

Shevchenko A. N., Bibichenko V. A. Dynamics of changes of cellular composition of the centre of focus of inflammation in secondary chronic inflammation during treatment with glyukozaminilmuramildipectid. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(2):415-430. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.399317>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4340>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2017;

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: 02.02.2017. Revised 03.02.2017. Accepted: 05.02.2017.

DYNAMICS OF CHANGES OF CELLULAR COMPOSITION OF THE CENTRE OF FOCUS OF INFLAMMATION IN SECONDARY CHRONIC INFLAMMATION DURING TREATMENT WITH GLYUKOZAMINILMURAMILDIPEPTID

A. N. Shevchenko, V. A. Bibichenko

Kharkov national medical university

Abstract

In experiments on rats was showed that the essential infiltration is observed in the secondary chronic inflammation during treatment with glyukozaminilmuramildipectid in the early periods, which leads to an increase of the efficiency of phlogogen elimination. In connection with this, the further course of inflammation decreases, which is accompanied by a decrease of subsequent infiltration. The use of glyukozaminilmuramildipectid also stimulates the accumulation of macrophages, tissue basophils, fibroblasts in the initial periods of inflammation, which contributes to more pronounced repair in the acute period of inflammation and a decrease in the development of connective tissue in the period of pronounced chronization of the process.

Key words: inflammation, cellular composition, glyukozaminilmuramildipectid.

**ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ЦЕНТРА ОЧАГА
ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ВТОРИЧНО ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ НА ФОНЕ
ВВЕДЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА**

А. Н. Шевченко, В. А. Бибиченко

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме

В опытах на крысах показано, что при вторично хроническом воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида наблюдается выраженная инфильтрация в ранние сроки, которая приводит к усилению эффективности элиминации флогогена. В связи с этим уменьшается дальнейшее течение воспаления, что сопровождается снижением последующей инфильтрации. Применение глюкозаминилмурамилдипептида также стимулирует накопление макрофагов, тканевых базофилов, фибробластов в начальные сроки воспаления, что способствует более выраженной репарации в острый период воспаления и снижению развития соединительной ткани в период выраженной хронизации процесса.

Ключевые слова: воспаление, клеточный состав, глюкозаминилмурамилдипептид.

ДИНАМІКА ЗМІН КЛІТИННОГО СКЛАДУ ЦЕНТРУ ВОГНИЩА ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ВТОРИННОМУ ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДА

О. М. Шевченко, В. О. Бібіченко

Харківський національний медичний університет

Резюме

У досліджах на щурах показано, що за вторинно хронічного запалення на тлі введення глюкозамінілмураміддипептида спостерігається виражена інфільтрація в ранні терміни, яка призводить до посилення ефективності елімінації флогогена. У зв'язку з цим зменшується подальший перебіг запалення, що супроводжується зниженням подальшої інфільтрації. Застосування глюкозамінілмураміддипептида також стимулює накопичення макрофагів, тканинних базофілів, фібробластів у початкові терміни запалення, що сприяє більш вираженій репарації в гострий період запалення і зниженню розвитку сполучної тканини в період вираженої хронізації процесу.

Ключові слова: запалення, клітинний склад, глюкозамінілмураміддипептид.

Вступление. Хроническое воспаление лежит в основе различных заболеваний. Число больных, страдающих хроническим воспалением и его осложнениями, ежедневно увеличивается [1 - 3].

Хроническое воспаление характеризуется персистенцией патогенного агента, дисфункцией иммунной системы и иммунологической недостаточностью, что обуславливает своеобразие морфологических изменений тканей в очаге воспаления [4].

Также воспаление является стимулом для включения в патологический процесс иммунокомпетентной системы. Действие иммунной системы всегда регулируется через механизмы и морфологию воспаления [5, 6].

К сожалению, современный этап учения о воспалении характеризуется недостаточными знаниями о природе хронического воспаления [7 - 9]. Остаются не вполне ясными его причины, механизмы и динамика развития.

Целью исследования является оценка динамики изменений клеточного состава центра очага воспаления при вторично хроническом воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида в эксперименте.

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 λ -карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [10, 11].

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 [12, 13].

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-и, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки воспаления.

Клеточный состав очага воспаления определяем путем подсчета количества нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, тканевых базофилов, фибробластов, плазматических клеток в гистологических препаратах при окрашивании гематоксилином-эозином [14].

Результаты исследования. Количество нейтрофилов в центре очага при обычном течении воспаления (табл. 1) на единицу площади ткани (на $1,6 \times 10^{-9} \text{ м}^2$) на 6-й час воспаления резко возростала по сравнению с контролем (в 20,39 раза, $p \leq 0,01$).

На 1-е сутки оно увеличивается еще больше (в 29,05 раза, $p \leq 0,01$). Пик содержания нейтрофилов наблюдается на 2-е сутки, превышая контроль (в 35,32 раза, $p \leq 0,01$). На 3-и сутки оно незначительно снижается в сравнении со 2-ми сутками, но всё же остаётся повышенным, превышая контроль (в 28,74 раза, $p \leq 0,001$). Количество нейтрофилов на 5-е – 10-е сутки при обычном течении воспаления снижается, но всё же достоверно превышает контроль (соответственно в 14, 37 раза, $p \leq 0,001$; 8,45 раза, $p \leq 0,01$; 7, 24 раза, $p \leq 0,05$), а, начиная с 14-х суток до конца эксперимента не отличается от контроля.

**Динамика изменений клеточного состава центра очага воспаления при естественном течении вторично хронического воспаления
(абсолютное число клеток на $1,6 \times 10^{-9} \text{ м}^2$), ($M \pm m$, $n=6$)**

Сроки исследования	Нейтрофилы	Базофилы	Эозинофилы	Лимфоциты	Моноциты	Плазмоциты	Макрофаги	Тканевые базофилы	Клетки фибро-бластич. ряда
Контроль	0,38±0,47	0,21±0,33	0,42±0,49	0,75±0,5	0,67±0,44	0,21±0,33	0,21±0,33	0,25±0,38	-
6 часов	7,75±1,85 ^{^^}	5,75±1,75 ^{^^}	6,33±1,58 ^{^^}	5,13±1,48 [^]	4,42±1,20 ^{^^}	4,92±1,59 ^{^^}	1,29±0,41	0,92±0,46	-
1 сутки	11,04±2,47 ^{^^^}	7,92±1,44 ^{^^^}	10,13±1,9 ^{^^^}	6,33±1,92 [^]	5,92±1,85 [^]	7,88±2,21 ^{^^}	1,58±0,63	1,33±0,69	
2 сутки	13,42±2,08 ^{^^^}	10,96±1,46 ^{^^^}	9,71±1,9 ^{^^^}	8,08±1,92 ^{^^}	7,29±1,7 ^{^^}	8,38±1,41 ^{^^^}	1,79±0,59 [^]	1,58±0,75	0,04±0,08
3 сутки	10,92±1,19 ^{^^^}	8,71±0,92 ^{^^^}	8,21±1,09 ^{^^^}	8,42±1,08 ^{^^^}	7,42±1,08 ^{^^^}	8,92±1,1 ^{^^^}	2,79±0,7 ^{^^}	2,17±0,94	0,25±0,38
5 сутки	5,46±1,16 ^{^^^}	5,0±0,92 ^{^^^}	4,54±0,91 ^{^^^}	4,71±0,82 ^{^^^}	3,63±0,57 ^{^^^}	3,92±0,85 ^{^^^}	3,08±0,85 ^{^^}	2,21±0,83 [^]	1,33±0,44
7 сутки	3,21±0,68 ^{^^}	2,17±0,58 ^{^^}	2,38±0,99	2,58±0,87	1,92±0,53	2,42±0,75 [^]	4,71±1,09 ^{^^^}	2,17±0,72 [^]	1,58±0,53
10 сутки	2,75±0,83 [^]	1,83±0,53 [^]	2,0±0,5 [^]	2,38±0,94	2,08±0,62	2,17±0,75 [^]	5,33±1,22 ^{^^^}	3,08±1,1 [^]	3,08±0,77
14 сутки	1,58±0,58	1,33±0,56	1,46±0,74	2,42±0,74	2,17±0,81	2,0±0,58 [^]	4,92±1,19 ^{^^}	2,75±0,96 [^]	4,33±1,28
21 сутки	0,71±0,41	0,67±0,44	0,63±0,47	2,08±0,78	1,75±0,69	1,63±0,68	4,54±1,00 ^{^^^}	2,21±0,91	5,13±1,15
28 сутки	0,58±0,49	0,42±0,49	0,54±0,5	1,83±0,56	1,25±0,44	1,13±0,22 [^]	4,08±0,78 ^{^^^}	1,79±0,59 [^]	5,83±1,26

Примечание: [^] - достоверность различия 95,00% ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем; ^{^^} - достоверность разницы 99,00% ($p \leq 0,01$) по сравнению с контролем; ^{^^^} - вероятность разницы 99,90% ($p \leq 0,001$) по сравнению с контролем.

Таким образом, содержание нейтрофилов значительно увеличено в течение первых 10-и суток воспаления с максимумом на 2-е сутки, и в дальнейшем достоверно не отличается от контроля.

Количество эозинофилов при обычном течении воспаления на 6-й час достоверно было увеличено в сравнении с контролем в 15,07 раза. На 1-е сутки содержание эозинофилов максимально увеличено, достоверно превышая контроль (в 24, 12 раза, $p \leq 0,001$). На 2-е – 5-е сутки количество эозинофилов в центре очага воспаления достоверно превышает контроль (соответственно в 23,12, $p \leq 0,001$; 19,55 раза, $p \leq 0,001$; 10,81 раза, $p \leq 0,001$). На 7-е сутки содержание эозинофилов достоверно не отличается от контроля. К 10-м суткам количество эозинофилов достоверно превышает контроль (в 4,76 раза, $p \leq 0,05$), а с 14-х до 28-х суток достоверно не отличается от контроля.

Таким образом, количество эозинофилов увеличивается с 6 часа до 5-х суток с максимумом на 1-е сутки, что характерно для воспаления.

Количество моноцитов на 6-й час воспаления при обычном течении воспаления достоверно увеличено по сравнению с контролем (в 6,60 раза, $p \leq 0,01$). На 1-е – 3-и сутки наблюдаем постепенное достоверное увеличение содержания моноцитов (соответственно в 8,84 раза, $p \leq 0,05$; 10,88 раза, $p \leq 0,01$; 11,07 раза, $p \leq 0,001$). К 5-м суткам содержание моноцитов снижается относительно предыдущих сроков, но всё же достоверно превышает контроль (в 5,42 раза, $p \leq 0,001$). С 7-х суток до окончания эксперимента содержание моноцитов достоверно не отличается от контроля, но всё же наблюдается тенденция повышения количества моноцитов в исследуемые сроки.

Таким образом, количество моноцитов существенно увеличивается на протяжении всего эксперимента, что характерно для хронического воспаления.

Содержание лимфоцитов на 6-й час при обычном течении воспаления увеличивается по сравнению с контролем (в 6,84 раза, $p \leq 0,05$). С 1-х по 3-и сутки количество лимфоцитов существенно увеличивается по сравнению с 6-м часом, также достоверно превышает контроль. Пик лимфоцитарной реакции наблюдается на 3-и сутки, превышая контроль (в 11,23 раза, $p \leq 0,001$). К 5-м суткам количество лимфоцитов значительно снижается в сравнении с 3-ми сутками в 1,79 раза, но всё же достоверно превышает контроль (в 6,28 раза, $p \leq 0,001$). С 7-х суток до 28-х суток наблюдается тенденция повышения содержания лимфоцитов.

Таким образом, число лимфоцитов значительно увеличивается во все сроки исследования. Наблюдается фазность их изменений. Такая динамика лимфоцитарной реакции очага вторично хронического воспаления, когда количество лимфоцитов увеличивается с самого начала воспаления характерна для хронического воспаления, в

отличие от острого, где содержание лимфоцитов вначале значительно снижено по сравнению с количеством его в невоспалительной ткани, а затем постепенно восстанавливается. При этом нарастание лимфоцитарной реакции очага в начале воспаления характерно для хронизирующегося воспаления, а последующее нарастание отражает дальнейшую хронизацию процесса. Как видно, динамика лимфоцитов в очаге карагиненового воспаления весьма сходна с динамикой моноцитов, что характерно для хронического воспаления.

Содержание плазматических клеток на 6 ч при обычном течении воспаления значительно увеличивается по сравнению с контролем (в 23,43 раза, $p \leq 0,01$). На 1-е – 3-и сут количество плазматических клеток существенно увеличивается в сравнении с предыдущим сроком, достоверно превышая контроль соответственно (в 37,52 раза, $p \leq 0,01$; 39,90 раза, $p \leq 0,001$; 42,48 раза, $p \leq 0,001$). На 5-е – 7-е сутки количество плазматических клеток существенно снижается в сравнении с предыдущими сроками, но всё же продолжает достоверно превышать контроль соответственно (в 18,7 раза, $p \leq 0,001$; 11,52, $p \leq 0,05$). До окончания эксперимента содержание плазматических клеток остается повышенным, достоверно превышая контроль на 10-е, 14-е и 28-е сутки соответственно (в 10,33 раза, $p \leq 0,05$; 9,52 раза, $p \leq 0,05$; 5,38 раза, $p \leq 0,05$).

Таким образом, количество плазматических клеток значительно увеличивается во все сроки исследования. Существенное увеличение числа плазмоцитов в очаге является результатом выраженной лимфоцитарной реакции очага, поскольку плазмоциты образуются вследствие плазматизации лимфоцитов. Динамика плазмоцитов в очаге весьма сходна с динамикой лимфоцитов. Известно, что плазмоциты являются продуцентами антител, что осуществляется под регулирующим влиянием Т-лимфоцитов, выраженная плазмоцитарная реакция очага свидетельствует о значительной стимуляции гуморального и клеточного иммунитета, характерной для вторично хронического воспаления.

Наблюдается тенденция увеличения числа макрофагов при обычном течении воспаления на 6 ч и 1-е сут. Начиная со 2-х сут до окончания эксперимента наблюдается достоверное повышение содержания макрофагов. Но вместе с тем наблюдается со 2-х сут до 10-х сут постепенное, но существенное увеличение числа макрофагов (соответственно в 8,52 раза $p \leq 0,05$; 13,29 раза, $p \leq 0,01$; 14,67 раза, $p \leq 0,01$; 22,43 раза, $p \leq 0,001$). С 14-х до 28-х сут содержание макрофагов незначительно снижается в сравнении с 10-ми сутками, но продолжает оставаться достоверно повышенным (соответственно в 23,43 раза $p \leq 0,01$; 21,62 раза, $p \leq 0,001$; 19,43 раза, $p \leq 0,001$).

Таким образом, количество макрофагов при естественном течении воспаления в первые сутки воспаления характеризуется тенденцией к увеличению, а со 2-х сут и до 28-х сут – нарастающим достоверным повышением. Существенное возрастание количества макрофагов в очаге является результатом выраженной моноцитарной реакции, так как в очаге моноциты превращаются в макрофаги. В связи с этим динамика макрофагов в очаге в целом сходна с динамикой моноцитов.

Вместе с тем обращает на себя внимание запаздывание макрофагальной реакции по сравнению с моноцитарной, что объясняется необходимостью во времени для превращения моноцитов в макрофаги.

Количество тканевых базофилов на 6-й час характеризуется тенденцией к увеличению (в 3,68 раза). Эта тенденция нарастает до 3-х суток. С 5-х до 14-х сут наблюдается достоверное увеличение тканевых базофилов в сравнении с контролем (соответственно в 8,84 раза $p \leq 0,05$; 8,68 раза, $p \leq 0,05$; 12,32 раза, $p \leq 0,05$; 11,0 раза, $p \leq 0,05$).

К 21-м сут наблюдается тенденция увеличения тканевых базофилов, и к 28-м сут содержание тканевых базофилов достоверно превышает контроль (в 7,16 раза, $p \leq 0,05$).

Таким образом, содержание тканевых базофилов достоверно увеличивается с 5-х суток и до окончания эксперимента. Его повышение, по-видимому, объясняется поступлением в кровь и даже в очаг костномозговых тканевых базофилов. Отсутствие достоверного увеличения числа тканевых базофилов в первые трое суток, по-видимому, объясняется тем, что в этот начальный период вторично хронического воспаления происходит выраженная дегрануляция этих клеток, которая в дальнейшем стихает.

Фибробласты в контроле при обычном течении воспаления в мягких тканях бедра не обнаруживаются. Не выявляются они также и на 6-й час, 1-е сутки воспаления. На 2-е сутки отмечается небольшое количество клеток ($0,04 \pm 0,08$ экз. на принятую единицу площади), которая в дальнейшем постепенно нарастает, так что максимум его обнаруживается на 28-е сутки ($5,83 \pm 1,26$ экз.).

Таким образом, при развитии очага вторично хронического воспаления наблюдается выраженная лейкоцитарная инфильтрация воспаленной ткани. При этом отмечается выраженная нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация в течение первых 3-суток воспаления. Происходит также значительная плазматизация лимфоцитов, что, по-видимому, свидетельствует о активации гуморального и клеточного иммунитета. Наблюдается также выраженная макрофагальная реакция, свидетельствующая, с одной стороны, о превращении моноцитов в макрофаги, а с другой стороны – об активации резидентных макрофагов. Отмечается выраженная реакция со стороны тканевых

базофилов. В начальные сроки воспаления (до 3-х суток) преобладает их дегрануляция, затем прогрессирующее накопление. Развивается прогрессирующая фибробластическая реакция соединительной ткани.

Прежде всего, необходимо отметить, что при сравнении контроля на действие глюкозаминилмурамилдипептида с интактным контролем видно, что применение глюкозаминилмурамилдипептида достоверно не сказывается на клеточном составе исследуемой ткани вне воспаления (табл. 2).

При воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида количество нейтрофилов на 6-й час значительно увеличивается по сравнению с контролем (в 15,93 раза, $p \leq 0,01$). С 1-х суток по 3-и сутки оно возрастает ещё больше, достоверно превышая контроль соответственно (в 23,20 раза, $p \leq 0,001$; 23,65 раза, $p \leq 0,01$; 22,83 раза, $p \leq 0,01$). На 5-е – 10-е сутки содержание нейтрофилов значительно снижается в сравнении с предыдущими сроками, но все же продолжает достоверно превышать контроль (соответственно в 11,33 раза, $p \leq 0,01$; 6,89 раза, $p \leq 0,01$; 5,72 раза, $p \leq 0,05$). В последующем количество нейтрофилов уменьшается к окончанию эксперимента, не отличаясь достоверно от контроля.

Таким образом, число нейтрофилов значительно увеличивается и достоверно превышает контроль на 1-е – 3-и сутки.

По сравнению с естественным течением воспаления количество нейтрофилов имеет тенденцию к снижению во все сроки исследования (на 6-й час – 28-е сутки). Эти данные свидетельствуют о меньшей выраженности нейтрофильной инфильтрации, т.е. о противовоспалительном эффекте глюкозаминилмурамил-дипептида.

Количество эозинофилов на 6-й час при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида достоверно повышено по сравнению с контролем (в 8,33 раза, $p \leq 0,01$). На 1-е сутки оно значительно возрастает относительно 6-го часа (в 1,61 раза) и, тем более, становится достоверно выше контроля (в 13,44 раза, $p \leq 0,001$). На 2-е сутки оно характеризуется тенденцией к снижению по сравнению с 1-ми сутками (в 1,08 раза), но по-прежнему достоверно превышает контроль (в 12,44 раза $p \leq 0,001$). На 3-и – 5-е сутки содержание эозинофилов достоверно превышает контроль (соответственно в 11,39 раза, $p \leq 0,001$; 5,67 раза, $p \leq 0,01$). На 7-е – 14-е сутки наблюдается тенденция снижения количества эозинофилов в сравнении с контролем (соответственно в 3,05 раза; 2,51 раза; 1,56 раза).

Динамика изменений клеточного состава центра очага воспаления при вторично хроническом воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида (абсолютное число клеток на $1,6 \times 10^{-9} \text{ м}^2$), ($M \pm m$, $n=6$)

Сроки исследования	Нейтрофилы	Базофилы	Эозинофилы	Лимфоциты	Моноциты	Плазмоциты	Макрофаги	Тканевые базофилы	Клетки фибро-бластич. ряда
Контроль	0,46±0,5	0,25±0,38	0,75±0,44	0,96±0,4	0,88±0,51	0,46±0,5	0,42±0,49	0,33±0,44	-
6 часов	7,33±1,81 ^{^^}	5,92±1,18 ^{^^^}	6,25±1,65 ^{^^}	5,33±1,82 [^]	4,33±1,22 [^]	4,75±1,73 [^]	1,21±0,33	0,88±0,36	-
1 сутки	10,67±1,86 ^{^^^}	7,5±1,42 ^{^^^}	10,08±1,77 ^{^^^}	6,13±1,61 ^{^^}	5,54±1,59 [^]	7,63±1,54 ^{^^^}	1,42±0,52	1,29±0,61	
2 сутки	10,88±2,7 ^{^^}	9,46±1,83 ^{^^^}	9,33±2,03 ^{^^^}	8,71±1,36 ^{^^^}	7,33±1,97 ^{^^}	8,88±1,47 ^{^^^}	2,25±1,79	1,79±0,59	0,17±0,28
3 сутки	10,5±1,92 ^{^^^}	8,63±1,57 ^{^^^}	8,54±0,91 ^{^^^}	8,96±1,88 ^{^^^}	8,21±1,39 ^{^^^}	9,17±1,68 ^{^^^}	3,13±0,98 [^]	3,04±0,97 [^]	0,33±0,44
5 сутки	5,21±1,14 ^{^^}	5,33±1,36 ^{^^}	4,25±0,96 ^{^^}	5,08±1,12 ^{^^}	4,17±0,97 ^{^^}	4,42±0,95 ^{^^}	3,79±0,91 ^{^^}	2,33±1,86	1,5±0,71
7 сутки	3,17±0,72 ^{^^}	2,29±0,78 [^]	2,29±0,9	2,92±0,62 [^]	2,08±0,78	2,54±0,79 [^]	4,92±1,18 ^{^^}	2,33±1,86	1,71±0,62
10 сутки	2,63±0,82 [^]	2,04±0,66 [^]	1,88±0,51	2,54±0,83	2,21±0,61	2,79±0,83 [^]	5,83±1,28 ^{^^^}	3,25±1,04 [^]	3,21±0,91
14 сутки	1,33±0,64	0,96±0,56	1,17±0,29	2,38±0,8	2,08±0,78	2,42±0,87	5,58±1,33 ^{^^}	2,88±0,91 [^]	6,13±1,41
21 сутки	0,63±0,47	0,63±0,47	0,54±0,5	2,25±0,75	1,88±0,73	1,71±0,65	4,38±0,82 ^{^^^}	2,38±0,88	6,83±1,46
28 сутки	0,54±0,5	0,46±0,5	0,58±0,49	2,04±0,64	1,46±0,5	1,38±0,47	4,13±0,82 ^{^^}	2,04±0,64 [^]	6,92±1,51

Примечание: [^] - достоверность различия 95,00% ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем; ^{^^} - достоверность разницы 99,00% ($p \leq 0,01$) по сравнению с контролем; ^{^^^} - вероятность разницы 99,90% ($p \leq 0,001$) по сравнению с контролем.

На 21-е – 28-е сутки наблюдается тенденция снижения количества эозинофилов в сравнении с контролем (соответственно в 1,39 раза; и 1,29 раза).

Таким образом, наблюдается выраженная эозинофильная реакция до 5-х сут.

По сравнению с естественным течением воспаления содержание эозинофилов имеет тенденцию к снижению практически во все сроки исследования – с 1-х по 21-е сутки. Кроме того, его достоверное увеличение относительно контроля намного кратковременнее: наблюдается до 5-х суток (против 10-х суток). Соответственно, отмечается менее выраженная эозинофильная инфильтрация, что также свидетельствует о противовоспалительном эффекте глюкозаминилмурамилдипептида.

Содержание моноцитов на 6-й час при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида достоверно возрастает по сравнению с контролем (в 4,92 раза, $p \leq 0,05$). С 1-х по 3-и сутки количество моноцитов продолжает увеличиваться достоверно превышая контроль (соответственно в 6,30 раза, $p \leq 0,05$; 8,33 раза, $p \leq 0,001$; 9,33 раза, $p \leq 0,001$).

На 5-е сутки содержание моноцитов существенно снижается в сравнении с 3-ми сутками, продолжая достоверно превышать контроль (в 4,74 раза, $p \leq 0,01$). С 7-х до 28-х суток содержание моноцитов постепенно снижается в сравнении с 5-ми сутками, но все же сохраняется тенденция повышения их в сравнении с контролем (соответственно в 2,36 раза; 2,51 раза; 2,36 раза; 2,14 раза; 1,66 раза).

Таким образом, число моноцитов повышено во все сроки исследования, но максимально выражена моноцитарная реакция до 5-х суток.

По сравнению с естественным течением воспаления количество моноцитов имеет тенденцию к снижению на 6 ч – 1 сутки и тенденцию к повышению на 2-е – 10-е сутки, снова наблюдается тенденция к снижению на 14-е сутки, с последующей тенденцией к повышению на 21-е – 28-е сутки. Это, по-видимому, свидетельствует также о значении глюкозаминилмурамилдипептида в противовоспалительном эффекте.

Количество лимфоцитов при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида на 6-й час достоверно увеличивается в сравнении с контролем (в 5,55 раза, $p \leq 0,05$). Далее оно постепенно нарастает по 3-и сутки, когда является максимальным и превышает контроль (в 9,33 раза $p \leq 0,001$). На 5-е – 7-е сутки содержание лимфоцитов существенно снижается в сравнении с 3-ми сутками, но все же достоверно превышая контроль (соответственно в 5,30 раза $p \leq 0,01$; 3,04 раза, $p \leq 0,05$). С 10-х до 28-х суток наблюдается тенденция повышения количества лимфоцитов в сравнении с контролем (соответственно в 2,65 раза; 2,48 раза; 2,34 раза; 2,13 раза).

Таким образом, содержание лимфоцитов значительно повышено во все сроки исследования с максимумом на 2-е и 3-и сутки.

По сравнению с естественным течением воспаления число лимфоцитов имеет тенденцию к увеличению на протяжении всего эксперимента, но наиболее существенное повышение наблюдается до 10-х суток. Таким образом, более выраженное усиление лимфоцитарной реакции происходит в острый период воспаления, когда лимфоциты выполняют функцию предупреждения хронизации воспаления, и их снижение в период выраженной хронизации процесса, когда лимфоциты преимущественно выступают как эффекторы хронического воспаления, что свидетельствует также в пользу противовоспалительного действия глюкозаминилмурамилдипептида.

Количество плазмоцитов на 6-й час значительно повышается, превышая контроль (в 10,33 раза, $p \leq 0,05$). На 1-е – 3-и сутки их количество значительно повышается по сравнению с 6-м часом, достоверно превышая контроль (соответственно 16,59 раза, $p \leq 0,001$; 19,30 раза $p \leq 0,001$; 19,93 раза, $p \leq 0,001$).

Следует отметить, что максимальное количество плазмоцитов наблюдается на 3-и сутки, что соответствует периоду острого воспаления. На 5-е – 10-е сутки содержание плазмоцитов существенно снижается в сравнении с 3-ми сутками, но всё же наблюдается достоверное повышение в сравнении с контролем (соответственно в 9,61 раза, $p \leq 0,01$; 5,52 раза, $p \leq 0,05$; 6,06 раза, $p \leq 0,05$). С 14-х до 28-х суток наблюдается тенденция повышения плазмоцитов в сравнении с контролем.

Таким образом, содержание плазмоцитов повышено во все сроки исследования с максимумом на 2-е и 3-и сутки.

По сравнению с естественным течением воспаления в целом плазматизация лимфоцитов выражена меньше, что соответствует снижению хронизации воспаления при применении глюкозаминилмурамилдипептида.

Количество макрофагов на 6-й час – 2-е сутки характеризуется нарастающей тенденцией, превышая контроль (соответственно в 2,88 раза; 3,38 раза; 5,36 раза). С 3-х суток до окончания эксперимента количество макрофагов достоверно превышает контроль: на 3-и – 7-е (соответственно в 7,45 раза, $p \leq 0,05$; 9,02 раза, $p < 0,01$; 11,71 раза, $p \leq 0,05$), а на 10-е – 28-е сутки, с пиком на 10-е сутки, превышает контроль (соответственно в 13,88 раза, $p \leq 0,001$; 13,29 раза, $p \leq 0,01$; 10,43 раза, $p \leq 0,001$; 9,83 раза, $p \leq 0,001$).

Таким образом, число макрофагов достоверно повышается с 3-х до 28-х суток с максимумом на 10-е сутки. По сравнению с естественным течением воспаления

количество макрофагов характеризуется тенденцией к снижению на 6 ч – 1-е сутки и 21-е сутки, а тенденцией к повышению – на 2-е сутки – 14-е сутки.

Таким образом, в более ранние сроки воспаления накопление макрофагов достоверно больше, чем при естественном течении процесса, а в более поздние – несколько меньше, что говорит в пользу снижения хронизации воспаления, и, следовательно, положительного эффекта глюкозаминилмурамилдипептида в этом отношении.

Содержание тканевых базофилов на 6-й час; 1-е сутки, 2-е сутки имеет нарастающую тенденцию к повышению по сравнению с контролем (соответственно в 2,67; 3,91; 5,42 раза). На 3-и сутки количество тканевых базофилов существенно повышено по сравнению с предыдущим сроком, достоверно превышая контроль (в 9,21 раза, $p \leq 0,05$). На 5-е – 7-е сутки их количество снижается в сравнении с 3-ми сутками, но все же продолжает сохраняться тенденция повышения содержания тканевых базофилов в сравнении с контролем в 7,06 раза.

На 10-е сутки – 14-е сутки количество тканевых базофилов достоверно повышено в сравнении с контролем (соответственно в 9,85 раза, $p \leq 0,05$; и 8,72 раза, $p \leq 0,05$). На 21-е сутки число тканевых базофилов незначительно снижается в сравнении с предыдущим сроком, а на 28-е сутки продолжает достоверно превышать контроль в 6,18 раза.

Таким образом, количество тканевых базофилов достоверно повышено на 3-и, 10-е, 14-е и 28-е сутки с максимумом на 10-е сутки.

По сравнению с естественным течением воспаления содержание тканевых базофилов имеет тенденцию к повышению со 2-х суток до окончания эксперимента, но в начальные сроки оно выражено более существенно. Кроме того, достоверное повышение количества тканевых базофилов относительно контроля наблюдается раньше – на 3-и сутки вместо 5-х. Реакция тканевых базофилов взаимосвязана с реакцией всей соединительной ткани, полученные данные могут свидетельствовать о более выраженных репаративных явлениях в острый период воспаления и снижении развития соединительной ткани в период хронического процесса.

Фибробласты не обнаруживаются в контроле на 6-й час и 1-е сутки. Они начинают появляться на 2-е сутки в небольшом количестве ($0,17 \pm 0,28$ экз. на принятую единицу площади ткани). В последующем их количество постоянно нарастает до конца исследования, максимально увеличиваясь до ($6,92 \pm 1,51$ экз.) на 28-е сутки.

По сравнению с естественным течением воспаления число фибробластов имеет тенденцию к превышению, особенно в ранние сроки, на 2-е – 14-е сутки, что может свидетельствовать о большей интенсивности репаративных явлений в острый период

воспаления, в связи с уменьшением хронического процесса и положительного влияния глюкозаминилмурамилдипептида на течение вторично хронического воспаления.

Таким образом, при изучении клеточного состава центра очага воспаления наблюдается значительный противовоспалительный эффект глюкозаминилмурамилдипептида при карагиненовом воспалении. Этот эффект отмечается со стороны различных составляющих клеточно-тканевой реакции очага воспаления: лейкоцитарной инфильтрации, пролиферации соединительнотканых элементов. При этом сохраняется инфильтрация воспалительной ткани гранулоцитами. Инфильтрация другими лейкоцитами повышается в разные сроки воспаления и снижается в более поздние. Выраженная инфильтрация в ранние сроки приводит к усилению эффективности элиминации флоггена, в связи с этим уменьшается дальнейшее течение воспаления, что сопровождается снижением последующей инфильтрации. Применение глюкозаминилмурамилдипептида также стимулирует накопление макрофагов, тканевых базофилов, фибробластов в начальные сроки воспаления, что способствует более выраженной репарации в острый период воспаления и снижению развития соединительной ткани в период выраженной хронизации процесса.

Перспектива дальнейших исследований клеточного состава центра очага воспаления на фоне иммуномодуляторов будет способствовать усовершенствованию патогенетической терапии и профилактики хронического воспаления.

ЛИТЕРАТУРА:

1. 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.
2. 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.
3. Клименко Н. А. Гематологические механизмы хронизации воспаления / Н. А. Клименко, А. Н. Шевченко. – Харьков : ХНМУ, 2010. – 88 с.
4. Todd N. W. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis / N. W. Todd, I. G. Luzina, S. P. Atamas // Fibrogenesis Tissue Repair. – 2012. – Vol. 5, N 1. – P. 11.
5. Koyasu S. Role of innate lymphocytes in infection and inflammation / S. Koyasu, K. Moro // Front Immunol. – 2012. – Vol. 3. – P. 101.

6. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation / M. A. Ingersoll, A. M. Platt, S. Potteaux, G. J. Randolph // *Trends Immunol.* – 2011. – Vol. 32, N 10. – P. 470–477.
7. Клименко Н. А. Роль воспаления в патологии / Н. А. Клименко // *Заг. патологія та патол. фізіологія.* – 2010. – № 2. – С. 20–21.
8. Shapiro H. Macrophages, meta-inflammation, and immuno-metabolism / H. Shapiro, A. Lutaty, A. Ariel // *ScientificWorldJournal.* – 2011. – Vol. 11. – P. 2509–2529.
9. Wynn T. A. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis / T. A. Wynn, L. Barron // *Semin. Liver Dis.* – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 245–257.
10. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления / Н. А. Клименко, С. В. Татарко, А. Н. Шевченко, Г. И. Губина-Вакулик // *Експерим. і клініч. медицина.* – 2007. – № 2. – С. 24–28.
11. Клименко Н. А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н. А. Клименко // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 1993. – № 9. – С. 249–253.
12. Машковский М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2010. – 1216 с.
13. 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.
14. Меркулов Г. А. Курс патологической техники. – Ленинград: Медгиз, 1961. – 340 с.

References

1. Gusev E. Yu., Chereschkov V. A. Sistemnoe vospalenie: teoreticheskie i metodicheskie podhodi k opisaniyu modeli obschepatologicheskogo processa. Chast' 1. Obschaya harakteristika processa [Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to the description of the general pathological process model. Part 1. General characteristics of the process] *Patol. Fiziologiya i eksperim. terapiya.* – 2012. – № 4. – P. 3–14. (in Russian).
2. Gusev E. Yu., Chereschkov V. A. Sistemnoe vospalenie: teoreticheskie i metodicheskie podhodi k opisaniyu modeli obschepatologicheskogo processa. Chast' 2. Evolyucionnie aspekti [Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to the description of the general pathological process model. Part 2. Evolutionary aspects] *Patol. Fiziologiya i eksperim. terapiya.* – 2013. – № 1. – P. 3–14 (in Russian).

3. Klimenko N. A., Shevchenko A. N. Gematologicheskie mehanizmi hronizatsii vospaleniya [Hematological mechanisms of chronic inflammation] – Har'kov : HNMU, 2010. – 88 p. (in Russian).
4. Todd N. W. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis / N. W. Todd, I. G. Luzina, S. P. Atamas // *Fibrogenesis Tissue Repair*. – 2012. – Vol. 5, N 1. – P. 11.
5. Koyasu S. Role of innate lymphocytes in infection and inflammation / S. Koyasu, K. Moro // *Front Immunol*. – 2012. – Vol. 3. – P. 101.
6. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation / M. A. Ingersoll, A. M. Platt, S. Potteaux, G. J. Randolph // *Trends Immunol*. – 2011. – Vol. 32, N 10. – P. 470–477.
7. Klimenko N. A. Rol' vospaleniya v patologii [The role of inflammation in pathology] *Zag. patologiya ta patol. fiziologiya*. – 2010. – № 2. – P. 20–21. (in Russian).
8. Shapiro H. Macrophages, meta-inflammation, and immuno-metabolism / H. Shapiro, A. Lutaty, A. Ariel // *ScientificWorldJournal*. – 2011. – Vol. 11. – P. 2509–2529.
9. Wynn T. A. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis / T. A. Wynn, L. Barron // *Semin. Liver Dis*. – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 245–257.
10. Klimenko N. A., Tatarko S. V., Shevchenko A. N., Gubina-Vakulik G. I. Obosnovanie modeli hronizuyuschegosya (vtorichno hronicheskogo) vospaleniya [Justification of the model of chronic (secondary chronic) inflammation] *Eksperim. i klinich. medicina*. – 2007. – № 2. – P. 24–28. (in Russian).
11. Klimenko N. A. Rol' leikocitov v reakcii tuchnih kletok ochaga vospaleniya [The role of leukocytes in the reaction of mast cells in the focus of inflammation] *Byul. experim. biologii i medicini*. – 1993. – № 9. – P. 249–253. (in Russian).
12. Mashkovskiy M. D. Lekarstvennie sredstva: posobie dlya vrachey [Medicines: A Handbook for Physicians] – 16-e izd., pererab., ispr. i dop. – M. : Novaya volna, 2010. – 1216 p. (in Russian).
13. Ribolovlev Uy. R., Ribolovlev R. S. Dozirovanie veschestv dlya mlekoopitauschih po konstante biologicheskoy aktivnosti [Dosage of substances for mammals according to the biological activity constant] *Jurn. Akad. med. nauk SSSR*. – 1979. – № 6. – P. 1513–1516. (in Russian).
14. Merkulov G. A. Kurs patologicheskoy tehniky [Course of pathological technique]. – Leningrad: Medgiz, 1961. – 340 p. (in Russian).