,4 \pm 0,32$ г/л, ($p > 0,05$) та зниження – у корів з генералізованою та рецидивуючою формами гнійно-некротичних процесів кінцівок.

Отже, різні клінічні форми некробактеріозних уражень кінцівок у корів мають компенсаторний чи некомпенсаторний характер цитокінемії, що відображає патогномонічність і діагностично-прогностичне значення цитокінового профілю за даної патології. Поряд з цим перебіг гнійно-некротичних процесів у кінцівках характеризується дисбалансом функціональності гострофазних білків. Рівень цитокінемії та співвідношення протизапальних цитокінів з флогогенними мають різне значення за гострої,

генералізованої та хронічної форм некробактеріозних уражень кінцівок у корів та можуть мати діагностично-прогностичне значення.

За гриж, що супроводжуються адгезивно-запальним асептичним процесом, уміст у сироватці крові ФНП- α збільшується в 4,9 раза ($p < 0,001$), а ІЛ-1 β дещо менше – лише в 2,1раза ($p < 0,001$), за тенденції до підвищення концентрації протизапального ІЛ-10. Так, протизапальний індекс щодо ФНП- α зменшувався майже в чотири рази до 4,9:1, а ІЛ-1 β – в 1,7 раза. Водночас провідну роль в індукуванні запальної реакції виконував ФНП- α – 1,7:1. Розвиток гнійних артритів характеризується надзвичайним зростанням рівня в крові ФНП- α – у 18,3 раза ($p < 0,001$), порівняно з клінічно здоровими тваринами, та у 2,4 раза ($p < 0,001$) помірним підвищенням концентрації ІЛ-1 β . Водночас уміст у сироватці крові протизапального ІЛ-10 збільшувався лише в 1,4 раза ($p < 0,001$). При цьому цитокіновий індекс ІЛ-10:ФНП- α набув критичного значення – 1,5:1, оскільки він був зменшений майже в 13 разів, а щодо ІЛ-1 β – в 1,7 раза. Поряд з цим співвідношення між самими прозапальними цитокінами збільшилося в 7,9 раза. Нами встановлено, що грижonoсійство у свиней характеризується еритропенією – 5,2–5,5 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., а у випадках об'ємних і ускладнених гриж додатково лейкоцитозом – $16,9 \pm 1,91$ Г/л, що в 1,5 раза ($p < 0,05$) більше, ніж у клінічно здорових тварин. При цьому асептичне запалення після герніотомії супроводжується вираженим лейкоцитозом – $19,9 \pm 1,35$ Г/л, що було в 1,8 раза ($p < 0,001$) більше, ніж у клінічно здорових свиней, еритропенією і тромбоцитозом – $631,3 \pm 33,44$ Г/л, що було в 2,6 раза більше ($p < 0,001$), ніж у клінічно здорових тварин, гіперфібриногенемією – 1-у та 7-у добу – $4,6 \pm 0,79$ та $3,9 \pm 0,80$ г/л. Розвиток нейтрофілії збільшення в двічі сегментоядерних нейтрофілів – $63,6 \pm 3,58$ і $64,4 \pm 4,95$ Г/л. при асептичному запаленні у свиней має двохфазний характер: спочатку, через 3 доби після операційної травми, мобілізується пристінковий (депонований) пул зрілих нейтрофілів, а з 6-ої доби поступово збільшується продукція їх молодих форм кістковим мозком.

Післяопераційний період у свиней з грижами характеризується зміною гематологічних показників, що проявляються у вигляді еритроцитопенії – $5,2 \pm 0,21$ Г/л, лейкоцитозу – $19,9 \pm 1,35$ Г/л, тромбоцитозу – починаючи з 7-ї і до 10-ї доби – $457,0 \pm 34,70$ Г/л і $476,0 \pm 31,08$ Г/л. і олігохромемії – $95,5 \pm 4,78$ Г/л.

У собак з піометрою матки провели бактеріологічне дослідження вмістимого її рогів і виявили асоціації грамнегативних *Bacteroides* spp. та *Enterobacter* spp., і грампозитивних *Bacillus* spp. та *Peptostreptococcus* spp. в кількості $3,4 \times 10^5$ – $7,6 \times 10^6$ в 1мл гнійного ексудату, стійких до пеніцилінів, стрептоміцину, гентаміцину, цефалоспорину, але чутливий до азітроміцину, цефепіму, імipенему, нітроксоліну та норфлораксацину. У собак з асцитом вміст у крові ФНП- α , порівняно з його показником у клінічно здорових тварин, збільшився аж у 79 разів ($p < 0,05$), але підвищення рівня ІЛ-1 β до $20,0 \pm 14,17$ пг/мл виявилось невірогідним. При цьому концентрація в крові ІЛ-10, порівняно з цитокінемією сформованою за рахунок ФНП- α , збільшувалася неадекватно – тільки у 2,2 раза ($p < 0,001$). У собак за гнійних ран також встановили потужну, але все таки менш інтенсивну цитокінемію ФНП- α , рівень якого виявився збільшеним у 23 рази ($p < 0,05$). Однак уміст у крові ІЛ-1 β , навпаки, зменшився в 1,8 раза ($p < 0,001$). Також неадекватно до рівня цитокінемії збільшилася кількість ІЛ-10 – лише в 1,3 раза ($p < 0,001$). В результаті цього його індекс щодо ФНП- α виявився надзвичайно низьким – 0,5:1, тоді як до ІЛ-1 β він, навпаки, суттєво збільшився до 3,6:1, за норми 1,5:1. За піометри рівень ФНП- α збільшувався тільки в 11,1 рази ($p < 0,05$), а ІЛ-1 β , навпаки, зменшувався майже вдвічі ($p < 0,001$), тоді як рівень ІЛ-10 збільшувався в 1,3 раза ($p < 0,001$). За піодермії склалася подібна ситуація, але з менш вираженою цитокінемією ФНП- α , оскільки його рівень збільшувався лише в 5,8 раза ($p < 0,001$). Теж саме спостерігалось за відмороження і асциту. Однак в останньому випадку незмінним залишався рівень ІЛ-10 – $18,6 \pm 0,44$ пг/мл, за його кількості у здорових собак – $16,8 \pm 0,89$ пг/мл ($p > 0,05$).

У собак з різною хірургічною патологією відмічається: еритроцитопенія за піометри і асцити – кількість еритроцитів зменшувалася в 1,4–1,5 рази ($p < 0,001$), за гнійних ран – в 1,1 рази ($p < 0,01$), а за абсцесів – в 1,4 рази ($p < 0,001$), у собак з піометрою зниження гемоглобіну в 1,5 рази ($p < 0,001$), з абсцесами – в 1,2 рази ($p < 0,001$), відмороженнями – $112,9 \pm 13,02$ г/л ($p > 0,05$), тромбоцитоз – зниження 2,1 рази ($p < 0,001$), порівняно з клінічно здоровими собаками – $236,5 \pm 19,49$ Г/л, та лейкоцитозом у собак з абсцесами, у яких кількість лейкоцитів у периферичній крові була збільшена вдвічі ($p < 0,01$), а також з піометрою – в 1,9 рази ($p < 0,001$), та ранами – в 1,2 рази ($p < 0,05$).

Під час бактеріологічного дослідження проб гнійного ексудату досліджуваних собак були виділені 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.*; *Bacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*; 9,1% – *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.*; *Clostridium spp.*, *Bacillus spp.*, *Streptococcus spp.*; *Bacillus spp.*, *Enterobacter spp.*; *Enterococcus spp.*, *Candida spp.* Виділені асоціації відносять 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%.

Під час встановлення чутливості мікробних асоціацій до груп антибактеріальних препаратів виявлено, що найбільшу чутливість вини проявляли до аміноглікозидів, нітрофуранів і карбепенемів.

У всіх групах собак з хірургічною патологією відмічається еритроцитопенія різного ступеня. Вона скоріше за все зумовлена дією прозапальних цитокінів і особливо ФНП- α який спричинює гальмування еритроїдного процесу в кістковому мозку. Так до лікування кількість

еритроцитів зменшувалася у контрольній групі в 1,1 раза ($p < 0,01$), 1-й (вводили імуном-депо) та 2-й (вводили тіотриазолін) дослідних групах – в 1,2 раза ($p < 0,001$), ($p < 0,01$). Поряд з цим відмічалось зниження в крові концентрації гемоглобіну у контрольній та 1-й дослідній групах – в 1,2 раза ($p < 0,001$), ($p < 0,05$). Одночасно, у тварин всіх груп був яскраво виражений лейкоцитоз який у контрольній групі становив – $12,1 \pm 1,31$ Г/л ($p < 0,05$), у 1-й дослідній – $11,8 \pm 1,05$ Г/л ($p < 0,05$) та у 2-й дослідній групі – $14,3 \pm 2,18$ Г/л ($p < 0,05$).

Тромбоцитарна реакція мала вірогідну різницю лише у собак 1-ї дослідної групи і була збільшеною – в 1,6 раза ($p < 0,01$) порівняно з клінічно здоровими собаками – $236,5 \pm 19,49$ Г/л. При цьому створюються умови для формування гіперкоагуляційного синдрому. На третю добу лікування у всіх тварин збереглася еритроцитопенія. Проте у контрольних собак рівень еритроцитів знизився до – $4,8 \pm 0,10$ Т/л, що в 1,2 раза ($p < 0,001$) було менше ніж у здорових тварин. Рівень цього показника в даній групі не досягнув норми і на дванадцятую добу лікування, а значення його не мало вірогідної різниці. Одночасно у 1-й та 2-й дослідних групах на третю добу лікування рівень еритроцитів починає зростати та досягає значень – $5,2 \pm 0,10$ Т/л ($p < 0,05$) і $4,9 \pm 0,16$ Т/л ($p < 0,01$). Концентрація еритроцитів досягне норми на дванадцятую добу лікування в 1-й дослідній групі, а у 2-й буде близькою до неї хоча і не матиме вірогідної різниці. Отже, застосування препаратів Імуном-Депо і Тіотриазолін у собак в післяопераційний період покращує функцію кісткового мозку та метаболічні процеси, що впливає на зростання кількості еритроцитів.

Олігохромемія характерна для всіх тварин на третю добу лікування хоча лише в контрольній групі рівень гемоглобіну знизився – в 1,3 раза ($p < 0,001$) порівняно з здоровими собаками – $101,9 \pm 5,07$ г/л. На сьому добу лікування він досягнув рівня – $113,2 \pm 3,96$ г/л ($p < 0,01$) і знизився на дванадцятую добу – $107,8 \pm 4,71$ ($p < 0,001$) так і не досягнувши рівня клінічно здорових тварин. Відносно дослідних тварин то до дванадцятої доби

показника норми досяг лише рівень гемоглобіну у 1-й дослідній групі хоча і не мав при цьому вірогідної різниці. Отже застосування препарату „Імуном-Депо” покращує функцію кісткового мозку.

Концентрація фібриногену його у плазмі крові здорових собак становила $2,3 \pm 0,04$ г/л. До лікування найвищий рівень фібриногену виявився у тварин контрольної групи – $4,1 \pm 0,46$ г/л ($p < 0,001$). В даній групі гіперфібриногенемія мала місце протягом семи діб – $3,9 \pm 0,35$ г/л ($p < 0,001$). В 1-й дослідній групі рівень фібриногену на третю добу лікування становив $3,3 \pm 0,33$ г/л ($p < 0,01$), що в 1,4 раза більше, ніж у клінічно здорових собак. Що до рівня фібриногену у тварин 2-ї дослідної групи то він виявився максимальним на третю добу лікування – $3,7 \pm 0,26$ г/л ($p < 0,001$), а далі поступово знижувався до дванадцятої доби – $2,5 \pm 0,19$ г/л. Тобто за використання імуном-депо і тіотриазоліну відмічається яскраво виражений протизапальний ефект. У контрольних тварин найвищий рівень $\alpha 1$ -ІІІ встановлено на сьому добу лікування – $85,7 \pm 1,04$ мкмоль/л ($p < 0,01$), із подальшим зниженням до двадцятої доби – $84,3 \pm 1,26$ мкмоль/л ($p < 0,05$) У першій дослідній групі концентрація $\alpha 1$ -ІІІ збільшувалася з третьої до сьомої доби лікування – $90,6 \pm 1,43$ мкмоль/л ($p < 0,001$), а на дванадцяту добу вона вже не відрізнялася від показника здорових тварин. Вміст $\alpha 2$ -МГ у контрольних тварин на 7-му добу лікування вірогідно зменшився до $1,6 \pm 0,06$ мкмоль/л ($p < 0,001$), тоді як у групі з імуном-депо утримувався на рівні здорових тварин. Це свідчить при його усунення завдяки застосуванню імуномодельюючих препаратів. В 2-й дослідній групі відмічалось поступове збільшення вмісту в крові $\alpha 1$ -ІІІ з досягненням пікової величини на дванадцятий день лікування – $95,4 \pm 0,71$ мкмоль/л ($p < 0,001$), що свідчить про його посилений синтез у печінці під впливом тіотриазоліну. Гаптоглобін не тільки зв'язує гемоглобін, а й ефективно інгібує катепсину G, B, L, бере участь в утилізації деяких патогенних бактерій. За результатами проведених досліджень встановлено, що його рівень у клінічно здорових собак – $1,6 \pm 0,03$ г/л, за гнійних ран збільшився в середньому до 1,8–1,9 г/л. В

контрольній групі цей показник протягом лікування майже не змінювався і становив $1,9 \pm 0,02$ г/л ($p < 0,001$), $1,9 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,001$) та $1,8 \pm 0,08$ г/л ($p < 0,05$) відповідно. У клінічно здорових собак його вміст у крові становив $101,0 \pm 0,45$ мг/л. За гнійних ран прослідковується тенденція до його підвищення. Проте у тварин контрольної групи він починає суттєво збільшуватися з третьої – $133,2 \pm 4,98$ мг/л ($p < 0,001$), до сьомої доби – $158,7 \pm 1,58$ мг/л ($p < 0,001$). Водночас у 1-й дослідній групі концентрація церулоплазмін в цей період становить – $130,0 \pm 11,31$ мг/л ($p < 0,05$) та $131,8 \pm 3,54$ мг/л ($p < 0,001$), а далі на дванадцятую добу починає зменшуватися – $117,2 \pm 5,18$ мг/л ($p < 0,01$). Показник церулоплазміну у даній 2-й дослідній групі весь час був високим – $180,1 \pm 4,33$ мг/л ($p < 0,001$), $186,2 \pm 2,27$ мг/л ($p < 0,001$).

Рівень прозапального цитокіну ФНП- α у клінічно здорових тварин становив $1,9 \pm 0,05$ пг/мл, що в 5,2 рази менше, ніж у тварин 1-ї дослідної групи до надання лікувальної допомоги – $9,8 \pm 0,65$ пг/мл ($p < 0,001$), показник яких був найбільшим у цей період. У контрольній групі вміст ФНП- α дещо зменшувався і коливався протягом лікування в межах 7–8,4 пг/мл. Водночас у 1-й дослідній групі вміст у крові ФНП- α коливався в межах 9,1–10,4 пг/мл, що швидше за все, 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 вводили тіотриазолін та контрольних тварин становило – $9,2 \pm 0,52$ пг/мл ($p < 0,001$) і $8,8 \pm 0,71$ пг/мл ($p < 0,001$) відповідно. Тіотриазолін зумовлює появу антицитокінового ефекту, оскільки вміст ФНП- α різко зменшувався вже на 3-тю добу лікування. Зміни вмісту ІЛ-1 β виявилися значно динамічнішими. Якщо його вміст у клінічно здорових тварин становив – $11,0 \pm 0,64$ пг/мл, то у собак контрольної групи він до надання лікувальної допомоги виявився в 7,5 рази більшим – $82,1 \pm 10,99$ пг/мл ($p < 0,001$). Його значення в 1-й дослідній групі становило $64,9 \pm 6,26$ пг/мл ($p < 0,001$). На третю – $109,5 \pm 1,20$ пг/мл ($p < 0,001$), сьому – $101,99 \pm 1,76$ пг/мл ($p < 0,001$) і дванадцятую – $93,3 \pm 1,63$ пг/мл ($p < 0,001$) доби лікування відмічалось поступове зниження концентрації цього інтерлейкіну в

собак контрольної групи. Більш інтенсивніше зменшувався рівень цитокінемії ІЛ-1 β у собак 1-ї дослідної групи.

До певної міри механізми корегуючого впливу імуностимулюючих препаратів дозволяють зрозуміти рівень протизапального цитокіну ІЛ-10. У клінічно здорових собак він становив $16,8 \pm 0,89$ пг/мл. У контрольних тварин найвище його значення встановлено на третю добу лікування – $26,4 \pm 1,63$ пг/мл ($p < 0,001$), що в 1,6 раза вище, ніж у здорових собак. В 1-й дослідній групі з третього до дванадцятого дня лікування відмічалось поступове збільшення рівня ІЛ-10 до $23,9 \pm 1,75$ пг/мл ($p < 0,001$). Одночасно у тварин 2-ї дослідної групи рівень ІЛ-10 досягає максимального значення вже на третю добу – $56,2 \pm 1,77$ пг/мл ($p < 0,001$), потім залишається досить високим у межах 2,4–29,3 пг/мл протягом всього періоду спостереження.

Таким чином, інфікування випадкових ран у собак з наступним розвитком у них гнійно-запального процесу зумовлює високий рівень флогогенної цитокінемії ФНП- α та ІЛ-1 β за дефіциту протизапального цитокіна ІЛ-10. Це супроводжується гіперфібриногенемією, гаптоглобінемією та помірним збільшенням концентрації в крові інгібіторів протеїназ. Натомість уміст в крові церулоплазміну починає збільшуватися лише в період очищення гнійних ран, що є позитивним прогностичним критерієм. Корегуючий вплив тіотриазоліну характеризується його протизапальним і антиоксидантним ефектами за рахунок антицитокінової дії через посилення продукції ІЛ-10 та синтезу церулоплазміну. Гнійно-запальний процес у м'яких тканинах собак характеризується гіперфібриногенемією і підвищенням рівня таких гострофазних білків, як $\alpha 1$ -ІІІ, $\alpha 2$ -МГ, гаптоглобін. Використання метаболітотропного препарату тіотриазолін ефективно корегує цитокіновий статус та реакцію гострої фази у собак в умовах гнійно-запального процесу.

В першу чергу звертає на себе увагу наявність у грижоносіїв еритроцитопенії, тромбоцитозу, а у свиней 2-ї дослідної групи (вводили тіотриазолін) і вираженого лейкоцитозу – $24,3 \pm 2,43$ Г/л за норми 8-16 Г/л, що

швидше за все зумовлено наявністю в групі тварин із об'ємними грижами чи защемленням грижового вмісту. Після операційної травми вже через 3 години кількість лейкоцитів почала збільшуватися і у тварин решти груп, у яких лейкоцитоз набуває вираженого характеру на 6-й годині післяопераційного періоду – $17,3 \pm 0,66$ Г/л та $19,9 \pm 1,35$ Г/л, відповідно. У контрольних свиней він зберігався аж до 10-ої доби перебігу асептичного запалення, тоді як у тварин дослідних груп кількість лейкоцитів у периферичній крові динамічно зменшувалася, починаючи з 7-ї доби післяопераційного періоду. Це пояснюється протизапальною дією обох імуностимулюючих засобів – імуном-депо і тіотриазоліну. До 7-ї доби асептичного запалення у представників усіх груп тварин відмічалась еритроцитопенія, що за даними автора [370] пояснюється пригніченням функції кісткового мозку продуктами запалення. У тварин I-ї дослідної групи (вводили імуном-депо) на 7-му добу відмічалось збільшення кількості еритроцитів – $6,0 \pm 0,17$ Т/л яка була в 1,2 ($P < 0,01$) рази вищою ніж у контрольних тварин – $5,2 \pm 0,19$ Т/л. У подальшому на 10-ту добу післяопераційного періоду вона досягла рівня $6,2 \pm 0,15$ Т/л ($P < 0,01$).

Подібною динаміка кількості еритроцитів у периферичній крові виявилася і у тварин 2-ої дослідної групи, у яких вона на 10-ту добу асептичного запального процесу досягла $5,9 \pm 0,15$ Т/л ($P < 0,05$).

Тромбоцитоз відмічався після герніотомії у представників всіх груп тварин, що як вважають [371] є наслідком дії медіаторів запалення на кістковий мозок. Препарати Імуном-Депо і Тіотриазолін завдяки своїй протизапальній, антиоксидантній і мембраностабілізуючій дії сприяють усуненню тромбоцитозу і, відповідно, нормалізації судинно-тромбоцитарного гемостазу в умовах асептичного запального процесу.

Після операційної травми вже через 3 години кількість лейкоцитів почала збільшуватися і у тварин решти груп, у яких лейкоцитоз набував вираженого характеру на 6-й годині післяопераційного періоду – $17,3 \pm 0,66$ Г/л у першій дослідній та $19,9 \pm 1,35$ Г/л у контрольній групах. У

контрольних свиней він зберігався аж до 10-ої доби перебігу запально-регенеративного процесу – $19,3 \pm 2,86$ Г/л ($p < 0,05$), тоді як у тварин дослідних груп кількість лейкоцитів у периферичній крові динамічно зменшувалася, починаючи з 3-ї доби післяопераційного періоду. При чому звертає на себе увагу той факт, що у 2-й дослідній групі рівень доопераційного лейкоцитозу зменшувався вже через 3 год після герніотомії – $19,1 \pm 1,51$ Г/л, потім через 24 год дещо посилювався до $20,4 \pm 1,4$ Г/л, а далі кількість лейкоцитів динамічно зменшувалася. В цілому згідно її динаміки обидва імуностимулюючі засоби проявляли протизапальну дію.

Через 3 год після операції в дослідних групах встановлено чітко виражену нейтрофілію, яка формувалася як за рахунок кістковомозкового пулу (збільшення відсотку паличкоядерних нейтрофілів), так і внаслідок пристінкового (збільшення частки в лейкограмі сегментоядерних нейтрофілів). Так, відсоток перших збільшувався у середньому в 1,4 рази ($p < 0,05$), а других – у 1,5 рази ($p < 0,001$). Причому в обох дослідних групах відсоток моноцитів виявився у 2,8 рази ($p < 0,01$) більшим, ніж у контрольній групі, що свідчить про посилення активності мононуклеарної фагоцитарної системи під впливом імуностимулюючих засобів. Натомість у контрольних тварин нейтрофілія у ранній післяопераційний період формувалася майже за рахунок пристінкового пулу, про що свідчить збільшення вдвічі ($p < 0,001$) відсотка сегментоядерних нейтрофілів.

У дослідних групах відсоток юних нейтрофілів був більший, ніж у контрольній, у середньому в 7 разів ($p < 0,05$), паличкоядерних – у 2,5–3,1 рази ($p < 0,001$), а лімфоцитів, навпаки, менший у 1,2–1,3 рази ($p < 0,05$). В цей час у тварин, яким застосовували препарат Імуном-Депо, частка в лейкограмі моноцитів досягала максимального значення – $4,3 \pm 0,52$ %, що було вище за показник контрольної групи в 2,7 рази ($p < 0,01$), а 2-ої дослідної – в 1,5 рази ($p < 0,05$). Тобто це було опосередкованим свідченням більш вираженої імуностимулювальної дії препарату Імуном-Депо.

Після 3-ої 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, в порівнянні з контрольними тваринами, у 1-й дослідній групі була більшою в 1,2 рази ($p < 0,001$), а у 2-ій дослідній у – 1,1 рази ($p < 0,05$).

Рівень гаптоглобіну, як і фібриногену, в перші години після герніотомії практично не змінюється. Проте його концентрація через 24 год після операції в першій і другій дослідних групах суттєво зросла, порівняно з доопераційним періодом. При чому рівень гаптоглобіну в 1-й групі був у 2 рази більшим, ніж у 2-й ($p < 0,01$), що свідчить про більш виражену протизапальну дію тіотриазоліну. На 3-тю добу післяопераційного періоду відмічалось пікове зростання цього показника, але знову ж у 2-й дослідній групі він був у двічі нижчим. Подальше динамічне зменшення концентрації в сироватці крові гаптоглобіну було більш виражене за використання тіотриазоліну. Щодо церулоплазмину, то найвищого рівня він досягав на 6-ту годину після оперативного втручання у свиней 1-ї групи і становив $421,9 \pm 39,69$ мг/л.

Рівень прозапального цитокіну ФНП- α у клінічно здорових свиней становив $1,0 \pm 0,04$ пг/мл, що в 5,8 рази менше ніж у тварин 2-ї дослідної групи до проведення герніотомії – $5,8 \pm 0,42$ пг/мл ($p < 0,001$), значення якої було найбільшим серед усіх груп у цей період. У контрольних тварин рівень ФНП- α в доопераційний період переважав показник клінічно здорових в 5,4 рази – $5,4 \pm 0,15$ пг/мл ($p < 0,001$). Після герніотомії його рівень коливався в межах 4,6–5,3 пг/мл. Одночасно у 2-й дослідній групі в цей період концентрація у крові ФНП- α коливалася в межах 5,3–14,3 пг/мл, із суттєвим пониженням рівня цього цитокіну на десятю добу лікування – $5,3 \pm 0,45$ пг/мл ($p < 0,001$). Значення ФНП- α у свиней 1-ї дослідної групи до проведення герніотомії в 5,2 рази перевищувало показник у здорових тварин та мало найменший показник серед усіх груп – $5,2 \pm 0,43$ пг/мл ($p < 0,001$). В

післяопераційний період у свиней 1-ї дослідної групи вміст у крові ФНП- α коливався в межах 5,2–8,4 пг/мл, що скоріше за все пов'язано з посиленням його продукції під впливом інтерферону, який входить до складу імунодепо.

Відносно концентрації в крові свиней в доопераційний період прозапального цитокіну ІЛ-1 α то вона перебувала майже на одному рівні в контрольній та 2-й дослідній групі – $3,5 \pm 0,10$ пг/мл ($p < 0,001$) і $3,6 \pm 0,12$ пг/мл ($p < 0,001$), що в 1,3 раза менше показника у клінічно здорових тварин – $4,7 \pm 0,16$ пг/мл. Одночасно найнижчого значення серед досліджуваних груп набув цей показник у тварин 1-ї дослідної групи – $3,1 \pm 0,04$ пг/мл ($p < 0,001$), що в 1,5 раза нище ніж у клінічно здорових свиней. В післяопераційний період вміст в крові ІЛ-1 α у 1-й дослідній групі коливався в межах 2,2–6,5 пг/мл стабільно знижуючись з третьої доби лікування. Серед тварин 2-ї дослідної групи відмічалася аналогічна тенденція хоча вірогідного значення рівень в крові ІЛ-1 α набув лише на третю та десятую добу лікування та становив – $5,8 \pm 0,30$ пг/мл ($p < 0,01$) і $4,1 \pm 0,10$ пг/мл ($p < 0,01$). У контрольних тварин рівень цього цитокіну також знижувався але не мав вірогідної різниці.

Як і попередній прозапальний цитокін, рівень ІЛ-1 β в доопераційний період виявився однаковим у контрольній і 2-й дослідній групі та складав – $2,4 \pm 0,15$ пг/мл ($p < 0,001$) і $2,4 \pm 0,09$ пг/мл ($p < 0,001$), що в 1,7 раза перевищувало рівень цього цитокіну у клінічно здорових тварин. Дещо більшим було значення ІЛ-1 β в 1-й дослідній групі, проте воно не мало вірогідної різниці на даному етапі досліджень. Але після герніотомії його концентрація на третю добу зростає до значення – $6,9 \pm 1,12$ пг/мл ($p < 0,001$), а з сьомої до десятої доби перебиває на одному рівні – $4,2 \pm 0,47$ пг/мл ($p < 0,001$). Серед контрольних тварин спостерігається схожа картина динаміки вмісту цього прозапального цитокіну. Так на третю добу його концентрація зростає до $5,0 \pm 0,66$ пг/мл ($p < 0,001$), а з сьомої по десятую добу стабілізується і перебуває на однаковому рівні – $5,3 \pm 0,40$ пг/мл ($p < 0,001$) і $5,3 \pm 1,27$ пг/мл ($p < 0,001$). У 2-й дослідній групі на третю добу після

герніотомії його значення становило – $5,1 \pm 0,49$ пг/мл ($p < 0,001$), а на сьому і десяту знизилася до показників – $3,6 \pm 0,28$ пг/мл ($p < 0,001$) та $2,7 \pm 0,12$ пг/мл ($p < 0,001$). При цьому рівень останнього виявився найнижчим серед досліджуваних тварин в цей період, переважаючи показник клінічно здорових свиней майже у 2 рази.

У клінічно здорових свиней значення протизапального цитокіну ІЛ-10 становило – $19,4 \pm 0,28$ пг/мл, що переважало його значення у тварин 2-ї дослідної групи у 1,4 рази в доопераційний період – $13,8 \pm 0,14$ пг/мл ($p < 0,001$). Показники ІЛ-10 в цей час у контрольній і 1-й дослідній групі були значно вищими проте не мали вірогідної різниці. У контрольних тварин на третю добу після герніотомії значення ІЛ-10 зростає в 2,8 рази та становить найвищу концентрацію серед усіх досліджуваних груп тварин – $53,9 \pm 8,40$ пг/мл ($p < 0,01$). На сьому і десяту добу лікування він починає знижуватись та складає – $43,3 \pm 8,27$ пг/мл ($p < 0,05$) і $48,4 \pm 10,06$ пг/мл ($p < 0,05$). Одночасно на третю добу після операції, значення ІЛ-10 в 1-й дослідній групі набуває вірогідної різниці і в 2,1 рази перевищує дані клінічно здорових тварин, досягаючи рівня – $40,1 \pm 4,93$ пг/мл ($p < 0,001$). Проте на сьому і десяту добу показник ІЛ-10 досягає майже однакових рівнів – $26,8 \pm 3,28$ пг/мл ($p < 0,05$) і $25,6 \pm 2,15$ пг/мл ($p < 0,01$). За аналогічною схемою відбквється динаміка зміни рівня ІЛ-10 у 2-й дослідній групі на третю – $16,1 \pm 0,31$ пг/мл ($p < 0,001$), сьому – $14,6 \pm 0,39$ пг/мл ($p < 0,001$) і десяту – $15,0 \pm 0,12$ пг/мл ($p < 0,001$) добу лікування.

Отже цитокіновий профіль у свиней з хірургічною патологією залежить від її складності. За гриж набуває розвитку помірна цитокінемія флогогенного характеру, яка стає надзвичайно вираженою за гнійних артритів. При цьому продукція протизапальних цитокінів є недостатньо адекватною, що потребує фармакологічної корекції запальної реакції за хірургічної патології у свиней.

Гострофазна реакція після герніотомії у свиней, головним чином, проявляється збільшенням концентрації в крові фібриногену та гаптоглобіну,

але не церулоплазміну. При цьому механізми її корекції тіотриазоліном та імуном-депо різняться, що потребує подальших досліджень.

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-грижonoсiїв 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-у годину, 3-ю та 10-у 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 ІЛ-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 разом 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, грануляції 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 цитокінових 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 імуномодельюючі засоби у ветеринарній медицині» (Протокол №4 від 21 грудня 2011р.).

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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Власенко С.А. Патогенетичні механізми порушень репродуктивної функції у високопродуктивних корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук : спец 16. 00. 05: Вет. хірургія , 16. 00. 07: Вет. акушерство / С.А. Власенко. – Біла Церква, 2017. – 41с.
2. Хомин Н.М. Асептичні пододерматити у великої рогатої худоби (етіологія, патогенез, профілактика та лікування): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук: спец 16. 00. 05: Вет. хірургія / Н.М. Хомин. – Біла Церква, 2006. – 36с.
3. Рекомендации по комплексному лечению крупного рогатого скота с гнойно-некротическими заболеваниями / Э.И.Веремей, В.А. Ховайло, В.М. Руколь. – Витебск, 2008. 16 с.
4. Leach K.A., Tisdall D.A., Bell N.J., Main D.C. The effects of early treatment for hindlimb lameness in dairy cows on four commercial UK farms. *Vet J.* 2012. 193(3): 626–632.
5. Holzhauer M. Non-healing white line lesion, advanced experience. In: 16th Symposium and 8th Conference of Lameness in Ruminants, 2011. Rotorua, New Zealand.
6. Kofler J, Reichert J, Dietrich J. Evaluation of a treatment regime for digital dermatitis-associated white line lesions and sole ulcers (“nonhealing” bovine hoof disorders) in dairy cows. In: 17th International Symposium and 9th International Conference on Lameness in Ruminants, 2013. Bristol, UK.
7. Марьин Е.М., Ермолаев В. А., Идогов В.В., Сапожников А.В. Природные дренирующие сорбенты при гнойных пододерматитах у коров. *Международный вестник ветеринарии.* СПб, 2009. С. 13–16.
8. Coetzee J.F., Kleinhenz K., Pingsterhaus B., Schleining J. Effect of topical treatment of claw horn lesions with tetracycline-derivatives on plasma and milk concentrations. In: 47th Annual Conference of the American Association of Bovine Practitioners, 2014. Albuquerque, NM.

9. Веремей Э.И. Прогнозирование ортопедических болезней у высокопродуктивного крупного рогатого скота Э.И. Веремей, В.А. Журба, В.А. Лукьяновский // *Материалы международной научно-практической конференции „Современные проблемы ветеринарной хирургии”* 2004 г. : тезисы докл. – Санкт-Петербург., 2004. – С.10–12.

10. Dopfer D. The dynamics of digital dermatitis in populations of dairy cattle: model-based estimates of transition rates and implications for control. / D. Dopfer, M. Holzhauser, M // *Boven. Vet J* 2012;193(3):648–53.

11. Козий В.І. Ламініт у високопродуктивних корів (етіологія, патогенез, профілактика та лікування) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук : спец 16. 00. 05 “Ветеринарна. хірургія” / В.І. Козий–Біла Церква, 2007. – 36с.

12. Krull A.C., Shearer JK., Gorden PJ., Cooper VL. (2014) Deep sequencing analysis reveals the temporal microbiota changes associated with the development of bovine digital dermatitis. *Infect Immun*.

13. Evans N.J., Blowey R.W., Timofte D., Isherwood D.R. Association between bovine digital dermatitistreponemes and a range of ‘non-healing’ bovine hoof disorders, 2011. *Vet Rec* 168:214.

14. Vermeersch A., Opsomer G. Digital dermatitis in cattle Part I: factors contributing to the development of digital dermatitis. *Vlaams Diergeneeskun dig Tijdschrift*, 2019, 88, 247–257.

15. Solano L., Barkema H.W., Mason S., Pajor E.A. Prevalence and distribution of foot lesions in dairy cattle in Alberta. Canada. *J. DairySci*, 2016, 99, 6828–6841.

16. Cramer, G., Lissemore, K.D., Guard, C.L., Leslie, K.E. Herd- and cowlevelprevalence of foot lesions in Ontario dairy cattle. *J. Dairy Sci*, 2008, 91, 3888–3895.

17. Власенко В.М., Козий В.І. Роль етологічних, морфометричних і запалювальних факторів в патогенезі подошвенних язв у високопродуктивних корів. *Материалы международной научно-*

практической конференции „Современные проблемы ветеринарной хирургии” 2004 г.: тезисы докл. – Санкт-Петербург., 2004. – С.16 –17.

18. Чорнозуб М.П., Тихонюк Л.А., Нагорний В.В. Малоінвазивний оперативний метод лікування корів при зміщенні сичуга вліво. Вет. медицина України. – 2008. – №6. – С. 29–32.

19. Морозов М. Епізоотологія кератокон’юнктивітів великої рогатої худоби в господарствах півдня України. Ветеринарна медицина України. – 1999. – №5. – С. 12–13.

20. Елисеєв А.Н. Травматизм свиней, профілактика, лечение // Ветеринария. – 2011. – №7. – С. 43–46.

21. Рубленко М.В., Ільніцький М.Г. Розповсюдження хірургічної патології у свиней при утриманні на різних підлогах. Неінфекційна патологія тварин : наук.-практ. конф., 7–8 червня 1995 р.: тези доп. – Біла Церква, 1995. – С. 188–190.

22. Алексеева И.В. Новые разработки для лечения животных при гнойно-воспалительных процессах. Ветеринария. 2006. №5. С. 52–56.

23. Canning P., Costello N., Mahan-Riggs E., Schwartz K. J. Retrospective study of lameness cases in growing pigs associated with joint and leg submission to a veterinary diagnostic laboratory. J. Swine Health Prod, 2019. 27:118–124.

24. Gomes-Neto J. C., Raymond M., Bower L., Ramirez A. Two clinical isolates of *Mycoplasma hyosynoviae* showed differing pattern of lameness and pathogen detection in experimentally challenged pigs. J. Vet. Sci, 2016. 17:489–496.

25. Liao X. J., Lia L., Zhang Z.Y., Long Y. Susceptibility loci for umbilical hernia in swine detected by genome-wide association. Genetika, 2015. 51:1163–1170.

26. Long Y., Su Y., Ai H., Zhang Z. A genome-wide association study of copy number variations with umbilical hernia in swine. Anim. Genet, 2016. 47:298–305.

27. Yun J., Olkkola S., Hanninen J., Oliviero C. The effects of amoxicillin treatment of newborn piglets on the prevalence of hernias and abscesses, growth and ampicillin resistance of intestinal coliform bacteria in weaned pigs. 2017. PLoS ONE.

28. Jeffrey J., Zimmerman J.J., Karriker L. A., Schwartz K. J. Differential diagnosis of diseases. Diseases of swine, 11th ed. Ames, 2019. IA: John Wiley & Sons

29. Anderson D.E., Mulon P.Y., Zimmerman J.J., Karriker L.A. Anesthesia and surgical procedures in swine. Diseases of swine, 11th ed. Ames, 2019. IA: John Wiley & Sons.

30. Телятніков А.В. Застосування наночастинок Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук : спец 16. 00. 05 “Ветеринарна. хірургія” / А.В. Телятніков – Біла Церква, 2017. – 35с.

31. Пустовіт Р.В., Данилейко Ю.М., Рубленко В.М. Моніторинг хірургічної патології серед дрібних домашніх тварин ДЛВМ у Київському районі м. Одеси за 2003–2005 роки. Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2006. – Вип. 36. – С. 132–137.

32. Федин А.А. Эндокринологическая и микробиологическая характеристики послеродового эндометрита у сук. Ветеринария с.-х. животных. – 2006. – №10. – С. 72–73.

33. Білий Д.Д. Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук: спец 16. 00. 05 “Ветеринарна. хірургія” / Д.Д. Білий – Біла Церква, 2019. – 36с.

34. Мисак А.Р. Паліативно-хірургічні методи та біотерапія за папіломатозу у великої рогатої худоби і пухлин молочної залози у собак : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук: спец 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / А.Р. Мисак – Біла Церква, 2015. – 32с.

35. Сароян С.В., Копенкин К.И. Эндогенный увеит собак – осложнение при лептоспирозе. Ветеринария. – 2007. – №12. – С. 48–50.
36. Бюханна Л., Регниер А. Противоинфекционная терапия заболеваний глаз у домашних плотоядных. Современная ветеринарная медицина. – 2010. – №5. – С. 14–18.
37. Науменко З.С., Розова Л.В., Мельников Н.М. Грамотрицательные бактерии при гнойно-воспалительных заболеваниях ушей у собак // Мастер. X междунар. Ветеринарного конгресса. – М., 2002. – С. 76–78.
38. Єрошенко О.В. Білки гострої фази і маркери сполучної тканини за репаративного остеогенезу та його фармакологічна корекція в собак : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / О.В. Єрошенко. – Біла Церква, 2013. – 197 с.
39. Іздепський В.Й., С. Кулинич. Динаміка деяких показників системи гемостазу при асептичному та гнійному запаленні у великої рогатої худоби. Ветеринарна медицина України. – 2002. – №10. – С. 27–29.
40. Яремчук А.В. Тканинний гемостаз у собак і великої рогатої худоби при лікуванні гнійних ран із застосуванням мазей на гідрофільній основі: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 "Ветеринарна хірургія" / А.В. Яремчук. – Біла Церква, 2006. – 21 с
41. Ханєєв В.В. Гемостаз та його корекція при хірургічній інфекції у собак: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 "Ветеринарна хірургія" / В.В. Ханєєв – Біла Церква, 2004. – 23 с
42. Рубленко М.В. Патогенетичні механізми фібринолізу при гнійному запаленні у свиней. Вісник Білоцерків. держ. аграр.ун-ту: 36. наук, праць. – Біла Церква, 1998. – Вий. 4. ч. 1. – С 102–104.
43. Іздепський В.Й., Рубленко М.В., Рубленко С.В. Стан деяких компонентів системи протеолізу в крові та синовіальній рідині у великої рогатої худоби. Наукове забезпеч, агропромислового комплексу України в сучасних умовах: матер, наук.-практ. конф., присвяч. 75-річчю Білоцерківського с.-г. інституту, травень, 1995. – Біла Церква, 1995. – С 68.

44. Рубленко М.В., Данільченко С.І. Активність калікреїн-кінінової системи в тканинах іплазмі крові при абдомінальній хірургічній патології та за різних схем лікування собак з гнійним перитонітом. Сільський господар. – Львів, 2006. – № 11–12. – С. 17–21.

45. Іздепський В.Й., Рубленко М.В., Ільніцький М.Г. Застосування ізатизону при хірургічній інфекції у собакі кішок. Проблеми ветеринарного обслуговування дрібних домашніх тварин. Збірн. матеріалів II Міжнародн.наук.-практ. конф., 2–3 жовтня, 1997, м. Київ. – С. 51–52.

46. Ильницкий Н.Г. Применение CO₂-лазера при лечении ран у свиней: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05 / Ильницкий Николай Григорьевич – Белая Церковь, 1990. – С. 47–50.

47. Власенко В.М., Рубленко М.В., Яремчук А.В. Протеїназно-інгібіторний баланс та система тканинного гемостазу грануляційної тканини при застосуванні мазі „Мірамістин" для лікування гнійних ран у собак. Матеріали IV Міжнародного конгресу спеціалістів ветеринарної медицини, 3–6 жовтня. – 2006. – Київ: НАУ. – С. 29–30.

48. Андрієць В.Г. Судинно-тромбоцитарний гемостаз та його корекція при абдомінальній хірургічній патології у собак і свиней : автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. вет. наук : спец. 16.00.05 „Ветеринарна хірургія" / В.Г. Андрієць-Біла Церква, 2009. – 24 с

49. Заячківська О.С, Гжегоцький М.Р., Слізовський З. Особливості цитокінового профілю при експериментальному езофагітіта модифікації цитопротекторних механізмів. Лікарська справа - Київ, 2006. – 94с.

50. Слюсаренко С.В. Функціональний стан печінки і нирок у клінічно здорових кіз та за гепато- і нефропатії : автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. вет. наук : спец. 16.00.01 „Діагностика і терапія тварин” / С.В. Слюсаренко – Біла Церква, 2012. - 19 с.

51. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл // Пер. с англ. – М.: Мир, 2000.-592 с.

52. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2". – С. 16–21.
53. Симбирцев А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов. Иммунология. – 2004. – № 4. – С. 247–251.
54. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы / Р.М. Хаитов // М.: ВИНТИ РАН, 2001. – 223 с.
55. Dinarello C.A. Interleukin - 1 and its biologically related cytokines / C.A Dinarello / Adv Immunol.-1989: 44: 135-205.
56. Катанаэв В.Л. Внутриклеточная передача сигнала при хемотаксисе нейтрофилов. Биохимия - 2001. - Т. 66, вып. 4. - С. 437-456.
57. Palomo J, Dietrich D, Martin P, Palmer G. The interleukin (IL)-1 cytokine family—balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. Cytokine, 2015. 76:25–37.
58. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. Immunity, 2013.
59. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. - 2003. -№12. -С. 3-10.
60. Мазур І.П. Локальні фактори регуляції ремоделювання кісткової тканини. Імплантологія, пародонтологія, остеологія. -2009.-№2.(14).– С. 20–27.
61. Ярилин А.А. Система цитокинов: принципы её функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология - 1997. – №5. – С. 7–14.
62. Рубленко М.В. Патогенетичні особливості запальної реакції у свиней при хірургічних хворобах та методи їх лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. вет. наук: спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / М.В. Рубленко. – Біла Церква, 2000. – 36 с.

63. Пустовіт Р.В. Гемостаз та його корекція при переломах трубчастих кісток у собак : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук : спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / Р.В. Пустовіт – Біла Церква, 2008. – 26 с.
64. Ільніцький М.Г. Патогенетичне обґрунтування засобів детоксикаційної терапії і профілактики ранової інфекції у свиней: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. вет. наук : спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / М.Г. Ільніцький. – Біла Церква, 2002. – 39 с.
65. Данільченко С.І. Гемостаз при абдомінальній хірургічній патології у тварин та його корекція при гнійному перитоніті у собак : автореф. на здобуття наук. ступ. канд. вет. наук : спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія”/ С.І. Данільченко. – Біла Церква, 2007. – 23 с.
66. Baird A.N. Surgery of the uterus in cattle, sheep and goats. Large animal urogenital surgery; In: D.F. Wolfe, H.D. Moll eds.: 2nd ed. – Baltimore: The Williams&Wilkins Co, 1999. – P. 417–420.
67. Рубленко М.В., Данільченко С.І. Стан системи гемостазу при гнійному перитоніті у собак за різних засобів інфузійної терапії. Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2006. – Вип. 41. – С. 172–180.
68. Виденин В.Н., Вощевоз А.Т. О хирургических болезнях у собак и кошек в условиях большого города. Актуальные проблемы ветеринарной хирургии: Сб. науч. трудов. – СПб., 1998. – №129. – С. 10–12.
69. Руколь В.М. Влияние кормления и содержания коров на возникновение болезней конечностей. Ветеринария. – 2011. – №8. – С. 8–11.
70. Тихонюк Л.А., Нагорний В.В., Чернозуб М.П. Застосування одноповерхового вісімкоподібного шва для закриття грижового кільця в поросят. Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2006. – Вип. 41. – С. 217–223.
71. Жорник Д.В. Застосування алопластичного матеріалу політетрафторетилену та одноповерхових швів за лікування свиней з пупковими грижами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук

: спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / Д.В. Жорник – Біла Церква, 2010. – 26 с.

72. Бурденюк А.Ф. Хирургия в промышленном свиноводстве / А.Ф.Бурденюк – К.: Вища школа. – 1985. – 152 с.

73. Бурденюк А.Ф. Грыжи у животных / А.Ф.Бурденюк, В.М. Власенко. – К.: Вища школа, 1987. – 82 с.

74. Наследование пороков развития скелета и структурных дефектов : грыжи. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: /http://www.ast.narod.ru/poroki_gazvitia.htm. (дата звернення: 09.12.2020).

75. Шнякина Т.Н., Щербаков Н.П. Грыжесечение пахово-мошоночных грыж у хрячков с оставлением семенника в полости мошонки. Актуальные проблемы ветеринарной медицины, посвящ. 75-летию УГАВМ: междунар. науч.-практ. конф.: тезисы докл. – Троицк. – 2004. – С. 177–179.

76. Елисеев А.Н., Бахтурин А.Я. Профилактика и лечение пупочных грыж у поросят в условиях промышленных комплексов. Хирургическая патология животных : Сб. науч. тр. МВА. – М., 1988. – С. 82–85.

77. Смирнов Л.Г. Профилактика и лечение послеоперационных осложнений при грыжах у поросят введением новокаина в брюшную полость. Хирургические болезни с.-х. животных : Сб. науч. тр. – Ленинград, 1989. – С. 190–192.

78. Hernias in Growing Pigs [Electronic resource] /O.Ronald, B. Straw, B. Straw – Regime of access: <http://www.thepigsite.com/articles/2320/hernias-in-growing-pigs> (дата звернення: 10.12.2020).

79. Борисевич В.Б. Хвороби кінцівок у тварин. Вісн. Білоцерків. держ.аграр.ун-ту. – 2000. – Вип. 13, Ч. 1. – С.1–419.

80. Панько І.С. Нові підходи до вивчення причин та профілактики хвороб ратиць у високопродуктивних корів. Вісн. Білоцерків. держ.аграр.ун-ту. – 2000. – Вип. 13, Ч. 1. – С.19–23.

81. Молоканов В.А., Кадочников А.В., Байкенов М.Т. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях копытцев у коров

// Актуальные проблемы ветеринарной хирургии: Труды междунар. науч.-практ. конф. – Троицк, 2004. – С.85.

82. Рубленко. М.В., Власенко С.А.. Взаимосвязь возникновения гнойно-некротических процессов в области пальцев у коров и их репродуктивного статуса . Материалы международной научно-практической конференции „Современные проблемы ветеринарной хирургии” 2004 г. : тезисы докл. – Санкт-Петербург., 2004. – С.47 –49.

83. Елисеев А.Н., Коломийцев С.М., Бледнов А.И. Лечение гнойно-некротических поражений тканей пальцев у скота. Ветеринария. – 2000. – №12. – С. 43–44.

84. Елисеев А.Н., Бледнов А.И., Ванин С.В. Гнойно-некротические поражения тканей пальцев у сельскохозяйственных животных. Материалы международной научно-практической конференции „Современные проблемы ветеринарной хирургии” 2004 г. : тезисы докл. – Санкт-Петербург., 2004. – С.28 –29.

85. Э.И. Веремей, В.А. Журба, В.А. Лапина Лечение коров при гнойно-некротических процессах в области пальцев. Ветеринария. – 2004. – №3. – С. 39–41.

86. Грунтов А.П., Ховайло В.А. Терапевтическая эффективность применения 3 % тилозиновой мази при гнойно-некротических заболеваниях у крупного рогатого скота. Исследования молодых ученых в решении проблем животноводства. Матер. IV Междунар. научно- практ. конф., Витебск, 19 – 20 мая 2005 г. УО ВГАВМ. – Витебск, 2005. С. 51, 52.

87. Ховайло В.А., Грунтов А.П. Терапевтическая эффективность применения 10 % водного раствора фармайода при гнойно-некротических заболеваниях у крупного рогатого скота . Исследования молодых ученых в решении проблем животноводства. Матер. IV Междунар. научно- практ. конф., Витебск, 19 – 20 мая 2005 г. УО ВГАВМ. –Витебск, 2005. С. 215, 216.

88. Vermunt,J.J.One step closer to unraveling the pathophysiology of clawhorn disruption: For the sake of the cows welfare. Vet. J. 174:219-220.

89. Warnick L.D., Janssen D., Guardand C.L., Grohn Y.T. The effect of lameness on milk production in dairy cows. , 2001. *J. Dairy Sci.*84:1988-1997.
90. Kossaibati, M.A and R.J. Esslemont. The costs of production diseases in dairy herds in England, 1997. *Vet. J.* 154:41-51.
91. Booth C. J., Warnick L.D., Grohn Y.T., Maizon D.O. Effect of lameness on culling in dairy cows, 2004. *J. Dairy Sci.* 87:4115-4122.
92. Costa-Neto C.M., Dillenburg-Pilla P., Heinrich T.A., Parreiras-e-Silva L. T.. Participation of kallikrein-kinin system in different pathologies. *Int. Immunopharmacol*, 2008. 8, 135–142.
93. Fjeldaas T., Nafstad O., Fredriksen B., Ringdal G. Claw and limb disorders in 12 Norwegian beef-cow herds, 2007. *Acta Vet. Scand.* 49:24.
94. Sprecher D.J., Hosteller D.E., Kaneene J.B.. A lameness scoring system that uses posture and gait to predict dairy cattle reproductive performance. *Theriogenology*, 1997.47:1179-1187.
95. Hernandez J., Shearerand J.K., Webb D.W. Effect of lameness on the calving-to-conception interval in dairy cows, 2001. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218:1611-1614
96. Garbarino E.J., Hernandez J.A., Shearer J.K., Risco C.A. Effect of lameness on ovarian activity in postpartum Holstein cows, 2004. *J. Dairy Sci.* 87:4123-4131.
97. Bicalho R.C., Cheong C.H., Cramer G., Guard C.L. Association between a visual and an automated locomotion score in lactating Holstein cows, 2007. *J. Dairy Sci.* 90:3294-3300.
98. Mc Connel C.S., Lombard J.E., Wagnerand B.A., Garry F.B. Evaluation of factors associated with increased dairy cow mortality on United States dairy operations, 2008. *J. Dairy Sci.* 91:1423-1432.
99. Raber M., Lischer C., Geyerand H., Ossent P. The bovine digital cushion a descriptive anatomical study, 2004. *Vet. J.* 167:258-264.
100. Clarkson M. J., Downham D.Y., Faull W.B. Incidence and prevalence of lameness in dairy cattle, 1996. *Vet Rec.* Vol. 138. № 23. P. 563–567.

101. Рубленко М.В., Власенко С.А. Ключові проблеми забезпечення здоров'я високопродуктивних корів. Міжнародний тематичний науковий збірник (95) – Харків, 2011. – С 397–400.
102. Панько І.С. Деформації і хвороби пальців у високопродуктивних корів. / І.С. Панько. – Київ, 2001. – 63с.
103. Сидорчук А.А., Панасюк С.Д. Проблемы борьбы с некробактериозом крупного рогатого скота в России Актуал. пробл. вет. хирургии: Тр. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию УГАВМ. – Триоцк, 2004. – С. 149 –150.
104. Власенко В.М., Рубленко М.В., Ільницький М.Г. Поширення захворювань в ділянці пальця у високопродуктивних корів залежно від рівня молочної продуктивності. Вісник. Білоцерків. держ.аграр.ун-ту. – Вип. 25, Ч. 1. – Біла Церква, 2003. – С.45–51.
105. Miskimins D. Predominant causes of lameness in feedlot and stocker cattle // Proc. of the 12th Intern. Symp.on Lameness in Rumin., 9th-12th January, 2002, Orlando, FL, USA. – P. 147–151.
106. Козій В.І., Нагорний В.В., Черняк С.В. Порівняльна ефективність різних методів лікування виразок підшви у корів. Вісник. Білоцерків. держ.аграр.ун-ту. – Вип. 31 – Біла Церква, 2005. – С.41–47.
107. Власенко В.М., Тихонюк Л.А., Чернозуб М.П. Оперативне лікування корів при зміщенні сичуга вліво. Вет. медицина України. – 2002. – №12. – С. 30–32.
108. Liberg P. Glutaraldehyde and formol-gel tests in bovine traumatic peritonitis // Acta vet. Scand, 1981. Vol. 22. – P. 78–84.
109. Ward J.L., Ducharme N.G. Traumatic reticuloperitonitis in adult dairy cows. J. Am. Vet. Med. Assoc, 1994. – Vol. 204. – P. 874–877.
110. Guha C. Foreign body induced ventroabdominal abscess in a Jersey cow. A case report. Indian Vet. J. – 1991. – Vol. 68. – P. 1087.
111. Герцен П.П., Мироненко Ю.Г., Супруненко К.В. Ще раз про кормовий травматизм. Вет. медицина України. – 1998. – №10–11. – С. 34–35.

112. Борисевич В.Б., Коваленко В., Борисевич Б.В. Інфекційні кератокон'юнктивіти молодняка великої рогатої худоби. Ветеринарна медицина України. – 2001. – №11. – С. 34–35.
113. Гаффаров Х.З., Иванов А.В., Валебная Л.В. Инфекционный кератоконъюнктивит крупного рогатого скота. Ветеринария. – 2007. – №12. – С. 21–24.
114. Юрченко Л.І., Юрченко О.Л. Гумат натрію як лікувальний препарат при хворобах очей у телят. Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 1998. – Вип. 5 Ч. 2. – С. 235–238.
115. Коваленко В.М. Лікування мікоплазмозного кератокон'юнктивіту у молодняка великої рогатої худоби. Ветеринарна медицина України. – 2003. – №5. – С. 37–38.
116. Авраменко Т.О., Стецюра Л.Г., Борисевич В.Б. Особливості травмування собак в умовах великого міста. Наук. вісник. націон. аграрн. ун-ту. – Київ, 2001. – Вип. 38. – С.63–67.
117. Bonnett V.N., Egenvall A., Hedhammar Å. Mortality in over 350 000 Insured Swedish dogs from 1995–2000: I. Breed-, Age- and Cause-specific Rates. Acta Vet. Scand. – 2005. Vol. 46.– P. 105–120.
118. Грыщенко Н.В. Влияние лазерного излучения и препарата Комбидаф на регенерацию костной ткани при переломах трубчатых костей у собак: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. вет. наук : спец. 16.00.05 "Ветеринарная хирургия, /Н.В. Грыщенко. – Воронеж, 2000. – 22 с.
119. Анников В. В. Характер и частота травматических повреждений трубчатых костей у мелких непродуктивных животных в городе Саратове. XIV Международный московский конгресс по болезням мелких домашних животных : тезисы докл. – М.: 2006. – С. 82–83.
120. Мищенко С.Н. Особенности лечения собак с переломами головки и шейки лучевой кости. Ветеринарный консультант. – 2005. – № 22. – С. 20–21.

121. Петренко О.Ф. Особливості переломів кісток у домашніх тварин. Ветеринарна медицина України. – 2002. – № 5. – С. 16–17.
122. Марунчин А.А. Застосування металевих пластинок при діафізарних переломах кісток. Ветеринарна медицина України. – 1999. – №2. – С. 40–41.
123. Еремін Д. Катастрофы в брюшной полости // Друг. – 1999. – С. 51–54.
124. Ханєєв В.В. Вміст фібриногену та активність фібринази у плазмі крові собак при інфікованих ранах і переломах кісток. Вісник Білоцерків. держ.ун-ту. – Вип. 23. – Біла Церква, 2002. – С. 213–217.
125. Рубленко С.В., Єрошенко О.В. Моніторинг ветеринарної допомоги і структура хірургічної патології серед дрібних домашніх тварин в умовах міської клініки. Вісник Сумського НАУ – 2012. – Випуск 1 (30). – С. 150–154.
126. Телятніков А.В. Діагностика та лікування черепно-мозкових травм у собак : дис. кандидата. вет. наук : спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / А.В. Телятніков – Біла Церква, 2002. – 19 с.
127. Еванс Д.К., Микинс Д.Л. Осознание риска инфицирования послеоперационной хирургической раны // Біль, знеболюв. і інтенс. терапія. – 1999. – №3. – С. 76–82.
128. Рубленко М.В., Ханєєв В.В., Рухляда В.В. Мікрофлора ексудату при гнійних ранах у собак. Вісн. Білоцерків. держ.аграр.ун-ту. – 2005. – Вип. 31. – С.85–89.
129. Меньшиков Д.Д., Астафьева Р.Ф., Курилин Б.Л. Мониторинг возбудителей гнойно-септических заболеваний в стационаре скорой медицинской помощи Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2003. – №1. – С. 10–13.
130. Egenvall A., Hagman R., Bonnett B.N. Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. J. Vet. Int. Med. – 2001. – Vol. 15. – P. 530–538.

131. Hagman R., Lagerstedt A.-S., Fransson B.A. Cardiac troponin I level in canine pyometra. *Acta Vet. Scand.* – 2007. – Vol. 49 (1).
132. Маслініков С.М. Офтальмологічна патологія котів в умовах міста Дніпропетровська. Науково-технічний бюлетень НДЦ біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК – 2011. – Т 1 № 1. – С. 32–34.
133. . Cullen C.L., Njaa B.L., Grahn B.H.: Ulcerative keratitis associated with qualitative tear film abnormalities in cats. *Vet Ophthalm* 1999 (2): 197-204.
134. Jacobi S., Dubielzig Richard R. Feline early life ocular disease // *Veterinary Ophthalmology*. 2008. Vol. 11, Issue 3, P.166 – 169.
135. Sjö Dahl-Essén T., Tidholm A., Thorén P. et. ol. Evaluation of different sampling methods and results of real-time PCR for detection of feline herpes virus-1, Chlamydia felis and Mycoplasma felis in cats. *Veterinary Ophthalmology*, 2008. Vol. 11, Issue 6, P. 375 – 380.
136. Сароян С.В. Опыт применения антиоксидантов в ветеринарной офтальмологии в качестве ретинопротекторов при лечении увеитов собак / С.В.Сароян // *Ветеринарная медицина* – 2009. – № 1-2. – С. 58–60.
137. Петренко В.С. Імунопатологічні механізми постувеальної глаукоми собак / В.С. Петренко // *Мир ветеринарии*. – 2011. – № 2. – С. 30–33.
138. Столюк В.В. Дослідження чутливості мікробних ізолятів до антибіотиків при отитах у собак. *Ветеринарна практика* – 2006. – №1. – С. 20–21.
139. Куліда М. Характер та чутливість мікрофлори зовнішнього слухового ходу собак, хворих на зовнішній отит. *Ветеринарна медицина України* –2007. – №6. – С. 26–29.
140. Кеннон А.Дж. Методика лікування отиту у собак. *Ветеринарна практика* – 2008. – №1. –С. 4–9.
141. Плахотин М.В. О стадийности острогнойного воспаления в свете современных представлений // *Труды МВА*. – 1961. – Т.37. – С.147 – 151

142. Мартьянов С.Н. О видовых особенностях реактивности крупного рогатого скота при хирургической патологии // Ветеринария. – 1960. – №11. – С.60 – 64.
143. Мастыко Г.С. Стадии раневого воспаления у лошади и крупного рогатого скота и схема лечения // Незаразные болезни с.-х. животных: Сб. научн. тр. – Ленинград: Изд-во Ленингр. вет. ин-та, 1976. – Вып.47. – С.59–63.
144. Борисевич В.Б., Шахин Ю.Х., Макумбу М.Д. Гистохимическое исследование заживления ран у крупного рогатого скота и собак // Диагностика, терапия и профилактика болезней с.-х. животных: Научн. тр. УСХА. – К.: УСХА, 1975. – Вып.156. – Том.1. – С.84 – 91.
145. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патофизиология: Учебник. М.: Вече, 2000.
146. Bone R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS // JAMA. 1992. V. 268. № 24.
147. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation // Critical Care Medicine. 1996. V. 24. № 1.
148. Gines D.B., Pollak E.S., Buck C A. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // Blood. 1998. V. 10.
149. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление – миф или реальность. Вестник российской академии наук. 2004. Т. 74. №3. С. 219–227.
150. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М. Медицина, 1995. –640 с.: ил.
151. Клименко Н.А. Медиаторы воспаления и принципы противовоспалительной терапии // Врачебная практика. 1997. – №5. – С. 3–9.
152. Рубленко.М.В., Власенко С.А., Взаимосвязь возникновения гнойно-некротических процессов в области пальцев у коров и их репродуктивного статуса . Материалы международной научно-практической

конференции „Современные проблемы ветеринарной хирургии” 2004 г. : тезисы докл. – Санкт-Петербург., 2004. – С.47 –49.

153. Шевченко О.П. Белки острой фазы воспаления. Лаборатория. – 1996.–№1. – С. 3-7.

154. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике. Журн. доказательной медицины для практикующих врачей. – 2003 – Т.5. №5 – С. 237-242.

155. Cray C., Zaias J., Altman N.H. Acute phase response in animals: a review. *Comp Med.*2009 Dec;59(6):517-26.

156. Bayramli G, Ulutas B. Acute phase protein response in dogs with experimentally induced gastric mucosal injury, 2008. *Vet Clin Pathol* 37:312–316.

157. Grau-Roma L, Heegaard P.M, Hjulsager C.K, Sibila. Pig: major acute phase protein and haptoglobin serum concentrations correlate with PCV2 viremia and the clinical course of postweaning multisystemic wasting syndrome, 2009. *Vet Microbiol* 138:53–61.

158. Левит Д.А., Лейдерман И.Н., Гусев Е.Ю., Левит А.Л. Особенности развития острофазного ответа и цитокинемии при системной воспалительной реакции инфекционного и не инфекционного генеза. *Инфекции в хирургии.* – 2007. – № 1. – С. 33–37.

159. Мейл Д., Бросдофф Дж., Рот Д.Б., Ройт А. Иммунология; пер с англ. – М.: Логосфера, 2007. – 568с.

160. Balkwill F. Cytokine amplification and inhibition on immune and inflammatory responses // *J. Vira Hepatitis.* 1997. № 4. Suppl. 2.

161. Mainous M., Ertel W., Chaudary I. The gut: a cytokine -generating organ in systemic inflammation // *Shock.* 1995. № 3.

162. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск, 1989.

163. Козлов В.К. Цитокиноterapia патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: Руководство

для врачей. ГОУВПО С. – Петерб. гос. мед.акад. им. И.И. Мечникова – Санкт-Петербург; Альтер Эго, 2010. – 148с.

164. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. American Society of Hematology, 2012. 9;119(3):651–65.

165. Chan K. F., Siegel M. R., Lenardo J.M. Signaling by the TNF receptor superfamily and T cell homeostasis. *Immunity*, 2000.**13**:419-422.

166. Moore K. W., de Waal Malefyt R., Coffman R. L., O’Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu. Rev. Immunol*, 2001.**19**, 683–765.

167. Moser D. M., Zhang, X. Interleukin 10: new perspectives on an old cytokines. *Immunol*, 2008. Rev. 226, 205–218.

168. Balaji S., Wang X., King A., Le L. D. Interleukin-10-mediated regenerative postnatal tissue repair is dependent on regulation of hyaluronan metabolism via fibroblast-specific STAT3 signaling, 2017.

169. Chuang Y., Hung M. E., Cangelose B. K., Leonard J. N. Regulation of the IL-10-driven macrophage phenotype under incoherent stimuli. *Innate Immun*, 2016. **22**, 647–657.

170. Ip W. K. E., Hoshi N., Shouval D. S., Snapper S. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*, 2017. **356**, 513–519.

171. Зайчик А.Ш. Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии . – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – 624с.

172. Fraist E., Schinkel C., Zimmer S. Update on the mechanisms of immune suppression of injury an immune modulation // *World J. Surg* – 1996. Vol. 20. – P. 454–459.

173. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М., 1999. – 608с.

174. Український журнал клінічної та лабораторної медицини Том 2. №3. 2007.

175. Макаренко Л.А., Кудрина М.И., Побединская И.Н. Состояние иммунной системы при болезни Лайма. Рос.журнал кожных и венерических болезней.– 2002. – №3. – С. 9-11.
176. Rittihg M., Krause A., Haupl N., Schable U.T. Colling phagocytosis in the prefetial phagocytic mechanism for *Borrelia Burgdorferi*. Program and Abstr. of V Intern. Conf. on Lyme Borreliosis. – Arlington, USA, 1992.–№112.
177. В.Н. Титов. Клиническая лабораторная диагностика №12. 2003. С. 3–10.
178. Крюк А.Ю., Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н., Коробов В.П. Применение цитокинового профиля сыворотки крови в зависимости от тяжести течения посттравматической реакции в эксперименте. Український журнал клінічної та лабораторної медицини Том 2, №4, 2007. С 65–69.
179. Вознаков А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цытокины. Биологические и противовоспалительные свойства. – К: Наукова думка, 1998. – 317с.
180. Taylor R.W. Sepsis, sepsis syndrome and septic shock – Philadelphia Lippincott 1992.– 537p.
181. Черных Е. Р., Леплина О. Ю., Тихонова М. А. Феномен Т-клеточной анергии при хирургическом сепсисе. Медицинская иммунология. – 2003. – № 5–6. – С. 529–538.
182. Литвицкий П.Ф., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Вопросы современной педиатрии. 2009. Т.8. №1. С. 52–58.
183. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология.– 2001. – № 5. – С.4–7.
184. Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса // Архив патологии – 1997. –№ 2. – С.3–8.
185. Майборода А.А., Кирдей Е.Г., Семинский И.Ж., Цибель Б.Н. Иммунный ответ, воспаление: Учебное пособие пообщей патологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 112 с.

186. Tumer D. M., Williams D. M., Sankaran D. et al. In investigation of polymorphism in the interleukin – 10 gene promote // *Europ. J. Immunogenet.* – 1997. – Vol. 24. –P. 1-8.
187. Wakkach A., Cottrez Groux H. Can interleukin – 10 beused asatrue immunoregulatory cytokine?. *Europ. Cytokine Net W.* – 2000. — Vol. 11, №2 –P. 135-160.
188. Frangogiannis N.G., Mendozal. H., Lindsey M.L. et al. IL – 10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the peaction toinjury. *J. Immunology.* – 2000. — Vol. 1.5. –P. 2798-2808.
189. Daftarian P.M., Kumar A., Kryworuchko M. et al. IL – 10 production is enhanced in human T – cells by IL – 12 and IL – 6 and in monocytes by tumor necrosis factor – a *J. Immunology .* – 1996. — Vol. 157, №1 – P. 12–20.
190. Смурна О.В., Ільницький М.Г. Регенерація кісткової тканини в умовах пластики дефектів кісток таза гідроксилапатитною керамікою. *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту.* – Вип. 57. – 2008. – С. 141–147.
191. Тоскин К.Д., Жебровский В.В.. – М.: Медицина Грыжи брюшной стенки. – М.: Медицина, 1990. 272 с.
192. Борисевич В.Б., Борисевич Б.В. Оперативная хирургия домашних животных. Традиционные и современные аспекты. – Кировоград: Кировоградське державне видавництво, 1998. С. 154–158.
193. Магда И.И. Оперативная хирургия . М.: Агропромиздат, 1989. – 256 с.
194. Патогенетичні основи та сучасні методи лікування запальних процесів у тварин / В.М. Власенко, В.Й. Іздепський, М.В. Рубленко, М.Г. Ільницький // *Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту,* 1998. Вип. 5. – Ч.2. – С. 136–140.
195. Орлова В.А. Методы хирургической обработки ран при открытых переломах длинных трубчатых костей у кошек. Труды междунар. науч.-практ. конф., посвященной 75-летию УГАВМ “Актуальные проблемы ветеринарной хирургии”. – Троицк, 2004. – С. 114–115.

196. Рубленко М.В. Лікування гнійних ран у свиней. Вет.медицина України. – 1998. – №3. – С.30–31.
197. Ильницкий Н.Г. Применение CO₂-лазера при лечении ран у свиней: Дис. канд. вет. наук: 16.00.05. – Белая Церковь, 1990. – С. 47–50.
198. Рубленко М.В. Лазеротерапия при гнойных артритах у свиней (клинико-экспериментальные исследования): Дис... канд. вет. наук: 16.00.05. – Белая Церковь, 1989. – 271 с.
199. Siemens C. The use of ozone in ortopedies. Acute and chronic painful disease of the joints and disease of periarticular region // 12 Ozone World Congress. – 1995. – №3. – P.89–96.
200. Verrazzo G., Coppola L., Luongo C. Hyperbarie oxygen, oxygen-ozone therapy and rheologic parameters of blood in patients with peripheral occlusive arterial disease // Undersea and Hyperbarie Medicine. – 1995. – Vol. 22. – №1. – P.17–22.
201. Липатов К.В., Сопромадзе М.А., Шехтер А.Б., Руденко Т.Г. Комбинированная озono-ультразвуковая терапия в лечении гнойных ран. Хирургия. – 2002. – №1. – С. 36–39.
202. Мастыко Г.С. Асептические и септические воспаления у с.-х. животных. – Мн.: Ураджай, 1985. – 40 с.
203. Мастыко Г.С., Веремей Э.И. Перспективы и методика применения антибиотиков // Ветеринария. – 1986. – №5. – С.63 – 64.
204. Шапіро А.В., Покас О.В. Антибіотики та їх дія на збудників опортуністичних інфекцій // Лаб. діагностика. – 2002. – №3. – С.23–28.
205. Wrazliwosc na fluorochinolony szczepow *Pseudomonas aeruginosa* izolowanych z materialu klinicznego. Z. Wydmuch, J. Pacha, M. Kera, R.d. Wojtyczka, D. Idzik, O. Skowronek-Ciotek, S.gtab, a. Goras-Zawiqzalec // Med. Dosw. Microbiol. – 2003. – Vol. 39, №2. – С. 595–620.
206. Вечеркин А.С. Применение амоксиклава и развитие резистентных штаммов бактерий // Ветеринария. – 2004. – №7. – С.16 – 17.

207. Burdin D.M., Path M.R.C. Principles of antimicrobial prophylaxis. *Wld. J. Surg.* – 1982. – Vol.6, №2. – P. 262–267.
208. Охунов А.О., Бабаджанов Б.Д., Касымов У.К., Атаков С.С. Современные принципы антибактериальной терапии гнойно-септических заболеваний. *Лікарська справа* – 2003. – №7. – С. 70–73.
209. Васина Т.А., Картавенко В.И., Меньшикова Е.Д., Шабанов А.К. Антибактериальная активность имипенема/циластатина (тиенама) в отношении возбудителей гнойно-септических процессов. *Хірургія.* – 2002. – №12. – С. 45–47.
210. Априкян В.С., Михайлова А.А., Петров Р.В. Влияние различных доз антибиотиков на иммунный ответ. *Иммунология.* – 1992. – №2. – С. 16 – 18.
211. Издепский В.И. Рубленко М.В., Ильницкий Н.Г. Иммуноterapia как способ регуляции воспалительных процессов у животных. *Актуальные проблемы вет. хирургии : Сб. науч. труд.* – С. Петербург, 1998.–№129.– С.19–21.
212. Рубленко М.В., Ільницький М.Г. Вплив вірутрициду та селеніту натрію на функціональний стан печінки при асептичному запаленні у свиней. *І конгрес світової федерації українських фармацевтичних товариств : матеріали конгресу.* – Львів, 1994. – С. 329–330.
213. Квачов В.Г. Патогенетичне обґрунтування рецептури нового імуномодельючого препарату для підвищення збереженості молодняку / *Ветеринарна біотехнологія* – 2008. – № 13(1). – С. 25–33.
214. Доценко В.А, Звягина Е.С., Медведева Ю.Е., Тимошенко И.Н. Микробный пейзаж гнойных ран и поражений кожи микробной этиологии домашних животных. *Збірник наук.пр. Луганського нац. аграр. ун-ту.* – 2005. – №50/73. – С. 40–44.
215. Антисептика та асептика у ветеринарній хірургії / В.М. Власенко, М.В. Рубленко, В.І. Козій, М.Г. Ільницький, А.Р. Мисак, С.В. Рубленко – Біла Церква, 2005. – 71с.

216. Кузьмін А. Фармакологічні властивості хлоргексидину біглюконату. Ветеринарна медицина України. – 2002. – №2. – С. 28–29.
217. Перегуд Н.Л. Лечение ран у свиней применением глухого шва и антибиотиков: Автореф. дис... канд. вет. наук. – Витебск, 1967. – 18с.
218. Бігунець В. Сухий метод лікування ран у тварин. Ветеринарна медицина України. – 1997. – №2. – С. 37–38.
219. Ільніцький М.Г. Обґрунтування використання сорбційних препаратів при лікуванні ран у тварин. Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Вип.4, ч. 1. – Біла Церква, 1998. – С.44–46.
220. Хомин Н.М. Застосування димексиду у поєднанні з іншими лікарськими речовинами при лікуванні інфікованих ран та хронічних асептичних серо-фібринозних бурситів: Автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05 / Національний аграрний університет. – Київ, 1994. – 25 с.
221. Островська Л.Л. Лікування гнійно-некротичних процесів у тварин. Наук.-техн. бюл. ін-т. біолог. твар. – Львів, 2005. – Вип.6. – №3,4 – С 467–469.
222. Іздепський В.Й., Рубленко М.В., Ільніцький М.Г., Вельбовець М.В. Рекомендації щодо застосування ізатизону в практиці ветеринарної медицини. Затвердж. НТР “Ветеринарна медицина” Мінсільгосппроду України, 1996 р. – Біла Церква, 1997. – 15 с.
223. Рубленко М.В. Применение изатизона в хирургии. Ветеринария. – 1998. – №5. – С. 42–45.
224. Слободюк Н.М., Канюка О.І. Розробка мазі “Офлодерм” для ветеринарної медицини. Наук.вісн. Львівської національної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2003. – Т.5 (3). – С. 128–132.
225. Ляшенко П.М. Лечение коров с гнойно-некротическими процессами в области пальцев гидроксильным гелем в купе с корректором гемостаза. Материалы международной научно-практической конференции

„Современные проблемы ветеринарной хирургии” 2004 г. : тезисы докл. – Санкт-Петербург., 2004. – С.35–37.

226. Елисеев А.Н, Бледнов А.И., Ванин С.В. Гнойно-некротические поражения тканей пальцев у сельскохозяйственных животных. Материалы международной научно-практической конференции „Современные проблемы ветеринарной хирургии” 2004 г.: тезисы докл. – Санкт-Петербург., 2004. – С.28–29.

227. Петрик М.В., Панько І.С. Ефективність препарату АСД (фракція 3) з димексидом при ураженнях ділянки пальця у високопродуктивних корів. Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Вип. 5. – Ч.2. – С.

228. Цісінська С.В. Динаміка патогенетичних показників і терапія запальних процесів дистальної ділянки кінцівок у великої рогатої худоби: Автореф. дис.канд. вет. наук. – Біла Церква, 2004 – 20 с.

229. Руколь В.М., Стекольников А.А. Профилактика и лечение коров при болезнях конечностей. Ветеринария. – 2011. – №11. – С.50 – 53.

230. Батраков А.Я., Зуева З.К., Тетерев Н.Н. Профилактические и лечебные мероприятия при заболеваниях копытцев у коров. Ветеринария. – 2010. – №5. – С. 49–51.

231. Rassel L. Horseshoe as treatment for bovine lameness // Proc. of the XI Intern. Symp. on Disorn. of the Rum. Dig. & III Intern. Conf. on Bov. Lameness, 3–7 September, 2000. –P. 202–203.

232. Яремчук А.В. Клінічні та морфологічні особливості перебігу ранового процесу у великої рогатої худоби при застосуванні мазі „Левосин”. Матеріали I Міжнародної наукової конференції „Науковий світ – 2008: стратегія та перспективи розвитку”. – Вінниця: Макс-Прінт, 2008. – С.29 – 31.

233. Рубленко М.В., Власенко С.А. Комплексний метод лікування гнійно-некротичних уражень ділянки пальця у корів. Наук. вісник Нац. аграр. ун-ту. – К., 2001. – № 38. – С. 54–57.

234. Милаев В.Б., Шабалина Е.В., Стекольников А.А. Гнойно-некротические заболевания копыт у коров: особенности течения и подходы к лечению. Актуальные проблемы ветеринарной хирургии/ Материалы жеждународной научной конференции. – Ульяновск: ГСХА, 2011, – С. 109-112.

235. Спыну М.Д., Суховольский О.К., Доника Г.И. Лечение крупного рогатого скота со специфической язвой подошвы криохирургическим методом (криоорошения). Материалы жеждународной научно-практической конференции „Современные проблемы ветеринарной хирургии” 2004 г.: тезисы докл. – Санкт-Петербург., 2004. – С.58–60.

236. Банников В.Н. Педилайн – новый подход к инфекционному заболеванию копыт. Ветеринария, 2008. – №11. – С. 12–15.

237. Попов Ю.Г. Применение некрофарма при ранах в области дистального отдела конечностей. Ветеринария, 2003. – №4. – С. 40–42.

238. Наметов А.М. Денисенко В.Н., Петраков К.А. Естественная резистентность организма до и после руменотомии при травматическом ретикулите. Ветеринария. 1991. – №5. – С. 49–51.

239. Тюнина Г.С. Регенерация гнойных ран у КРС при комплексном лечении лазерным аппаратом “Рикта-01”. Вестник Рос.акад. с-х наук. – 2003. – №5. – С. 62.

240. Якубовская Ю.Л., Червень С.Г. Лазеротерапия актиномикоза у крупного рогатого скота. Материалы жеждународ. науч.-практ. конф. “Современные проблемы ветеринарной хирургии”. – Санкт-Петербург, 2004. – С. 78–79.

241. Чапанов С.С. Особенности течения раневого процесса у крупного рогатого скота при различных состояниях иммунологического статуса: Автореф. дис... канд. вет. наук.: 16.00.05./ С–Петербург. вет. ин-т. – С–Петербург, 1991. – 18 с.

242. Козій В.І., Хомин Н.М., Козій Н.В. Використання йоддицерину при лікуванні корів, хворих на гнійний пододерматит Матеріали І

Міжнародної наукової конференції „Науковий світ – 2008: стратегія та перспективи розвитку”. – Вінниця: Макс-Прінт, 2008. – С.9 – 12.

243. Козій В.І., Авраменко Н.В., Погорілий О.С., Козій Н.В. Використання йоддицерину у ветеринарній медицині. Наук.-техн. Бюлетень Ін-ту біології тварин і держ. наук.-досл. контр. ін-ту ветпрепаратів та кормових добавок. – 2005.– Львів.–Вип. 6.– №3. – С. 150–154.

244. Борисевич В.Б., Борисевич Б.В., Петренко О.Ф. Ветеринарно-медична офтальмологія: навч. Посібник / та ін.; за ред. В.Б. Борисевича. – К.: Арістей, 2006. – 212с.

245. Власенко В.М., Тихонюк Л.А., Рубленко М.В. Оперативна хірургія і топографічна анатомія. – Біла Церква, 2006. – 544с.

246. Борисевич В.Б. Дорошук В.О., Меженський А.О. Введення лікувальних розчинів в теноровий простір очного яблука. Ветеринарна медицина України. – 2009.– № 9. – С. 32–33.

247. Завірюха В.І., Крупник Я.Г., Романович М.С. Ефективність застосування лактогену і гематину у стимуляції механізмів резистентності організму новонароджених телят. Наук. вісн. ЛДАВМ ім. С.З. Гжицького. –1998. – Вип. 1. – С. 43–48.

248. Крупник Я.Г., Романович М.С., Стибель В.В. Лікування та заходи оздоровлення молодняку худоби при інфекційних кератокон'юнктивітах та іридоциклохоріоїдитах. Наук. вісн. ЛДАВМ ім. С.З. Гжицького. –2002. – С. 180–185.

249. Крупник Я.Г., Стибель В.В., Цісінська С.В. Лікування худоби при інфекційних та інвазійних кератокон'юнктивітах і увеїтах. Ветеринарна медицина України. – 2011. – № 4. – С. 17–21.

250. Трапезникова Т.М., Осидзе Д.Ф. Чувствительность микоплазм к антибиотикам. Ветеринария. – 1971. – №10. – С. 43–44.

251. Мозгов И.Е. Сравнительная оценка антибиотиков тетрациклиновой группы. Ветеринария. – 1971. – №1. – С. 82–84.

252. Доник Г.И. Трансплевральная торакотомия у крупного рогатого скота с профилактикой пневмоторакса при травматическом перикардите. Материалы международной научно-практической конференции „Современные проблемы ветеринарной хирургии” 2004 г.: тезисы докл. – Санкт-Петербург., 2004. – С.25 –27.

253. Мироненко Ю. Лікування ран у собак і котів. Збірник матеріалів VII Міжнародної науково-практичної конференції „Проблеми ветеринарного обслуговування дрібних домашніх тварин” – К., 2003 р. – С.45 –49.

254. Власенко В.М., Рубленко М.В., Ханеев В.В. Обоснование средств местного лечения гнойных ран у собак. Материалы междунар. науч.-практ. конф. “Современные проблемы ветеринарной хирургии”. – Санкт-Петербург, 2004. – С.18 –20.

255. Концевая С.Ю., Орехова А.В., Панцуркин В.И., Алексеева И.В. Адаптация мази „Анилкам” к биологии раневого процесса. Ветеринария. – 2010. – №12. – С. 46–49.

256. Казеннова Н.С., Чичаев Д.А., Бердин П.А. 5% раствор анилокаина при лечении домашних животных. Ветеринария. – 2008. – №5. – С. 46–48.

257. Данільченко С.І., Рубленко М.В. Гематологічні та гемостазологічні зміни крові у собак за абдомінальної хірургічної патології. Наук. вісник Львів. нац. акад. вет. мед. ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2006. – Т. 8, № 3 (30). – Ч. 1. – С. 20–26.

258. Рубленко М.В., Данільченко С.І. Зміни гемостазологічного стану парієтальної очеревини та великого сальника в нормі та при абдомінальній патології у собак і великої рогатої худоби. Вісник Сум. нац. аграр. ун-ту. – Суми, 2006. – Вип. 1–2 (15–16). – С. 166–172.

259. Некрасова И.И. Гиповолемический шок у мелких домашних животных. Материалы Междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы диагностики, терапии и профилактики болезней домашних животных»,

посвящ. 80-летию факультета вет. мед. ФГОУ ВПО (21–22 сентября 2006 г.). – Воронеж, 2006. – С. 213–215.

260. Waddell S.L., King L.G. Жидкостная терапия травмированных животных // WALTHAMFocus. – 1999. – Т.9, №4. – С. 11–16.

261. Данільченко С.І. Гемостаз при абдомінальній хірургічній патології у тварин та його корекція при гнійному перитоніті у собак (клініко-експериментальні дослідження): Дис ... канд. вет. наук: 16.00.05. – Біла Церква, 2007. – 195с.

262. Паршин А. А., Соболев В. А., Созинов В. А. Хирургические операции у собак и кошек. – М., «Аквариум», 1999. – С. 190–196.

263. Тейлор Полли М., Хаултон Джон Э. Ф. Опорно-двигательный аппарат. Травматология собак и кошек. М., Аквариум, 1999. – С. 107–125.

264. Денни Хемиш Р., Дж. Баттервоф Стивен. Ортопедия собак и кошек. – М., Аквариум, 2004. – С. 105–192.

265. Петренко О. Консервативне й оперативне лікування кісток гомілки у свійських тварин. Ветеринарна медицина України. – 2000. – № 6. – С. 34–35.

266. Михальский Г. А. Интрамедуллярный остеосинтез длинных трубчатых костей у собак: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. вет. наук : спец. 16.00.05 „Ветеринарная хирургия” / Г. А. Михальский – Москва, 1959. – 20 с.

267. Очиров Н. И. Влияние ультразвуковой наплавки и полимерного штифта на остеогенез при костной травме у животных: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. вет. наук : спец. 16.00.05 „Ветеринарная хирургия” / Н. И. Очиров – Москва, 1982. – 23 с.

268. Самошкин И. Б. Сравнительная оценка методов остеосинтеза при переломах длинных трубчатых костей у собак: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарная хирургия” / И. Б. Самошкин – Москва, 1989. – 15 с.

269. Johnson A. L., Seitz S.E., Smith C.W. Closed reduction and type II external fixation of severely comminuted fractures of the radius and tibia in dogs : 23 cases (1990–1994. J. Am. Vet. Med. Assoc. – 1996. – Vol. 209. – P. 1445–1448.

270. Dubley M., Johnson A. L., Olmstead M. L. Open reduction and plate stabilization, compared with closed reduction and external fixation of comminuted tibial fractures: 47 cases (1980–1995). J. Am. Vet. Med. Assoc. – 1997. – Vol. 211. – P. 1008–1012.

271. Транквилевский Д. В. Сравнительная оценка заживления переломов трубчатых костей у собак после применения аппарата внешней фиксации и интрамедуллярного остеосинтеза: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарная хирургия” / Д. В. Транквилевский – Воронеж, 2000. – 22 с.

272. Шевцова В.И., Шрейнер А.А., Попова Л.А. Метод чрескостного остеосинтеза. Ветеринария. – 2000. – № 2. – С. 56–60.

273. Петренко О. Ф. Раціональні методи остеосинтезу та стимуляція репаративного остеогенезу у тварин: автореф. дис. на здобуття наук.ступеня докт. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарна хірургія” / О. Ф. Петренко – Біла Церква, 2002. – 34 с.

274. Bannerman D. D., “Pathogen-dependent induction of cytokines and other soluble inflammatory mediators during intramammary infection of dairy cows1,” Journal of Animal Science, vol. 87, suppl_13, pp. 10–25, 2009.

275. Irac S.E., Oksa A., Jackson K., Herndon A. Cytokine Expression in Canine Lymphoma, Osteosarcoma, Mammary Gland Tumour and Melanoma: Comparative Aspects. Vet. Sci. **2019**, 6, 37.

276. Schmidli M.R., Fuhrer B., Kurt N. “Inflammatory pattern of the infrapatellar fat pad in dogs with canine cruciate ligament disease,” BMC Veterinary Research, vol. 14, no. 1, p. 161, 2018.

277. Кузьменко В.В. Современные возможности и перспективы лечения переломов. Вестник хирургии. – 1984. – № 12. – С. 86–88.

278. Ткаченко С.С. О тенденциях дальнейшего развития остеосинтеза. Ортопедия, травматология и протезирование. – 1986. – № 1. – С. 62–63.
279. Чехович Г. Г. Остеосинтез при открытых переломах. Ортопедия, травматология и протезирование. – 1986. – № 9. – С. 66–69.
280. Никитин В. В. Закрытые переломы и ложные суставы костей: Курс лекций по травматологии и ортопедии. Архив патологии. – 1993. – № 4. – С. 17– 20.
281. Braden T. D. Posttraumatic osteomyelitis. *Veterinary Clinics of North America*. – 1991. – Vol. 21. – P. 781–811.
282. Дубає В.І. Біомеханічні особливості пружньо-стійкого остеосинтезу при діафізарних переломах гомілки в експерименті. Ортопедия, травматология и протезирование. – 1999. – № 2. – С. 64–68.
283. Мищенко С. Н. Особенности лечения собак с переломами проксимального конца локтевой кости. *Ветеринарная патология*. – 2006. – № 2. – С. 72–73.
284. Гуров Л., Сухонос В. Особливості інтрамедулярного остеосинтезу при переломах кінцівок у собак і котів. *Ветеринарна медицина України*. – 2000. – № 8. – С. 42–43.
285. Сахно Н. В. Циркулярные проволочные швы в сочетании с интрамедулярным остеосинтезом. *Современные проблемы ветеринарной хирургии : междунар. науч.-практ. конф., 2004 г. : тезисы докл.* – Санкт-Петербург. – 2004. – С. 56–58.
286. Сахно Н. В. Применение проволоки с ограниченным контактом для восстановления целостности трубчатых костей при косых переломах. *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние животные*. – 2006. – № 2. – С. 31–34.
287. Сахно Н. В. Сочетанный остеосинтез стягивающей полосой и интрамедулярным фиксатором. *Ветеринария*. – 2006. – № 3. – С. 57–58.
288. Сахно Н. В. Интрамедулярный остеосинтез трубчатых костей у кошек. *Ветеринария*. – 2005. – № 11. – С. 57–59.

289. Мовшович И. А., Виленский В. Я. Полимеры в травматологии и ортопедии. – М.: Медицина, 1978. – 320 с.
290. Дудко Г.Е. Остеосинтез переломов длинных костей с помощью саморассасывающихся полимерных конструкций. Ортопедия, травматология, протезирование. – 1991. – Вып. 21. – С. 14–18.
291. Филиппов Ю.И. Остеосинтез трубчатых костей у животных. Межвузовский сб. науч. трудов. – Москва, 1988. – С. 22–24.
292. Филиппов Ю. И. Полимерные элементы для соединения мягких и костных тканей. Ветеринария. – 2003. – № 12. – С. 41–42.
293. Anson L.W., Slatter D Emergency management of fractures. Textbook of Small Animal Surgery, [2nd Edn.] – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993. – P. 1603–1610.
294. Денеж Э., Муасанье П. Перелом сесамовидной кости у ротвейлера. Ветеринар. – 2006. – № 6. – С. 2–7.
295. Aron D.N., Palmer R.N., Johnson A. L. Biologic strategies and a balanced concept for repair of highly comminuted long bone fractures. Compendium Cont. Educ. – 1995. – Vol. 7. P. 35–49.
296. Slater V., Hulse D., Hyman W., Nory M. Reduction in plate strain by addition of an intramedullary pin .Veterinary Surgery. – 1997. – Vol. 26. – P. 451–459.
297. Илизаров Г. А. Проблемы чрескостного остеосинтеза в травматологии и ортопедии. Сб. науч. тр. – Курган, 1982. – С. 5–18.
298. Плешивцев И. В. Применение внеочагового остеосинтеза у мелких животных. Проблеми ветеринарного обслуговування дрібних домашніх тварин: міжнар. наук.-практ. конф., 2004 р.: тези допов. – Київ, 2004. – С. 38–40.
299. Кирсанов К. П., Мельников М. Н., Меньщикова И. А. Аппарат и способы внешней спице-стержневой фиксации таза мелких домашних животных. Ветеринар. – 2002. – № 3. – С. 26–28.

300. Тимофеев С. В., Филиппов Ю. И., Бахтинов В. А. Лечение открытых диафизарных переломов костей голени у кошек. Ветеринария. – 2006. – № 2. – С. 61–62.

301. Металлоостеосинтез при переломах нижней челюсти у собак / Проблемы ветеринарного обслуживания дрібних домашніх тварин : міжнар. наук.-практ. конф., 2003 р.: тезисы докл. – Одеса, 2003. – С. 117–119.

302. Петренко О. Особенности переломів кісток кінцівок у домашніх тварин . Проблемы ветеринарного обслуживания дрібних домашніх тварин : міжнар. наук.-практ. конф., 2003 р. – Одеса, 2003. – С. 88–91.

303. Лазарев А.Ф., Солод Э.И., Рогозин А.О. Подкожно-субфасциальный малоинвазивный остеосинтез внесуставных переломов нижней трети большеберцовой кости пластинами с блокируемыми винтами. Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2006. – № 1. – С. 7–12.

304. Johnson A. L., Kneller S. K., Weigel R. M. Distal limb fracture repair with external skeletal fixation: Effects of fracture type and reduction and complications on healing .Veterinary Surgery. – 1989. – Vol. 18. – 367–372.

305. Издепський В. Й., Ільницький М. Г., Рубленко М. В. Перспективи сорбційної терапії в хірургічній практиці. Неінфекційна патологія тварин : наук.-практ. конф., 1995 р. : тези допов. – Біла Церква, 1995. – 4.2. – С. 158–159.

306. Галатюк О.Є., Мандигра М.С., Молюк Є.Д. Суманол – ефективний препарат при лікуванні ран. Неінфекційна патологія тварин : наук.-практ. конф., 1995 р. : тези допов. – Біла Церква, 1995. – 4.2. – С. 136–137.

307. Саранча С. Д., Фадеев Г. И., Талара И. В. УФО крови в комплексном лечении послеоперационных гнойных осложнений. Ортопедия, травматология и протезирование. – 1996. – № 2. – С. 73–74.

308. Ашукина Н. А. Кальций-фосфатные керамики в регенерации костно-хрящевой раны. Укр. мед. альманах. – 2002. – Том 5, №2. – С. 143–144.

309. Делевский Ю. П., Кононенко Л. С. Иммуномодулирующее влияние костных аллотрансплантантов, обогащённых витаминами. Медико-технические, фармакологические и научные аспекты медицинской профилактики, диспансеризации и реабилитации : обл. конф., 1984 г. : тезисы докл. – Х., 1984. – С. 193–194.

310. Издепський В.Й., Довгопол В.Ф., Плугатирьов В.П. Застосування санобіту при запальних процесах у високопродуктивних корів. Вісник Полтавського державного сільськогосподарського інституту. – Полтава, 2000. – №6. – С. 48–51.

311. Киричко Б.П. Імуносорбційна терапія при гнійно-некротичних процесах у ділянці пальця у високопродуктивних корів. Ветеринарна медицина України. – 2000. – №9. – С. 36–37.

312. Слободюк Н.М. Кількісний і якісний склад мікрофлори, виділеної з інфікованих ран у собак. Визначення чутливості мікрофлори до різних антибіотиків. Сільський господар. – Львів, 2002. – №9. – С. 27–28.

313. Barta O. Immuno-adjvant therapy. Current veterinary therapy. – Philadelphia, 1992. – P. 217–223.

314. Пчельников Д.В., Дорожкин В.И., Бабич В.А. Влияние гемовита-плюс на показатели неспецифической резистентности животных. Ветеринарная патология. – 2003. – №1. – С. 188–189.

315. Никитин О.А. Терапевтическая эффективность гамавита при лечении мелких домашних животных. Ветеринарная патология. – 2003. – №1. – С. 183–185.

316. Скрипник В., Михайлова С., Руденко О. Неспецифічна резистентність цуценят при застосуванні тіометалоглобуліну. Ветеринарна медицина України. – 2003. – №2. – С. 13–14.

317. Издепський В.Й., Рубленко М.В., Ільніцький М.Г. Імуностимулююча терапія при запальних процесах у тварин. Неінфекційна патологія у тварин: матеріали наук.-практ. конф. (Біла Церква, 7–8 червня 1995 р.). – Біла Церква, 1995. – Ч.2. – С. 154–156.

318. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований. Биохимия. – 1998. – Вып. 7. – С. 867–869.
319. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. – М: ИД Медпрактика-М, 2004. – 180 с.
320. Коган А.Х., Грачев С.В., Елисеева С.В. Модулирующая роль CO₂ в действии активных форм кислорода. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – 224 с.
321. Balaji S., King A., Marsh E., Le Saint. The role of interleukin-10 and hyaluronan in murine fetal fibroblast function in Vitro: implications for recapitulating fetal regenerative wound healing, 2015.
322. Козлов В.К. Цитокиноterapia патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: Руководство для врачей. ГОУВПО С. – Петерб. гос. мед.акад. им. И.И. Мечникова – Санкт - Петербург; Альтер Эго, 2010.– 148с.
323. Інструкція з наборів Вектор бест 22с. Новосибірськ
324. Луговской Э.В. Строение и свойства молекулы фибриногена. Его функции в организме. Молекулярные механизмы образования фибрина и фибринолиза. – К.: Наук.думка, 2003. – С. 7–20.
325. Беліцер В.О., Варецька Т.В., Веремеєнко К.М. Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові людини / Лабор. діагностика. – 1997. – №2. – С. 53–55.
326. Варецкая Т.В., Михайловская Л.И., Свительская Л.А. Определение растворимого фибрина в плазме крови. Клини.лабор. диагностика. – 1992. – №7–8. – С. 10–14.
327. Astrup T., Müllertz S. The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Biochem. Biophys. – 1952. – Vol. 40. – P. 346–351.
328. Веремеенко К.Н., Волохонская Л.И., Кизим А.И. Методы определения прекалликреин-калликреиновой системы в крови человека. Метод. рекомендации. – К., 1978. – 14 с.

329. Petersen H.H., Nielsen J.P., Heegaard P.M. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res.* – 2004. – № 35 – P. 163–187.

330. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Москва «Медпресс-информ» – 2004г.

331. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Церулоплазмин – от метаболита до лекарственного средства психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2006. – Т. 6, вып.3.

332. Еремин Д. Катастрофы в брюшной полости // *Друг.* – 1999. – С. 51–54.

333. Рубленко М.В., Мельніков В.В., Головка А.М. Мікробіологічні аспекти місцевих інфекційно-запальних процесів у собак. Збірник матеріалів науково-практичної конференції „Лабораторні дослідження як інструмент забезпечення епізоотичного благополуччя та безпеки харчових продуктів” – Київ, 2012. – С.83–85.

334. Рубленко М.В. Метод лікування свиней при запальних процесах з використанням вірутрициду та ізатизону. Неінфекційна патологія тварин : наук.-практ. конф. 7–8 червня: тези доп. – Б. Церква, 1995 – Ч. 2. – С. 181–182.

335. Издепский В.И., Рубленко М.В., Ильницкий Н.Г. Иммунотерапия как способ регуляции воспалительных процессов у животных. Актуальные проблемы вет. хирургии : Сб. науч. труд. – С – Петербург, 1998. – № 129. – С. 19–21.

336. Нестероїдні протизапальні та імуномодельючі 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. – 29с.

337. Елисеев А.Н., Батулин А.Я., Коломийцев С.М. Профилактика гриж у свиней. Актуальные проблемы ветеринарной хирургии. – Воронеж, 1999. – С. 184–185.

338. Наследование пороков развития скелета и структурных дефектов: грыжи. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: /<http://www.ast.narod.ru/porokirazvitiia.htm> (дата звернення: 15.01.2021).

339. Рубленко С.В. Клінічна характеристика та морфологічний склад крові у свиней за різних схем анестезіологічного забезпечення абдомінальних операцій. Вет. медицина України. – 2005. – №12. – С.20–22.

340. Гельман В.Я. Медицинская информатика. Практикум. – СПб: Питер, 2001. – 480с.

341. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: council of Europe. – Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52р.

342. 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, 1'2019 Вип. 1 (149) С.111-118.

343. Рубленко М.В., Мельніков В.В., Ушкалов В.О., Пінчук Н.Г. Цитокіни і білки гострої фази за гнійних ран та застосування імуномодулюючих препаратів у собак. Науковий вісник ветеринарної медицини, 2012 Вип. 10 (99). Біла Церква, 2012. С.92–98

344. Мельников В.В., Рубленко М.В. Цитокиновый статус у свиней при хирургической патологии. 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 2019г. Витебск : ВГАВМ, 2019.

345. 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.

346. 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.

347. Власенко С.А. Характеристика коагуляційних процесів корів протягом вагітності, післяродового періоду та за акушерської й гінекологічної патології. Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. Львів, 2016. Т.18. №4. С. 14–22.

348. Власенко С.А., Рубленко М.В. Продукція оксиду азоту та білків гострої фази за гестаційного процесу, метриту і ортопедичної патології у корів. Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. Львів, 2012. Т.14. №1–2. С. 361–369.

349. Власенко С.А., Рубленко М.В. Вміст окремих цитокінів у крові корів з акушерськими, гінекологічними та гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальця. Наук. вісник НУБіП України. Київ, 2009. Вип. 136. С. 289–294.

350. Ситковский Н.Б., Ханес Г.С., Куценко Т.А. Ингибиторы протеолиза в хирургии детского возраста. – К.: Здоров'я, 1977. – 87с.

351. Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Колесник Л.А. α 2-Макроглобулин и механизм его взаимодействия с протеиназами. Вестник АМН СССР. – 1984. – №8. – С. 60–64.

352. Roberts C.R. ALPHA2-macroglobulin. Protease inhibitors of human plasma: Biochem. and Pathophys. –P. 1290–1324.

353. Opal S.M., DePalo V.A., Anti-inflammatory cytokines, Chest 111 (2000) 1162–1172.

354. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. J Pathol 2008; 214:149–60

355. Christodoulou C, Choy EH. Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. Clin Exp Med 2006;6:13–9.

356. Larmonier C.B., Laubitz D., Thurston R.D. NHE3 modulates the severity of colitis in IL-10-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;300:G998–G1009.

357. Cao W., Zhang W., Liu J. Paeoniflorin improves survival in LPS-challenged mice through the suppression of TNF-alpha and IL-1beta release and augmentation of IL-10 production. *Int Immunopharmacol* 2011; 11:172–8.

358. Рубленко М.В., Власенко С.А., Андрієць В.Г., Єрошенко О.В., Мельніков В.В. Цитокиновий статус, реакція гострої фази та її корекція за акушерської та хірургічної патології у продуктивних та дрібних домашніх тварин. Біла Церква, 2012. –21с.

359. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 420:846, 2002.

360. Caruso R. Warner N., Inohara N., Nunez G. NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity* 2014;41:898–908.

361. Piccinini AM, Midwood KS. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling. *Mediat Inflamm* 2010;2010.

362. Henry, G., and Garner, W. Inflammatory mediators in wound healing. *Surg. Clin. North Am.* 83: 483, 2003.

363. Рубленко М.В., Мельніков В.В. Цитокиновий статус свиней з хірургічною патологією. X міжнародний конгрес спеціалістів ветеринарної медицини: : матеріали конгресу. 2012 – С. 153–154.

364. Рубленко М.В, Мельніков В.В. Особливості лейкоцитарної реакції у свиней після грижорозтину та за умов корекції запально-регенеративного процесу імуностимуляторами різних груп // Науково-теоретичний журнал .Біологія тварин – Львів, 2012. – Т.14. – №1 – 2. – С. 557–562.

365. 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.

366. Tecles F., Fuentes P., Martinez Subiela S., Parra M.D. Analytical validation of commercially available methods for acute phase proteins quantification in pigs. *Res Vet Sci.* 2007; Aug 83(1):133–9/

367. 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.

368. Мастыко Г.С. Видовая реактивность организма свиньи на травму. *Вопросы теории и практики ветеринарии и зоотехнии : Ученые записки Витебс. вет. ин-та.* – 1971. – Т.24. – С.196–205.

369. Веремей Э.И. Лейкоцитарная реакция сельскохозяйственных животных при хирургических болезнях. *Витебск: Вет. ин-у,* 1991. – 42 с.

370. Зупанец С.В., Мисюрева В.В. Прописнова Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования. Под ред. И.А. Зупанца. – [3-е изд.]. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 200 с.

371. Михайловича В.А., Игнатова Ю.Д. Болевой синдром. Под ред. – Л.: Медицина, 1990. – 366 с.

372. Kaukonen K.M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1629-38.

373. Левченко В.І., Соколюк В.М., Безух В.М. Дослідження крові тварин та клінічна інтерпретація отриманих результатів. *Метод рекомендації.* – Біла церква, 2002. – 56с.

374. Крюк А.Ю., Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н., Коробов В.П. Применение цитокинового профиля сыворотки крови в зависимости от тяжести течения посттравматической реакции в эксперименте. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини* Том 2, №4, 2007. С 65–69.

375. Сенников С.В. Цитокин-синтезирующая активность эритроидных ядродержащих клеток: Автореф докт. диссер. – Новосибирск. – 2001. – С.47.

376. Авраменко Т.О., Стецюра Л.Г., Борисевич В.Б. Особливості травмування собак в умовах великого міста. Наук. вісник. націон. аграрн. ун-ту. – Київ, 2001. – Вип. 38. – С.63–67.
377. Koirala U, Thapa P.B., Joshi M.R., Singh D.R. Systemic Inflammatory Response Syndrome following Gastrointestinal Surgery. JNMA J Nepal Med Assoc. 2017 Apr-Jun;56(206):221-225.
378. Издепский В.И, Рубленко М.В., Ильницкий Н.Г. Иммуноterapia как способ регуляции воспалительных процессов у животных. Актуальные проблемы вет. хирургии : Сб. науч. труд. – С. Петербург, 1998. – № 129. – С. 19–21.
379. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2003. – Т. 5, № 5. – С. 126–129.
380. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J. Med. – 2000. – 342:836–843.
381. Nunomura W. C-reactive protein and (CRP) in animals: its chemical properties and biological functions. Zoo Sci. –1992. –9: p.499-513.
382. Volanakis J. E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol. Immunol.– 38– P. 189-197.
383. Рубленко М.В. Патогенетичні особливості запальної реакції у свиней при хірургічних хворобах та методи їх лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. вет. наук : спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / М.В. Рубленко. – Біла Церква, 2000. – 36 с.
384. Зупанец С.В., Мисюрева В.В., Прописнова Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования ; Под ред. И.А. Зупанца. – [3-е изд.]. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 200 с.
385. Михайловича В.А., Игнатова Ю.Д. Болевой синдром. Л.: Медицина, 1990. – 366 с.

386. Мельніков В.В. Реакція системи крові у разі асептичного запалення у свиней за дії імуностимулюючих засобів різних груп / В.В. Мельніков // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2011. – Вип. 8 (87). – С. 110–113.

387. Мастыко Г.С. Видовая реактивность организма свиньи на травму. Вопросы теории и практики ветеринарии и зоотехнии: Ученые записки Витебс. вет. ин-та. – 1971. – Т.24. – С.196–205.

388. Веремей Э.И. Лейкоцитарная реакция сельскохозяйственных животных при хирургических болезнях. Витебск: Вет. ин-у, 1991. – 42.

389. Novhannisyann I.G., Novhannisyann R.A. Mezlumyan R.G. The correlation between interleukin IL-1 β and degree of the platelet aggregation in acute ischemic stroke // Abstracts of the 8-th World Congress for Microcirculation. August 15-19, 2007. Milwaukee, Wisconsin, USA. – 2007. – p. 517.

390. The Cytokine Handbook. / Ed. A.W. Thomson and M.T. Lotze. London, San Diego: «Academic Press», 2003.

391. Ingvarstsen, K.L.; Moyes, K. Nutrition, immune function and health of dairy cattle. *Animal* 2013, 1, 112–122.

392. Basso, F. G., Pansani, T. N., Turrioni A. P. S., Soares D. G. Tumor necrosis factor- α and interleukin (IL)-1 β , IL-6, and IL-8 impair in vitro migration and induce apoptosis of gingival fibroblasts and epithelial cells, delaying wound healing. *J. Periodontol*, 2016. 87, 990–996. doi: 10.1902/jop.2016.150713.

393. Kołodziejska-Sawerska A, Rychlik A, Depta A, Wdowiak M. Cytokines in canine inflammatory bowel disease. *Pol J Vet Sci*. 2013; 16:165–171.

394. Karlsson I, Hagman R, Johannisson A, Wang L, Karlstam E. Cytokines as immunological markers for systemic inflammation in dogs with pyometra. *Reprod Domest Anim*. 2012; 47:337–341. doi: 10.1111/rda.12034.

395. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В. Особенности спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови при

метаболическом синдроме. Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 4 – С. 50–55.

396. Ованесян И.Г. Современные представления о роли цитокинов в гомеостазе. Научно-медицинский журнал. – 2006. — № 4. –С. 8–17.

397. Ingrid L. Fagerström^a Anne-lie Ståhl^a Maria Mossberg^a Ramesh Tati^a Ann-Charlotte Kristoffersson^a RobinKahn^{ab} Jean-LoupBascands JulieKlein^{de}Joost P.Schanstra^{de} MårtenSegelmark^{fg} DianaKarpman^a Blockade of the kallikrein-kinin system reduces endothelial complement activation in vascular inflammation E Bio Medicine September 2019, Pages 319-328.

398. Crawford K., Warman S.M., Marques A.I., Yool D.A. Serum haptoglobin concentrations in dogs with liver disease, 2013.Vet. Rec. 173(23):579-582.

399. Wang R, Zhang T, Ma Z, Wang Y. The interaction of coagulation factor XII and monocyte/macrophages mediating peritoneal metastasis of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol, 2010 117:460–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.02.015.

400. Vorlova S, Koch M, Manthey H.D, Cochain C. Coagulation factor XII induces pro-inflammatory cytokine responses in macrophages and promotes atherosclerosis in mice. Thromb Haemost, 2017. 117:176–87. doi: 10.1160/TH16-06-0466.

401. Mahdi F, Madar Z.S, Figueroa C.D, Schmaier A.H. Factor XII interacts with the multiprotein assembly of urokinase plasminogen activator receptor, gC1qR, and cytokeratin 1 on endothelial cell membranes. Blood. (2002) 99:3585–96. doi: 10.1182/blood.V99.10.3585.

402. Churpek M.M, Zdravetz F.J, Winslow C, Howell M.D, Edelson D.P. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Oct 15;192(8):958-64.

403. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic

inflammatory response syndrome criteria help predict course? Chest.2006 Apr;129(4):968-78.

404. Choudhry M.A, Bland K.I, Chaudry I.H. Trauma and immune response-effect of gender differences. Injury. 2007 Dec;38(12):1382-91.

405. Bochicchio G.V, Napolitano L.M, Joshi M, Mc Carter R.J. Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts infection in blunt trauma patients. J Trauma. 2001 May;50(5):817–20.

406. Knorring G.Yu. Cytokine network as a target for systemic enzyme therapy. Cytokini i vospalenie. – 2005. – Vol. 4. №4. – P.45–49.

407. Lobanov S.L., Tsybikov N.N., Khanina Yu.S. Proinflammatory cytokines dynamics in enzyme pancreatogenic peritonitis // Zabaikalskiy medicinskiy vestnik. – 2012. – №1. –P.81-85.

408. Lyashenko A.A., Uvarov V.Yu. About systematization of cytokines. Uspehisovr. biologii. – 2001. – Vol. 121. №6. – P.589– 603.

ДОДАТКИ

Додаток А

Науково-методичні рекомендації розроблені на основі результатів
дисертаційної роботи

МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ І ПРОДОВОЛЬСТВА УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА ВЕТЕРИНАРНА І ФІТОСАНІТАРНА СЛУЖБА УКРАЇНИ
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ
ННЦ «ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ І КЛІНІЧНОЇ
ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ»
ІНСТИТУТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ

Нестероїдні протизапальні та імуномодулюючі засоби у ветеринарній медицині

(методичні рекомендації)

Біла Церква
2012

УДК 619:617.1-002:615.212/.37:636.2/.7

Затверджено на засіданні
науково-методичної ради
Державної ветеринарної і
фітосанітарної служби України
(Протокол № 4 від 21 грудня 2011)

Укладачі: **Рубленко М.В.**, д-р вет. наук, академік НААН;
Куцан О.Т., д-р вет. наук, член-кореспондент НААН;
Андрієць В.Г., канд. вет. наук;
Коваленко В.Л., д-р вет. наук;
Матвієнко С.Г., наук. співробітник;
Шаганенко В.С., **Мельников В.В.**, аспіранти.

Нестероїдні протизапальні та імуномодулюючі засоби у ветеринарній медицині: Методичні рекомендації / М.В. Рубленко, О.Т. Куцан, В.Г. Андрієць та ін. – Біла Церква, 2012.– 29 с.

У рекомендаціях висвітлені механізми протизапальної дії та клінічні приклади застосування нестероїдних протизапальних засобів, зокрема ацелізіну та імуномодулюючого препарату «Імуном-депо» у собак, свиней та великої рогатої худоби за різної хірургічної патології.

Рекомендовано практичним та науковим фахівцям і слухачам післядипломної освіти, студентам вищих навчальних закладів III–IV рівнів акредитації зі спеціальності 110101 – ветеринарна медицина.

Рецензенти: **Петренко О.Ф.**, д-р вет. наук, професор, зав. кафедри хірургії ім. І.О. Поваженка (Національний університет біоресурсів і природокористування України);

Оробченко О.Л., канд. вет. наук, ст. наук. співробітник відділу токсикології, безпеки та якості с.-г. продукції (ННЦ «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»);

Ільніцький М.Г., д-р вет. наук, професор кафедри хірургії (Білоцерківський національний аграрний університет).

© БНАУ, ННЦ «ІЕКВМ», ІВМ, 2012

Довідки впровадження матеріалів дисертаційної роботи в навчальний процес та наукові дослідження університетів

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

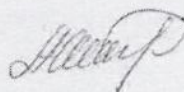
Ректор Львівського національного
університету ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С.З. Гжицького
член-кор. НААН України, професор
В.В. Стибель
2020 р.

КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи аспіранта кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету Мельнікова Василя Володимировича «Клініко-патогенетичне значення цитокінів та їх корекція при хірургічній інфекції у тварин» використовуються в навчальному процесі при викладанні дисципліни «Ветеринарна хірургія» і наукових дослідженнях на кафедрі хірургії Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри хірургії Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького (протокол №13 від “17” грудня 2020 р.).

Завідувач кафедри хірургії,
док. вет. наук, професор



А.Р. Мисак

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор Сумського національного
аграрного університету, академік
НААНУ, професор



В.І.Ладика

18 грудня 2020 р.

КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи аспіранта кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету Мельнікова Василя Володимировича «Клініко-патогенетичне значення цитокінів та їх корекція при хірургічній інфекції у тварин» використовуються в навчальному процесі при викладанні дисципліни «Ветеринарна хірургія» і наукових дослідженнях на кафедрі акушерства і хірургії Сумського національного аграрного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри акушерства і хірургії Сумського національного аграрного університету (протокол № 8 від “18” грудня 2020 р.).

Завідувач кафедри акушерства та
хірургії, професор

О.І. Шкромада

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Проректор з науково-педагогічної
та методичної роботи ОДАУ

Інна МАЛЕЦЬКА

“18” грудня 2020 р.

КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи аспіранта кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету Мельнікова Василя Володимировича «Клініко-патогенетичне значення цитокінів та їх корекція при хірургічній інфекції у тварин» використовуються в навчальному процесі при викладанні дисципліни «Загальна і спеціальна хірургія» і наукових дослідженнях на кафедрі хірургії, акушерства та хвороб дрібних тварин Одеського державного аграрного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри хірургії, акушерства та хвороб дрібних тварин Одеського державного аграрного університету (протокол № 7 від “18” грудня 2020 р.).

Завідувач кафедри хірургії, акушерства
та хвороб дрібних тварин, доцент

А.О. Гердева

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. ректора Харківської
державної зооветеринарної
академії, доцент Боровков С.Б.



2020 р.

КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи аспіранта кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету Мельнікова Василя Володимировича «Клініко-патогенетичне значення цитокінів та їх корекція при хірургічній інфекції у тварин» використовуються в навчальному процесі при викладанні дисципліни «Ветеринарна хірургія» і наукових дослідженнях на кафедрі хірургії імені професора І.О. Калашника Харківської державної зооветеринарної академії.


Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри хірургії імені професора І.О. Калашника Харківської державної зооветеринарної академії (протокол № 3 від “17” грудня 2020 р.).

Завідувач кафедри хірургії

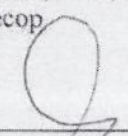
ім. проф. І.О. Калашника, доцент

Д.В. Сарбаш

«Затверджую»

Перший проректор,
проректор з навчальної роботи,
професор

 Д.М. Прієнко
 26 листопада 2020 р.

«Погоджено»

Проректор з наукової роботи,
професор

 Ю.І. Грицан
 26 листопада 2020 р.

КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

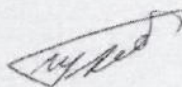
Матеріали дисертаційної роботи аспіранта кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету Мельнікова Василя Володимировича «Клініко-патогенетичне значення цитокінів та їх корекція при хірургічній інфекції у тварин» використовуються в навчальному процесі при викладанні дисципліни «Ветеринарна хірургія» і наукових дослідженнях на кафедрі хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету (протокол № 4 від 25.11.2020 р.).

Декан факультету

ветеринарної медицини,

кандидат ветеринарних наук, доцент

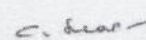


І.А. Бібен

Завідувач кафедри хірургії і

акушерства с.-г. тварин,

доцент


 С.М. Масліков

Погоджено

Проректор з навчальної та виховної роботи Національного університету біоресурсів і природокористування України, доктор економічних наук, професор, академік НААН


С. М. Кваша

«24» грудня 2020 р.

Затверджую

Перший проректор Національного університету біоресурсів і природокористування України, доктор сільськогосподарських наук, професор, академік НААН


Г. І. Ібатуллін

«24» грудня 2020 р.

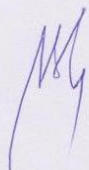
АКТ

про впровадження результатів кандидатської дисертації
у навчальний процес


Даним актом стверджується, що результати дисертації на тему: «Клініко-патогенетичне значення цитокінів та їх корекція при хірургічній інфекції у тварин», що представлені на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук зі спеціальності 16.00.05 «Ветеринарна хірургія» виконаної аспірантом кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету Мельниковим Василем Володимировичом, розглянуто на засіданні кафедри хірургії і патофізіології імені академіка І. О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України (протокол № 5, від 04.12.2020 року).

Результати дослідження впроваджено у навчальну програму кафедри при викладанні дисциплін «Загальна і спеціальна хірургія», «Ветеринарна імунологія» щодо клініко-патогенетичного значення цитокінів за хірургічної інфекції у тварин, при підготовці фахівців ОС «Бакалавр» та «Магістр» із спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» у Національному університеті біоресурсів і природокористування України.

Декан факультету
ветеринарної медицини,
доктор біологічних наук,
професор, академік НААН

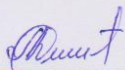

М. І. Цвіліховський

Завідувач кафедри
хірургії і патофізіології
імені академіка І. О. Поваженка,
доктор ветеринарних наук, доцент


М. О. Малюк

«Погоджено»

Проректор з освітньої, виховної та міжнародної діяльності,
доктор. с.-г. наук, професор



Т.М. Димань

«23» нової 2020 р.

«Затверджую»

Перший проректор
Білоцерківського
національного аграрного
університету,
доктор біологічних наук, професор



В.П. Новак

«23» нової 2020 р.

АКТ

про впровадження результатів кандидатської дисертації
у навчальний процес

Даним актом стверджується, що результати дисертації на тему: **«Клініко-патогенетичне значення цитокінів та корекція їх рівня при хірургічній інфекції у тварин»**, представленої на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук зі спеціальності 16.00.05 – ветеринарна хірургія, виконаної аспірантом кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету Мельниковим Василем Володимировичом, розглянуто на засіданні кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету (протокол № 4 від 23.10.2020 року).

Результати дослідження щодо клініко-патогенетичного значення цитокінів за хірургічної інфекції у тварин впроваджено у навчальні програми кафедри при викладанні дисциплін «Анестезіологія та оперативна хірургія», «Загальна та спеціальна хірургія великих тварин», «Хірургічні хвороби дрібних тварин» при підготовці фахівців ОС «Бакалавр» та «Магістр» зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина».

Декан факультету ветеринарної
медицини, доктор ветеринарних наук,
професор, член-кореспондент НААН



В.В. Сахнюк

Завідувач кафедри хірургії та хвороб
дрібних домашніх тварин, доктор
ветеринарних наук, професор,
академік НААН



М.В. Рубленко

Додаток Б

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 проводив лікування тварин, клінічні, гемостазологічні, біохімічні дослідження, імуноферментний аналіз, оброблення та аналіз одержаних результатів).*

2. Рубленко М.В., Мельніков В.В. Цитокіновий 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. Цитокіни 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 (19 та 20 травня 2011 р.). 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 2019г. 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*).

Відомості про апробацію результатів дисертації

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися, обговорювалися і були схвалені на міжнародних, державних наукових і науково-практичних конференціях:

– Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, аспірантів і докторантів “ Наукові пошуки молоді у третьому тисячолітті ” (м. Біла Церква, 2011);

– Науково-практичній конференції “Лабораторні дослідження як інструмент забезпечення епізоотичного благополуччя та безпеки харчових продуктів” (Київ, 2012);

– Міжнародній науково-практичній конференції “Десятий міжнародний конгрес спеціалістів ветеринарної медицини” (Київ, 2012);

– Международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию со дня рождения профессора Э.И. Веремея “ Актуальные вопросы и пути их решения в ветеринарной хирургии ” (Витебск, 2019).