

УДК 619:617.57/.58:616.-008.8-074:636.2

МЕЛЬНИКОВ В.В.**РУБЛЕНКО М.В.**

rublenko@meta.ua

СТОРОЖУК В.А.**ДУДКА В.Б.***Білоцерківський національний аграрний університет***ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ ГОСТРОЇ ФАЗИ ТА
ЇЇ КОРЕКЦІЯ ЗА ХІРУРГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У СВИНЕЙ**

Встановлено, що за гриж розвивається 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, переважно, проявляється збільшенням концентрації в крові фібриногену та гаптоглобіну, але не церулоплазміну. За гриж відмічено зростання в 4,9 раза умісту в сироватці крові ФНП- α , ІЛ-1 β – лише в 2,1 раза, а також підвищення концентрації в 1,3 раза ІЛ-10, що супроводжується адгезивно-запальним асептичним процесом. Надзвичайним рівнем зростання в крові ФНП- α – у 18,3 раза, та помірним підвищенням концентрації ІЛ-1 і ІЛ-10 характеризується динаміка розвитку гнійних артритів. ФНП- α набув критичного значення, і його кількість перевищувала рівень ІЛ-1 β більш ніж у 5 разів. Показники фібриногену за фізіологічної норми коливалися в межах 2–4 г/л. Його концентрація за використання тіотриазоліну пікового значення досягла після першої доби і була в 2,3 раза вищою, ніж за ін'єкцій імуном-депо. Через добу після операції рівень гаптоглобіну в 1-й групі був у 2 рази більшим, ніж у 2-й ($p < 0,01$). На 3-тю добу відмічалось пікове зростання цього показника з двічі нижчим значенням у 2-й дослідній групі. Концентрація церулоплазміну найвищого рівня досягла на 6-ту годину після оперативного втручання у свиней 1-ї групи і становила $421,9 \pm 39,69$ мг/л. Тобто механізми її корекції тіотриазолом та імуном-депо різняться, що потребує подальших досліджень.

Ключові слова: свині, цитокіни, білки гострої фази, герніотомія, імуном-депо, тіотриазолін.

doi: 10.33245/2310-4902-2019-149-1-111-118

Постановка проблеми. Хірургічна патологія у тварин представлена достатньо широко і має різноманітні форми прояву. Вона охоплює різні анатомо-топографічні ділянки та органи, зокрема у свиней досить часто представлена абдомінальною патологією [1]. Також у свиней достатньо розповсюдженими є артрити, абсцеси, флегмони [2]. Хірургічна патологія за даними [3] становить близько 11,1–29,9 від загального поголів'я свиней. Хоча існують інші статистичні дані, де частка її значно більша за попередній показник і становить 55–80 %, відповідно [1]. У її структурі основне місце займають післяопераційні 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 % [3]. Згідно з даними [4], найбільш поширені грижі у свиней віком від 6-ти до 12-ти тижнів, а частота їх розвитку коливається в межах від 0,8 до 71,7 % [5]. Опубліковані повідомлення [6], про поширеність гриж у 0,8–3,5 % поголів'я свиней, що становить 50 % усієї хірургічної патології цього виду тварин. При цьому пупкові становлять 62,2 % [5], а пахово-мошонкові – 60–70 % всього поголів'я [7]. Основою зазначеної патології є запальна реакція, яка має свої видові особливості. При цьому в ряді робіт [8–10] було показано істотну роль різних ланок системи гемостазу. Проте молекулярні основи індукції і розвитку запального процесу в свиней залишаються маловідомими, що гальмує подальше удосконалення його фармакологічної корекції.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Хоча свині як біологічна модель досить широко використовуються в наукових дослідженнях, однак дані щодо різних ланок запальної реакції у них досить розрізнені. Зокрема, встановлено [10], що судинно-тромбоцитарний гемостаз у свиней має більшу природну здатність до адгезивно-агрегаційних та фібринозних процесів. Одним із регуляторів цієї ланки гемостазу є оксид азоту, який регулює рівень кровообігу в тканинах, розширює судини та впливає на реологічні властивості крові. При цьому він проявляє виражений антиагрегаційний вплив на тромбоцити та інші клітини периферичної крові [11–14]. Незначний його рівень разом із високим коагуляційним потенціалом тромбоцитів у свиней може бути природним фактором до посиленої гемокоагуляції за травм і запальних процесів. У післяопераційний період у свиней за герніотомії спостерігається розвиток ендотеліальної дисфункції, яка характеризується низьким рівнем оксиду азоту і тканинного активатора плазміногену, що є на-

слідком негативного впливу на ендотелій продуктів запалення, а це підтверджується високим рівнем десквамації клітин останнього [10].

Тромбоцити у клінічно здорових свиней мають прокоагулянтні та антифібринолітичні властивості. Зокрема, доведено [9], що коливання кількості фібриногену в плазмі крові свиней з грижами було несуттєвим, але за порівняння з клінічно здоровими тваринами тромбоцитарна плазма цієї групи тварин за його рівнем вірогідно не відрізнялася від безтромбоцитарної. В плазмі крові грижonoсiїв наявна значна кількість розчинного фібрину, як непряме свідчення тромбiнемii та активацii системи гемостазу. При цьому зниження активностi тромбоцитарної фракцii фiбринази вказує на її iнтенсивне споживання у коагуляцiйно-каскадному процесi, переважно на мембранах тромбоцитiв, що є особливiстю активацii судинно-тромбоцитарного гемостазу у свиней з грижами.

Також встановлено [8], що за хiрургiчної патологiї у свиней, залежно від її складностi, наростає протеолiтично-iнгiбiторний дисбаланс з активацiєю iнгiбiтора тканинного активатора плазминогена, що зумовлює посилену фiбринозну ексудацiю саме у цього виду тварин. При цьому застосування метаболiтотропного препарату тiотриазолiн сприяло усуненню цих явищ як після гернiотомii, так i за лiкування гнiйних артритiв у свиней.

Основним способом лiкування гриж у свиней є гернiотомiя, результати якої значною мiрою залежать від локалiзацii та об'єму гриж, iнтенсивностi адгезивних процесiв, що суттєво впливає на перебiг запальної реакцii в післяоперацiйний перiод [4].

У випадку гостро-гнiйних запальних процесiв у суглобах свиней поряд з хiрургiчним лiкуванням використовується комплекс фармакологiчних заходiв: новокаiновi блокади [8]; антибиотикотерапiя i місцево розчини антисептикiв; iмуностимулюючi препарати. Зокрема, нещодавно було запропоновано [10] використання для фармакологiчної корекцii продукцii оксиду азоту за хiрургiчної патологiї у рiзних видiв тварин, у тому числi свиней, iмуномодельоучого препарату „Имуном-Депо”.

Водночас вплив тiотриазолiну та „Имуном-Депо” на молекулярнi механiзми розвитку запальної реакцii у свиней залишається маловивченим.

Мета дослідження – встановлення особливостей реакцii гострої фази та обiрнтування її корекцii після гернiотомii у свиней.

Матерiал та методи дослідження. Робота виконана на свинях (n=39), якi надходили до стацiонару клiнiки Бiлоцеркiвського нацiонального аграрного унiверситету з господарств СТОВ «Сухолiське», БЦДСС Інституту бiоенергетичних культур i цукрових бурякiв НААН (с. Селекцiйне Бiлоцеркiвського району) та навчально-наукового дослiдного центру унiверситету. Тварин утримували в iндивiдуальних клiтках з примусовою вентиляцiєю, комбiнованим освiтленням i щоденним прибиранням. Годiвля складалася з спецiалiзованого комбiкорму для свиней, напування здiйснювали автоматизованим способом.

Дослiдження проводили вiдповiдно до закону України «Про захист тварин вiд жорсткого поводження» вiд 28.03.2006 р. та правил Європейської конвенцii захисту хребетних тварин, якi використовуються в експериментальних та iнших наукових цiлях вiд 13.11.1987 р.

У тварин був проведений загальний клiнiчний i хiрургiчний огляд та вiдiбрана кров iз орбiтального венозного синуса для подальших дослiджень.

Вмiст фiбриногену визначали в плазми кровi за В.О. Белiцером зi спiвавт. [15], а рiвень гаптоглобiну та церулоплазмiну – в сироватцi кровi в реакцii з риванолом i за методом Равiна [16], вiдповiдно, наборами «Реагент» (м. Днiпро). Концентрацiю в сироватцi кровi цитокiнiв ФНП- α , IL- β та IL-10 визначали наборами фiрми «Вектор бест» (м. Новосибiрськ, РФ).

При цьому провели двi серii дослiдження. В першiй, вивчали цитокiновий профiль свиней, для чого сформували групу клiнiчно здорових тварин (n=10), групу з гнiйними артритами (n=8) та групу свиней з грижами (n=15). У другiй серii дослiдження вивчали реакцiю гострої фази в динамiцi загоєння операцiйних ран після гернiотомii. Для цього було сформовано групи свиней-грижonoсiїв: контрольну, в якiй проводили лише гернiотомiю; 1-шу дослiдну, в якiй після операцii свиням iн'ектували препарат Имуном-Депо, та 2-у дослiдну, де у післяоперацiйний перiод застосовували тiотриазолiн.

У кожної тварини проводили клiнiчний огляд з метою виявлення локалiзацii i розмiру грижi. До операцii свиней витримували на голоднiй дiєтi близько 12 год. Гернiотомiю виконували в умовах хiрургiчної клiнiки БНАУ пiд загальною ацепромазин-тiопенатовою та місцевою ане-

стезією, використовуючи один з традиційних способів, залежно від анатомо-топографічних особливостей грижі. Свиням за 20 хв до початку оперативного втручання внутрішньом'язово ін'єктували 1 % розчин ацепромазину в дозі 8,0 мг/кг маси тіла, а тіопенат – внутрішньовенно у дозі 10 мг/кг маси тіла вже перед операцією. По лінії розрізу тканин виконували інфільтраційну анестезію 0,5 % розчином новокаїну. На м'язи черевної стінки та шкіру накладали в два поверхи вузлові шви з капрону, які обробляли один раз на добу 5 % розчином йоддицерину.

Результати дослідження. Для встановлення цитокинового профілю у сироватці крові свиней було обрано низку головних представників трьох сімейств цитокинів: фактора некрозу пухлин- α ; інтерлейкіна-1; інтерлейкіна-10. Зокрема, фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), належить до групи прозапальних цитокинів, які продукуються макрофагами і моноцитами. Він забезпечує регулювання імунних процесів, антиінфекційний і протипухлинний захист, бере участь у процесах запальної альтерації та індукції проліферації тканин. До ключових прозапальних цитокинів також належить ІЛ-1 β , який зумовлює посилення продукції печінкою гострофазних білків і простогландинів. Водночас ІЛ-10, як протизапальний цитокин, виконує функцію гальмування продукції зазначених вище цитокинів [17–21].

У групі клінічно здорових свиней ($n=10$), спостерігається значний рівень протизапального ІЛ-10 (табл. 1). При цьому встановлені досить високі цитокинові індекси співвідношення протизапальних до прозапальних цитокинів у здорових тварин – 13,9:1–19,4:1, за індексу між останніми –0,7:1. Тобто, у цілому ІЛ-10 за фізіологічної норми здійснює потужний контроль над системами флогогенних цитокинів організму свиней.

Таблиця 1 – Цитокиновий профіль у свиней

Середнє значення	ФНП- α , пг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	Цитокинові індекси		
				ІЛ-10: ФНП- α	ІЛ-10: ІЛ-1 β	ФНП- α : ІЛ-1 β
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	19,4:1	13,9:1	0,7:1
1 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*	1,5:1	8,1:1	5,5:1
2 група Свині з грижами $n=15$						
$M \pm m$	2,85–7,38 4,93 \pm 0,46*	1,72–4,1 2,9 \pm 0,21*	13,24–35,21 24,4 \pm 3,67	4,9:1	8,4:1	1,7:1

Примітка: $p < 0,001$ *

Водночас у тварин з хірургічною патологією відмічається різке зростання показників прозапальних цитокинів. За гриж, що супроводжуються адгезивно-запальним асептичним процесом, уміст у сироватці крові ФНП- α збільшується в 4,9 раза, а ІЛ-1 β дещо менше – лише в 2,1 раза, за помірного підвищення концентрації в 1,3 раза протизапального ІЛ-10. При цьому цитокинові індекси суттєво зменшуються, що свідчить про зниження активності антифлогогенних механізмів. Тобто, виходячи з цього, за герніотомії необхідно ретельно дотримуватися процедур асептики і антисептики та 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, та помірним підвищенням концентрацій ІЛ-1 та ІЛ-10. При цьому цитокиновий індекс ІЛ-10:ФНП- α набув критичного значення – 1,5:1, а кількість останнього перевищувала рівень ІЛ-1 β більш ніж у 5 разів. Водночас підвищення рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-10 не зумовлювало вірогідної різниці з показниками тварин-грижососіїв. Швидше за все, потужний синтез ФНП- α пов'язаний з появою значної кількості клітин його продуцентів у зоні деструкції суглобів. При цьому недостатнє підвищення рівня ІЛ-10 запускає процес каскадного продукування медіаторів запалення та розвитку синдрому системної запальної реакції.

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. 1), проте піки підвищення концентрації фібриногену в плазмі крові у контрольних тварин реєструються на

1-у та 7-у добу. За використання імуном-депо, навпаки, відбувається динамічна його нормалізація до 7-ї доби після герніотомії.

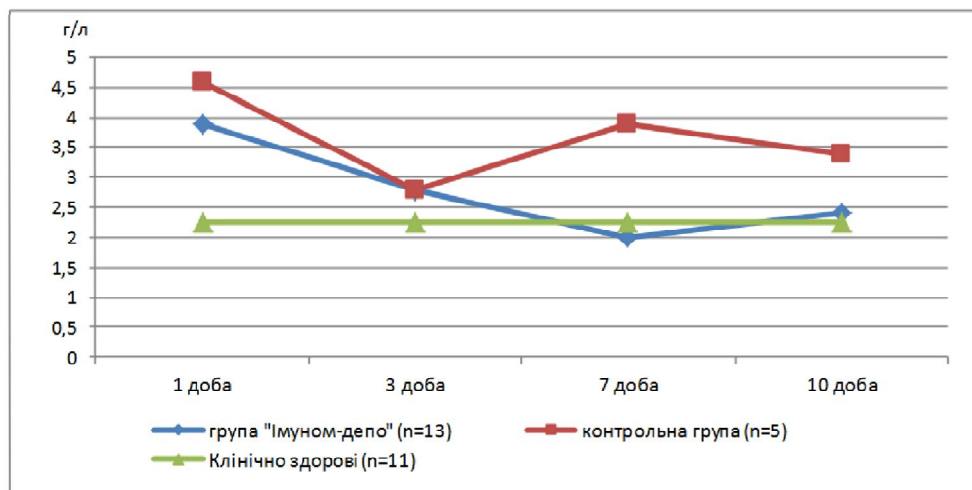


Рис. 1. Динаміка фібриногенемії після герніотомії у свиней.

Динаміка концентрації фібриногену за використання тіотриазоліну виявилась дещо іншою. Найвищого піку вона досягла після першої доби і була вищою в 2,3 рази, ніж за ін'єкцій імуном-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 (табл. 2), як і фібриногену, в перші години після герніотомії практично не змінювався. 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 відмічали 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.

Таблиця 2 – Динаміка білків гострої фази після герніотомії у свиней

Терміни дослідження	Фібриноген, г/л	Гаптоглобін, г/л	Церулоплазмін, мг/л
до	$1,8 \pm 0,26$	$0,8 \pm 0,12$	$383,9 \pm 29,91$
	$3,5 \pm 0,55$ ****	$0,3 \pm 0,14$ ****	$343,9 \pm 33,65$ *
3 год	$1,8 \pm 0,35$	$0,5 \pm 0,11$	$339,3 \pm 40,31$
	$1,3 \pm 0,14$ *	$0,3 \pm 0,10$ *	$337,5 \pm 4,12$ *
6 год	$1,4 \pm 0,26$	$0,8 \pm 0,18$	$421,9 \pm 39,69$
	$2,4 \pm 0,51$ ***	$0,4 \pm 0,21$ **	$333,4 \pm 36,25$ **
24 год	$3,9 \pm 0,42$	$1,4 \pm 0,18$	$412,8 \pm 42,79$
	$6,6 \pm 0,60$ ****	$0,7 \pm 0,15$ ***	$433,3 \pm 22,47$ *
3 доба	$2,8 \pm 0,30$	$1,8 \pm 0,08$	$421,4 \pm 54,25$
	$5,6 \pm 0,45$ ****	$0,9 \pm 0,06$ ****	$425,5 \pm 35,32$ *
7 доба	$2,0 \pm 0,29$	$1,1 \pm 0,10$	$371,2 \pm 35,73$
	$3,6 \pm 0,18$ ****	$0,5 \pm 0,23$ ****	$408,4 \pm 35,71$ *
10 доба	$2,4 \pm 0,28$	$1,1 \pm 0,07$	$460,8 \pm 50,14$
	$3,1 \pm 0,64$ **	$0,3 \pm 0,05$ ****	$447,6 \pm 23,19$ *

Примітки: 1) $P < 0,1^*$; $p < 0,05^{**}$; $p < 0,01^{***}$; $p < 0,001^{****}$; 2) чисельник – імуном-депо (n=13), знаменник – тіотриазолін (n=8).

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

Обговорення. У сучасних наукових працях значна увага приділяється детальному вивченню механізмів запальної реакції, зокрема продукуванню гострофазних білків [22–26]. 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 [26]. Необхідно відмітити і той факт, що на сьогодні пускові механізми розвитку запального процесу залишаються маловивченими та безумовно потребують детального дослідження для оптимізації фармакологічної корекції загоєння операційних і гнійних ран [27].

Згідно з дослідженнями [9], у свиней з первинними та защемленими грижами спостерігається 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 невірних гриж зумовлює формування гіперкоагуляційного синдрому з дефіцитом природних антикоагулянтів. Це, ймовірно, пов'язано з розвитком реакції гострої фази під впливом флогогенних цитокінів. Попередньо нами встановлено [28], що після герніотомії розвиток асептичного запалення у свиней супроводжується в часовому і клінічному вимірах лейкемоїдною реакцією нейтрофільного типу, а використання тіотриазоліну та імуно-депо прискорює її перебіг та сприяє швидшому загоєнню операційних ран у середньому в 1,5 раза.

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 [29, 30]: I – це білки, концентрація яких зростає дуже швидко (С-реактивний та α -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-комплемет, С4-комплемет); 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 імуно-депо. Це зумовлює необхідність подальшого вивчення їх патогенетичного впливу на перебіг запальної реакції у свиней за різних нозологічних форм хірургічної патології.

Висновки. 1. 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.

2. Гострофазна реакція після герніотомії у свиней, переважно проявляється збільшенням концентрації в крові фібриногену та гаптоглобіну, але не церулоплазміну. При цьому механізми її корекції тіотриазоліном та імуно-депо різняться, що потребує подальших досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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

2. Хансєв В.В. Гемостаз та його корекція при хірургічній інфекції у собак: автореф. дис. канд. вет. наук: 16.00.05. Біла Церква, 2004. 23 с.
3. Мастыко Г.С. Асептические и септические воспаления у с.-х. животных. Минск: Урожай, 1985. 40 с.
4. Рубленко М.В., Ільницький 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.
5. Тихонюк Л.А., Нагорний В.В., Чернозуб М.П. Застосування одноповерхового вісімкоподібного шва для закриття грижового кільця при герніотомії у поросят. Вісник Білоцерків. держ. аграрн. ун-ту: зб. наук. праць. Біла Церква, 2006. Вип. 41. С. 246–250
6. Масліков С. Лікування вправних гриж у свійських тварин. Вет. медицина України. 2007. №10. С. 18–19.
7. Шнякин 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.
8. Рубленко М.В. Патогенетичні особливості запальної реакції у свиней при хірургічних хворобах та методи їх лікування: автореф. дис. ... докт. вет. наук: спец. 16.00.05. Біла Церква, 2000. 36 с.
9. Андрієць В.Г. Судинно-тромбоцитарний гемостаз та його корекція при абдомінальній хірургічній патології у собак і свиней: дис. ... канд. вет. наук: спец. 16.00.05. Біла Церква, 2009. 33 с.
10. Шаганенко С. Клініко-патогенетична роль оксиду азоту та корекція його рівня за хірургічної патології запального генезу в тварин різних видів: автореф. дис. ... канд. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарна хірургія”. Біла Церква, 2012. 23 с.
11. Hobbs A. Nitric oxide metabolism linked to sepsis. *J. Biol. Chemistry*. 2005. Vol. 18. №3. P. 721–729.
12. Fukumura D., Kashiwagi S., Jain R. The role of nitric oxide in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer*. 2006. T. 6. P. 521–534
13. Ying L., Hofseth L. An emerging role for endothelial nitric oxide synthase in chronic inflammation and cancer. *Cancer Res*. 2007. T. 67. P. 1407–1410.
14. Nitric oxide is a key component in inflammation-accelerated tumorigenesis/ S. Hussain et al. *Cancer Res*. 2008. T. 68. P. 7130–7136.
15. Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові людини/ В.О. Беліцер та ін. *Лабор. діагностика*. 1997. №2. С. 53–55.
16. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Москва: «Медпресс-информ». 2004.
17. Opal S.M., DePalo V.A. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 111. 2000. P.1162–1172.
18. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008. Vol. 214. P. 149–160.
19. Christodoulou C., Choy E.H. Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med*. 2006. Vol. 6. P. 13–19.
20. NHE3 modulates the severity of colitis in IL-10-deficient mice/ C.B. Larmonier et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011. Vol. 300. P. 998–1009.
21. Paenoniflorin improves survival in LPS-challenged mice through the suppression of TNF-alpha and IL-1beta release and augmentation of IL-10 production/ W. Cao et al. *Int Immunopharmacol*. 2011. Vol. 11. P. 172–178.
22. Цитокіновий статус, реакція гострої фази та її корекція за акушерської та хірургічної патології у продуктивних та дрібних домашніх тварин / М.В.Рубленко та ін. Біла Церква, 2012. 21 с.
23. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*. 2002. 420. 846 p.
24. NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease/ R. Caruso et al. *Immunity*. 2014. Vol. 41. P. 898–908.
25. Piccinini A.M., Midwood K.S. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling. *Mediat Inflamm*, 2010.
26. Henry G., Garner W. Inflammatory mediators in wound healing. *Surg. Clin. North Am*. 2003. Vol. 83. 483 p.
27. Рубленко М.В., Мельніков В.В. Цитокіновий статус свиней з хірургічною патологією. Х міжнародний конгрес спеціалістів ветеринарної медицини: матеріали конгресу. 2012. С. 153–154.
28. 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.
29. Андрієць В.Г., Мельніков В.В. Вміст у плазмі крові корів з ортопедичною патологією низки гострофазних білків. *Науковий вісник ветеринарної медицини: зб. наук праць*. Біла Церква, 2010. Вип. 4(67).172 с.
30. Petersen N.H., Nielsen J.P., Heegaard P.M. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res*. 2004. Vol. 35. P. 163–187.

REFERENCES

1. Alekseeva, I.V. (2006). Novye razrabotki dlja lechenija zhivotnyh pri gnojno-vospalitel'nyh processah [New developments for the treatment of animals with purulent-inflammatory processes]. *Veterinarija [Veterinary Medicine]*. no. 5, pp. 52–56.
2. Hanjejev, V.V. (2004). Gemostaz ta jogo korekcija pry hirurgichnij infekcii' u sobak: avtoref. dys. kand. vet. nauk: 16.00.05. [Hemostasis and its correction in surgical infection in dogs: abstract of dissertation of the candidate of veterinary sciences: 16.00.05.]. *Bila Tserkva*, 23 p.
3. Mastyko, G.S. (1985). Asepticheskie i septicheskie vospalenija u s.–h. zhivotnyh [Aseptic and septic inflammations in the village animals]. *Minsk: Harvest*, 40 p.
4. Rublenko M.V., Ільницький, M.G. (1995). Rozpovsjudzhennja hirurgichnoj patologij u svinej pri utrimanni na riznih pidlogah [Dissemination of surgical pathology in pigs when kept on different floors]. *Neinfekcijna patologija tvarin : nauk.-prakt. konf., 7–8 chervnja 1995 r.: tezi dop. [Non-communicable animal pathology: scientific-practical. Conf., June 7-8, 1995: these suppl.]*. *Bila Tserkva*, pp. 188–190.

5. Tykhoniuk, L.A., Nahorni, V.V., Chornozub, M.P. (2006). Zastosuvannya odnopoverkhovoho visimkopodibnoho shva dlia zakryttia hryzhovoho kiltsia pry herniotomii u porosiat [The use of single-storey visimkopodibnoho suture to close the hernia ring at herniotomy in pigs]. *Visnyk Bilotserkiv. derzh. agrarn. un-tu: zb. nauk. prac'*. [Bulletin of the Bilotserkiv State Agrarian University: a collection of scientific papers]. Vol. 41, pp. 246–250.
6. Maslikov, S. (2007). Likuvannya vpravnih grizh u svijskikh tvarin [Treatment of skilled hernias in domestic animals]. *Vet. medicina Ukrainy* [Vet. medicine of Ukraine], no.10, pp. 18–19.
7. Shnjakina, T.N., Shherbakov, N.P. (2004). Gryzhesechenie pahovo-moshonochnyh gryzh u hrjachkov s ostavlenniem semennika v polosti moshonki [Hernia repair of inguinal-scrotal hernias in boars, leaving the testis in the scrotum cavity]. *Aktual'nye problemy veterinarnoj medicyny, posvjashh. 75-letiju UGAVM : mezhdunar. nauch.-prakt. konf. : tezisy dokl.* [Actual problems of veterinary medicine, dedicated. 75th anniversary of the UGAVM: int. scientific-practical Conf. : abstracts]. Troitsk, pp. 177–179.
8. Rublenko, M.V. (2000). Patogenetychni osoblyvosti zapal'noi' reakcii' u svynej pry hirurgichnyh hvorobah ta metody i'h likuvannja : avtoref. dys. ... dokt. vet. nauk: spec. 16.00.05 [Pathogenetic features of inflammatory response in pigs in surgical diseases and methods of their treatment: author's abstract the dissertation of Doctor of Veterinary Sciences: specialization 16.00.05.]. Bila Tserkva, 36 p.
9. Andrijec', V.G. (2009). Sudynno-trombocytarnyj gemostaz ta jogo korekcija pry abdominal'nij hirurgichnij patologii' u sobak i svynej: dys. ... kand. vet. nauk: spec. 16.00.05 [Vascular-platelet hemostasis and its correction in abdominal surgical pathology in dogs and pigs: dissertation of the candidate of veterinary sciences: specialization 16.00.05.]. Bila Tserkva, 33 p.
10. Shaganenko, V.S. (2012). Kliniko-patogenetychna rol' oksydu azotu ta korekcija jogo rivnja za hirurgichnoi' patologii' zapal'nogo g'enezu v tvaryn riznyh vydiv: avtoref. dys. ... kand. vet. nauk: spec. 16.00.05. [Clinico-pathogenetic role of nitric oxide and correction of its level in surgical pathology of inflammatory genesis in animals of different species: abstract the dissertation of the candidate of veterinary sciences: specialization 16.00.05.]. Bila Tserkva, 23 p.
11. Hobbs, A. (2005). Nitric oxide metabolism linked to sepsis. *J. Biol. Chemistry*. Vol. 18, no. 3, pp. 721–729.
12. Fukumura, D., Kashiwagi, S., Jain, R. (2006). The role of nitric oxide in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer*. Vol. 6, pp. 521–534.
13. Ying, L., Hofseth, L. (2007). An emerging role for endothelial nitric oxide synthase in chronic inflammation and cancer. *Cancer Res*. Vol. 67, pp. 1407–1410.
14. Hussain, S., Subleski, J., Hofseth, L. (2008). Nitric oxide is a key component in inflammation-accelerated tumorigenesis. *Cancer Res*. Vol. 68, pp. 7130–7136.
15. Belicer, V.O., Varec'ka, T.V., Veremjejenko, K.M. (1997). Kil'kisne vyznachennja fibrinogenu v plazmi krovi ljudyny [Quantitative determination of fibrinogen in human blood plasma.]. *Labor. Diagnostyka* [Laboratory diagnostics], no. 2, pp. 53–55.
16. Kamyshnikov, V.S. (2004). Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovanijam i laboratornoj diagnostike [Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics]. Moscow "Medpress-inform".
17. Opal, S.M., DePalo, V.A. (2000). Anti-inflammatory cytokines, *Chest* 111, pp. 1162–1172.
18. Bradley, J.R. (2008). TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. Vol. 214, pp. 149–160.
19. Christodoulou, C., Choy, E.H. (2006). Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med*. Vol. 6, pp. 13–19.
20. Larmonier, C.B., Laubitz, D., Thurston, R.D. (2011). NHE3 modulates the severity of colitis in IL-10-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 300, pp. 998–1009.
21. Cao, W., Zhang, W., Liu, J. (2011). Paeoniflorin improves survival in LPS-challenged mice through the suppression of TNF- α and IL-1 β release and augmentation of IL-10 production. *Int Immunopharmacol*. Vol. 11, pp. 172–178.
22. Rublenko, M.V., Vlasenko, S.A., Andrijec', V.G., Jeroshenko, O.V., Mel'nikov, V.V. (2012). Cytokinovyj status, reakcija gostroi' fazy ta i'i' korekcija za akushers'koi' ta hirurgichnoi' patologii' u produktyvnyh ta dribnyh domashnih tvaryn [Cytokine status, acute phase response and its correction in obstetric and surgical pathology in productive and small animals]. Bila Tserkva, 21 p.
23. Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*. Vol. 420, 846 p.
24. Caruso, R., Warner, N., Inohara, N., Nunez, G. (2014). NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity*. Vol. 41, pp. 898–908.
25. Piccinini, A.M., Midwood, K.S. DAMPening inflammation by mod-ulating TLR signalling. *Mediat Inflamm*, 2010.
26. Henry, G., Garner, W. (2003). Inflammatory mediators in wound healing. *Surg. Clin. North Am*. Vol. 83, 483 p.
27. Rublenko, M.V., Mel'nikov, V.V. (2012). Cytokinovyj status svynej z hirurgichnoju patologijeju [Cytokine status of pigs with surgical pathology]. X mizhnarodnyj kongres specialistiv veterynarnoi' medycyny: materialy kongresu [X International Congress of Veterinary Specialists: Congress materials]. pp. 153–154.
28. Rublenko, M.V., Mel'nikov, V.V. (2012). Osoblivosti lejkocitarnoyi reakciiyi u svinej pislja grizhoroztynu ta za umov korekciiyi zapal'no-regenerativnogo procesu imunostimuljatorami riznih grup [Peculiarities of leukocyte reaction in pigs after herniation and under the conditions of correction of inflammatory-regenerative process by immunostimulators of different groups]. *Naukovo-teoretichnij zhurnal Biologija tvarin – L'viv* [Theoretical Journal of Animal Biology – Lviv]. Vol. 14, no.1–2, pp. 557–562.
29. Andrijec', V.G., Mel'nikov, V.V. (2010). Vmist u plazmi krovi koriv z ortopedychnoju patologijeju nyzky gostrofaznyh bilkiv [Content in the blood plasma of cows with orthopedic pathology of a number of acute-phase proteins]. *Naukovyj visnyk veterynarnoi' medycyny: zb. nauk prac'* [Scientific Bulletin of Veterinary Medicine: Collection of Scientific Papers]. Bila Tserkva, Issue 4(67), 172 p.
30. Petersen H.H., Nielsen J.P., Heegaard P.M. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res*. 2004. Vol. 35, pp. 163–187.

Особенности реакции острой фазы и ее коррекция при хирургической патологии у свиней

Мельников В.В., Рубленко М.В., Сторожук В.А., Дудка В.Б.

При появлении грыж развивается умеренная цитокинемия флогогенного характера, которая выражена при гнойных артритах. При этом продукция противовоспалительных цитокинов является недостаточно адекватной, что тре-

бует фармакологической коррекции воспалительной реакции при хирургической патологии у свиней. Острофазная реакция после герниотомии у свиней, преимущественно, проявляется увеличением концентрации в крови фибриногена и гаптоглобина, но не церулоплазмينا. При этом механизмы ее коррекции тиотриазолином и иммуном-депо отличаются, что требует дальнейших исследований. Отмечено возрастание при грыжах в 4,9 раза содержания в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β – только в 2,1 раза, а также увеличение концентрации в 1,3 раза ИЛ-10, что сопровождается адгезивно-воспалительным асептическим процессом. Наибольшим уровнем увеличения в крови ФНО- α – в 18,3 раза, и умеренным увеличением концентрации ИЛ-1 и ИЛ-10 характеризуется динамика развития гнойных артритов. ФНО- α приобретает критическое значение, и его количество превышает уровень ИЛ-1 β более чем в 5 раз. Показатели фибриногена при физиологической норме колеблются в пределах 2–4 г/л. Его концентрация при использовании тиотриазолина пикового уровня достигла после первых суток и была в 2,3 раза выше, нежели при инъекции иммуном-депо. Через сутки после операции уровень гаптоглобина в 1-й группе был в 2 раза больше чем во 2-й ($p < 0,01$). На 3-е сутки отмечалось пиковое увеличение показателя с дважды сниженным значением во 2-й опытной группе. Концентрация церулоплазмينا наибольшего уровня достигла на 6-й час после оперативного вмешательства у свиней 1-й группы и составляла $421,9 \pm 39,69$ мг/л.

Ключевые слова: свиньи, цитокины, белки острой фазы, герниотомия, иммуном-депо, тиотриазолин.

Peculiarities of acute phase reaction and its correction in surgical pathology in pigs

Mel'nikov V., Rublenko M., Storozhuk V., Dudka V.

Surgical pathology in animals is quite broad and has various forms of manifestation. It covers various anatomic-topographic areas and organs, in particular in pigs quite often presented with abdominal pathology. There have been published reports of an incidence of hernias in 0.8-3.5% of the pig population, which is 50% of all surgical pathology of the whole animal species.

In the group of clinically healthy pigs ($n = 10$), a significant level of anti-inflammatory IL-10 is noticeable. At the same time, rather high cytokine indices of the ratio of anti-inflammatory to proinflammatory cytokines in healthy animals – 13.9: 1 – 19.4: 1, with the index between the latter – 0.7: 1. That is, in general, IL-10, under physiological norms, exercises a powerful control over the phylogenic cytokine systems of the pig body.

At the same time, animals with surgical pathology show a sharp increase in the levels of proinflammatory cytokines. For hernias accompanied by an adhesive-inflammatory aseptic process, serum TNF- α content is increased 4.9-fold and IL-1 β is slightly less – only 2.1-fold, with a moderate increase in the concentration of 1.3-fold anti-inflammatory IL-10. In this case, cytokine indices are significantly reduced, which indicates a decrease in the activity of antiflogogenic mechanisms.

The dynamics of the development of purulent arthritis is characterized by a remarkable increase in blood levels of TNF- α – 18.3 times, and a moderate increase in the concentrations of IL-1 and IL-10. In this case, the cytokine index of IL-10: TNF- α acquired a critical value of 1.5: 1, and the number of the latter exceeded the level of IL-1 β by more than 5 times. At the same time, elevation of IL-1 β and IL-10 levels did not lead to a significant difference with the indigenous animals. Most likely, the powerful synthesis of TNF- α is associated with the appearance of a large number of cells of its producers in the area of destruction of the joints. In this case, insufficient increase in the level of IL-10 triggers the process of cascading production of inflammatory mediators and the development of systemic inflammatory syndrome.

Fibrinogen, as one of the acute phase reaction proteins, fluctuates within 2–4 g / L by physiological norms. In the early postoperative period, its level increases significantly, however, the peaks of increasing plasma fibrinogen concentration in control animals are recorded on day 1 and day 7. By using the immune depot, on the contrary, it is dynamically normalized to the 7th day after the hernia. The dynamics of fibrinogen concentration with the use of thiotriazoline were somewhat different. It peaked after the first day and was 2.3 times higher than immuno depot injections. In the following, only after the 3rd day the level of fibrinogenemia began to normalize dynamically, which can be explained by the pronounced hepatoprotective effect of thiotriazoline with increased synthesis of fibrinogen by the liver.

The level of haptoglobin, like fibrinogen, remained virtually unchanged in the first hours after herniotomy. However, its concentration increased substantially 24 hours after surgery in the first and second study groups, compared to the preoperative period. Moreover, the level of haptoglobin in the 1st group was 2 times higher than in the 2nd ($p < 0,01$), which indicates a more pronounced anti-inflammatory effect of thiotriazoline. On the 3rd day of the postoperative period there was a peak increase of this indicator, but again in the 2nd experimental group it was twice lower. A further dynamic decrease in serum haptoglobin concentration was more pronounced with the use of thiotriazoline. With regard to ceruloplasmin, it reached its highest level by the 6th hour after surgical intervention in pigs of group 1 and amounted to 421.9 ± 39.69 mg / l. The rather rapid increase in serum ceruloplasmin is due, most likely, to the inhibition of prooxidant enzymes by the components of the immune depot, in particular selenium and copper. However, given the established dynamics of the concentration of ceruloplasmin in groups, it is not possible to attest to its specificity for aseptic inflammation in pigs.

The cytokine profile in pigs with surgical pathology depends on its complexity. Moderate cytokinemia of phlogenic character develops over hernia, which becomes extremely pronounced with purulent arthritis. However, the production of anti-inflammatory cytokines is not adequate enough to require pharmacological correction of the inflammatory response in surgical pathology in pigs. The acute-phase reaction after herniotomy in pigs is mainly manifested by an increase in the concentration of fibrinogen and haptoglobin in the blood, but not ceruloplasmin. The mechanisms of its correction with thiotriazoline and immune depot differ, which needs further research.

Key words: pigs, cytokines, acute phase proteins, herniotomy, immune depot, thioriazoline.

Надійшла 11.04.2019 р.