

УДК: 616-002.95; 919.995,1

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ



Сафаров Суннат Сатторович, Хамдамов Бахтиёр Зарифович, Хамдамов Алишержон Бахтиёрович
Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

ЖИГАР ЭКИНОКОККОЗИНИНГ ТУРЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛ МОДЕЛЛАРИДА ҲУЖАЙРАВИЙ ВА ГУМОРАЛ ИММУНИТЕТ ЎЗГАРИШЛАРИНИ ТАВСИФИ

Сафаров Суннат Сатторович, Хамдамов Бахтиёр Зарифович, Хамдамов Алишержон Бахтиёрович
Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

A METHOD FOR DETERMINING CHANGES IN CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN VARIOUS EXPERIMENTAL MODELS OF LIVER ECHINOCOCCOSIS

Safarov Sunnat Sattorovich, Khamdamov Bakhtiyor Zarifovich, Khamdamov Alisherjon Bakhtiyorovich
Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: info@bdti.uz

Резюме. Далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига мос келадиган жигар эхинококкозининг турли экспериментал моделларида ҳужайравий ва гуморал иммунитет ўзгаришларини аниқлаш усуллари бўйича адабиётлар шарҳидаги талқини ҳамда шахсий олинган натижаларига бағишланган таҳлили умумлаштирилган. Шу билан бирга, услубий тавсиялар ушбу патологияни моделлаштиришнинг янги усулини батафсил баён қилинган.

Калим сўзлар: жигар эхинококкози, иммунитет.

Abstract. The literature and own data on modern methods for determining changes in cellular humoral immunity in various experimental models of echinococcosis corresponding to the principles of evidence-based medicine are summarized. Along with this, the methodological recommendations describe in detail the method of modeling this pathology.

Key words: echinococcosis of the liver, immunity.

Актуальность. Эхинококкоз, являясь паразитарным заболеванием, все еще продолжает оставаться серьезной проблемой не только в медицинской, но и в народнохозяйственной системе (1,3,5,15,17,19,21).

Характерной чертой эхинококкоза, определяющее его актуальность, является признание ее проблемой во многих странах мира в связи с большим числом больных и существованием эндемических районов (2,4,6,16,18,20,22).

Не исключением является и регионы нашей страны, в особенности области с приоритетной животноводческой сферой деятельности (7,9,11,23,25,27,29).

Известно, что эхинококк у человека чаще поражает печень, легкие, органы брюшной и забрюшинного пространства. На сегодняшний день хирургические методы лечения эхинококкоза остаются единственными надежными (8,10,12). Такое утверждение было неоднократно утверждено

в резолюциях ряда международных симпозиумов и конференций (13,14,24,26,28,30).

Между тем результаты операции не всегда можно признать утешительными. Все еще остается высокий процент послеоперационных осложнений, львиную долю которых занимают гнойно-септические (до 32,8%).

Статистические сведения различных литературных источников представляют данные о высокой частоте развития таких осложнений, как нагноение, кровотечение, образование свищей.

Большие сложности в процессе лечения возникают и при ликвидации остаточных полостей после удаления паразитарной кисты (1,5).

Материал и методы. В основе разработки модели эхинококкоза печени нами использован прототип формирования солитарной кисты, из полученной во время оперативного вмешательства у больных с эхинококкозом печени живой дочерней эхинококковой кисты.

Первый вариант моделирования солитарной эхинококковой кисты печени (серия-1), в качестве прототипа, основывался на фиксации живой дочерней кисты, размерами 1,5x1,5 см двумя узловыми швами на капсуле печени. Доли печени сводились кистетными швами. При этом уже на 30-е сутки моделирования патологического процесса у 4 (57,1%) из 7 кроликов было выявлено наличие кистозного образования между долями печени. Однако гистологические исследования, проведенные в данный срок, на месте кистозного образования показали наличие целостности капсулы печени. Это свидетельствует, что данный вариант модели солитарной кисты печени, по своему субстрату изменений, не может соответствовать форме эхинококкоза печени, имеющее место в клинической практике: отсутствовали разрастания соединительной ткани и периваскулярный фиброз в паренхиме печени; не выявлялись дегенеративные изменения клеток печени; не выявлялись признаки, характерные для фиброза печени в области ложа эхинококковой кисты. Это привело нас к выводу, что при условии воспроизведения эхинококкоза печени, приближенной к клиническим условиям, первостепенным требуется формирование ложи для кисты с субкапсулярной инвазией.

Выход из сложившейся ситуации стал возможным благодаря применению способа моделирования солитарной эхинококковой кисты печени путем предварительного установления в толще печени путем имплантации надувного резинового баллона (серия-2). Со временем, на протяжении 40 дней баллон формирует полость в печени по типу фиброзной капсулы. В данный срок баллон удаляли и в сформированную полость имплантировали живой дочерний эхинококковый пузырь соответствующего размера. В дальнейшем требовалось наблюдение на протяжении 30-40 дней для достижения воспроизводимости модели эхинококкоза печени. Полученные результаты показали, что из 7 животных до второго этапа хирургического вмешательства остались лишь 4 (57,1%). В 2 случаях у животных развилось послеоперационное кровотечение и 1 (14,3%) животное умерло по не известной нам причине, так как на аутопсии особых изменений со стороны внутренних органов нами не выявлено.

Тем не менее, после выполнения второго этапа хирургического вмешательства лишь в 2 животных (28,6%) было достигнуто воспроизведение эхинококкоза печени. У остальных животных дочерний пузырь вместе с сформированным ложем полностью зарубцевался. Это естественным способом свидетельствовало о преобладании регенеративных процессов и низкой травматической агрессии на паренхиму печени.

Анализируя данный способ моделирования солитарной эхинококковой кисты печени, можно отметить, что за исключением многоэтапности открытого и травматичности данного способа, основным его недостатком можно считать отсутствие возможности динамической оценки объема моделирования кисты и длительности срока исследования.

В свою очередь, резиновый надувной баллон в качестве имплантата, может вызывать пролежень, приводящее к развитию аррозивного кровотечения из сосудов печени. Формирование полости в печени, образованная фиброзной тканью, должно происходить постепенно наравне с ростом и формированием эхинококковой кисты. Именно в этом, на наш взгляд, будет проявляться процесс местного взаимоотношения между органом и имплантированной эхинококковой кистой в формировании паразитарного заболевания.

Учитывая выше сказанное, нами был разработан выход из сложившейся ситуации путем формирования ложи в печени для дочерней эхинококковой кисты используя коагуляционное вскрытие капсулы органа и фиксация стенок дефекта печени к поверхности диафрагмы. Подробная характеристика этапов моделирования солитарной эхинококковой кисты печени по разработанной нами методике представлена во второй главе диссертационной работы.

Животным данной группы (серия-3) под общим наркозом производилась лапаротомия косым разрезом в правом подреберье. Обнажалась печень животного и оттягивалось максимально дистально. На округлой диафрагмальной поверхности печени производился иссекающий двух лоскутный поперечный разрез капсулы печени длиной до 1,0 см с толщиной и глубиной лоскута размером 0,5x0,5 см. После удаления лоскута паренхимы печени полость тщательно коагулировалась до достижения полного гемостаза и истечения желчи. Следующим этапом полость промывалась 0,9% теплым физиологическим раствором хлористого натрия. В сформированную полость опускали дочерний пузырь эхинококковой кисты. Далее атравматическими нитями накладывались фиксирующие 2-4 шва между краями раны печени и диафрагмой.

Таким образом, разработанная нами методика в 2 раза сокращала этапы хирургического вмешательства, исключала вероятность развития кровотечения из раны печени, за счет визуального контроля гемостаза и холестаза, надежно фиксировала дочерний пузырь эхинококковой кисты за счет фиксации раневых краев печени к диафрагме.

Оценка эффективности методики воспроизведения солитарной эхинококковой кисты печени, по предложенной нами методике, показала ее

воспроизводимость в 85,7% случаев (6 из 7 животных). При этом гистологическая картина эхинококкоза печени характеризовалась наличием всех морфологических признаков поражения данного органа. На 28-сутки после иссечения участка печени и формирования соответствующих условий моделирования солитарной эхинококковой кисты печени, сформированная полость имеет четкие границы с рубцовые изменения. При этом изменения были отмечены как в толще печени, так и на брюшной поверхности диафрагмы.

Микроскопически было выявлено наличие фиброзных изменений вокруг близлежащих сосудов печени на фоне массивного разрастания соединительной ткани в зоне сформированной полости. За пределами фиброзных изменений печени отмечаются дегенеративные изменения гепатоцитов, которые создают деструкцию структурных элементов органа. Продолжается процесс образования коллагена, который прорастая вглубь, захватывал все больше и больше участков паренхимы. Это в свою очередь уже свидетельствовало о вовлечении непосредственно в процесс эхинококкового компонента и развития определенных иммунологических взаимоотношений.

Расположение дочерней эхинококковой кисты в сформированную полость и фиксация ее к поверхности диафрагмы – надежно защищало от выпадения кисты в свободную брюшную полость и способствовало формированию вокруг нее фиброзных разрастаний с нарушением структурно-функциональных единиц печени. Воспроизводимость модели достигала сроки от 20 до 30 суток. Это в свою очередь позволило определиться нам с выбором модели солитарной эхинококковой кисты печени.

Сравнительная характеристика воспроизводимости солитарной эхинококковой кисты печени, представленная в таблице 5.1, свидетельствует, что лишь чуть больше половины случаев была достигнута конечная цель моделирования (в основном за счет животных серии-3). При этом лишь в 1/3 случаев воспроизведенная модель подтверждалась морфологическими признаками заболевания. В 28,6% случаев это было за счет животных серии-3 и в 9,5% случаев за счет животных серии-2. Среди животных серии-1 - морфологического соответствия воспроизводимости заболевания достичь не удалось.

В 28,6% случаев было отмечено abortивное течение патологического процесса, в основном у животных серии-1 (14,3%).

Относительно частоты летальных исходов, в процессе моделирования патологического процесса, все они были отмечены в серии-2, в целом составившие 14,3%.

Следует отметить, что при выборе способа моделирования солитарной эхинококковой кисты

печени нами учитывались сроки воспроизведения патологического процесса, которые подтверждались морфологическими исследованиями по наличию сохраненного живого дочернего паразитарного пузыря и сформированной фиброзной капсулой вокруг из ткани печени.

У животных серии-1 сроки моделирования патологического процесса в среднем составили $32,5 \pm 2,5$ дня. Самый длительный период воспроизведения патологического процесса приходился на животных серии-2, где средний срок составил $48,9 \pm 19,4$ дня. Относительно оригинальной разработки (серия-3), нами были зафиксированные самые короткие сроки, составившие $26,7 \pm 2,4$ дня ($p < 0,05$).

Таким образом, при моделировании солитарной эхинококковой кисты печени по разработанной нами методике, позволило снизить травматичность (многоэтапность) хирургических вмешательств, включающие установку и удаление надувных баллонов, исключить необходимость дополнительных имплантаций инородных тел и сократить длительность моделирования эхинококкоза печени. Данный вариант моделирования эхинококкоза печени был принят нами за основу как «Способ моделирования эхинококкоза печени».

Моделирование эхинококкоза печени, осложненное нагноением проводилось нами в поэтапной комбинации способов воспроизведения солитарной паразитарной кисты печени и его гнойно-воспалительного поражения. Такой подход моделирования был выбран нами не случайно. Путем проведения ряда серий опытов нами были разработаны обоснования выбранной методики.

На раннем этапе моделирования мы прибегли к классическому способу введения вирулентной микробной культуры (в среднем до 50-60 миллионов микробных тел на 100 граммов кролика) непосредственно в сформированную ложу имплантируемой солитарной кисты печени. Для этого непосредственно перед имплантацией солитарной эхинококковой кисты ложе печени обкалывали теплым 0,9% раствором хлористого натрия, содержащую соответствующую дозу микробной культуры. При этом результаты применения такого способа воспроизведения нагноившейся эхинококковой кисты печени показали, что выбор дозы вводимого микробного агента имеет существенное значение в достижении искомого результата.

Применение малых доз (менее 50 миллионов микробных тел на 100 граммов животного) в 42,8% случаев приводит к формированию плотного рубцово-спаечного процесса между печенью и диафрагмой без каких-либо признаков активного воспаления (серия-4). В остальных случаях нали-

чие следов гнойно-воспалительного процесса нами не было выявлено вообще. В то же время применение больших доз вирулентных микробных тел (более 60 миллионов микробных тел на 100 граммов животного; серия-5) приводил к развитию молниеносного течения гнойно-воспалительного процесса. В результате этого в 85,7% случаев у животных развивался летальный исход уже в ближайшие дни после применения данного способа моделирования.

При вскрытии брюшной полости умерших животных нами выявлялась патоморфологическая картина гнойного перитонита (отечность париетальной и висцеральной слоев брюшины, наличие участков с геморрагическим кровоизлиянием на них, наличие геморрагического экссудата в брюшной полости с ихорозным запахом, полнокровие внутренних органов). Все это свидетельствовало о развитии воспалительного процесса. Однако он носил генерализованную токсиемическую форму, что не отвечало нашим целям и задачам.

Столь выраженная разнополярная клинико-морфологическая картина развития воспалительного процесса, на наш взгляд, несомненно, была связана как с дозой водимого микробного агента, так и с монокультурным характером его содержания. Это был первый вопрос, требующий поиска своего решения. В данном случае нами сделано предположение, относительно внушительной отдаленности характера воспроизведения патологического процесса от клинических вариантов, имеющие место в жизненной ситуации. В частности, еще в прошлом столетии было доказано, что гнойно-воспалительный процесс возникает при наличии полиинфекции, которая обладает разными классами микробной тел. Соответственно для приближения условий моделирования патологического процесса разработчиками было предложено применение аутокала животных [73].

Для подтверждения этих данных нами были проведены другие серии опытов у животных с применением в качестве микробного агента 30% взвесь аутокала кроликов (серия опытов 6 и 7).

Полученные данные постановки таких опытов, в целом, не имели достоверного отличия от предыдущих серий опытов ($p > 0,05$). В частности, при относительно больших дозах (1,5 мл и больше на 1 кг животного) 30% взвеси аутокала животных у 5 из 7 животных (71,4%) имело место развития генерализованной формы гнойно-воспалительного процесса с летальным исходом в ранние сроки моделирования (в среднем в течение $8,8 \pm 2,1$ дней). В то же время, при введении относительно малых доз 30% взвеси аутокала животных (до 0,5 мл на 1 кг животного) летальность в данной серии опытов снижалась в 5 раз. У 2 животных (28,6%) было констатировано развитие абсцесса, ограниченного ложем солитарной кисты

и диафрагмой. При этом сама киста нами не обнаружена.Abortивное течение патологического процесса с развитием не осложненной формы эхинококкоза печени было выявлено нами в 57,1% случаев. Эти данные подтверждают гипотезу относительно эффекта агрессивного начала заболевания, которое возникает как следствие изменения реактивности организма. При этом относительно применения предварительного повышения реактивности организма нами исключался.

Вторым вопросом, ответ на который мы не обнаружили в литературных источниках, был хронологический порядок воспроизведения сложной экспериментальной модели. И как показали результаты наших экспериментов проведенных в сериях животных 4-7, одномоментный вариант моделирования патологического процесса не увенчался успехом. Другими словами, инвазия комбинации микроорганизмов бактериальной флоры и паразитов уменьшает вероятность развития хронического воспалительного процесса за счет преобладания реакции острого процесса. Соответственно, подход к моделированию нагноившейся эхинококковой кисты печени должен складываться из хронологических этапов воспроизведения хронического воспалительного процесса с последующим формированием острого гнойно-воспалительного заболевания. В качестве подтверждения нашему рассуждению можно привести данные по решению этих проблем путем моделирования гнойно-воспалительного процесса как с характерной клинической картиной, так и с точки зрения клинического понимания заболевания.

Массивное инфицирование ложа солитарной кисты печени, независимо от характера микрофлоры, веден не к развитию ее нагноения в клиническом понимании этого термина, а к гематогенной генерализации инфекции. Клиническая картина заболевания в этом случае определяется с бактериемией или токсемией, которые имеют мало общего с нагноившейся солитарной паразитарной кистой печени. В данном случае тяжесть заболевания настолько велика, что локальный воспалительный процесс просто не успевает развиваться. Ложе солитарной кисты выступает в роли лишь входных ворот для инфекции с благоприятными условиями (свежая рана печени, коагуляция, кровоизлияния и др.). Подобный характер поражения имеет место при любом септическом очаге в организме. Соответственно, эхинококкоз печени, осложненный нагноением – можно считать особой формой конфликта организма с агрессивным началом, который возникает на фоне измененной реактивности организма на фоне хронического воспалительного процесса. То есть, инфицирование эхинококкоза печени необходимо проводить после моделирования паразитарного поражения органа. Но как провести инфицирова-

ние сформированного эхинококкоза печени с исключением повторного оперативного вмешательства?

Решение данной проблемы было найдено в следующей серии (серия-8) опытов, когда завершающим этапом техники имплантации солитарной дочерней эхинококковой кисты печени, проводилось дренирование ложи печени микроирригатором с выведением и фиксацией его свободно конца под кожу животного для последующего введения 30% взвеси аутокала животного. Таким способом завершался первый этап моделирования патологического процесса. Через 1 месяц в микроирригатор вводили 30% взвесь аутокала животного в дозе 1 мл/кг животного. В последующие 14 суток наблюдали за клинической картиной развития гнойно-воспалительного осложнения эхинококкоза печени: адинамия, тахипноэ, депрессия, гипертермия. При вскрытии обнаруживалась картина эхинококкоза печени, осложненная нагноением. Мы намеренно не останавливаемся на подробном описании клинико-морфологической картины модели, так как об этом будет изложено ниже. В целом как показано на рисунке 4.3, в сравнительной оценке было выявлено, что максимальное количество abortивного характера течения патологического процесса было отмечено нами в серии-4 (100%), а минимальное количество – в серии-5 и в серии-8 (по 14,3%).

Летальность в процессе моделирования эхинококкоза печени, осложненного нагноением, была отмечена во всех сериях кроме серии-4. При этом максимальные значения летальности отмечены в серии-5 (85,7%) и в серии-6 (71,4%). По 1 кролику умерли в серии-7 и в серии-8 (по 14,3%).

Максимальная воспроизводимость была зарегистрирована нами у животных серии-8 (71,4%), тогда как у животных серии-7 она была отмечена лишь в 28,6%, а в других сериях она абсолютно отсутствовала.

Результаты и их обсуждение. Уже через 3 суток, после введения взвеси аутокала животных, активность животных снижалась. В то же время, при ущемлении кожи корнцангом (проба чувствительности на боль) реакция у животных адекватная. Шерсть животных слегка взъерошенная, увеличилось употребление воды, прием пищи без изменений. Ректальная температура тела в среднем составляла $42,5 \pm 3,2$ °С. Частота дыхательных движений составила $36 \pm 2,1$ раз в 1 минуту.

Гистологически было выявлено расширение и полнокровие сосудов, нарушение реологических свойств крови и развития отека перегородок между структурными единицами печени (рисунок 5.4). Приближенная зона к фиброзной капсуле эхинококкоза печени характеризовалась инфильтрацией лейкоцитами. Все они были сегментоя-

дерными и носили характер диффузного наполнения.

Ближе к печеночной ткани отмечался рост пролиферативной активности местных гистиоцитарных клеток. Вокруг солитарной кисты воспалительная инфильтрация, которая носила более выраженный характер, инфильтрируясь образовывала сливные очаги воспаления и деструкции. Появляются очаги кровоизлияний вокруг самих сосудов. Эти сосуды отличались своим полнокровием. Стенки сосудов были набухшими, которые носили фибриноидный характер поражения. Проницаемость сосудов была повышенной за счет вышеописанных изменений.

Гистологическое изучение непосредственно ложи эхинококковой кисты выявило резкие структурные изменения, которые продолжаются и в саму печень. Венозные сосуды были резко расширены. В полнокровных венозных сосудах эритроциты были подвергнуты гемолизу. В просвете сосудов отмечались гемоглибиногенные пигменты. Такие же пигменты были выявлены нами и в очагах вокруг этих сосудов.

В стенке солитарной кисты обнаружены массивные некробиотические, дисциркуляторные, дистрофические и острые воспалительные изменения.

На 7-сутки моделирования патологического процесса было отмечено резкое снижение активности животных. Потребность в корме снижена, отмечалась одышка в покое, увеличилось количество употребляемой жидкости, взъерошенность шерсти. Ректальная температура составила в среднем $43,1 \pm 2,4$ °С, а частота дыхательных движений составила $42 \pm 4,6$ раз в 1 минуту. Увеличение одышки было выявлено и при незначительной физической нагрузке.

На месте инфицирования аутокалом выявляется некроз, участки кровоизлияния. Обнаруживаются в большом количестве гематогенные и макрофагальные клетки.

Некротические участки окружены макрофагами, которые инфильтрируют всю толщу ткани. Наравне с этим в подобном характере находились нейтрофильные лейкоциты и единичные эозинофилы.

В окружности солитарной кисты печени отмечается выраженный отек и разрыхление тканей, паралитическое расширение кровеносных и лимфатических сосудов.

Отмечается тромбоз крупных венозных сосудов и выраженное полнокровие капилляров балочных перегородок. В более крупных капиллярах и в венозных сосудах выявляются плазменные белковые массы, которые носят гомогенный характер. Вокруг этих масс выявляется оседание кровяных элементов, как эритроцитов, так и лейкоцитов. Структурные перегородки печени утол-

щены, подвергнуты деформации. Причиной последних изменений являлись полнокровие капилляров. Тут же отмечается диапедезное кровоизлияние.

На 14-сутки наблюдений кролики пассивные, защитная реакция снижена, больше находятся в укромном месте, исчезло любопытство и блеск в глазах. Употребление корма снизилось на 50%. Живот вздут. Ректальная температура составила в среднем $42,7 \pm 3,1$ °C, а частота дыхательных движений составила - $42,5 \pm 3,2$ раз в 1 минуту. Увеличение отдышки было выявлено и при незначительной физической нагрузке.

Микроскопически в результате распространения воспалительного процесса в окружности пораженного очага отмечается появление перифокального воспалительного поля, морфологически характеризующегося острым серозно-гнойным воспалительным процессом.

В данный срок все больше развиваются дистрофические и деструктивные изменения.

Выявлено поражение сосудов среднего калибра, изменения которых были с характерными мукоидными и фибриноидными набуханиями. Местами все больше и больше выявлялось участки с плазморрагией из стенок среднего калибра. Морфоструктурные изменения были отмечены так же и в эндотелиальном слое сосудов. В частности, было выявлено набухание и десквамация эндотелиоцитов, отек и разрыхление базальной мембраны. Это приводило к повышению проницаемости стенок сосудов. Определялись участки с перидиапедезным выходом форменных элементов, в частности эритроцитов и лейкоцитов, непосредственно в ткань органа. В зоне фиброзной оболочки эхинококковой кисты появлялись очаги периваскулярного массивного кровоизлияния. Эхинококковая киста вокруг была представлена сформированными гемоглобиногенными пигментами. Оболочка приобретала форму массивной инфильтрации полинуклеарными лейкоцитами с формированием вокруг микроабсцессов, которые местами проникали в кисту расплавляя ее стенку. Лейкоцитарная инфильтрация проявлялась активными макрофагами и гипертрофированными гистиоцитарными клетками.

Таким образом, моделирование эхинококкоза печени, осложненного нагноением проявляется развитием в тканевых структурах печени дистрофических и деструктивных изменений, которые при моделировании гнойного процесса сочетаются с деструктивными и воспалительными процессами приводят к массивному поражению как самой кисты, так и окружающих ее ткани в виде полного бесструктурного разрушения печени, формирования диффузного и очагового гнойного воспаления, в частности абсцессов.

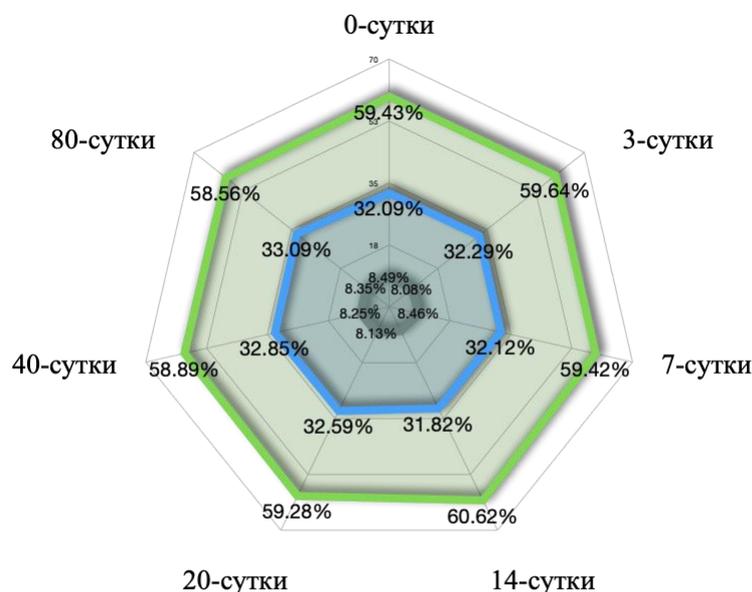
Специфический иммунный клеточный ответ, как обычно, инициирует ассоциацию внеклеточных защитных механизмов организма. Именно такая взаимосвязь определяется функциональной способностью рецепторных молекул иммунного ответа. Характерными фенотипическими признаками лейкоцитов, а именно их дифференцировки и создание условий для их же активации, в обычных условиях выступают поверхностные молекулы белых клеток крови.

Исходя из этого, нами представлены результаты исследований особенностей изменений характерных для эхинококкоза показателей клеточного иммунитета. С целью динамического сопоставления данных, на первом этапе экспериментальных исследований, нами проведен анализ группированной оценки показателей клеточного иммунитета, характерных для изменения при паразитарных заболеваниях. Суммарное количество исследуемых клеток у животных со стартовой интактной позицией, то есть контрольная группа в нулевой день исследования, составило $46,31 \pm 11,24$ Т-клеток (рисунок 1). Большая половина (59,43%) этих клеток были представлены CD4+CD28+ Т-клетками и CD8+CD28+ Т-клетками (32,09%), составляя в сумме 91,51%. Остальную часть клеток представляли CD4+CD25+ Т-клетки (всего лишь 8,49%).

Сопоставительный анализ содержания исследуемых Т-клеток в периферической крови у интактных животных через 3 суток наблюдения увеличивалось в среднем по сравнению с предыдущим сроком лишь на $0,49 \pm 0,12$ клеток. Увеличение было отмечено среди клеток CD4+CD28+ (на 0,21%) и CD8+CD28+ (на 0,20%). На этом фоне было выявлено уменьшение содержания CD4+CD25+ на 0,41%. Изменения носили не достоверный характер ($p > 0,05$) и не имели какой-либо принципиальный характер в происходящих физиологических параметрах.

Доказательством к нашим рассуждениям можно представить данные изменения соотношения клеточного состава Т-клеток у интактных животных на 7 суток наблюдения. Суммарный уровень исследуемых клеток повышался как по сравнению с нулевым днем, так и предыдущим сроком исследования (на 0,83% и на 0,34% соответственно). При этом на фоне повышения удельного веса Т-клеток, отмечается уменьшение содержания CD4+CD28+ и CD8+CD28+ Т-клеток.

Идентичный характер изменения Т-клеток изменяется на 14-сутки наблюдения, а именно уменьшается удельный вес клеток CD8+CD28+ и CD4+CD25+ Т-клеток. В повышении остаются клетки CD4+CD28+ достигающие своего максимального значения на всем протяжении наблюдений.



■ CD8+ CD28+ ■ CD4+ CD28+ ■ CD4+ CD25+

Рис. 1. Динамика изменения процентного соотношения показателей клеточного иммунитета периферической крови у интактных животных

В последующие сроки наблюдения до уровня исследуемых Т-клеток снижался. В среднем, на всем протяжении наблюдения у интактных животных составили $47,05 \pm 6,53$ Т-клеток. При этом большую среднюю половину составили Т-клетки CD4+CD28+ (59,40%). В меньшей степени были представлены Т-клетками CD8+CD28+ (32,41%) и CD4+CD25+ (8,19%).

У животных в сравнительной группе в динамике проводимого наблюдения популяция исследуемых Т-клеток в среднем составила 41,86%. Максимальный уровень, как и интактных животных, был отмечен среди клеток CD4+CD28+ (66,06%). Уровень содержания Т-клеток CD8+CD28+ было уменьшено в 2,88 раза ($p < 0,05$). В среднее соотношение CD4+CD28+/CD4+CD25+ составило уменьшение в 6,02 раза.

При раздельном анализе между сравнительными моделями с и без гнойно-септического осложнением, нами так же выявлена разница в соотношении исследуемых Т-клеток крови. У животных с асептическим процессом уменьшение содержания Т-клеток CD8+CD28+ по сравнению CD4+CD28+ составило в 3,4 раза, а по сравнению

с CD4+CD25+ еще больше – в 6,56 раз. В то же время у животных с гнойно-септическим процессом такой соотношение уменьшалось в 2,38 и в 5,43 раза соответственно.

В динамике воспроизведения экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени соотношение Т-клеток крови было неоднозначным (табл. 1).

Как представлено на таблице 1 достоверные значения отмечены нами по всем показателям у животных основной группы как по сравнению с контрольной, так и по сравнению с сопоставительными группами ($p < 0,05$).

Общая сумма исследованных Т-клеток среди животных контрольной группы составила 46,37%. При этом у животных сравнительной группы она уменьшалась до 44,03%, а у животных на 20-сутки моделирования не осложненной формы гидатидозной эхинококковой кисты печени отмечался рост общего количества исследуемых Т-клеток в 1,5 раза по сравнению с контрольной и в 1,6 раза по отношению к сравнительной группе опытов.

Таблица 1. Характер изменения исследуемых Т-клеток на 20-сутки моделирования гидатидозного эхинококкоза печени, не осложненного гнойно-септическим процессом

СЕРИИ ОПЫТОВ	Т-КЛЕТКИ (%)		
	CD4+ CD28+	CD8+ CD28+	CD4+ CD25+
Контрольная	$27,49 \pm 1,12$	$15,11 \pm 1,66$	$3,77 \pm 0,42$
Сравнительная	$27,55 \pm 2,32$	$12,32 \pm 0,93$	$4,16 \pm 0,89$
Основная	$46,93 \pm 3,91^{**}$	$15,16 \pm 1,28^{**}$	$7,98 \pm 0,39^{**}$

* $p < 0,05$ – достоверное значение по отношению к контрольной серии опытов

** $p < 0,05$ – достоверное значение по отношению к сравнительной серии опытов

Таблица 2. Характер изменения исследуемых Т-клеток на 40-сутки моделирования гидатидозного эхинококкоза печени, не осложненного гнойно-септическим процессом

Серии опытов	Т-КЛЕТКИ (%)		
	CD4+ CD28+	CD8+ CD28+	CD4+ CD25+
Контрольная	28,18±1,55	15,72±1,41	3,95±0,35
Сравнительная	27,93±2,61	11,98±1,02	5,22±0,13*
Основная	54,85±4,17*/**	16,73±1,42**	27,94±1,15*/**

* $p < 0,05$ – достоверное значение по отношению к контрольной серии опытов

** $p < 0,05$ – достоверное значение по отношению к сравнительной серии опытов

На всем протяжении проведенного исследования суммарным лидером оказались CD4+CD28+ Т-клетки (в среднем 63,54%), тогда как минимальным количеством отличились CD4+CD25+ Т-клетки (в среднем 9,91%).

Динамический рост исследуемых Т-клеток был отмечено по отношению к CD4+CD28+ (59,28% до 66,98%) и к CD4+CD25+ (с 8,13% до 11,39%). Что касается динамики CD8+CD28+ Т-клеток, то следует заметить относительный спад (с 32,59% до 21,64%) долевого участия в иммунных процессах. На 40-е сутки моделирования гидатидозного эхинококкоза печени без гнойно-септических осложнений изменения в количестве исследуемых Т-клеток были тенденционными по сравнению с предыдущим сроком опытов (табл. 2).

Суммарное количество исследуемых Т-клеток нарастало как по сравнению с контрольной серией опытов (в 2,1 раза), так и по отношению со сравнительной серией опытов (в 2,2 раза). Это значительно превышало изменения по сравнению с предыдущим периодом течения патологического периода.

Пиковые процентные значения уровня содержания Т-клеток CD4+CD28+ приходились на животных сравнительной группы (61,89%).

По отношению к CD8+CD28+ можно отметить лидирующее значение у животных контрольной группы (32,85%). В динамике развития патологического процесса данный показатель имел динамику уменьшения в целом в 1,95 раза.

Что касается динамики изменения CD4+CD25+ Т-клеток, то можно однозначно отметить их постепенный рост между интактными животными и кроликами группы сравнения (в 1,4 раза), и рывок в приросте в основной серии опытов, причем как по отношению к контрольной серии, так и по отношению к сравнительной (в 3,4 и в 2,4 раза соответственно; $p < 0,05$).

На 80-е сутки моделирования гидатидозной эхинококковой кисты печени суммарное значение исследуемых Т-клеток дифференцируется как по отношению к контрольной (в 2,12 раз), так и сравнительной групп (а 2,24 раза). И хотя суммарное отличие между интактными животными и группой с ложной операцией (сравнительная) была незначительной ($p > 0,05$), тем не менее сум-

марное их значение было все равно ниже, чем у животных основной группы.

Среднее содержание Т-клеток в периферической крови у всех животных исследуемых на данный срок опытов приравнялось 64,68%. Преобладали Т-клетки CD4+ CD28+ (57,62%). Среднее содержание CD8+ CD28+ Т-клеток было приравнено 23,48%, а CD4+ CD25+ Т-клеток - 18,99%.

Среднее содержание CD4+ CD25+ Т-клеток у животных контрольной и сравнительных групп составило 9,23%, тогда как повышение этих клеток у животных с гидатидозным эхинококкозом печени превышало в 3,01 раза ($p < 0,05$).

Обратная динамика процентного соотношения Т-клеток отмечена по отношению к CD8+ CD28+, снижение которой было критическим у животных с экспериментальной моделью патологического процесса в 1,94 раза ($p < 0,05$). Между тем в абсолютной численности отмечается волнообразное изменение в количестве исследуемых клеток.

Общая картина динамики изменения количества исследуемых Т-клеток показала значительные сдвиги по отношению к CD8+ CD28+ и к CD4+ CD25+.

Таким образом, абсолютное и достоверное повышение CD4+CD28+ отмечено во все сроки моделирования гидатидозного эхинококкоза печени ($p < 0,05$). Рост количества CD4+ CD25+ был отмечен в поздние сроки моделирования патологического процесса. В то же время на этом фоне имело место снижения количества CD8+ CD28+, что свидетельствует о дифференцированных изменениях в самих мононуклеарных клетках периферической крови.

Сопоставительное исследование динамики изменений содержания Т-клеток в процессе моделирования гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом, показала неоднозначную картину.

Среднее суммарное количество исследуемых Т-клеток у всех животных составило 72,33%. Пиковый уровень отмечен по отношению к животным с экспериментальной моделью гидатидозного эхинококкоза печени, не осложненного гнойно-септическим процессом.

На 3-сутки моделирования гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом, происходит рост Т-клеточных популяций CD8+ CD28+, на фоне уменьшения остальных исследуемых показателей. Однако интересным становится сравнительный уровень изменений, который был характеризован высокими дифференциальными значениями относительно интактных животных. Другими словами, присоединение гнойно-септического процесса переводила баланс значимости бактериальной инфекции над паразитарной.

Доказательством вышесказанным рассуждениям могут служить данные значений Т-клеток у животных с экспериментальной моделью гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом на последующие сроки опытов.

При моделировании гнойно-септического осложнения гидатидозного эхинококкоза печени на фоне уменьшения удельного веса CD4+ CD28+/ CD4+ CD25+, отмечался рост количества Т-клеток CD8+ CD28+ (на 2,24%).

На 14-сутки моделирования гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом, тенденция динамики изменений сохранялась, проявляясь идентично по сравнению с предыдущим сроком опытов.

Баланс процентного уровня CD4+ CD28+ Т-клеток у животных контрольной и сравнительной групп варьировал между 60,62% и 63,55%. При моделировании гидатидозного эхинококкоза печени данный показатель снижался, продолжая свой характер изменения в дальнейшем при присоединении гнойной инфекции. Баланс процентного уровня этих клеток колебался между 52,93% и 55,19%.

В то же время баланс процентного уровня CD8+ CD28+ Т-клеток у животных контрольной и сравнительной групп варьировал между 31,82% и 25,14%. При моделировании гидатидозного эхинококкоза печени данный показатель снижался, однако характер изменения в дальнейшем при присоединении гнойной инфекции приобретал обратное направление. Баланс процентного уровня этих клеток колебался между 17,02% и 20,78%.

В конечном счете баланс процентного уровня CD4+ CD25+ Т-клеток у животных контрольной и сравнительной групп варьировал между 7,56% и 11,31%. При моделировании гидатидозного эхинококкоза печени данный показатель увеличивался до 27,79%, однако при присоединении гнойной инфекции характер было выявлено уменьшение процента Т-клеток до 26,28%.

Таким уровнем, общая динамика изменения Т-клеток у животных с экспериментальной моделью гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом, в общих

чертах имела идентичную картину с предыдущим вариантом патологического процесса.

Выраженная разница в процентном уровне Т-клеток CD4+CD25+ и CD8+ CD28+, которая имело место у животных с гидатидозным эхинококкозом печени в случае присоединении бактериальной инфекции на 7-14-е сутки заболевания прогрессивно уменьшается. Это в свою очередь свидетельствует о зависимости чувствительности клеточной иммунной зависимости не только от паразитарной инфекции, но и бактериальной.

Иммуноглобулины, исследованные у экспериментальных животных, были отобраны по принципу специфичности, в первую очередь с целью подтверждения воспроизводимости патологического процесса.

У животных контрольной и сравнительной групп специфический IgE не выявлен или выявлялся в пределах калибровочных ошибок. На этом фоне определялся общий IgE, который у животных в сравнительной серии опытов превышал контрольные значения лишь в 1,07 раз ($p > 0,05$).

Следует отметить так же, что в динамике воспроизведения экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени, уровень общего IgE нарастал. Среднее его содержание при всем патологическом процессе составило $254,45 \pm 79,71$ МЕ/мл, тогда как содержание специфического IgE приравнялось $1,76 \pm 0,1$ МЕ/мл.

Средний уровень IgG составил $151,30 \pm 24,15$ МЕ/мл, а уровень IgG4 - $7,11 \pm 1,13$ МЕ/мл. Его доля в составе общего количества составило в среднем 4,61%. Рост IgG в крови при моделировании гидатидозного эхинококкоза печени, не осложненного гнойно-септическим процессом, был более выраженным по сравнению с контрольной серией опытов (CI:1,13:1,89), чем по отношению к сравнительной серии опытов (CI:1,36:1,68).

Относительно достоверное значение ($p < 0,001$) было отмечено по интенсивности подобного процесса IgG4 в сравнении с контрольной серией опытов (CI:9,93:22,27), чем в сопоставлении со сравнительной (CI:1,96:4,39).

Так же в динамике воспроизведения гидатидозного эхинококкоза печени можно отметить высокую дифференцировку общего IgE и IgG4 между 20 суток патологического процесса и 80 сутки развития заболевания (рост в 2,42 ($p < 0,05$) и в 2,24 раза ($p < 0,05$) соответственно). Так же дифференцировка общего IgE была высокой между 20-40 сутками развития гидатидозного эхинококкоза печени, превышая предыдущий срок наблюдения в 2,18 раза ($p < 0,05$).

В остальных случаях интенсивность проявления изменения уровня содержания иммуноглобулинов была выражено незначительно, однако обладала стабильным ростом в пределах от 1,06 раза (IgG) до 1,64 раза (IgG4).

Исследуемый цитокиновый профиль в динамике воспроизведения экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени, не осложненного гнойно-септическим процессом, показала снижение его суммарного значения. Максимальный уровень в пределах $490,23 \pm 122,34$ пг/мл в сравнительной группе и $479,55 \pm 152,16$ пг/мл – контрольной группе.

Минимальные значения были отмечены нами на 20-сутки моделирования заболевания ($297,42 \pm 88,29$ пг/мл; $p < 0,05$) с последующим постепенным приростом на 40-е и на 80-сутки развития гидатидозного эхинококкоза печени (до $319,25 \pm 175,45$ пг/мл; $p < 0,05$ и до $432,66 \pm 151,22$ пг/мл; $p < 0,05$ соответственно).

Моделирование гидатидозного эхинококкоза печени приводило к росту цитокинов в крови IL-8, IL-9, IL-10 и IFN- γ . Такой прирост более 10 кратного значения был отмечен нами: по отношению IL-9 к контрольной группе животных на 40-сутки моделирования ($p < 0,001$); по отношению IL-8, IL-9 и IL-10 на 80-сутки моделирования по сравнению с контрольной группой животных ($p < 0,001$); и по отношению IL-9 на 80-сутки моделирования к группе сравнения ($p < 0,001$).

Средний уровень прироста цитокинов в крови в динамике развития патологического процесса было отмечено: с IL-9 на 20-сутки заболевания по отношению к контрольной группе в 9,21 раза ($p < 0,01$); с IL-8 на 80-сутки заболевания по отношению к сравнительной группе в 8,28 раза ($p < 0,01$); с IL-9 на 40-сутки заболевания по отношению к сравнительной группе в 7,71 раза ($p < 0,01$); с IL-9 на 20-сутки заболевания по отношению к сравнительной группе в 6,65 раза ($p < 0,01$); с IL-10 на 40-сутки заболевания по отношению к контрольной группе в 6,53 раза ($p < 0,01$); с IL-10 на 20-сутки заболевания по отношению к контрольной группе в 6,4 раза ($p < 0,01$); с IL-8 на 80-сутки заболевания по отношению с 20 сутками патологического процесса в 5,44 раза ($p < 0,01$) и с IL-10 в сравнительной группе по отношению к контрольной в 5,13 раза ($p < 0,01$). На этом фоне отмечалось прогрессирующее снижение удельного веса IL-12 на 80-сутки воспроизведения гидатидозного эхинококкоза печени как по отношению к контрольной группе (в 13,12 раза; $p < 0,001$) и к группе сравнения (в 11,03 раза; $p < 0,001$).

С более низкой достоверностью, в порядке $p < 0,01$, были дифференцированы различия в снижении TNF- α на 80-сутки заболевания по отношению к сравнительной в 8,43 раз, IL-12 на 40-сутки заболевания по сравнению с контрольной в 6,48 раз, IL-12 на 40-сутки заболевания по отношению к сравнительной в 5,45 раз, TNF- α на 80-сутки заболевания по сравнению с контрольной в

5,1 раз, TNF- α на 80-сутки заболевания по отношению к 20-суткам заболевания в 5,08 раз.

Таким образом, моделирование гидатидозного эхинококкоза печени без гнойно-септических осложнений приводит к резкому скачку исследуемых цитокинов за исключением IL-12 и TNF- α , которые прогрессивно снижались несмотря на развитие тяжести патологического состояния. Подробности об этих аспектах будут изложены далее.

Исследование динамики изменения содержания хемокинов выявила рост их на всем протяжении исследования. Суммарных анализ показал, что среди животных контрольной серии опытов содержание хемокинов у интактных животных составило $808,89 \pm 112,86$ пг/мл. В группе сравнения прирост хемокинов был не достоверным всего лишь в 1,3 раза ($p > 0,05$). Максимальный суммарный уровень хемокинов достигал $4584,78 \pm 964,29$ пг/мл на 80-сутки моделирования патологического процесса.

Между тем уже на 20 сутки моделирования гидатидозного эхинококкоза печени уровень суммарного значения хемокинов в крови повышается по сравнению с контрольной серией опытов в 2 раза ($p < 0,05$), а по отношению со сравнительной серией опытов в 1,5 раза ($p < 0,05$). В дальнейшем, по мере прогрессирования гидатидозного эхинококкоза печени уровень разницы лишь повышался. Так, максимальное значение разницы было отмечено между животными контрольной серии и на 80-сутки моделирования патологического процесса (в 5,7 раза; $p < 0,001$). Повышение суммарного значения хемокинов в данный срок было минимальным (в порядке в 1,7 раза) по отношению к предыдущему сроку опытов.

Высокая разница в изменениях уровня CCL20/LARC отмечена нами на 80-сутки воспроизведения экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени по сравнению с контрольной группой в 11,03 раза ($p < 0,05$). Такой же характер разницы (повышение в 7,48 раз) был отмечен нами и по отношению к сравнительной группе опытов ($p < 0,05$), хотя на 40-сутки воспроизведения экспериментальной модели эта разница в повышении составляла лишь в 5,84 раза по сравнению с контрольной серией опытов ($p < 0,05$).

Выраженная разница в повышении CCL22/MDC было отмечено на 80-сутки течения патологического процесса по сравнению с контрольной группой опытов.

Почти идентичный характер повышения CCL13/MCP-4 был отмечен нами на 40-80-сутки воспроизведения экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени, без гнойно-септического осложнения (в 5,71 и в 5,47 раз; $p < 0,05$).

Стабильный рывок повышения CCL18/PARC был отмечен на всем протяжении процесса моделирования патологического процесса с 3,42 до 3,53 раза ($p < 0,05$).

На этом фоне отмечена низкая значимость изменения CCL17/TARC, которая отличалась сначала повышением с последующем регрессом активности данных хемокинов.

Изменения в гуморальном иммунитете у животных с экспериментальной моделью гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом, оценивались в сравнении с предыдущим экспериментальным блоком основной группы-1.

В сопоставительном анализе можно отметить резкий скачок продукции TNF- α в суммарном значении в 86,51 раза ($p < 0,001$). Такое изменение в количестве данного цитокина, по всей вероятности, связано с присоединением гнойно-септического процесса, который характеризуется именно такими изменениями.

Остальные сравнительные изменения по суммарному значению выработки исследуемых показателей гуморального иммунитета были ниже 10 кратного значения.

Следует отметить наиболее достоверные различия ($p < 0,01$) по таким показателям гуморального иммунитета как S-IgE (в 9,94 раза), хемокинов CCL20/LARC (в 6,52 раза) и цитокина IL-10 (в 5,77 раза) подчеркивающие свою значимость при гнойно-септическом процессе.

Достоверные различия в продукции показателей гуморального иммунитета, соответствующие принятому нами минимальному t-значению, то есть $p < 0,05$, при условии присоединения гнойно-септического процесса, были отмечены по отношению к IgG4 (в 4,01 раза), IL-12 (в 3,86 раза), IFN- γ (в 3,68 раза), IL-8 (в 3,6 раза), IL-9 (в 3 раза), IgG (в 2,65 раза), CCL22/MDC (в 2,54 раза)

и CCL13/MCP-4 (в 2,11 раза). Остальные исследуемые показатели гуморального иммунитета (T-IgE, CCL17/TARC и CCL18/PARC) между двумя основными группами экспериментальных исследований имели не достоверное значение изменений в суммарном значении.

Иммуноглобулин IgG4 повышался значительно (в 7,39 раза) уже у животных с ложной экспериментальной моделью (сравнительная-2), характеризуя развитие гнойно-септического процесса. Следует отметить, что моделирование гнойно-септического процесса приводило у в 5,76 кратному повышению доли данного иммуноглобулина внутри самого класса ($p < 0,05$).

Данная тенденция сохраняется и на 3-сутки воспроизведения экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом. В частности, уровень IgG4 в крови животных увеличивается по сравнению с интактными животными в 40,7 раз, а его доля в составе IgG увеличивается в 12,06 раз ($p < 0,05$).

Заметные сдвиги отмечаются в росте разницы T-IgE и IgG по отношению к животным контрольной серии опытов (в 4,86 и в 3,37 раза; $p < 0,05$).

На 7-14-сутки воспроизведения экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом, вышеуказанная тенденция продолжается, однако был выявлен дифференцированный приоритет в исследуемых параметрах иммуноглобулинов (табл. 3).

Приоритет T-IgE на 14-сутки воспроизведения экспериментальной модели уже начинает уступать в пропорции повышения IgG (с 5,26 кратного до 6,11 кратного и с 3,95 кратного до 6,5 кратного уровня значений соответственно).

Таблица 3. Характер изменения уровня исследуемых иммуноглобулинов в крови в динамике моделирования гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом

Серии опытов	Иммуноглобулины (МЕ/мл)			
	IgG	IgG4	T-IgE	S-IgE
Контрольная	87,10± 13,01	0,44± 0,08	77,53± 13,11	0,00
Сравнительная	98,15± 13,68	2,23± 0,12*/**	82,97± 14,98	0,00
3-сутки	293,95± 32,51*	18,08± 1,12*/**	377,13± 36,15*/**	12,75± 2,25*/**
7-сутки	344,20± 28,43*	22,44± 2,33*/**	407,63± 41,03*/**	15,72± 2,32*/**
14-сутки	566,11± 103,11*/**	44,89± 5,72*/**	474,01± 49,98*/**	24,13± 2,42*/**

* $p < 0,05$ – достоверное значение по отношению к контрольной серии опытов

** $p < 0,05$ – достоверное значение по отношению к сравнительной серии опытов

Изменения в цитокиновом профиле у животных с экспериментальной моделью гидатидозного эхинококкоза печени, осложнённого гнойно-септическим процессом, были в кой-то мере продолжением развивающихся изменений на первом этапе заболевания.

Однако относительно цитокинов, которые на первом этапе заболевания прогрессивно уменьшались, в случае присоединения инфекции имели обратную динамику преобразования. Среди исследуемых цитокинов за весь период проведенного исследования самым высоким средним значением отличились TNF- α (1297,86 \pm 118,93 пг/мл), что подтверждает его ведущую роль в развитии гнойно-септического процесса.

Среди животных сравнительной группы достоверное увеличение было отмечено относительно цитокинов IL-10 (в 5,73 раза; $p < 0,01$) и TNF- α (в 3,79 раза; $p < 0,01$). Менее достоверное повышение было отмечено среди цитокинов IL-9 (в 2,81 раза; $p < 0,05$). Лишь относительно IL-12 мы отметили снижение данного показателя на незначительном уровне и носило не достоверных характер ($p > 0,05$).

На 3-сутки воспроизведения экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом, выраженная кратность увеличения по отношению к контрольной серии опытов, была отмечена по отношению IL-10 (в 50,06 раз; $p < 0,001$), TNF- α (в 25,04 раза; $p < 0,001$), IL-8 (в 16,77 раза; $p < 0,001$) и IFN- γ (в 9,3 раза; $p < 0,01$). На этом фоне уменьшалась выработка цитокина IL-12 уже на достоверном уровне в 15,6 раз ($p < 0,05$).

Таким образом, ранние сроки начала развития гнойно-септического осложнения гидатидозного эхинококкоза печени, характеризовались фактически комплексным повышением в крови, свидетельствуя о силе иммунологической реакции организма.

В последующие исследованные сроки тенденция прогрессирования цитокинемии изменялась. Активная продукция TNF- α , которая началась на 7-сутки заболевания с 39,02 кратного увеличения ($p < 0,001$), на 14-сутки развития патологического процесса достигала максимального своего значения с 112,37 кратным увеличением ($p < 0,001$). При этом изменение уровня концентрации IL-9 на 7-сутки развития заболевания не отличалась особенно от предыдущего срока. Однако на 14-сутки развития патологического процесса был отмечен скачок в дифференцированной пропорции, достигая своего максимума за весь период проводимого исследования.

На этом фоне стабильное уменьшение было отмечено по отношению IL-12, которое достигало 25,4 и 37,1 кратного значения на 7-14-сутки воспроизведения экспериментальной модели гидати-

дозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом.

По всем исследованным хемокинам нами отмечен рост их концентрации в динамике воспроизведения экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом. Интенсивность увеличения тех или иных показателей в данной группе была неоднозначной.

Уже на 3-сутки моделирования патологического процесса было отмечено повышение выработки CCL20/LARC (в 21,65 раза; $p < 0,05$) и CCL13/MCP-4 (в 8,02 раза; $p < 0,05$).

В последующие сроки данная тенденция сохраняется, однако CCL20/LARC увеличивался в геометрической прогрессии, достигая своего пика на 14-сутки воспроизведения экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом (в 82,02 раза; $p < 0,05$).

Различие изменений CCL13/MCP-4 у животных с моделью патологического процесса на 3-7-сутки воспроизведения не имели достоверной разницы. Однако на 14-сутки, при условии сохранения характера изменений, приобретают достоверный характер ($p < 0,05$).

Идентичный характер изменений в данном параметре иммунограммы по показателю CCL17/TARC был отмечен нами у животных с экспериментальной моделью на 3-14-сутки ее развития. Максимальная разница была отмечена среди животных контрольной и сравнительной групп, а минимальная разница, в порядке в 1,06 раза, между животными контрольной серией и на 3-сутки развития патологического процесса.

Таким образом, изменения, происходящие в составе хемокинов не во всех случаях, носят идентичный характер изменений при развитии гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом, однако во всех случаях имеет место подрессированного роста численности CCL20/LARC, CCL13/MCP-4 и CCL22/MDC.

С целью обоснования закономерности выявленных изменений в содержании показателей клеточного и гуморального иммунитета нами проведен корреляционный анализ по методу, описанному во второй главе диссертационной работы.

При анализе динамики изменений показателей клеточного иммунитета среди интактных животных особою закономерность в корреляционной зависимости между показателями выявить не удалось. Максимальная положительная корреляционная связь была вывалена по отношению CD4+CD25+ и CD8+CD28+ ($R=0,503$). Очень слабой прямой корреляционной зависимостью отличились CD4+CD28+ и CD8+CD28+ ($R=0,242$).

Низкой обратной корреляционной зависимости отличились CD4+CD25+ и CD4+CD28+ ($R=0,242$). Все это свидетельствовало о низкой погрешности в статистических данных и идентичном характере изменений у интактных животных в 80-суточный срок динамического содержания на стандартном режиме.

При ложном моделировании гидатидозного эхинококкоза печени рост корреляционной зависимости в обратном направлении ($R=-0,869$) был отмечен нами среди показателей CD8+CD28+ и CD4+CD28+.

Отношение CD4+CD25+ к остальным исследуемым Т-клеткам была неоднозначной, а именно, если в случае к CD4+CD28+ она характеризовалась слабой прямой корреляционной связью ($R=0,456$), то по отношению к CD4+CD25+ уже обратной корреляционной связью ($R=-0,487$). По-видимому, эти изменения были связаны с особенностью иммунологической реакцией организма на воспроизведение ложной модели одноименного патологического процесса.

При введении бактериальной инфекции в случае воспроизведения ложной модели с гнойно-септическим осложнением корреляционное отношение исследуемых показателей менялась, причем в ряде случаев в коренном направлении. Так, например, продолжался рост обратной корреляционной зависимости CD8+CD28+ и CD4+CD28+ ($R=-0,919$). Приобретает обратную корреляционную связи и приближается к максимальному своему значению показатели CD4+CD25+ и CD4+CD28+ ($R=-0,989$). Это характеризует иммунную реакцию организма на поступление неспецифической бактериальной инфекции. Доказательством нашему суждению может служить значение корреляционной зависимости между CD4+CD25+ и CD8+CD28+ ($R=0,871$), которая из низкой обратной корреляционной связи переходит в высокую прямую связь.

Таким образом, моделирование двух вариантов ложных патологических процессов, отличающихся воздействием лишь неспецифической бактериальной инфекцией (взвесь аутокала животного), приводит к коренному изменению корреляционной зависимости как по отношению к интактным животным, так и к животным без внедрения инфекционного начала. Иммунная реакция организма по типу ответа на банальную инфекцию активирует клеточный иммунитет на всем протяжении проведенного исследования.

При моделировании гидатидозного эхинококкоза печени без гнойно-септических осложнений, корреляционное значение всех показателей приобретает абсолютную прямую зависимость. Т-

клетки в условиях хронического воспалительного процесса приобретают в динамике экспрессивный характер усиливая свой иммунный ответ.

Высокая корреляционная значимость показателей клеточного иммунитета определялась высокой прямой связью между всеми исследуемыми популяциями Т-клеток.

Максимальная значимость ($R=0,996$) была отмечена между изменениями CD4+CD25+ и CD4+CD28+. Почти на таком же уровне ($R=0,992$) находилась корреляционная зависимость между динамикой CD8+CD28+ и CD4+CD28+.

Ну и относительно низкой, но опять же прямой корреляционной зависимостью отличились соотношения показателей CD4+CD25+ и CD8+CD28+. Корреляционное значение их составило $R=0,976$ (рисунок 5.16).

Таким образом, воспроизведение экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени приводит к дифференцированной экспрессии субпопуляций лимфоцитов, преобразуя защитную реакцию организма в своеобразный иммунный ответ, который характеризовался активностью Т-клеток для организации процесса и формирования защитного слоя. Однако данная ответная реакция организма под действием вторичной, неспецифической бактериальной инфекции изменяла свой характер иммунного следа, который можно проследить в следующем анализе.

Во всех исследуемых случаях корреляционной значение было отражено высокой значимостью, характеризующую идентичность тенденции иммунологических процессов в популяции Т-лимфоцитов. Превалировали обратные корреляционные связи. Максимальным уровнем отличилась в виде обратной корреляционной связи CD8+CD28+ и CD4+CD28+ ($R=-0,990$) и CD4+CD25+ и CD8+CD28+ ($R=-0,956$). Между тем, корреляционное соотношение зависимости CD4+CD25+ и CD4+CD28+ характеризовалась прямой связью ($R=0,904$). Следует заметить, что при моделировании не осложненной гнойно-септическим процессом гидатидозного эхинококкоза печени корреляционная зависимость данного показателя была идентичной.

Относительно остальных исследуемых параметров корреляционной зависимости, идентичность не выявлена.

Таким образом, усугубление патологического процесса в виде присоединение гнойно-септического осложнения гидатидозного эхинококкоза печени приводило к развитию как параллельных, так и обратных процессов в экспрессии Т-лимфоцитов, усиливая иммунологическую ответную реакцию на фоне высокой сенсibilизации организма.

Таблица 4. Сравнительный характер корреляционной зависимости иммуноглобулинов при воспроизведении экспериментальных моделей гидатидозного эхинококкоза печени

Основная-1	IgG	IgG4	T-IgE	S-IgE	Основная-2
IgG4	0,974	0,998	0,936	0,997	IgG
T-IgE	0,943	0,964	0,914	0,995	IgG4
S-IgE	0,922	0,980	0,854	0,998	T-IgE

Таблица 5. Сравнительный характер корреляционной зависимости цитокинов при воспроизведении экспериментальных моделей гидатидозного эхинококкоза печени

Основная-1	IL-8	IL-9	IL-10	IFN- γ	IL-12	TNF- α	Основная-2
IL-9	0,774	0,867	0,998	0,903	-0,986	-0,986	IL-8
IL-10	0,966	0,826	0,883	0,997	-0,796	0,986	IL-9
IFN- γ	0,842	0,904	0,831	0,915	-0,983	0,811	IL-10
IL-12	-0,657	-0,981	-0,750	-0,854	-0,840	0,971	IFN- γ
TNF- α	-0,657	-0,816	-0,746	-0,833	0,694	-0,701	IL-12

Это в свою очередь приводит к перестройке иммунологической реакции макроорганизма способствует к возникновению нагрузки на всю исследуемых клеточную популяцию Т-лимфоцитов.

Относительно корреляционной зависимости изменений иммунологических показателей гуморального состава следует отметить более тенденциозную закономерность, которая отличалась от характера изменения показателей клеточного иммунитета.

Динамика изменения корреляционной зависимости иммуноглобулинов при обоих экспериментальных моделях патологического процесса была почти идентичной. Она обладала прямой корреляционной зависимостью на весьма высоком уровне (табл. 4).

Максимальные приближенные значения корреляционного коэффициента на уровне были отмечены между IgG4 с IgG4 и S-IgE с T-IgE были отмечены среди животных с воспроизведённой модельной гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом.

В этой же серии опытов высокими значениями прямой корреляционной зависимостью характеризовались динамика специфического IgE с динамикой IgG, а также с динамикой IgG4.

Самой меньшей, но прямой корреляционной зависимостью обладали соотношения динамики S-IgE с T-IgE.

При сложении обоих экспериментальных моделей основных групп в единую динамику течения патологического процесса все показатели обладали высокой прямой корреляционной зависимостью.

Максимальное значение, в порядке $R=0,997$ было между IgG/IgG4, а минимальная в порядке $R=0,833$ было между T-IgE/T-IgE.

При оценке корреляционной зависимости динамики изменения цитокинов у животных 1 и 2 основных серий опытов были выявлены как прямые, так и отрицательные значения.

При воспроизведении экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени без осложнений высокая прямая корреляционная зависимость была отмечена среди соотношения IL-10 с IL-8, а при экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом такой характер изменений был отмечен уже между IL-10 с IL-8, IFN- γ с IL-9 и TNF- α с IL-8.

Динамика изменения корреляционной зависимости IL-12 и TNF- α у животных с экспериментальной моделью гидатидозного эхинококкоза печени без гнойно-септических осложнений носила обратный характер по отношению ко всем остальным цитокинам. Уровень такой зависимости был в большинстве случаев высоким, и свидетельствовало о его уменьшения на фоне прогрессирующей цитокинемии.

У животных с экспериментальной моделью гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом, данный характер взаимоотношений цитокинов менялся в пользу увеличения прямых связей, которые характеризовали генерализацию вторичного воспалительного процесса.

Из 15 корреляционных показателей по общей динамике развития двух моделей патологического процесса 7 носили прямую и 8 – обратную зависимость.

Следует отметить, что корреляционная зависимость динамики изменения IL-8/IL-12 и IL-8/TNF- α была идентичной ($R=-0,657$).

Биполярность цитокинового профиля у животных с экспериментальной моделью гидатидозного эхинококкоза печени характеризовалась высокой прямой зависимостью между IL-8/IL-10 ($R=0,966$) и высокой обратной корреляционной зависимостью между IL-9/IL-12 ($R=-0,981$).

Коэффициент корреляционной зависимости хемокинов в отличие от иммуноглобулинов и цитокинов, имела более расширенные диапазоны.

При воспроизведении экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени в 80% случаев корреляционная зависимость была прямой.

Минимальными значениями отметились соотношения CCL17 с CCL13. При этом в 4 случаях прямая корреляционная связь была высокая ($p < 0,05$).

При воспроизведении экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени, осложненного гнойно-септическим процессом, в 60% случаев корреляционная связь была прямой и во всех случаях на высоких значениях (коэффициент корреляции от 0,890 до 0,979).

Из 40% отрицательных корреляционных коэффициентов во всех случаях было отмечено низкое значение, варьирующая от -0,147 до -0,247. Основным связующим компонентом такой низкой обратной корреляционной связи был хемокин CCL17.

При анализе общей динамики корреляционной зависимости развития экспериментальных моделей патологического процесса коэффициенты корреляции были более высокими. Так, их 10 значений в 80% случаях была выявлена прямая корреляционная связь. При этом в 60% случаев они были высокого значения от 0,716 до 0,999 единиц. В соотношениях CCL17/CCL18 и CCL13/CCL17 были выявлены низкие прямые корреляционные связи ($R=0,460$ и $R=0,050$ соответственно).

Показатели корреляционного значения CCL17/CCL20 и CCL17/CCL22 носили низкий отрицательный характер ($R=-0,227$ и $R=-0,266$ соответственно).

Таким образом, выявленные изменения в характере изменения клеточного и гуморального иммунитета при воспроизведения экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени, нами выявлены конкретные закономерные взаимосвязи, которые подтверждаются дифференцированной корреляционной связью.

Выводы:

1. Воспроизведение экспериментальной модели гидатидозного эхинококкоза печени приводит к дифференцированной экспрессии субпопуляций лимфоцитов, преобразуя защитную реакцию организма в своеобразный иммунный ответ, который характеризовался активностью Т-клеток для организации процесса и формирования защитного слоя.

Усугубление патологического процесса в виде присоединения гнойно-септического осложнения гидатидозного эхинококкоза печени приводило к развитию как параллельных, так и обратных процессов в экспрессии Т-лимфоцитов, усиливая иммунологическую ответную реакцию на

фоне высокой сенсibilизации организма. Это в свою очередь приводя к перестройке иммунологической реакции макроорганизма способствует к возникновению нагрузки на всю исследуемых клеточную популяцию Т-лимфоцитов.

Литература:

1. Аббасалиева, П. М. Диагностика и коррекция функциональных нарушений у больных с эхинококкозом печени / П. М. Аббасалиева // Вестник научных конференций. – 2021. – № 10-2(74). – С. 5-6.
2. Абрамова, А. Н. Эхинококкоз / А. Н. Абрамова // В мире научных открытий: Материалы VI Международной студенческой научной конференции, Ульяновск, 24–25 мая 2022 года. – Ульяновск: Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина, 2022. – С. 347-350.
3. Азиззода, З. А. Острый паразитарный гнойный холангит у больных эхинококкозом печени / З. А. Азиззода // Здоровоохранение Таджикистана. – 2019. – № 1. – С. 5-12.
4. Алиев, М. Ж. Новые возможности в профилактике осложнений при эхинококкозе печени / М. Ж. Алиев, Т. А. Калыбеков, Б. С. Ниязов // Научные исследования в Кыргызской Республике. – 2021. – № 3-1. – С. 139-150.
5. Ахмедов Р.М., Хамдамов Б.З., Мирходжаев И.А., Очилов У.Б. Хирургия осложнённого эхинококкоза. Бухоро-2016 йил. “Дурдона” Нашриёти
6. Ахмедов Р.М., Мирходжаев И.А., Шарипов У.Б., Хамдамов Б.З. Мининвазивные вмешательства при эхинококкозе печени // Анналы хирургической гепатологии, - Россия, 2010. – №3 (15). – С. 99-104.
7. Ахмедов, Р. М., Хамдамов, Б. З., Иноятов, Х. Х., Тагаев, Ф. Х., Хамдамов, И. Б., & Хамдамов, А. Б. (2016). Эффективность применения повидон-йода при обработке остаточной полости после эхинококкэктомии печени. *Наука молодых–Eruditio Juvenium*, (2), 98-104.
8. Басарукин, М. А. Клинический случай гидатидного эхинококкоза печени в практике врача ультразвуковой диагностики / М. А. Басарукин, Е. Б. Петрова, Н. В. Тюрина // Радиология - практика. – 2021. – № 1(85). – С. 92-96.
9. Назиров Ф.Г. Иммунологические аспекты хирургии эхинококкоза печени // Аналы хирургической гепатологии - 2019 -№ 1 - С 16-25.
10. Мирходжаев И.А., Абдуллаходжаева М.С., Исроилов Р.И. Новый способ моделирования эхинококкоза печени в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – Россия, 1998. – №4 (125). – с. 477-480.

11. Мирходжаев И.А., Абдуллаходжаева М.С. Морфофункциональные изменения в печени при экспериментальном эхинококкозе // *Ўзбекистон биология журналы*. - Тошкент, 1998. - №3. - С. 63-66.
12. Тоиров А. С., Хамдамов А. Б. Жигар эхинококкэктомиясидан сўнги фиброз капсула қатламидаги герминатив элементларга фотодинамик терапиянинг антипаразитар таъсирини экспериментал – морфологик асослашиши // *Доктор ахборотнома*. – 2022. – №3(106). – С.121-126.
13. Тоиров А.С., Хамдамов Б.З. Оптимизация методики обработки остаточных полостей после эхинококкэктомии печени с помощью лазерной фотодинамической терапии // *Мутафаккир*. – №3, – 2022. – С. 47-53.
14. Тоиров А.С., Хамдамов Б.З., Бабажанов А.С., Ахмедов А.И. Экспериментал-морфологик усулда жигар эхинококкэктомиясидан кейинги колдик бўшлиқга фотодинамик терапиянинг антипаразитар таъсирини асослаш // *Биология ва тиббиёт муаммолари*. – 2022, – №6.1(141). – С. 357-361.
15. Тоиров А.С., Хамдамов Б.З., Бабажанов А.С. Инновационный метод обработки остаточных полостей после эхинококкэктомии печени // *Биология ва тиббиёт муаммолари* – 2021– №6.1 (133) – С. 376 – 379
16. Тоиров А.С., Хамдамов Б.З., Хамдамов А.Б. Тажрибада эхинококк натив суюқлиғига фотодинамик терапия таъсирининг морфологик жиҳатлари // *Биология ва тиббиёт муаммолари*. – 2022, – №4 (137) – С. 249-254.
17. Эхинококкоз печени в хирургической практике / С. Н. Стяжкина, А. Е. Жернакова, Е. Л. Азимова, Н. А. Завьялова // *Дневник науки*. – 2021. – № 4(52).
18. Ciftci TT, Yabanoglu-Ciftci S, Unal E, Akinci D, Baysal I, Yuce G, Dogrul AB, Orsten S, Akhan O, Nemutlu E. Metabolomic profiling of active and inactive liver cystic echinococcosis. *Acta Trop*. 2021 Sep;221:105985.
19. Daipert-Garcia D, Virginio VG, Oliveira FB, Siqueira NG, Ferreira HB, Rodrigues-Silva R. Evaluation of two heterologous recombinant antigens for the serological diagnosis of human polycystic echinococcosis. *J Helminthol*. 2022 Mar 17;96:e21.
20. Gentilini M., Pinon J.M. [Value of electrosynthesis (or immuno-electro-diffusion) on a cellulose acetate membrane in hydatidosis diagnosis. A comparative study with other precipitation tests]. *Ann. Med. Interne (Paris)*, 2022, 123 (10): 883-886.
21. Gharbi H.A., Hassine W., Brauner M.W., Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radiology*, 2021, 139 (2): 459-463.
22. Kalra V., Dua T., Kumar V. Efficacy of albendazole and short-course dexamethasone treatment in children with 1 or 2 ring-enhancing lesions of neurocysticercosis: a randomised controlled trial. *J. Pediatr.*, 2023, 143 (1): 111-114.
23. Peters L, Burkert S, Gruner B. Parasites of the liver epidemiology, diagnosis, and clinical management in the European context. *J Hepatol* 2021; 75:202–218.
24. Torgerson P.R. Transmission dynamics and control option for cysts echinococcosis / P.R.Torgerson // *Parazitology* - 2023 - Vol. 127 - P. 143-158.
25. Mirkhodjaev I.A., Hamdamov B.Z., Kubanov O.M. Experimental Echinococcosis During Administration of Rolyaver Liposomes // *Eur.Chem.Bull., - Hungary*, 2023. – №12(8). – P. 8319-8321.
26. Mirkhodjaev I.A., Teshayev Sh.J., Akhrorova L.B. Effect of Liposomal on the Development of Experimental liver Echinococcosis // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, - USA, 2023. – №13(7). – P. 910-912.
27. Khamdamov B.Z., Mirkhodjayev I.A., Akhrorova L.B. Ways to improve the results of surgical treatment of liver echinococcosis // *Тиббиётда янги кун*, - Бухара, 2023. – №11 (61). – С. 14-17.
28. Hamdamov B.Z., Toirov A.S., Babajanov A.S., Hamdamov I.B., Hamdamov A.B. Laser photodynamic therapy as a method of treatment of residual cavity after liver echinococcectomy // *Europe's Journal of Psychology*, – 2021, – Vol. 17(3), – P. 293-297.
29. Khamdamov B.Z., Khamdamov I.B., Khamdamov A.B., Toirov A.S., Babajanov A.S. Laser photodynamic therapy as a method of treatment of residual cavity after liver echinococcectomy/ *Биомедицина ва амалиёт журналы*. – 7 жилд, – №4 сон, –2022. – P.- 416-422. (14.00.00; №24).
30. Toirov A. S., Khamdamov B. Z. The Effect of Laser Photodynamic Therapy on Treatment of Residual Cavities after Liver Echinococcectomy // *Ra journal of applied research. India*. – Volume: 08. –2022. – P. 396-397.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Сафаров С.С., Хамдамов Б.З., Хамдамов А.Б.

Резюме. *Обобщены литературные и собственные данные о современных методах определения изменений клеточного гуморального иммунитета при различных экспериментальных моделях эхинококкоза, соответствующих принципам доказательной медицины. Наряду с этим в методических рекомендациях подробно описаны способ моделирования данной патологии.*

Ключевые слова: *эхинококкоз печени, иммунитет*