

ВЛИЯНИЕ МЕТИЛУРАЦИЛОВОЙ МАЗИ НА УРОВЕНЬ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОЖГОВОЙ ТРАВМЕ У КРЫС

Кривошанка А.В., Бережная А.В., Миронченко С.И.

Харьковский национальный медицинский университет (61022, Харьков) e-mail: farmakologia@ukr.net

Экспериментальными исследованиями установлено, что провоспалительные цитокины IL-1 β , TNF- α и IL-8 влияют на течение и исход воспалительно-репаративных процессов ожоговой раны. Показано, что развитие термического ожога характеризуется выраженным и длительным повышением маркерных провоспалительных цитокинов IL-1 β (на протяжении 3 недель наблюдения), TNF- α и IL-8 (в течение 28 дней) в крови и сопровождается нарушением репаративной регенерации, замедлением заживления раневой поверхности. Доказательством участия провоспалительных цитокинов в механизмах хронизации ожоговой раны служат данные, полученные в результате применения ранозаживляющего лекарственного средства мази «Метилурациловая». Ее применение сокращает период цитокиновой активности в крови (нормализация уровня IL-1 β и IL-8 на 14 сутки, TNF- α – на 21 сутки), что приводит к ускорению процессов заживления ожоговой раны.

Ключевые слова: ожоговая рана, провоспалительные цитокины, метилурациловая мазь, заживление.

ACTION OF METHYLURACIL OINTMENT ON LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN BURN WOUND AT RATS

Kryvoschanka A.V., A.V. Bereznaya A.V., S.I. Myronchenko S.I.

Kharkiv National Medical University (61022, Kharkiv) e-mail: farmakologia@ukr.net

Experimental research has shown that pro-inflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α and IL-8 influence the course and outcome of inflammatory and reparative processes of burn wounds. It is shown that the development is characterized by severe thermal burns and prolonged increase marker proinflammatory cytokines IL-1 β (for 3 weeks of observation), TNF- α and IL-8 (28 days) in the blood and supported against the reparative regeneration, slow wound healing. Evidence of the pro-inflammatory cytokines in the mechanisms of chronic burn wounds involvement is the data, which was obtained as a result of a wound healing using the medicament ointment "Methyluracil." Its use reduces the period of cytokine activity in the blood (normalization of IL-1 β and IL-8 on day 14, TNF- α - day 21), which leads to acceleration of burn wounds healing.

Key words: burn wound, proinflammatory cytokines, methyluracil ointment, healing.

Проблема местного лечения термических ожогов остается актуальной, что обусловлено увеличением их частоты при возникновении природных и техногенных катастроф, в быту, на производстве [5]. Основу фармакотерапии ожогов должны составлять мероприятия, направленные на оптимизацию процессов заживления ожоговых ран. Это обуславливает использование лекарственных средств, обладающих выраженным репаративным эффектом и ускоряющим процессы заживления ран [3]. К таким лекарственным средствам относится мазь «Метилурациловая», обладающая противовоспалительным, иммуностимулирующим действием, улучшающая трофику тканей и стимулирующая процесс регенерации, которая применяется для лечения ран, ожогов, трофических язв [4].

На данный момент в регуляции процессов заживления ключевую роль отводят межклеточным взаимодействиям, которые реализуются с помощью цитокинов [2]. Цитокины регулируют все последовательные этапы развития воспаления и иммунного ответа. Усиление продукции провоспалительных цитокинов (хемокинов, TNF- α , IL-1 β , IL-6, фибринопептидов, кининов и др.) является необходимым в начальных фазах воспаления и носит патологический характер, если их активация сохраняется в течение всего

заболевания [6]. Персистирующие воспалительные явления лежат в основе нарушения фибробластической реакции, слабого развития грануляционной ткани, задержки эпителизации и неспособности заживления. Термический ожог сопровождается гипериндукционным уровнем функционирования цитокиновой системы в организме с выделением большого количества разных цитокинов, в результате чего развиваются гиперергические клеточные реакции [1,7].

Цель работы - изучить уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-8) в динамике развития экспериментального термического ожога и определить их роль в основе механизма ранозаживляющего действия мази «Метилурациловая».

Материалы и методы. Исследования выполнены на 66 крысах-самцах популяции WAG массой 200–250 г, разделенных на 3 группы: 1 – интактные; 2 – лабораторные животные с термическим ожогом, без лечения (контроль); 3 – лабораторные животные с термическим ожогом, которым наносили метилурациловую мазь. У животных 2 и 3 групп на выстриженном участке задней части бедра под барбитуровым наркозом вызывали термический ожог III-V степени. Животным 3 группы сразу после термического воздействия и в течение всего периода эксперимента (28 суток) на обожженную поверхность наносили тонким слоем метилурациловую мазь. На 3, 7, 14, 21 и 28-е сутки проводили визуальное наблюдение за течением раневого процесса (степень гиперемии кожи, сроки очищения от гнойно-некротического струпа, начала эпителизации и заживления) и определяли уровень цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α в периферической крови крыс.

Результаты и их обсуждение. У животных 2 группы после термического воздействия отмечалась выраженная гиперемия с последующим образованием на 2 сутки тонкого струпа коричневого цвета. С 3 суток прослеживалась тенденция к размягчению центральной части толстого струпа, при надавливании из-под него выделялся серозно-гнойный экссудат. На 7 сутки рана представляла собой зону глубокого некроза, заполненную серозно-гнойным экссудатом. На протяжении следующих двух недель наблюдения (до 21 суток) в центре ожоговой раны отмечались уменьшение зоны некроза и эпителизация раневого дефекта. К 28 суткам ожоговая рана была частично эпителизирована с образованием тонкого нежного рубца.

При этом развитие ожоговой раны в группе контроля сопровождалось значительным и длительным увеличением уровня провоспалительных цитокинов в крови. Содержание ИЛ-1 β увеличивалось на протяжении первых трёх недель наблюдения по сравнению с интактными, с максимумом на 14-е сутки. Так на 3 сутки уровень ИЛ-1 β был повышен на 31 %, на 7 – на 70 %, на 14 – на 150 %, на 21 – на 48 % по сравнению с интактными животными. Исследование уровня TNF- α показало его повышение в течение всего времени

исследования. На 3 и 7 сутки содержание TNF- α возрастало соответственно в 2,1 и 2,3 раза относительно интактных животных, достигая максимальных значений. В последующие три недели наблюдения концентрация TNF- α постепенно снижалась по сравнению с предшествующими сроками, но была выше, чем у интактных крыс. На 14-е сутки уровень TNF- α превышал на 80 %, на 21 сутки – на 46 %, на 28 сутки – на 41 % аналогичный показатель интактных животных. Содержание IL-8 на протяжении всех сроков наблюдения было выше, чем у интактных животных. На 3 сутки уровень IL-8 увеличивался на 23 %, на 7 сутки – на 35 % по сравнению с интактными животными. На 14 сутки его концентрация, также как и концентрация IL-1 β , достигала пиковых значений, превышая норму в 1,5 раза, и оставалась высокой до конца наблюдения. На 21 и 28 сутки уровень IL-8 превышал аналогичный показатель интактных животных на 39 % и 31% соответственно. Это, очевидно, является важным механизмом, удерживающим ожоговую рану в состоянии персистирующего воспаления и препятствуют нормальному заживлению.

У животных 3 группы под влиянием метилурациловой мази течение раневого процесса было более благоприятным, чем в группе контроля. Сразу после травмы ожоговая поверхность была гиперемирована и на 2 сутки покрылась тонким струпом коричневого цвета. Начиная с 3 суток также происходило размягчение центральной части толстого струпа, однако при надавливании из-под него выделялся преимущественно серозный экссудат. На 7 сутки зона некроза в области раны была заполнена серозным экссудатом. На протяжении следующих двух недель наблюдения (до 21 суток) в центре ожоговой раны уменьшение зоны некроза и эпителизация раневого дефекта происходили быстрее, чем в предыдущей группе. К 28 суткам ожоговая рана была практически полностью эпителизована с образованием нежного рубца.

Применение метилурациловой мази также приводило к более быстрому снижению до нормы концентрации всех исследованных цитокинов в крови, чем при самопроизвольном развитии ожоговой раны. При этом концентрация цитокина IL-1 β была повышенной по сравнению с интактными животными лишь на протяжении первой недели эксперимента (3 сутки – на 32 %, 7 сутки – на 37 %). К 14-м суткам этот показатель снижался до нормы и был в 2,5 раза ниже, чем в группе с ожогом. На 21 сутки количество IL-1 β в крови также было достоверно ниже (в 1,3 раза), чем в группе с ожогом без применения лекарственных средств. Содержание TNF- α в ранние сроки (3–14 сутки) в сыворотке крови животных было достоверно выше показателей интактных крыс (на 3 сутки – в 1,6 раза, на 7 сутки – в 1,4 раза, на 14 сутки – в 1,3 раза), но оставалось при этом ниже, чем в группе с ожогом без лечения. На 21 и 28 сутки отмечалось снижение уровня TNF- α в крови до нормы. Содержание IL-8 в крови снижалось до нормы к 14-м суткам, оставаясь таковым до конца наблюдения. При

этом на протяжении 7– 28 суток концентрация IL-8 была достоверно ниже, чем в группе с ожогом без применения препаратов: (на 7 сутки – в 1,2 раза, на 14 и 21 сутки – в 1,6 раза, на 28 сутки – в 1,5 раза).

Таким образом, развитие термического ожога характеризуется выраженным и длительным повышением маркерных провоспалительных цитокинов в крови (IL-1 β на протяжении 3 недель наблюдения, TNF- α и IL-8 в течение 28 дней), что сопровождается нарушением репаративной регенерации и замедлением заживления ожоговой раны. Доказательством участия провоспалительных цитокинов в механизмах хронизации ожоговой раны служат данные, полученные в результате применения метилурациловой мази. Ее применение сокращает период цитокиновой активности в крови (нормализация IL-1 β и IL-8 на 14 сутки, TNF- α – на 21 сутки), что приводит к ускорению процессов заживления ожоговой раны.

Литература:

1. Баринов О.Е. Динаміка вмісту ІЛ-1 та ІЛ-4 при термічних ураженнях шкіри / О.Е. Баринов // Acta medicina leopoliensia. – 2003. – Т. VІV, №1. – С. 20-25.
2. Звягинцева Т. В. Межклеточные взаимодействия в заживлении ран. Перспективы фармакологической коррекции раневого процесса / Т. В. Звягинцева // Медицина сегодня и завтра. – 2004. – №4. – С. 25-32.
3. Звягинцева Т.В. Метаболитотропная терапия хронических ран (монографія) / Т.В. Звягинцева, И.В. Халин - Харьков.: Вировець А.П. «Апостроф», 2011. – 180 с.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М. : ООО «Новая волна», 2008. – 1200 с.
5. Муразян Р.И. Экстренная помощь при ожогах / Р.И. Муразян, Н.Р. Панченков. – Москва : Медицина, 2003. – 127 с.
6. Симбирцев А. С. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9–16.
7. Andrzejewska E. Evaluation of selected parameters of the cytokine system in burn wounds in children / E .Andrzejewska, H. Niewiadomska // Pediatr. Surg. Int. – 2000. – Vol.16, №1-2. – P. 80-84.