

Shevchenko O. M., Bibichenko V. O. Содержание интерлейкинов ФНО -  $\alpha$ , ИЛ-2 и ИЛ-10 в крови при вторично-хроническом воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида = Content of interleukin TNF -  $\alpha$ , IL-2 and IL-10 in blood in the time of secondary-chronic inflammation during treatment with glyukozaminilmuramildipeptid = Вміст інтерлейкінів ФНО -  $\alpha$ , ІЛ-2 та ІЛ-10 у крові при вторинно хронічному запаленні на тлі застосування глюкозамінілмурамілдіпептиду. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(11):685-701. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.221666>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4114>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).  
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 02.11.2016. Revised 22.11.2016. Accepted: 30.11.2016.

УДК 616-002,2-085.37-092-078:57.083.3

## СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ФНО - $\alpha$ , ИЛ-2 И ИЛ-10 В КРОВИ ПРИ ВТОРИЧНО-ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА

**А. Н. Шевченко, В. А. Бибиченко**

**Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина**

### **Реферат**

В эксперименте на крысах показано, что при воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида по сравнению с естественным течением снижается концентрация провоспалительных цитокинов ФНО –  $\alpha$  и ИЛ - 2, значительно снижается концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Следовательно, использование глюкозаминилму-рамилдипептида приводит к снижению хронизации воспаления.

**Ключевые слова:** вторично хроническое воспаление, периферическая кровь, цитокины, глюкозаминилмурамилдипептид.

**CONTENT OF INTERLEUKIN TNF -  $\alpha$ , IL-2 AND IL-10 IN BLOOD IN THE TIME  
OF SECONDARY-CHRONIC INFLAMMATION DURING TREATMENT  
WITH GLYUKOZAMINILMURAMILDIPEPTID**

**O. M. Shevchenko, V. O. Bibichenko**

**Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine**

**Abstract**

In an experiment on rats was showed that concentration of proinflammatory cytokines TNF -  $\alpha$  and IL - 2 reduced and concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10 significantly reduced in the time of secondary-chronic inflammation during treatment with glyukozaminilmuramildipeptid compared to the natural course of inflammation. Consequently, the treatment with glyukozaminilmuramildipeptid reduces chronic inflammation.

**Keywords: secondary chronic inflammation, peripheral blood, cytokines, glyukozaminilmuramildipeptid.**

**ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ ФНО -  $\alpha$ , ІЛ-2 ТА ІЛ-10 У КРОВІ ПРИ ВТОРИННО  
ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ  
ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДУ**

**О. М. Шевченко, В. О. Бібіченко**

**Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна**

**Реферат**

В експерименті на щурах показано, що при запаленні на тлі застосування глюкозамінілмураміддипептиду в порівнянні з природним перебігом знижується концентрація прозапальних цитокінів ФНО -  $\alpha$  і ІЛ - 2, значно знижується концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10. Отже, використання глюкозамінілмураміддипептиду призводить до зниження хронізації запалення.

**Ключові слова: вторинно хронічне запалення, периферична кров, цитокіни, глюкозамінілмураміддипептид.**

Воспаление составляет основу большинства болезней человека и является центральной проблемой медицины на протяжении всей истории. Медицинская и социальная значимость воспалительных заболеваний с каждым годом растет как в Украине, так и во всем мире. Острые воспалительные процессы встречаются все чаще и приобретают затяжной характер. Вместе с этим растет количество первично хронических воспалительных заболеваний [1-4].

Хроническое воспаление характеризуется потерей защитно-приспособительного значения воспалительной реакции и превращением в самостоятельный патогенный фактор [5, 6].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных хроническим воспалительным заболеваниям [3, 4, 7, 8, 9], общая патология и профилактика хронического воспаления исследуются недостаточно.

Главным звеном патогенеза воспаления является медиаторная регуляция. Среди медиаторов воспаления особое место занимают цитокины, так как они определяют события в очаге воспаления и запускают системные проявления процесса за счет привлечения иммунной и других систем [10, 11].

Цитокины продуцируются преимущественно моноцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами и поэтому делятся на монокины и лимфокины. Условно их разделяют на провоспалительные и противовоспалительные [11]. Функции монокинов и лимфокинов при воспалении разные. Монокины ответственны за системные проявления воспаления. Т-лимфоциты посредством лимфокинов способствуют клеточным реакциям в очаге воспаления, в том числе моноцитарно-макрофагальной, и привлекаются преимущественно при необычном течении воспаления.

Моноциты-макрофаги посредством монокинов влияют на лимфоцитарную реакцию как в очаге воспаления, так и в случае привлечения органов иммунной системы как одной из общих реакций организма. При хроническом воспалении макрофаги и лимфоциты, которые являются основными эффекторами этого процесса, постоянно активируют одни других, что составляет суть хронического воспаления [3].

Монокины представлены только провоспалительными цитокинами (интерлейкины 1 $\beta$ , 6, 12, ФНО- $\alpha$  и другие), а лимфокины – как провоспалительными (ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ ), так и противовоспалительными (интерлейкины 4, 10, 13); при этом провоспалительные лимфокины продуцируются Th-1-клетками, а противовоспалительные – Th-2-лимфоцитами.

Актуальным остается патогенетическое обоснование возможности использования гемомодуляторов для профилактики хронического воспаления, которые стимулируют синтез цитокинов, влияющих на содержание их в периферической крови. В частности, мы остановили свой выбор на глюкозаминилмурамилдипептиде (N-ацетилглюкозаминил-1-4-N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглютаmine), который стимулирует функциональную активность макрофагов и синтез цитокинов. Он применяется в комплексной терапии иммунодефицитных состояний при хронических вялотекущих рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях различной локализации [12, 13].

Но возможность использования глюкозаминилмурамилдипептида для профилактики хронического воспаления не изучалась.

Цель исследования: определить содержание провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-2 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови при вторично хроническом воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида.

Материалы и методы:

Опыты проведены на 132 крысах-самцах линии Вистар массой тела 180-200 г. Вторично хроническое воспаление вызывали внутримышечным введением в область бедра 10 мг  $\lambda$ -карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [14, 15].

Глюкозаминилмурамилдипептид вводили под кожу спины крысам в дозе 0,1 мг в 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно на протяжении всего эксперимента. Доза для крыс определялась по константе биологической активности по формуле Рыболовлева [16, 17].

Контролем для естественного течения воспаления были интактные крысы, для воспаления на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида – крысы, которым вводили препарат без последующего вызывания воспаления.

Животных забивали декапитацией под наркозом на 6-й час, 1-е, 2-е, 3-е, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки воспаления.

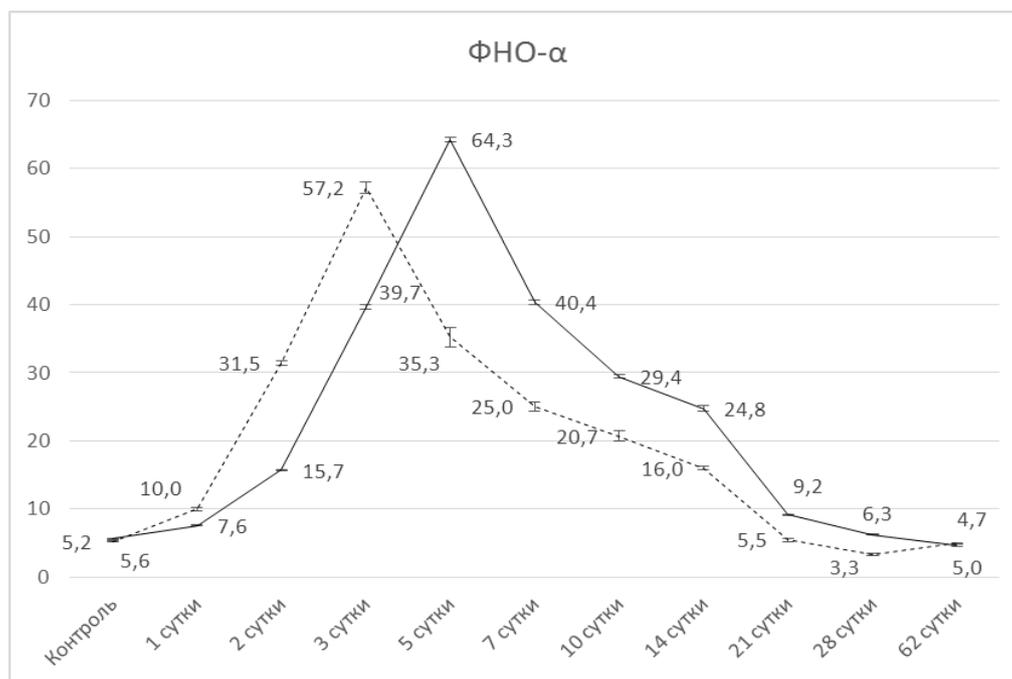
Уровень цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-10) в сыворотке крови изучали методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «ООО Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия).

Полученные результаты обрабатывались с использованием t-критерия Стьюдента.

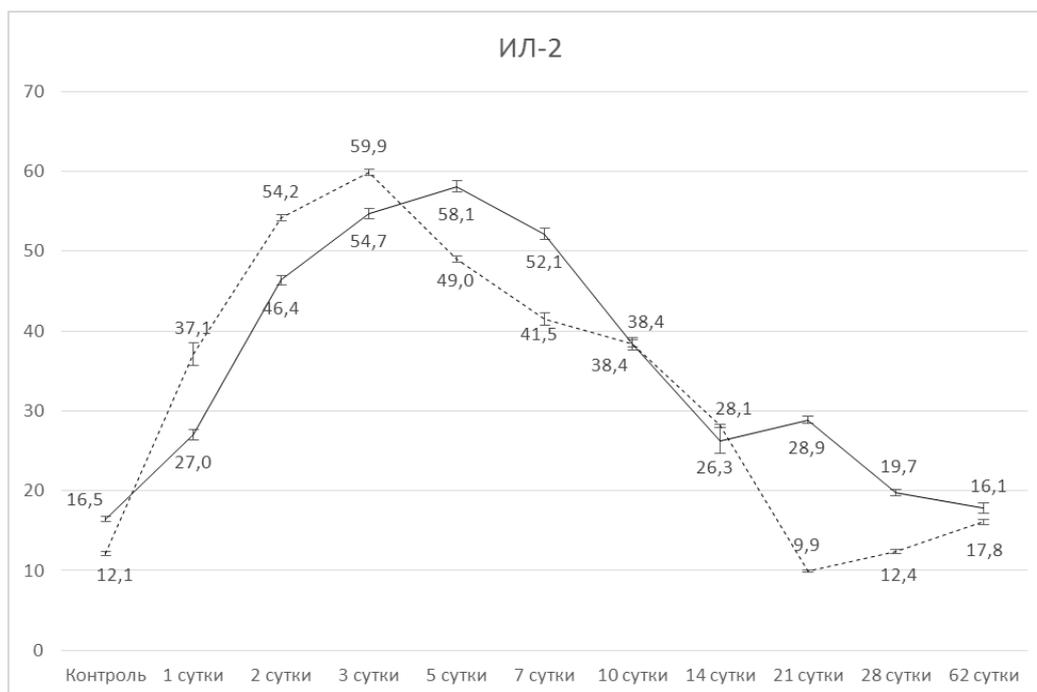
## Результаты и их обсуждение

Концентрация ФНО- $\alpha$  при естественном течении воспаления изменялась волнообразно, но практически на протяжении всего эксперимента была достоверно повышена в сравнении с контролем. Первая волна наблюдалась на 2-е и 3-е сутки, вторая – на 5-е – 7-е сутки, третья – на 10-е – 14-е сутки (рисунок).

а)



б)



в)

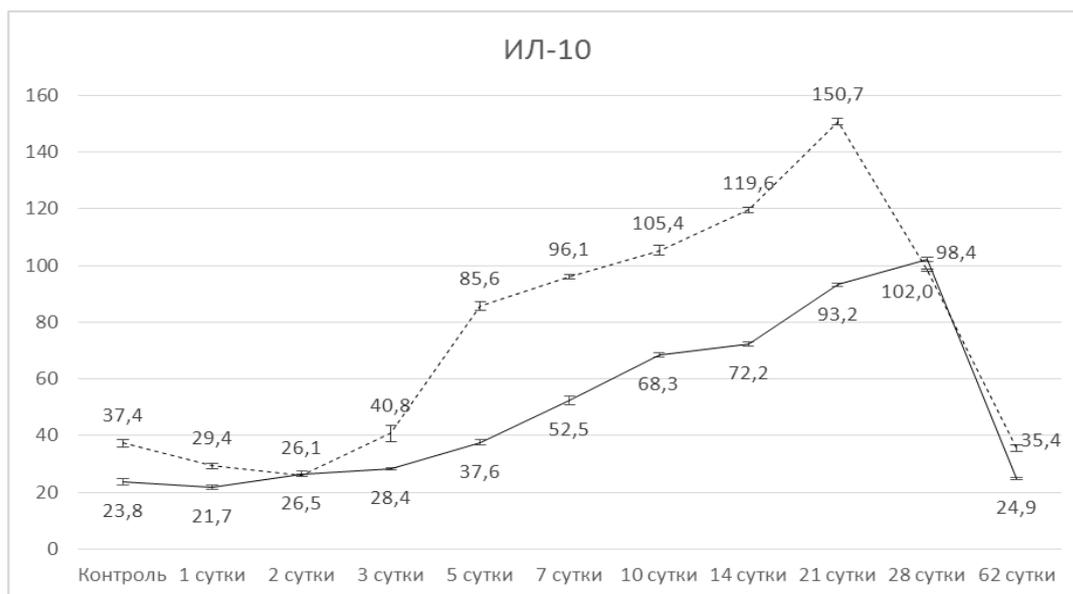


Рис. Концентрация цитокинов ФНО- $\alpha$  (а), концентрация ИЛ-2 (б), концентрация ИЛ-10 (в) в периферической крови в динамике карагиненового вторично хронического воспаления у крыс при естественном его течении (сплошная линия) и на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида (пунктирная линия).

На 6-м часе наблюдалось достоверное снижение концентрации ФНО- $\alpha$  в сравнении с контролем в 1,21 раза ( $p < 0,001$ ). Начиная со 2-х суток концентрация ФНО- $\alpha$  при естественном течении на протяжении всего эксперимента увеличивается, достоверно превышая контроль на 2-е и 3-е сутки соответственно в 2,79 раза ( $p < 0,001$ ) и в 7,05 раза ( $p < 0,001$ ), что соответствует первой волне повышения цитокина ФНО- $\alpha$ . Пик концентрации ФНО- $\alpha$  наблюдается на 5-е сутки, когда она превышает контроль в 11,42 раза ( $p < 0,001$ ).

На 1-е, 2-е, 3-е и 5-е сутки концентрация ФНО- $\alpha$  достоверно превышала предыдущие сроки соответственно в 1,63 раза ( $p < 0,001$ ); 2,06 раза ( $p < 0,001$ ); 2,53 раза ( $p < 0,001$ ); 1,62 раза ( $p < 0,001$ ).

На 7-е сутки концентрация ФНО- $\alpha$  была снижена в сравнении с 5-ми сутками в 1,59 раза ( $p < 0,001$ ), что соответствует второму пику повышения концентрации ФНО- $\alpha$ . Также на 7-е сутки она превышала контроль в 7,17 раза ( $p < 0,001$ ).

На 10-е сутки концентрация ФНО- $\alpha$  была достоверно повышена относительно контроля в 5,23 раза ( $p < 0,001$ ) и была достоверно снижена в сравнении с предыдущим сроком в 1,37 раза ( $p < 0,001$ ), что соответствует третьей волне повышения

концентрации ФНО- $\alpha$ , которая отличается от первой волны и второй волны существенным снижением концентрации ФНО- $\alpha$ .

На 14-е – 28-е сутки концентрация ФНО- $\alpha$  была все же достоверно выше контроля соответственно в 4,40 раза ( $p < 0,001$ ); 1,63 раза ( $p < 0,01$ ); 1,11 раза ( $p < 0,01$ ). Также повторяется постепенное снижение концентрации ФНО- $\alpha$  на 14-е, 21-е и 28-е сутки в сравнении с предыдущим сроком соответственно в 1,19 раза ( $p < 0,001$ ); 2,70 раза ( $p < 0,001$ ); 1,46 раза ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, фазный характер изменений концентраций ФНО- $\alpha$  при обычном течении свидетельствует о хронизации воспаления. Так, в естественных условиях данный цитокин вырабатывается разными типами клеток (моноклеарными фагоцитами, В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, естественными киллерными клетками, полиморфноядерными лейкоцитами, тучными клетками и базофилами, фибробластами, клетками эндотелия сосудов) и ограничение выработки ФНО- $\alpha$  одним типом клеток может приводить к нарушению баланса между его позитивными и негативными воздействиями. Для реализации защитной роли ФНО- $\alpha$  в устойчивости к патогенам имеет значение уровень его экспрессии. Нарушение продукции ФНО- $\alpha$  может оказать отрицательное воздействие на организм. Показано, что гиперпродукция этого цитокина лежит в основе хронизации иммунопатологического процесса [18, 19], что созвучно с нашими данными и представляет интерес для усовершенствования патогенетической терапии.

Концентрация ИЛ-2 в крови при естественном течении воспаления на протяжении всего эксперимента изменяется волнообразно и достоверно превышала контроль.

Первая волна наблюдается на 1-е – 2-е сутки; вторая – на 3-е – 5-е сутки и третья – на 7-е – 10-е сутки.

С 6-го часа наблюдается постепенное повышение концентрации ИЛ-2, превышая контроль в 1,09 раза ( $p < 0,05$ ).

На 1-е – 2-е сутки концентрация ИЛ-2 достоверно превышала контроль соответственно в 1,51 раза ( $p < 0,001$ ); 2,82 раза ( $p < 0,001$ ). Также на 1-е – 2-е сутки наблюдается достоверное превышение в сравнении с предыдущим сроком концентрации ИЛ-2 соответственно в 1,51 раза ( $p < 0,001$ ) и 1,72 раза ( $p < 0,001$ ).

На 3-е сутки наблюдается постепенное повышение концентрации ИЛ-2, превышая 2-е сутки в 1,18 раза ( $p < 0,001$ ), а также достоверно выше контроля в 3,32 раза ( $p < 0,001$ ). На 5-е сутки наблюдается пик повышения концентрации ИЛ-2, превышая

контроль в 3,53 раза ( $p < 0,001$ ), а также достоверно превышая предыдущий срок в 1,06 раза ( $p < 0,01$ ).

С 7-х суток наблюдаем постепенное снижение концентрации ИЛ-2 в крови в сравнении с 5-ми сутками в 1,11 раза ( $p < 0,001$ ), но все же достоверно превышало контроль в 3,17 раза.

На 10-е сутки концентрация ИЛ-2 достоверно превышала контроль в 2,33 раза ( $p < 0,001$ ) и также была существенно снижена в сравнении с 7-ми сутками в 1,36 раза ( $p < 0,001$ ).

На 14-е и 21-е сутки концентрация ИЛ-2 достоверно превышала контроль соответственно в 1,60 раза ( $p < 0,001$ ) и 1,75 раза ( $p < 0,001$ ).

На 14-е сутки в сравнении с предыдущим сроком концентрация ИЛ-2 была снижена в 1,46 раз ( $p < 0,001$ ), а на 21-е сутки в сравнении с 14-ми сутками наблюдалась тенденция к повышению концентрации ИЛ-2, превышая предыдущий срок в 1,09 раза.

На 28-е сутки концентрация в крови ИЛ-2 приближается к контролю, но все же остаётся достоверно повышенной в 1,20 раза ( $p < 0,001$ ), а также достоверно снижена в сравнении с предыдущим сроком в 1,46 раза ( $p < 0,001$ ). Таким образом, изменение концентрации ИЛ-2 созвучно с динамикой содержания ФНО- $\alpha$ , так как они относятся к провоспалительным цитокинам и концентрация их увеличивается при хронизации процесса [18, 19].

Концентрация ИЛ-10 в крови при естественном течении к 6-му часу существенно не отличается от контроля.

На 1-е сутки наблюдалась тенденция снижения концентрации ИЛ-10 в сравнении с контролем, а также отмечается достоверное снижение в 1,14 раза ( $p < 0,001$ ) в сравнении с 6-м часом.

Ко 2-м суткам наблюдается тенденция повышения в сравнении с контролем в 1,11 раза, а также достоверное повышение в сравнении с 1-ми сутками в 1,22 раза ( $p < 0,001$ ).

Начиная с 3-х суток до окончания эксперимента наблюдается стойкое повышение концентрации ИЛ-10 как в сравнении с контролем, так и предыдущими сроками.

На 3-и сутки эксперимента концентрация ИЛ-10 в крови была достоверно выше контроля в 1,19 раза, ( $p < 0,01$ ).

На 5-е – 7-е сутки наблюдается достоверное повышение концентрации ИЛ-10 в сравнении с контролем соответственно в 1,58 раза ( $p < 0,001$ ); 2,20 раза ( $p < 0,001$ ), а

также достоверное повышение в сравнении с предыдущими сроками соответственно в 1,32 раза ( $p < 0,001$ ) и 1,39 раза ( $p < 0,001$ ).

На 10-е – 14-е сутки существенно повышается концентрация ИЛ-10 в крови, превышая контроль в 2,87 раза ( $p < 0,001$ ) и 3,03 раза ( $p < 0,001$ ). Также повышается концентрация в сравнении с предыдущими сроками соответственно в 1,30 раза ( $p < 0,001$ ) и 1,06 раза ( $p < 0,001$ ).

На 21-е сутки наблюдается достоверное повышение концентрации ИЛ-10 в крови в сравнении с контролем в 3,91 раза, ( $p < 0,001$ ) и предыдущим сроком в 1,29 раза, ( $p < 0,001$ ).

На 28-е сутки отмечается пик повышения концентрации в крови ИЛ-10 при естественном течении воспаления, превышая достоверно контроль в 4,28 раза, а также предыдущий срок в 1,09 раза, ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, до 3-х суток концентрация ИЛ-10 не отличалась от контроля и в последующие сроки до конца эксперимента наблюдается постепенное существенное повышение концентрации ИЛ-10 в связи с хронизацией процесса [3].

При вторично хроническом воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида концентрация ФНО- $\alpha$  в крови к 6-му часу существенно не отличается от контроля. В последующие сроки наблюдается волнообразное изменение концентрации ФНО- $\alpha$  в крови.

Так, к 1-м суткам наблюдается достоверное повышение концентрации ФНО- $\alpha$  в сравнении с контролем в 1,92 раза ( $p < 0,001$ ), а также с предыдущим сроком в 2,01 раза ( $p < 0,001$ ).

На 2-е сутки концентрация ФНО- $\alpha$  значительно возрастает относительно контроля в 6,04 раза ( $p < 0,001$ ), а также предыдущего срока в 3,15 раза ( $p < 0,001$ ).

Максимально повышение концентрации ФНО- $\alpha$  наблюдается на 3-и сутки, превышая контроль в 10,97 раза ( $p < 0,001$ ), а также предыдущий срок в 1,82 раза ( $p < 0,001$ ).

На 5-е сутки концентрация ФНО- $\alpha$  снижается относительно предыдущего срока в 1,62 раза ( $p < 0,001$ ) и достоверно превышает контроль в 6,77 раза ( $p < 0,001$ ).

С 7-х до 14-х суток наблюдалось достоверное повышение концентрации ФНО- $\alpha$  в сравнении с контролем соответственно в 4,81 раза ( $p < 0,001$ ); 3,97 раза ( $p < 0,001$ ); 3,07 раза ( $p < 0,001$ ). Мы также наблюдаем с 7-х до 14-х суток снижение концентрации ФНО- $\alpha$  в сравнении с предыдущими сроками исследования соответственно в 1,41 раза ( $p < 0,001$ ); 1,21 раза, ( $p < 0,001$ ); 1,29 раза ( $p < 0,001$ ).

К 21-м суткам концентрация ФНО- $\alpha$  приближается к исходной, достоверно оставаясь сниженной в сравнении с предыдущим сроком в 2,93 раза ( $p < 0,001$ ).

К 28-м суткам наблюдалось достоверное снижение концентрации ФНО- $\alpha$ , как в сравнении с контролем в 1,57 раза ( $p < 0,001$ ), так и в сравнении с 21-ми сутками в 1,64 раза ( $p < 0,001$ ).

По сравнению с естественным течением воспаления концентрация ФНО- $\alpha$  в крови при воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида достоверно больше с 6-го часа по 3-и сутки соответственно в 1,064 раза ( $p < 0,05$ ); в 1,31 раза ( $p < 0,001$ ); 2,00 раза ( $p < 0,001$ ), 1,44 раза ( $p < 0,001$ ).

На 5-е – 7-е сутки отмечается снижение концентрации ФНО- $\alpha$  на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида в сравнении с естественным течением воспаления соответственно в 1,82 раза ( $p < 0,001$ ); 1,61 раза ( $p < 0,001$ ). С 10-х до 28-х суток наблюдаем достоверное снижение концентрации ФНО- $\alpha$  на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида, соответственно в 1,42 раза ( $p < 0,001$ ); 1,55 раза ( $p < 0,001$ ); 1,68 раза ( $p < 0,001$ ); 1,89 раза ( $p < 0,001$ ).

Концентрация ИЛ-2 при естественном течении воспаления также изменяется волнообразно, достоверно превышая контроль на протяжении всего эксперимента. Первая волна наблюдается на 1-е - 3-е сутки, вторая – на 5-е – 7-е сутки, третья – на 10-е – 21-е сутки.

К 6-му часу отмечается достоверное повышение концентрации ИЛ-2, превышая контроль в 1,08 раза,  $p < 0,05$ .

С 1-х по 3-и сутки, что соответствует первой волне, наблюдается существенное повышение концентрации ИЛ-2, достоверно превышая контроль в 1,64 раза ( $p < 0,001$ ); в 2,82 раза ( $p < 0,001$ ); 3,32 раза ( $p < 0,001$ ). Также наблюдается достоверное повышение концентрации ИЛ-2 в сравнении с предыдущими сроками, соответственно в 1,51 раза ( $p < 0,001$ ); 1,72 раза ( $p < 0,001$ ); 1,18 раза ( $p < 0,001$ ).

На 5-е сутки наблюдается пик повышения концентрации ИЛ-2, превышая контроль в 3,53 раза ( $p < 0,001$ ), и превышая предыдущий срок в 1,062 раза ( $p < 0,01$ ).

На 7-е сутки концентрация ИЛ-2 была снижена в сравнении с предыдущим сроком в 1,11 раза ( $p < 0,001$ ), но все же остается высокой, превышая контроль в 3,17 раза ( $p < 0,001$ ).

С 10-х по 14-е сутки наблюдается постепенное снижение концентрации ИЛ-2, достоверно превышая контроль соответственно в 2,33 раза ( $p < 0,001$ ); в 1,60 раза ( $p < 0,001$ ). В эти сроки наблюдается снижение концентрации ИЛ-2 в сравнении с

предыдущими сроками соответственно в 1,36 раза ( $p < 0,001$ ) и в 1,46 раза ( $p < 0,001$ ). На 21-е сутки концентрация ИЛ-2 существенно не отличается от 14-х суток, достоверно превышая контроль в 1,75 раза ( $p < 0,001$ ).

На 28-е сутки концентрация ИЛ-2 приближается к исходной, но все же превышает контроль в 1,20 раза ( $p < 0,001$ ), и была достоверно ниже в сравнении с 21-ми сутками в 1,46 раза ( $p < 0,001$ ).

При вторично хроническом воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида концентрация ИЛ-2 также изменяется волнообразно. К 6-му часу наблюдаем достоверное повышение концентрации ИЛ-2 в сравнении с контролем в 1,33 раза ( $p < 0,001$ ). Первая волна повышения концентрации ИЛ-2 наблюдается с 1-х по 3-и сутки, превышая контроль соответственно в 3,06 раза, ( $p < 0,001$ ); 4,46 раза, ( $p < 0,001$ ); 4,93 раза ( $p < 0,001$ ). На 3-и сутки наблюдается пик повышения концентрации ИЛ-2. Так что в эти же сроки мы наблюдаем достоверное повышение концентрации ИЛ-2 в сравнении с предыдущими сроками соответственно в 2,30 раза ( $p < 0,001$ ); в 1,46 раза ( $p < 0,001$ ); в 1,11 раза ( $p < 0,001$ ).

С 5-х до 14-х суток концентрация ИЛ-2 постепенно снижалась, но все же превышала достоверно контроль соответственно в 4,04 раза ( $p < 0,001$ ); 3,42 раза ( $p < 0,001$ ); в 3,17 раза ( $p < 0,001$ ); 2,32 раза ( $p < 0,001$ ). В эти же сроки наблюдается достоверное снижение концентрации ИЛ-2 по сравнению с предыдущими сроками соответственно в 1,22 раза ( $p < 0,001$ ); 1,18 раза ( $p < 0,001$ ); 1,08 раза ( $p < 0,001$ ); 1,37 раза ( $p < 0,001$ ).

К 21-м суткам концентрация ИЛ-2 достоверно снижается, как в сравнении с контролем, так и предыдущим сроком соответственно в 1,23 раза, ( $p < 0,001$ ) и 2,84 раза, ( $p < 0,001$ ).

К 28-м суткам концентрация ИЛ-2 возвращается к исходной, но все же достоверно остается повышенной в сравнении с предыдущим сроком в 1,02 раза ( $p < 0,001$ ).

По сравнению с естественным течением воспаления концентрация ИЛ-2 в крови при воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида была на 6-м часу достоверно снижена в 1,11 раза ( $p < 0,05$ ).

С 1-х по 3-и сутки концентрация ИЛ-2 в крови на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида была достоверно выше соответственно в 1,38 раза ( $p < 0,001$ ); 1,17 раза ( $p < 0,001$ ); в 1,09 раза ( $p < 0,001$ ) в сравнении с обычным течением воспаления.

С 5-х до 7-х суток наблюдаем снижение концентрации ИЛ-2 в крови на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида соответственно в 1,19 раза ( $p < 0,001$ ); 1,26 раза ( $p < 0,001$ ).

На 10-е и 14-е сутки концентрация ИЛ-2 в крови на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида не отличается от естественного течения воспаления.

На 21-е и 28-е сутки отмечаем достоверное снижение концентрации ИЛ-2 в крови на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида соответственно в 2,91 раза ( $p < 0,001$ ) и 1,59 раза ( $p < 0,001$ ) в сравнении с естественным течением воспаления.

Концентрация ИЛ-10 в периферической крови при естественном течении воспаления с 6-го часа по 2-е сутки достоверно не отличается от контроля, но наблюдалось достоверное отличие в сравнении с предыдущими сроками соответственно в 1,14 раза ( $p < 0,001$ ); 1,22 раза ( $p < 0,001$ ).

С 3-х по 28-е сутки наблюдается нарастающее постоянное увеличение концентрации ИЛ-10 в сравнении с контролем, так и предыдущими сроками.

На 5-е сутки концентрация ИЛ-10 в крови достоверно превышает контроль в 1,58 раза ( $p < 0,001$ ), а также предыдущий срок в 1,32 раза ( $p < 0,001$ ).

На 7-е – 14-е сутки наблюдается более выраженное по сравнению с предыдущими сроками повышение концентрации ИЛ-10, превышая контроль соответственно в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ); 2,87 раза ( $p < 0,001$ ); 3,03 раза ( $p < 0,001$ ). В эти же сроки происходит значительное повышение концентрации ИЛ-10 в сравнении с предыдущими сроками соответственно в 1,39 раза ( $p < 0,001$ ); 1,30 раза ( $p < 0,001$ ); 1,06 раза ( $p < 0,001$ ).

На 21-е и 28-е сутки наблюдаем максимальное повышение концентрации ИЛ-10, превышая контроль соответственно в 3,91 раза ( $p < 0,001$ ); 4,28 раза, ( $p < 0,001$ ), а также предыдущим сроком – соответственно в 1,29 раза, ( $p < 0,001$ ) и 1,09 раза, ( $p < 0,001$ ).

При вторично хроническом воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида концентрация ИЛ-10 к 6-му часу существенно не отличается от контроля. На 1-е – 2-е сутки наблюдаем достоверное снижение концентрации ИЛ-10 в периферической крови на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида соответственно в 1,27 раза ( $p < 0,001$ ); и 1,43 раза ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контролем, а также отмечаем снижение их концентрации в сравнении с предыдущим сроком соответственно в 1,21 раза ( $p < 0,001$ ); и 1,13 раза ( $p < 0,001$ ).

К 3-м суткам концентрация ИЛ-10 приближается к исходной, но все же достоверно превышает 2-е сутки в 1,56 раза ( $p < 0,001$ ).

На 5-е – 7-е сутки наблюдаем выраженное повышение концентрации ИЛ-10 в периферической крови на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида в сравнении с контролем соответственно в 2,29 раза ( $p < 0,001$ ); 2,57 раза ( $p < 0,001$ ), а также в сравнении с предыдущим сроком соответственно в 2,09 раза ( $p < 0,001$ ); 1,12 раза ( $p < 0,001$ ).

На 10-е – 21-е сутки отмечается дальнейшее повышение концентрации ИЛ-10, достигая максимума на 21-е сутки, превышая контроль соответственно в 2,82 раза ( $p < 0,001$ ); 3,20 раза ( $p < 0,001$ ); 4,03 раза ( $p < 0,001$ ), а также наблюдается достоверное превышение в сравнении с предыдущим сроком соответственно в 1,09 раза ( $p < 0,001$ ); 1,13 раза ( $p < 0,001$ ); 1,26 раза ( $p < 0,001$ ).

К 28-м суткам концентрация ИЛ-10 снижается в сравнении с 21-ми сутками в 1,53 раза ( $p < 0,001$ ), но все же остается достоверно повышенной в 2,63 раза ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контролем.

По сравнению с естественным течением воспаления концентрация ИЛ-10 в периферической крови при воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида на 6-й час и 1-е сутки были достоверно выше соответственно в 1,42 раза ( $p < 0,001$ ); 1,18 раза ( $p < 0,001$ ).

С 3-х суток до 21-х суток наблюдаем повышение концентрации ИЛ-10 в периферической крови при воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида в сравнении с естественным течением воспаления соответственно в 1,43 раза ( $p < 0,001$ ); 2,28 раза, ( $p < 0,001$ ); 1,83 раза, ( $p < 0,001$ ); 1,54 раза, ( $p < 0,001$ ); 1,66 раза, ( $p < 0,001$ ); 1,62 раза, ( $p < 0,001$ ).

На 28-е сутки при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида концентрация ИЛ-10 снижается в сравнении с естественным течением воспаления в 1,04 раза ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о снижении хронизации воспаления [3].

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида к 28-м суткам снижается концентрация провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-2 и существенно снижается концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Как основной противовоспалительный цитокин, ИЛ-10 угнетает секрецию воспалительных цитокинов и ослабляет их негативные эффекты, блокирует выход разных хемокинов нейтрофильными

гранулоцитами, а также активацию циклооксигеназы-2 и синтез простагландина E-2 [11].

Таким образом, как видно из содержания цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-10 в периферической крови в динамике карагиненового вторично хронического воспаления, применение глюкозаминилмурамилдипептида приводит к снижению хронизации процесса, что благоприятно влияет на течение этого процесса и свидетельствует о возможности использования этого препарата для профилактики хронического воспаления.

Перспектива дальнейших исследований состоит в усовершенствовании лечения и профилактики хронического воспаления в связи с расширением возможности патогенетической терапии и профилактики типового патологического процесса.

#### **Список использованной литературы**

1. Chronic inflammation: molecular pathophysiology, nutritional and therapeutic Interventions / eds. : S. Roy, D. Bagchi, S. P. Raychaudhuri. – Boca Raton : CRC Press, 2012. – 472 p.
2. Don't sit on chronic inflammation / T. J. White, A. Cronin, M. F. Lo [et al.] // ANZ J. Surg. – 2012. – Vol. 82, N 3. – P. 181–182.
3. Клименко Н. А. Гематологические механизмы хронизации воспаления / Н. А. Клименко, А. Н. Шевченко. – Харьков : ХНМУ, 2010. – 88 с.
4. Клименко Н. А. Роль воспаления в патологии / Н. А. Клименко // Заг. патологія та патол. фізіологія. – 2010. – № 2. – С. 20–21.
5. Маянский Д. Н. Лекции по клинической патологии : руководство для врачей / Д. Н. Маянский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 462 с.
6. Молекулярные механизмы воспаления : учебник / под ред. В. А. Черешнева. – Екатеринбург, 2010. – 261 с.
7. Шварцбург П. М. Хроническое воспаление повышает риск развития эпителиальных новообразований, индуцируя предраковое микроокружение: анализ механизмов дисрегуляции / П. М. Шварцбург // Вопросы онкологии. – 2006. – № 2. – С. 137–144.
8. Гусев Е. Ю. Системное воспаление: теоритические и методические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 2. Эволюционные аспекты / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешков // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2013. – № 1. – С. 3–14.

9. Гусев Е. Ю. Системное воспаление: теоритические и методические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешков // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 4. – С. 3–14.
10. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – К. : Полиграфия Плюс, 2010. – 604 с.
11. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 549 с.
12. Чумакова М.И. Ликопид – эффективное и безопасное иммуностропное средство / М.И. Чумакова // Фармация. – 2002. – № 3. – С. 34-35.
13. Никитин А. А. Поиск эффективных модуляторов цитокинпродуцирующей функции макрофагов / А.А. Никитин, М.Т. Абидов, Е.О. Ковалевская и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – № 9. – С. 293-295.
14. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления / Н. А. Клименко, С. В. Татарко, А. Н. Шевченко, Г. И. Губина-Вакулик // Эксперим. і клініч. медицина. – 2007. – № 2. – С. 24–28.
15. Клименко Н. А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н. А. Клименко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – № 9. – С. 249–253.
16. Машковский М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2010. – 1216 с.
17. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев. Р. С. Рыболовлев // Журн. Акад. мед. наук СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.
18. Sedgwick J.D., Riminton D.S., Cyster J.G., Korner H. Tumor necrosis factora master-regulator of leukocyte movement // Immunol. Today. – 2000. – N 21. – P. 110-113.
19. Giroir B.P., Johnson J.H., Brown T. et al. The tissue distribution of tumor necrosis factor biosynthesis during endotoxemia // J. Clin Invest. – 1992. – N 90. – P. 693-698.

## References

1. Chronic inflammation: molecular pathophysiology, nutritional and therapeutic Interventions / eds. : S. Roy, D. Bagchi, S. P. Raychaudhuri. – Boca Raton : CRC Press, 2012. – 472 p.

2. Don't sit on chronic inflammation / T. J. White, A. Cronin, M. F. Lo [et al.] // ANZ J. Surg. – 2012. – Vol. 82, N 3. – P. 181–182.
3. Klimenko NA Hematologic mechanisms of chronic inflammation / NA Klimenko, AN Shevchenko. - Kharkov: Khnmu, 2010. - 88 p.
4. Klimenko NA inflammation's role in pathology / NA Klimenko // Zag. patologiya that pathol. fiziologiya. - 2010. - № 2. - P. 20-21.
5. Mayansky DN Lectures on Clinical Pathology: A Guide for Physicians / DN Mayansky. - M.: GEOTAR Media, 2008. - 462 p.
6. Molecular mechanisms of inflammation: the textbook / ed. VA Cheresheva. - Ekaterinburg, 2010. – 261 p.
7. Shvartsburg P. Chronic inflammation increases the risk of epithelial tumors, precancerous inducing microenvironment: analysis of mechanisms of dysregulation / PM Shvartsburg // Questions of Oncology. - 2006. - № 2. - P. 137-144.
8. Gusev EY Systemic inflammation: in theory and methodological approaches to the description of the model of general pathological process. Part 2: Evolutionary Aspects / EY Gusev, VA petioles // pathology. physiology and experimental. therapy. - 2013. - № 1. - P. 3-14.
9. EY Gusev Systemic inflammation: in theory and methodological approaches to the description of the model of general pathological process. Part 1: General characteristics of the process / EY Gusev, VA Cheresheva // pathology. physiology and experimental. therapy. - 2012. - № 4. - P. 3-14.
10. Drannik GN Clinical Immunology and Allergology / GN Drannik. - K.: Printing Plus, 2010. - 604 p.
11. Ketlinsky SA Cytokines / SA Ketlinsky, A. Simbirtsev. - SPb. : Foliant, 2008. - 549 p.
12. Chumakova MI Likopid - an effective and safe means of immunotropic / MI Chumakova // Pharmacy. - 2002. - № 3. - P. 34-35.
13. Nikitin AA The search for effective modulators of cytokine macrophage function / AA Nikitin, MT Abidov, EO Kovalevskaya et al. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2004. - № 9. - P. 293-295.
14. Justification hroniziruyuschegosya model (secondary chronic) inflammation / NA Klimenko, SV Tatarko, A. Shevchenko, GI Gubina-Vakulik // Eksperim. i klinich. medicine. - 2007. - № 2. - P. 24-28.

15. Klimenko NA The role of leukocytes in the reaction chamber inflammation mast cells / NA Klimenko // *Bul. experimental. biology and medicine.* - 1993. - № 9. - P. 249-253.
16. Mashkovskii MD *Medicines: A Guide for Physicians* / MD Mashkovskii. - 16th ed. *Ispra.. and ext.* - M.: New Wave, 2010 - 1216 p.
17. Rybolovlev Yu.R. substances Dosing mammals by constant biological activity / Yu R. Rybolovlev. RS Rybolovlev // *Journal. Acad. honey. Sciences of the USSR.* - 1979. - № 6. - P. 1513-1516.
18. Sedgwick J.D., Riminton D.S., Cyster J.G., Korner H. Tumor necrosis factor $\alpha$  master-regulator of leukocyte movement // *Immunol. Today.* – 2000. – N 21. – P. 110-113.
19. Giroir B.P., Johnson J.H., Brown T. et al. The tissue distribution of tumor necrosis factor biosynthesis during endotoxemia // *J. Clin Invest.* – 1992. – N 90. – P. 693-698.