

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
“ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО” МОЗ УКРАЇНИ

На правах рукопису

СЕКЕЛА Тетяна Ярославівна

УДК 616-001.1+616.5-089.85/-089.844..599.731.1-035.51]-092

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТЯЖКОЇ ТРАВМИ В  
ПОЄДНАННІ З МЕХАНІЧНИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ШКІРИ ТА ПРИ  
ЗАСТОСУВАННІ КСЕНОДЕРМОПЛАСТИКИ

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
ГУДИМА Арсен Арсенович,  
доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2009

## ЗМІСТ

стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТЯЖКОЇ ТРАВМИ В УМОВАХ МЕХАНІЧНОГО УРАЖЕННЯ ШКІРНИХ ПОКРИВІВ (огляд літератури) .....	12
1.1. Сучасні погляди на патогенез травматичної хвороби.....	13
1.2. Дослідження ролі травм шкірних покривів у патогенезі травматичної хвороби і його корекція.....	31
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	39
РОЗДІЛ 3. ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ НА ТЛІ ТЯЖКОЇ ТРАВМИ І МЕХАНІЧНОГО ДЕФЕКТУ ШКІРИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КСЕНОДЕРМОПЛАС- ТИКИ.....	50
3.1. Особливості функціонального стану організму через 3 години після травми .....	50
3.2. Особливості функціонального стану організму через 1 добу після травми.....	54
3.3. Особливості функціонального стану організму через 3 доби після травми.....	60
3.4. Особливості функціонального стану організму через 7 діб після травми.....	65
РОЗДІЛ 4. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ ПІД ВПЛИВОМ ТЯЖКОЇ ТРАВМИ В ПОЄДНАННІ З МЕХАНІЧНИМ ДЕФЕКТОМ	

ШКІРИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КСЕНОДЕРМОПЛАСТИКИ.....	74
4.1. Динаміка показників функціонального стану печінки.....	74
4.2. Динаміка показників математичного аналізу серцевого ритму та інтегральної реографії тіла.....	78
4.3. Динаміка біохімічних показників крові та тканини печінки...	82
РОЗДІЛ 5. СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПІД ВПЛИВОМ МЕХАНІЧНОГО ДЕФЕКТУ ШКІРИ НА ТЛІ ТЯЖКОЇ ТРАВМИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КСЕНОДЕРМОПЛАСТИКИ.....	90
5.1. Динаміка структурних відхилень паренхіматозних органів у різні періоди після політравми.....	90
5.2. Структурні відхилення паренхіматозних органів у різні періоди після тяжкої травми з додатковим механічним пошкодженням 10 % поверхні шкіри.....	95
5.3. Особливості структурних відхилень паренхіматозних органів у різні періоди після тяжкої травми з додатковим механічним пошкодженням 10 % поверхні шкіри, коригованим ксенодермопластиком.....	99
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	104
ВИСНОВКИ.....	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	125
ДОДАТКИ.....	156

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АлАТ	–	аланінамінотрансфераза;
АМо	–	амплітуда моди;
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза;
ДКІ	–	дикротичний індекс;
ІН	–	індекс напруження регуляторних механізмів;
КІТ	–	коефіцієнт інтегральної тоничності;
ІРТ	–	інтегральна реограма тіла;
МАСР	–	математичний аналіз серцевого ритму;
Мо	–	мода;
ПОЛ	–	перекисне окислення ліпідів;
РДІ	–	реографічний діастолічний індекс;
РСІ	–	реографічний систолічний індекс;
ТХ	–	травматична хвороба
ЧД	–	частота дихання;
ЧСС	–	частота серцевих скорочень;
ΔХ	–	варіаційних розмах.

## ВСТУП

Проблема збільшення частоти стихійних лих, аварій і катастроф з кожним роком стає все більш актуальною. Тільки за останні 100 років, як свідчать дані ЮНЕСКО, вони стали причиною загибелі більше як 9 млн чоловік. При цьому частота травм складає в середньому 91,8 випадків на 100 тис населення. Смертність від них за останні 10 років зросла на 32,68 % [1, 2].

Серед основних причин травматизму значну питому вагу займають аварії на транспорті. Зростання числа автомобілів, збільшення швидкості пересування навіть у країнах з високою дисципліною руху ставить ризик загинути на дорозі чи одержати травму на перше місце серед інших причин тяжких уражень. Понад 80 % травм, які виникають на транспорті – це політрауми, основним патогенетичним проявом є розвиток травматичної хвороби (ТХ) [2-4]. Серед таких травм переважну більшість складають поєднані і множинні ураження, летальність при яких досягає 40 і більше відсотків [3, 5-7].

У патогенезі травм на транспорті серйозною проблемою є ушкодження шкіри з виникненням скальпованих ран, при яких відмічається відшарування шкіри і клітковини з повним їх відділенням від підлягаючих тканин. Ці рани можуть зумовити низку ускладнень, пов'язаних з плазмолізатом та приєднанням інфекції [8]. Проте роль скальпованих ран у патогенезі системних відхилень при тяжкій травмі вивчена недостатньо, немає досконалих патогенетично обґрунтованих шляхів їх корекції.

З метою тимчасового закриття опікових, донорських і скальпованих ран, трофічних виразок і механічних дефектів шкіри останніми роками широко впроваджуються ліофілізовані ксенодермотрансплантати шкіри свині [9-12]. Їх ефективність у комплексному лікуванні опечених показана в багатьох роботах [13-20]. Після ранньої некректомії і ксенодермопластики

суттєво знижується інтоксикація з вогнища ураження, попереджується розвиток інфекції в ранах, знижується інтенсивність опікової хвороби, швидше відновлюється шкірний покрив [21-29]. Позитивний ефект від раннього видалення нежиттєздатних тканин і покриття їх ксенодермотрансплантатами виявлено й на тлі обмороження [30-33]. Ліофілізовані ксенодермотрансплантати, виготовлені за розробленою технологією в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (Бігуняк В.В., 1993), затверджені Державним департаментом МОЗ України (свідоцтво про державну реєстрацію № 1067/2003), що дозволяє застосовувати їх у практичній охороні здоров'я.

**Актуальність теми.** Існують переконливі докази ефективності застосування ксенодермопластики в умовах опіків, обморожень і механічних дефектів шкіри, що робить їх перспективним засобом з метою корекції дефектів шкіри на тлі тяжких травм. Однак системний вплив ксенодермопластики на функціональний стан організму при тяжкій травмі з механічним дефектом шкіри практично не вивчений. Тому потрібно розробити модель травматичного ураження лабораторних білих щурів, адекватну для вивчення патогенного впливу додаткового механічного пошкодження 10% поверхні шкіри. Після цього доцільно на основі порівняльного аналізу динаміки показників функціонального стану та морфологічних змін організму тварин у різні строки досліджень встановити ефективність застосування ксенодермопластики у корекції скальпованих ран шкіри на тлі тяжкої травми в експерименті.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми “Медико-інформаційне дослідження експериментальної патології внутрішніх органів при різних функціональних станах” (№ державної реєстрації 0107U114462) ННІ моделювання та аналізу патологічних процесів Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Автор є співвиконавцем

даної НДР. Тема дисертаційної роботи затверджена Проблемною комісією МОЗ України “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 60 від 4 жовтня 2007 року).

**Мета дослідження:** з’ясувати патогенетичні особливості перебігу тяжкої травми в поєднанні з механічним пошкодженням шкіри та його корекції з використанням ксенодермопластики.

**Завдання дослідження.**

1. Розробити модель травматичного ураження лабораторних білих щурів, адекватну для вивчення патогенного впливу додаткового механічного пошкодження 10 % поверхні шкіри.

2. Дослідити особливості показників математичного аналізу серцевого ритму та інтегральної реографії тіла в умовах тяжкої травми, а також її поглиблення додатковим пошкодженням шкіри через 3 год, 1, 3 і 7 діб після ураження.

3. Вивчити в динаміці показники жовчовидільної, жовчоутворювальної та глікогенсигтезувальної функцій печінки травмованих тварин з додатковим механічним пошкодженням шкіри.

4. Визначити динаміку маркерних ферментів цитолізу, ендогенної інтоксикації, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту на тлі тяжкої травми, поєднаної зі скальпованою раною шкіри.

5. Дослідити гістологічні зміни тканини печінки, нирок, серця і легень в умовах модельованої патології.

6. На основі аналізу функціонально-морфологічних змін організму тварин встановити ефективність ксенодермопластики у корекції скальпованих ран шкіри на тлі тяжкої травми.

*Об’єкт дослідження:* тяжка механічна травма, поєднана із пошкодженням 10 % поверхні шкіри.

*Предмет дослідження:* функціональні та морфологічні зміни в організмі щурів в умовах модельованої патології та їх корекції

ліофілізованими ксенодермотрансплантатами.

*Методи дослідження:* з метою визначення функціонального стану печінки встановлювали показники жовчоутворювальної, жовчовидільної, і глікогенсинтезувальної функцій печінки, з метою визначення адаптаційних реакцій досліджували математичний аналіз серцевого ритму; з метою оцінки системної гемодинаміки встановлювали показники інтегральної реограми тіла, з метою діагностики явищ цитолізу визначали у сироватці крові активності аланін- та аспартатамінотрансфераз; з метою оцінки ендогенної інтоксикації у сироватці крові встановлювали рівень молекул середньої маси; з метою оцінки стану перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у гомогенаті печінки визначали вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ, дієнових кон'югатів, SH-груп, а також у сироватці крові церулоплазмину та загальної пероксидазної активності; з метою оцінки структурних відхилень проводили гістологічне вивчення тканин печінки, нирок, серця та легень; з метою кількісної оцінки одержаних результатів проводили статистичний аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше розроблена модель тяжкої травми, адекватна для дослідження патогенного впливу додаткового механічного пошкодження шкіри.

Вперше встановлено, що в умовах модельованої тяжкої травми відмічається поступове зниження показників жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки з першої до сьомої діб спостереження. Додаткове пошкодження шкіри на цьому тлі супроводжувалося статистично достовірним зменшенням більшості показників на першу добу спостереження з подальшим зниженням до сьомої.

Вперше показано, що у тварин з додатковим пошкодженням шкіри активація центрального контуру регуляції серцевого ритму, інтенсивність пульсового кровонаповнення та тонус артеріальних судин підвищуються вже на третю годину спостереження з подальшим зниженням до сьомої доби, що



більш виражено, ніж у тварин з самою травмою. Активність маркерних ферментів цитолізу сироватки крові, показники перекисного окислення ліпідів та ендогенної інтоксикації на тлі додаткового травмування шкіри досягають статистично більших величин вже на першу добу й залишаються на такому рівні впродовж терміну спостереження.

Вперше виявлено, що у травмованих тварин в початкові терміни після ураження відмічається компенсаторне зростання вмісту у крові церулоплазміну та загальної пероксидазної активності з подальшим зниженням до сьомої. З першої доби виснажується вміст сульфгідрильних груп. Ці процеси більш виражені на тлі додаткового травмування шкіри.

Морфологічним дослідженням вперше встановлено, що після моделювання тяжкої травми в дослідних тварин виникали зміни, які проявлялись спочатку гострими розладами кровообігу, до третьої доби розвивались дистрофічно-некротичні зміни переважно в епітеліальних структурах паренхіматозних органів, до сьомої доби до розладів кровообігу та дистрофій приєднувались запальні явища. На тлі додаткового механічного пошкодження шкіри на початку експерименту у тварин переважали гострі розлади кровообігу у поєднанні із гострим запаленням, які на третю добу експерименту переходили у дистрофічно-некротичні зміни в епітеліальних структурах. Наростання поліорганної недостатності призводило до смертності переважної більшості тварин.

Вперше показано, що в умовах застосування ксенодермопластики до сьомої доби відмічається покращення більшості показників жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки, нормалізуються показники математичного аналізу серцевого ритму, вищим стає ступінь пульсового кровонаповнення, нормалізується тонус артеріол та венозний відплив, знижується активність у сироватці крові маркерних ферментів цитолізу, вміст ендотоксинів та продуктів перекисного окислення ліпідів на тлі підвищення показників антиоксидантного захисту. Не

спостерігалось смертності тварин, а в гістологічних препаратах виявлялися ділянки посилення процесів регенерації та адаптації.

**Практичне значення одержаних результатів.** У роботі розкрито закономірності відповіді організму на змодельовану травму в поєднанні із травмою шкіри, показано механізми коригувальних властивостей ліофілізованих ксенодермотрансплантатів. Ці результати можуть стати теоретичною основою для подальшого доклінічного вивчення лікування скальпованих ран на тлі травматичної хвороби ліофілізованими ксенодермотрансплантатами.

Розпрацьована модель політравми може застосовуватися для подальшого дослідження патогенного впливу додаткових уражень шкіри різного генезу.

Результати досліджень впроваджені у наукову роботу Центральної науково-дослідної лабораторії і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології, медицини катастроф і військової медицини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, на кафедрі патологічної фізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, на кафедрах патологічної фізіології та медицини катастроф і військової медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, на кафедрах патологічної фізіології та екстреної медичної допомоги і медицини катастроф з курсом військової медицини Івано-Франківського національного медичного університету, на кафедрі організації медичного забезпечення збройних сил України Української військово-медичної академії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи. Самостійно провела літературний і патентний пошуки за темою дисертаційної роботи, опанувала методи і виконала експериментальну програму дослідження, здійснила статистичну обробку отриманих результатів, написала всі розділи дисерта-

ційної роботи та публікації. Разом з керівником сформульовано основні наукові положення та висновки. За безпосередньої участі автора виконано усі оперативні втручання на лабораторних тваринах та вивчено жовчоутворювальну, жовчовидільну та глікоген-синтезувальну функції печінки, проведено варіаційну пульсометрію та інтегральну реографію тіла тварин, досліджено стан маркерних ферментів цитолізу, перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту та ендогенної інтоксикації. Самостійно проведено забір матеріалу для гістологічних досліджень. Експериментальна частина роботи виконана на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (свідоцтво про атестацію № 000478 від 17.12.2007 р). Гістологічне дослідження та мікрофотозйомка здійснена на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належить виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів до друку. У тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал автора.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дисертації оприлюднені: на XI Ювілейному, XII і XIII Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2007, 2008, 2009); підсумкових науково-практичних конференціях “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” (Тернопіль, 2008, 2009); VII і VIII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2008, 2009).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, із них 3 – у наукових журналах, включених ВАК України до переліку фахових видань, 7 – у матеріалах і тезах конференцій, конгресів, 1 – деклараційний патент на корисну модель.

**РОЗДІЛ 1**  
**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЛІТРАВМИ В**  
**УМОВАХ МЕХАНІЧНОГО УРАЖЕННЯ ШКІРНИХ ПОКРИВІВ**  
**(огляд літератури)**

Травматизм належить до найскладніших проблем сучасності, яка має не тільки медичне, але й виражене соціальне значення [1, 34-37]. За даними ВООЗ травми в різних країнах щорічно складають від 9 до 15 випадків на 10 тис. населення. Уражаються частіше особи працездатного віку – від 20 до 49 років. На дорогах світу щорічно гине в середньому 250 тис осіб і понад 10 мільйонів травмуються [5, 38-40]. Протягом останніх десятиріч травми знаходяться на третьому місці за частотою смерті у всьому світі і займають перше місце – серед осіб молодого віку. У загальній структурі травматизму чоловіки отримують травми в 2,1 раза частіше, ніж жінки, особливо часто пошкоджуються кінцівки (85-90 %), череп і хребет – 50-72 % [41].

Серед усіх травмованих у 9-15 % виникає політравма, яка належить до найскладніших проблем охорони здоров'я в усьому світі [42-44]. На сьогодні її визнано самостійною нозологічною одиницею, яка супроводжується специфічними змінами в усіх системах ураженого організму з розвитком травматичної хвороби (ТХ) [2]. Летальність при політравмі складає 22-24 %, із них у перші 24-48 год з моменту госпіталізації смерть констатують в 65,1-70,0 % випадків. Серед померлих в першу добу в 35,0 % випадків смерть настає в перші 15 хв з моменту госпіталізації. При легкій травмі з розвитком шоку I ступеня ТХ не розвивається. При травмі середнього ступеня тяжкості вірогідність розвитку ТХ складає біля 20 %, серед яких кожен десятий помирає. При тяжкій травмі з розвитком шоку III ступеня ТХ спостерігається у всіх постраждалих, смертність становить біля 40 %. Якщо травма визнана несумісною з життям розвивається найважчий перебіг ТХ з летальністю 90 %.

Особливістю сучасного перебігу травми є постійна тенденція до росту числа і тяжкості пошкоджень, переважання поєднаної і тяжкої травми, збільшення термінів початку надання першої медичної і спеціалізованої медичної допомоги, що пов'язано із збільшенням частоти дорожньо-транспортних пригод на автотрасах і в населених пунктах, на залізниці [3]. Зростання числа автомобілів, збільшення швидкості пересування навіть у країнах з високою дисципліною руху ставить ризик загинути на дорозі чи одержати травму на перше місце серед інших причин тяжких уражень.

Понад 80 % травм, які виникають на дорозі – це політравми. Серед них переважну більшість складають поєднані і множинні ураження, летальність при яких досягає 40 і більше відсотків [45-48]. У структурі таких травм серйозною проблемою є ушкодження шкіри з виникненням скальпованих ран, при яких відмічається відшарування шкіри і клітковини з повним їх відділенням від підлягаючих тканин. Ці рани можуть зумовити низку ускладнень, пов'язаних з плазмовтратою та приєднанням інфекції [49]. Проте роль скальпованих ран у патогенезі системних відхилень при тяжкій травмі вивчена недостатньо, немає досконалих патогенетично обґрунтованих шляхів їх корекції.

### **1.1. Сучасні погляди на патогенез травматичної хвороби**

Травма – ушкодження тканин організму з порушенням його цілісності і функції, які викликані зовнішнім впливом. Під політравмою розуміють тяжкі множинні і поєднані ушкодження, при яких виникає ТХ. Для неї характерні: розвиток синдрому взаємного обтяження, атипова симптоматика ушкоджень, складність діагностики, необхідність постійної оцінки тяжкості стану, нестійка компенсація стану і термінова потреба в адекватних лікувальних заходах у спеціалізованих центрах, а також велика кількість ускладнень і висока летальність [2].

На сучасному етапі остаточно сформувалася концепція ТХ, як порушення життєдіяльності організму, що виникає в результаті дії надмірного механічного агента (пошкодження, що викликало), і виявляється складним комплексом взаємозв'язаних розладів функцій, неоднакових у різні її періоди, сукупністю адаптивних (приспосувальних) реакцій, спрямованих на збереження життя індивіда, відновлення порушених функцій і структур [8]. Існує ряд інших визначень поняття ТХ [50-54], проте між ними немає принципової різниці. Вони правомочні і обґрунтовані й різносторонньо описують ТХ.

Формулюючи концепцію ТХ на сучасному етапі В.М. Єльський (2002) до складу поняття ТХ включає і легкі механічні пошкодження, оскільки, по-перше, вони мають загальну етіологію з іншими пошкодженнями, по-друге – велику соціальну значущість: у структурі травм складають до 97-98 %, позбавляючи людину працездатності на тривалий термін і заподіюючи йому великий моральний збиток [55].

У відповідності із загальноприйнятою думкою [56] в перебігу ТХ можуть бути виділені чотири періоди (табл. 1.1).

Визначення першого періоду як гострого сигналізує про небезпеку і націлює на увагу до нього клініцистів. Саме в цьому періоді виникають основні причинно-наслідкові взаємовідносини, які визначають подальший розвиток хвороби, її тяжкість і наслідки. На основі цього В.М. Єльський (2002) запропонував позначати цей період ТХ як “критичний”, другий період – як “посткритичний”. Період пізніх проявів, який включає репаративні і відновні процеси або явища їх недостатності він визначив як “реабілітаційний” [55].

Травматичний шок розглядається як перший період ТХ. Це типовий патологічний процес, який розвивається фазово. В його основі лежить невідповідність між змінами обміну речовин і їх циркуляторним забезпеченням. Він неоднаковий у різних органах і виникає внаслідок розладів

нейрогуморальної регуляції, викликаних надзвичайним впливом. Як типовий патологічний процес, шок, очевидно, є еволюційно закріпленим процесом, при якому найбільш виражені неспецифічні реакції на агресію [51].

*Таблиця 1.1*

**Періоди ТХ і найтипівіші для них патологічні процеси при  
неускладненому її протіканні (за С.А. Селезневим, Г.С.  
Худайбереновим, 1984)**

Періоди травматичної хвороби	Патологічні процеси, що виникають на різних стадіях травматичної хвороби
Період гострої реакції на травму (до 2-ої доби)	Гостра крововтрата. Травматичний шок. Травматичний токсикоз. Безпосереднє пошкодження органів (первинне). Пошкодження опорно-рухового апарату. Жирова емболія.
Період ранніх проявів (до 14 діб)	Виражені порушення функцій найважливіших органів і систем: зміни нервової та ендокринної регуляції; залишкові розлади системного і регіонарного кровообігу; печінково-ниркова недостатність; зміни водного і електролітного балансу; пригнічення імунологічної реактивності. Розвиток адаптивних і компенсаторних явищ, початок репаративних процесів.
Період пізніх проявів	Репаративні та відновні процеси, а при їх недостатності: розвиток явищ дистрофії і склерозу органів; уповільнення консолідації переломів; утворення несправжніх суглобів; гіпотрофія м'язового апарату і т.д.
Період реабілітації	Часткове або повне відновлення функцій і структур організму.

В цьому проявляється однаковість принципів формування шоку в людини і ссавців, що дозволяє експериментальні дані прямо екстраполювати на людину [1]. При травматичному шоці функціональні порушення

розвиваються лавиноподібно, автокаталітично і попередити несприятливі наслідки можливо тільки на підставі раннього прогнозування і своєчасного диференційованого лікування [57].

Залежно від характеру травми і реактивності організму в кожному з періодів характерні певні патологічні процеси (рис. 1.1).

ПЕРІОДИ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ					
Гострих реакцій на травму		Ранніх проявів		Віддалений	
Травматичний шок					
Гостра крововтрата					
		Жирова емболія			
		Гіпоксія			
		Травматичний токсикоз			
		Запалення			
		асептичне	септичне		
		Розлади імунітету			
				Регенерація	
				Дегенерація і дистрофія	

Рис. 1.1. Приблизні взаємовідносини основних типових патологічних процесів в різні періоди травматичної хвороби (за І.В. Куршаковою, 2002 [58]).

Сучасні погляди на травматичний шок ґрунтуються на змішаній його етіології, де основними факторами є надмірна больова імпульсація, крововтрата, травма м'яких тканин, довгих кісток, життєво важливих органів [59, 60].



Для гострого критичного періоду характерно: різка активація симпатико-адреналової, гіпофізарно-наднирникової і ренін-ангіотензинової систем; підвищена секреція антидіуретичного і лактотропного гормонів гіпофіза, простагландинів і глюкагону; гальмування функцій щитовидної, підшлункової і статевої залоз [1, 61-63]. Існує думка, що в цей період виникає різка інтенсифікація обмінних процесів (“пожежа обміну”), розвиток енергетичного дефіциту в тканинах і процесів клітинної інтоксикації, що зумовлює вторинні структурні зміни [64].

При критичних станах порушуються всі види обміну речовин, проте найшвидше страждає вуглеводний обмін, як найбільш мобільний [65]. У кожного другого пацієнта, який знаходиться у критичному стані виявляється гіперглікемія, яку називають “стресорною гіперглікемією” і вважають одним із проявів гіперметаболічного синдрому, характерного для критичних станів [66]. Вона зумовлена активацією глікогенолізу і посиленням глюконеогенезу, т.о. утворенням вуглеводів із продуктів розщеплення жирів і білків. Пусковим чинником гіперглікемії є, по-перше, активація симпатико-адреналової системи з викидом в судинне русло з мозкової речовини наднирників адреналіну, який активує фосфорилазу (розщеплює глікоген до глюкози в печінці і скелетних м’язах), ліпази і фосфоліпази; по-друге, зниження секреції інсуліну і підвищення резистентності гепатоцитів, адіпоцитів і скелетних м’язів до інсуліну і, по-третє, підвищення секреції таких контрінсулярних гормонів, як глюкагон, соматотропін, глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони і адренкортикотропний гормон [67, 68]. В цьому полягає великий біологічний зміст, оскільки необхідно зберегти кору головного мозку, яка як джерело енергії використовує в основному глюкозу.

Однак запаси вуглеводів невеликі, їх вистачає всього на 6 год, якщо не поповнювати, жирів – на 40 діб [69]. У зв’язку з цим при критичних станах як правило відбувається перебудова енергетичного метаболізму з вуглеводного на жировий. Викид в судинне русло великої кількості гормонів активізує

ліполітичні ферменти, посилює гідроліз тригліцеридів, а в сироватці крові підвищується вміст неестерифікованих жирних кислот – біоенергетичних субстратів [70]. Однак для їх повного окислення в клітині повинно бути достатня кількість глюкози (“жири згорають в полум’ї вуглеводів”) і кисню для того, щоб  $\beta$ -окислення закінчувалося утворенням вуглекислого газу і води. У дійсності окислення жирних кислот гальмується дефіцитом глюкози і кисню і зупиняється на стадії утворення кетонів ацетону, ацетон-оцтової і  $\beta$ -оксимасляної кислот. Це може призвести до гіперкетонемії, кетонурії, надмірної активації ліпопероксидації з характерним інгібуванням більшості ферментів і розвитком генералізованої мембранної деструкції, що виражається гіперферментемією – виходом ферментів з різних ультраструктур клітини [67, 71].

За даними [72] у постраждалих з політравмою при поступленні в стаціонар спостерігається виражене збільшення активності ферментів: креатинфосфокінази – в 21, лактатдегідрогенази – в 2,5, аспартатаміно-трансферази (АсАТ) – в 6,5 і аланінаміно-трансферази (АлАТ) – в 3,2 рази, очевидно, внаслідок травматичного пошкодження клітин і генералізованого підвищення проникності клітинних мембран. Зниження активності ферментів відбувається наступним чином: активність креатинфосфокінази і лактатдегідрогенази зменшується з п’ятої, а АсАТ – з першої, а АлАТ – з другої діб. Це може бути пов’язано з покращенням мікроциркуляції, відновленням кровопостачання тканин в зонах пошкодження і свідчить про відсутність вираженої деструкції клітин і процеси репарації.

Гіперферментемію в умовах травматичного ушкодження прийнято розцінювати як неспецифічну реакцію організму на вплив компресійного фактору надмірної інтенсивності [73] з порушенням проникності біомембран та ішемізації клітин. Підвищення рівня креатинкінази, лактатдегідрогенази, АлАТ, АсАТ, гаммаглутаміл-транспептидази спостерігається на тлі збільшення вмісту загального білірубину, сечовини, креатиніну, ліпідів [74,

75]. У міру залучення в процес паренхіми печінки відзначається зниження активності аденозиндезамінази [76, 77] та лужної фосфатази [78], що може свідчити про розвиток гострої печінкової недостатності.

Оскільки в сироватці крові збільшується вміст катаболічних гормонів, особливо глюкокортикоїдів, які призначені для підвищення резистентності організму, стимулювати процеси глюконеогенезу, підвищувати артеріальний тиск за рахунок вазоконстрикторного ефекту, зменшувати екстравазацію за рахунок вироблення макрокортину (інгібітора фосфоліпази А2, яка руйнує мембранні фосфоліпіди і підвищує судинну проникність), то посилюється катаболізм білків, наростає аміноацидемія [79, 80]. Амінокислоти, піддаючись дезамінуванню, починають використовуватися клітинами не як пластичний матеріал, а як енергетичний субстрат. Все це призводить до пластичної недостатності, зниженню імунорезистентності організму внаслідок дефіциту амінокислот, які використовуються для синтезу імуноглобулінів і факторів неспецифічної резистентності [81].

Генералізація нейроендокринного стимулу, яка реалізується на гіпоталамічному рівні, спрямована на вмикання системної адаптації [82]. Однак, при досягненні певного, індивідуального ступеню розвитку, цей механізм може перетворитися на фактор патогенезу [83, 84].

Формування основних соматичних реакцій на травму відбувається у підкірковій речовині головного мозку – у клітинах ретикулярної формації, що спричиняє дилатацію судин, зменшення переднавантаження, зниження хвилиного об'єму серця, гіпотонію, що, в свою чергу, призводить до різкого порушення функцій окремих органів і систем [85, 86].

Гіпотонія, що наростає, і пов'язана з нею гіпоксія створюють умови для погіршення функції ЦНС, чутливої до кисневого голодування [87].

Зменшення об'єму циркулюючої крові при травматичному шоці обумовлено зовнішньою або внутрішньою кровотечею. Кровотрата – стан організму, що виникає слідом за кровотечею, що характеризуються

розвитком ряду пристосувальних і патологічних реакцій [88]. Виникають порушення адекватного постачання тканин і органів киснем, зниження тканинної перфузії і функціональні розлади органів і систем [89].

Гострі кровотечі викликають невідповідності між об'ємом циркулюючої крові і ємністю судинного русла [90]. При крововтраті під впливом катехоламінів відбувається збудження альфа-рецепторів периферійних кровоносних судин, що призводить до їх спазму, а стимулювання бета-рецепторів серця – до збільшення сили серцевих скорочень. Звуження просвіту периферійних судин шкіри, скелетної мускулатури веде до економії крові для кровопостачання життєво важливих органів і, в першу чергу, головного мозку і серця. Відбувається “централізація” кровообігу, який здійснюється в основному по артеріовенозних анастомозах, обминаючи капілярне русло [91].

Внаслідок крововтрати відбувається гемодилуція. Зниження об'єму циркулюючої крові компенсується організмом шляхом поступлення рідини і розчинених в ній білків з міжтканинного простору. При цьому активується система гіпофіз-кіркова речовина надниркових залоз, збільшується секреція альдостерону, який посилює реабсорбцію натрію в проксимальному відділі каналців нирки. Затримка натрію веде до посилення реабсорбції води в каналцях і зменшення утворення сечі. Розвивається процес автогемодилуції [92, 93].

У подальшому, внаслідок виснаження симпато-адреналової системи, наростання метаболічного ацидозу і накопичення в тканинах речовин, що паралізують судини (гістамін, феритин, бета-оксимасляна кислота, молочна кислота та інші продукти метаболізму), спазм прекапілярних артеріол поступово змінюється парезом, а потім і паралічем – настає “децентралізація” кровообігу [94-97].

У переповнених капілярах підвищується тиск і завдяки перевазі гідростатичного тиску розвивається плазматичний набряк і гемоконцент-

рація. Сповільнення кровообігу, а також підвищена коагуляція веде до спонтанного згортання крові в капілярах: розвивається дисемінований мікротромбоз (“криза мікроциркуляції”). Надалі знижується коагуляція крові, збільшується циркуляторна гіпоксія, значно зменшується об’єм циркулюючої крові, сповільнюється швидкість кровообігу, знижується центральний венозний тиск. Клінічно цей стан відповідає торпідній фазі шоку [98-102].

Артеріальна і венозна гіпотонія, недостатність надходження крові до серця, падіння центрального венозного тиску і обмінні порушення призводять до гострих дистрофічних змін у міокарді та значного пригнічення серцевої діяльності [103, 104].

У нирках при шоці відбувається перерозподіл кровообігу з кіркової речовини до мозкової за типом юктагломерулярного шунта. При зниженні артеріального тиску до 60 мм рт. ст. кровообіг у нирці зменшується на 30 %, а падіння артеріального тиску нижче 40 мм рт. ст. веде до припинення утворення сечі. Кровообіг у нирках знижується пропорційно зменшенню серцевого викиду, внаслідок чого розвивається гостра ниркова недостатність [105, 107].

Таким чином, геморагічно-травматичний шок характеризується гіповолемічним станом, недостатньою перфузією органів, і проявляється збільшенням кисневого голодування і потреб у кисні [108, 109]. Визначальним чинником ступеня ішемії є об’єм крововтрати після травми протягом дуже короткого проміжку часу [61]. Невелика втрата крові (< 15 % від об’єму циркулюючої крові) викликає зменшення венозного припливу, ударного об’єму серця і збільшення системного судинного опору. Частота серцевих скорочень залишається в нормі і асоціюється з нормальною гіпотензією. Середня втрата крові (15-30 % від об’єму циркулюючої крові) викликає подальше зростання системного судинного опору, тахікардію і гіпотензію, також асоціюється з регіонарною гіперперфузією (наприклад, вісцеральна, шкірна і м’язова гіперперфузія), анаеробним метаболізмом

глюкози і місцевим лактатним ацидозом. Гіперфузія при значній крововтраті залишається місцевою (внутрішні органи, нирки, шкіра, м'язи), як і при середній крововтраті. Якщо об'єм крововтрати збільшується від середнього до важкого, лактатний ацидоз прогресує від місцевого до системного. Якщо значна втрата крові залишається невиявленою, то вона може стати критичною, приводячи до значного ішемічного пошкодження. Критична крововтрата (>40 % від об'єму крові) призводить до зменшення серцевого викиду нижче від 50 % нормального показника і збільшує тяжкість шоку. Гіперфузія прогресує від місцевої до загальної (серце, мозок). В цьому випадку лактатний ацидоз досягає системного прояву [110]. Врешті-решт, критична крововтрата створює перемикання від вазоконстрикції до вазодилатації та критичної гіпотензії. Ключовий чинник небезпечного для життя ішемічного порушення – гіпоксія.

Основним методом лікування в цих умовах є реперфузія оксигенованої крові [90]. Незважаючи на життєво важливу функцію реперфузії в запобіганні некрозу клітин, застосування її після гіперфузії і гіпоксії посилює згубну дію ішемії. Так, вільні радикали кисню, які утворюються при ішемії, не тільки цитотоксичні, вони ініціюють синтез і вивільнення запальних медіаторів, активацію лейкоцитів, макрофагів і ендотеліальних клітин [98, 99]. Отже, хоча вільні радикали кисню по суті і є необхідними субстанціями, при виході з-під контролю вони викликають значне ендотеліальне пошкодження.

Шок і запальна реакція на травму асоціюються зі звільненням значної кількості про- і протизапальних цитокінів [100], активацією системи коагуляції [101], комплементу і трансміграцією [102]. При трансміграції клітини переходять у тканину для нейтралізації патогенних чинників, що є позитивним моментом. Проте, коли трансміграція різко виходить з-під контролю, це призводить до обширного руйнування ендотелію. Так само система коагуляції є необхідною для іммобілізації бактерій і зупинки

кровотечі, а при виході з-під контролю – завдає організму шкоди внаслідок розвитку гіперкоагуляції і збільшення внутрішньосудинного згортання. У свою чергу, система комплементу починає формування мембраноатакуючих комплексів для проникнення в бактерії і їх руйнування, полегшуючи таким чином фагоцитоз. Проте, коли система комплементу виходить з під контролю, вона завдає шкоди організму за допомогою руйнування і проникнення в ті ж самі клітки, які вона спочатку повинна захищати. У результаті можна сказати, що прогресуючий шок пов'язаний з дисбалансом між про- і антизапальними медіаторами, а також між системами коагуляції і фібринолізом [111, 112]. У результаті, позитивна тенденція виходить з-під контролю, викликаючи у хворих подальше пошкодження тканин, органів і внаслідок цього імунне надподразнення і поліорганну недостатність. Виникає замкнене коло – поки існує шок, продовжується звільнення медіаторів і системна запальна реакція, й навпаки, вивільнення медіаторів і системна запальна реакція продовжують стимулювати шок [113].

Перекисному окисленню ліпідів (ПОЛ) як елементу патогенезу політравми приділяють особливу увагу [114, 115, 245]. У ранній стадії хвороби активація процесів ліпопероксидації носить адаптивний характер, помірно збільшуючи проникність клітинних мембран, полегшуючи роботу мембранним білкам, і лише при неконтрольованому посиленні цей процес набуває патологічного. У свою чергу рівень протікання процесів ПОЛ значно підвищується при ускладненому перебігу захворювання і відповідає за часом найбільшій інтенсивності запальної фази протікання травматичного процесу.

За даними [116], вже на першу добу після політравми відмічалось статистично достовірне збільшення дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду відповідно у 2,2 і 1,7 раз порівняно з вихідними значеннями цих показників. Разом з тим, в період з другої до п'ятнадцятої діб рівень малонового діальдегіду в сироватці крові переважав вихідну величину всього на 52-62 %, а рівень дієнових кон'югатів знижувався на 52 % порівняно із

аналогічними, визначеними на другу добу, що було пов'язано із нейтралізацією продуктів ПОЛ системою антиоксидантних ферментів, що підтверджувалося підвищення активності у сироватці крові каталази.

Аналогічні результати одержані й іншими авторами [72]. У пацієнтів з політравмою при поступленні відмічається зростання вмісту малонового діальдегіду в нейтрофілах. В подальшому рівень цієї речовини залишається високим впродовж перших трьох діб. Його підвищення зумовлене зниженням антирадикального захисту і підтверджується динамікою активності каталази в нейтрофілах: вона знижується з моменту поступлення до двох діб.

Зростання активності каталази через 6 год після травми порівняно з нормою наведено в роботі [106, 117]. Автори трактують цей факт як активацію протекторних механізмів у відповідь на розвиток реакцій ПОЛ. Вони відмічають, що активність систем перекисного окислення і антиоксидантного захисту взаємозв'язані й наводять таку закономірність: на початковому етапі розвитку ТХ, ймовірно відбувається підвищення ПОЛ, що призводить до різкої активації антиоксидантного захисту (на шосту годину після травми). В подальшому поступово наростає вміст малонового діальдегіду, який до першої доби досягає максимуму. Одночасно відбувається поступове зниження вмісту каталази і супероксиддисмутази, що автори розцінюють як поступове виснаження ресурсів антиоксидантного захисту. Крім цього, через 12 і 24 год після травми значно зростає варіативність вмісту малонового діальдегіду в різних пацієнтів порівняно із групою здорових людей. Припускається, що ця варіативність зумовлена, в основному, тяжкістю впливу травми на організм, яка може не співпадати з клінічними проявами. Отже, найбільша ефективність системи антиоксидантного захисту зберігається в перші 6-12 год після травми, а пік активності системи ПОЛ спостерігається через 24 год. Найбільш несприятливим періодом стану систем ПОЛ і антиоксидантного захисту доводиться на 1-2 доби після травми.



В основі ініціації ПОЛ, як свідчать дані багатьох авторів, лежить гіпоксія [118-126]. У роботі [127] відмічається, що гостра циркуляторна гіпоксія ініціює збільшення малонового діальдегіду як у сироватці крові, так і в еритроцитах, зниження активності антиоксидантного захисту. Це може бути викликано декількома причинами. При гострій крововтраті відбувається порушення кисневотранспортної системи крові [128]. Значно знижується доставка кисню до органів, що призводить до гіпоксії та ішемії. Останнє є основним чинником активізації ПОЛ і призводить до збільшення проникності клітинних мембран [129-131]. При дефіциті кисню, гіпоксичний режим мітохондріального метаболізму зумовлює зниження інтенсивності енергопродукуючих процесів і накопичення генераторів реактивного кисню – ксантинооксидази, убисеміхінонів, іонів марганцю [132-139].

Крім цього, встановлено, що різні форми стресу ініціюють ПОЛ [140, 141]. Гостра крововтрата теж супроводжується вираженою стресорною реакцією, яка проявляється значним підвищенням концентрації у крові катехоламінів, що здійснюють пошкоджувальну дію на тканини й органи. В умовах стресу після стадії первинної інгібіції ПОЛ, обумовленої підвищенням виходом у кров з наднирників катехоламінів та кортикостероїдів, які здатні перехоплювати вільні радикали, перш за все супероксидний, в подальшому спостерігається посилення цього процесу. Причинами активації ПОЛ є модифікація клітинних мембран внаслідок накопичення легкоокиснюваних ліпідів; надлишкове утворення радикальних продуктів у результаті порушення мікроциркуляції та дисбалансу станів “гіпоксія-гіпероксія”, поступове виснаження біоантиоксидантів; інгібіція активності супероксиддисмутази радикалами та продуктами ПОЛ; аутоокиснення катехоламінів і генерація ними вільних радикалів [142, 143].

Динаміка змін каталази якісно співпадає із показниками стану автономної нервової системи, який оцінювали за показниками математичного аналізу серцевого ритму – спочатку спалах активності з поступовим

зменшенням до сьомої доби. Це свідчить як про зменшення з часом ступеня стресогенного впливу травми, так і про адаптацію організму до даного стану [117, 144].

Суттєве значення в розвитку гіпоксії крім симпатикотонії і гіперкатехоламінемії відводиться дисбалансу електролітів, порушенням кислотно-лужної рівноваги з розвитком метаболічного ацидозу, змінами в обміні жирних кислот. Порушення структури біомембран сприяє процесам автолізу, і, як наслідок, спричиняє дезорганізацію практично всіх сторін метаболізму. При посиленні ПОЛ в мембранах еритроцитів в ліпідному біошарі появляються гідрофільні кластери, що призводить до нестабільності структури мембрани. Продукти ПОЛ, взаємодіючи із білками цитоскелету і гемоглобіну шляхом окислення SH-груп, призводять до порушення не тільки фізико-хімічних властивостей мембран, але й киснево-транспортної функції еритроцита [145]. Звільнення фосфоліпази сприяє поглибленню пошкодження ліпідної частини мембран [146-148] і замикає ще один з порочних кіл гострого періоду ТХ. Автори вважають, що антиоксидантна система клітини є менш ємнісною, ніж багатокomпонентна система антирадикального захисту плазми, тому вже на ранній стадії ТХ виникає гіпоксія [149], яка характеризується збільшенням проникності клітин. Останнє дозволяє токсичним продуктам переміщуватися з крові в тканини і назад, посилюючи основне пошкодження [150, 151]. В результаті зростання “жорсткості” клітин при гіпоксії виникає ще більше погіршення мікроциркуляції [152, 153].

Зміни системи еритроцитарного гомеостазу описані й у роботах інших авторів [154, 155]. На тлі травми з моменту поступлення в стаціонар зменшується кількість еритроцитів, гемоглобіну, знижується гематокрит. Анемія досягає найбільшої глибини на 3 добу з наступним повільним відновленням усіх показників. Відмічається також якісні зміни еритроцитів: знижується осмотична резистентність, підвищується проникливість мембран, що призводить і до функціональних відхилень. Так, посилюється агрегаційна

і знижується деформаційна здатності. Крім цього, відбувається морфологічна перебудова еритроїдної популяції: зменшується кількість двояковгнутих дискоцитів, зростає вміст перехідних, передгемолітичних і дегенеративно-змінених форм клітин.

Ключовими органами при травматичному шоці є тонка і товста кишки [156]. Захисна функція кишок нагадує некротичну тканину у взаємодії з макрофагами. Так з'явився термін “септичний стан кишкового походження” [157]. Коли захист слизової оболонки кишок порушений, рідини проникають в порожнину, призводячи до кишкової ішемії, втраті рідини, білка і проникнення бактерій і ендотоксинів у велике коло кровообігу. Крім кишок при триваючому шоці пошкоджуються й інші важливі органи – печінка і легені [158]. Катехоламіни пошкоджують ендотелій судин кишок, що призводить до транслокації ендогенних бактерій і токсинів та зумовлює ініціацію системної запальної реакції. Все це робить платформу для кінцевого септичного шоку протягом перших годин геморагічного шоку [159-162]. Аналогічним чином медіатори та ендотоксини викликають ендотеліальне пошкодження легень [163] і печінки [164], включаючи звільнення інших медіаторів і зберігаючи пошкодження вздовж осі “кишки – печінка – легені”. Цикл ендотоксемії і транслокації може стати самопідтримувальним, приводячи пацієнта до множинної органної дисфункції, поліорганної недостатності та смерті. Шкалу системної запальної реакції окремі автори вважають критерієм розвитку поліорганної недостатності і смерті [165].

Підтвердженням сказаному служать також дослідження [166], в якому клінічно підтверджено зростання проникності кишкової стінки під впливом цитокінів у пацієнтів з множинною травмою. Застосування тесту лактулози-маннітолу на четвертий день після травми показало зростання коефіцієнта лактулоза/маннітол більше, ніж у 3 рази порівняно із другим днем після травми. Даний коефіцієнт позитивно корелював з інтерлейкіном-6 і фактором некрозу пухлин- $\alpha$ , які істотно були більшими у пацієнтів з поліорганною

недостатністю. Аналогічно більшим був вміст у плазмі інтерлейкінів-6, -8, -10 у пацієнток з політравмою в умовах розвитку поліорганної недостатності [167]. Крім цього, в них частіше розвивався сепсис, а смертність була більшою.

В умовах ТХ вагомою ланкою патогенезу є імунологічні порушення. Викликані травмою зміни у природній імунній реакції на множинні ураження пов'язані з їх тяжкістю, ступенем пошкодження тканин та наступними наслідками хвороби. У ранній стадії ТХ виникають деякі позитивні моменти: швидке розпізнавання інвазійних агентів, імунна стимуляція і швидка активація імунного захисту, швидка іммобілізація і ліквідація інвазійних агентів [168].

Вагомими регулювальними чинниками імунітету на тлі ТХ є про- і протизапальні цитокіни [169, 170]. Викликана травмою гострофазова реакція і в подальшому цитокінова мережа керують імунними реакціями, яка у стані дисбалансу може викликати стан або переважаючого гіперзапалення, або пригнічення імунітету, або їх поєднання. Як наслідок порушується взаємодія і правильне функціонування макрофагів і Т-клітин. Серед первинних ефektorів в цьому каскаді імунофізіологічних явищ на першому місці стоїть інтерлейкін-6, який збільшує вироблення основних запальних білків гострої фази: С-реактивного пептиду і  $\alpha$ -2-макроглобуліну. У випадку надмірної активації медіаторів запалення і наступної дисрегуляції імунокомпетентних клітин зростає ризик розвитку посттравматичних ускладнень, які потенційно переходять у синдром системної запальної реакції, сепсис, синдром поліорганної дисфункції або смертельний результат.

При масивних пошкодженнях м'яких тканин та паренхіматозних органів розвивається травматичний токсикоз. Він є однією з центральних ланок патогенезу ТХ, оскільки однією із систем організму, що зазнає значних змін при критичних станах різного генезу, є система детоксикації. Порушення функціонування цієї системи приводить до розвитку синдрому

ендогенної інтоксикації, який супроводжує захворювання й ускладнення, пов'язані з підвищеним розпадом тканин, посиленням процесів катаболізму, недостатністю функції печінки та нирок. Він виникає при порушенні процесів мікроциркуляції і регуляції агрегатного стану крові і лімфи, газообміну, функції імунореактивної системи та ін. [171-173].

За механізмом розвитку виділяють чотири основні види ендогенної інтоксикації: обмінна, що розвивається внаслідок порушення метаболічних процесів в тканинах, ретенційна, яка є результатом затримки кінцевих чи проміжних продуктів нормального обміну; резорбційна, що формується внаслідок надходження у внутрішнє середовище організму продуктів розпаду тканин, а також інтоксикація при інфекційних процесах, що обумовлена впливом бактеріальних токсинів [174].

Ступінь ендогенної інтоксикації можна визначити двома підходами: аналітичним та інтегральним [175]. При аналітичному підході оцінюють групу гуморальних маркерів ендогенної інтоксикації: лейкоцитарний індекс інтоксикації, середньомолекулярні олігопептиди, сорбційну здатність еритроцитів, рівні перекисного окислювання ліпідів, глюкози, молочної та піровиноградної кислот, цитокіни, ейкозаноїди, імунні комплекси та інші. До інтегральних маркерів ендогенної інтоксикації відносяться: парамеційний тест, біотестування на мишах із блокованою ретикулоендотеліальною системою, стан свідомості, дослідження центральної гемодинаміки, електрокардіографія, електроенцефалографія та ін. [174].

Ендотоксикоз можна розглядати як ланку, що замикає “порочне коло” при ТХ. З одного боку, саме ендотоксикоз є причиною порушення функції більшості органів і систем і формування поліорганної недостатності, з іншого боку, саме порушення функції життєвоважливих органів (печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, центральної нервової системи, серцево-судинної системи) приводять до пригнічення процесів детоксикації з розвитком явищ ендотоксикозу [176]. Ендотоксикоз, метаболічний та імунний дистрес є

складовими частинами синдрому поліорганної недостатності та його найважливішими проявами [177]. Крім цього, саме ендотоксикоз є причиною системної запальної відповіді [178-181] і одним з найважливіших факторів, що визначає перебіг та тяжкість травматичної хвороби [73].

Одним з перших органів-мішеней, що піддаються ушкодженню на тлі ендотоксикозу, є легені з розвитком респіраторного дистрес-синдрому дорослих [182]. Він має багатофакторний характер патогенезу та багатокомпонентність порушень структури та функцій легень, поліморфну клінічну симптоматику з відсутністю чітких діагностичних критеріїв, які б визначали лікувальну тактику та дозволили прогнозувати результат захворювання [183]. Одною з основних причин цього патологічного процесу вважають непряме ушкодження альвеолярної мембрани внаслідок порушень в першу чергу мікроциркуляції [184]. При цьому саме зрушення балансу вазоактивних речовин, що впливають на легеневу мікроциркуляцію (адреналіну, норадреналіну, серотоніну, гістаміну, брадикініну), мають першорядне значення. На тлі змін судинної проникності особливе значення набуває збільшення капілярного гідростатичного тиску, що викликано серотоніном [185], та проникності мікросудин легень брадикініном [186-188].

Наступні зміни при ендотоксикозі – прогресуючий колапс альвеол, зниження комплайнса та шунтування легеневого кровотоку. До ушкодження альвеолярної мембрани приводять і циркулюючі в крові при критичному стані протеолітичні ферменти та ендотоксини. Інтерстиціальний набряк викликає ушкодження легеневого сурфактанта та порушення функції макрофагів, що провокує приєднання інфекції [189]. При респіраторному дистрес-синдромі відзначається також виражене порушення механічних властивостей легень [190].

Одним з компонентів синдрому поліорганної недостатності при критичному стані травматичної етіології є гостра печінково-ниркова недостатність, що за частотою виникнення займає друге місце після

дихальної недостатності [191-193]. Дослідники вважають, що будь-яка шокова ситуація викликає неспецифічну реакцію організму, і у ранній термін аналогічна адаптаційному синдрому. Істотну роль у патогенезі цього патологічного процесу відводять порушенням кровообігу в печінці. Відзначено високий рівень кореляції між тяжкістю токсичної гепатопатії та зниженням печінкового кровотоку. У печінці при критичному стані внаслідок травматичного стану виникають ознаки гідропічної та жирової дистрофії, порушення білкового обміну [194, 195]. При цьому пригнічення функціонування системи детоксикації організму швидко призводить до виражених порушень процесів дезамінування, переамінування, зниженню активності та вмісту основних компонентів монооксигеназної системи гепатоцитів [196]. Встановлено виражене зниження активності анілінгидроксилази й амідопірин-М-метілази, а також вмісту в печінці мікросомальних білків, у тому числі цитохромів P-450 та b<sub>5</sub>, що свідчить про формування так званого цитолітичного синдрому та розвиток “traumatic hepatosis” [197].

Порушення функції нирок, як прояв гострої печінково-ниркової недостатності при травматичному ушкодженні, відбувається в результаті виділення ендотоксинів та проявляється різними видами дистрофічно-некротичних змін епітелію нефрону [195-200].

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить, що в розвитку ендотоксикозу різного, в тому числі посттравматичного генезу, мають місце прямий вплив токсинів з ушкоджених тканин та порушення функції детоксикуючої системи організму, що одночасно є і причиною і наслідком синдрому поліорганної недостатності при ТХ.

На сьогодні синдром поліорганної недостатності вважається основною причиною смерті при ТХ [201, 202]. Його найповніше описує “двоударна гіпотеза” (рис. 1.2) [203]. Первинний вплив (або перший удар”) активують

імунну, нейроендокринну, гематопоетичну, серцево-судинну, респіраторну та інші системи хворого, що призводить до розвитку синдрому системної запальної відповіді. Відновлення відбувається у тому випадку, якщо далі не наступлять другий, третій і т.п. удари, які будуть достатньо потужними для праймованої імунної системи організму господаря. У таких випадках вторинні впливи можуть призвести до синдрому поліорганної недостатності і смерті.

### 1.2. Дослідження ролі травм шкірних покривів у патогенезі травматичної хвороби і його корекція

Травми шкіри є обов'язковими супутниками механічних пошкоджень тіла людини. У численних літературних джерелах, присвячених політравмі і ТХ, практично не акцентується увага на ролі пошкодження шкірних покривів у патогенезі розвитку ТХ [204-210].

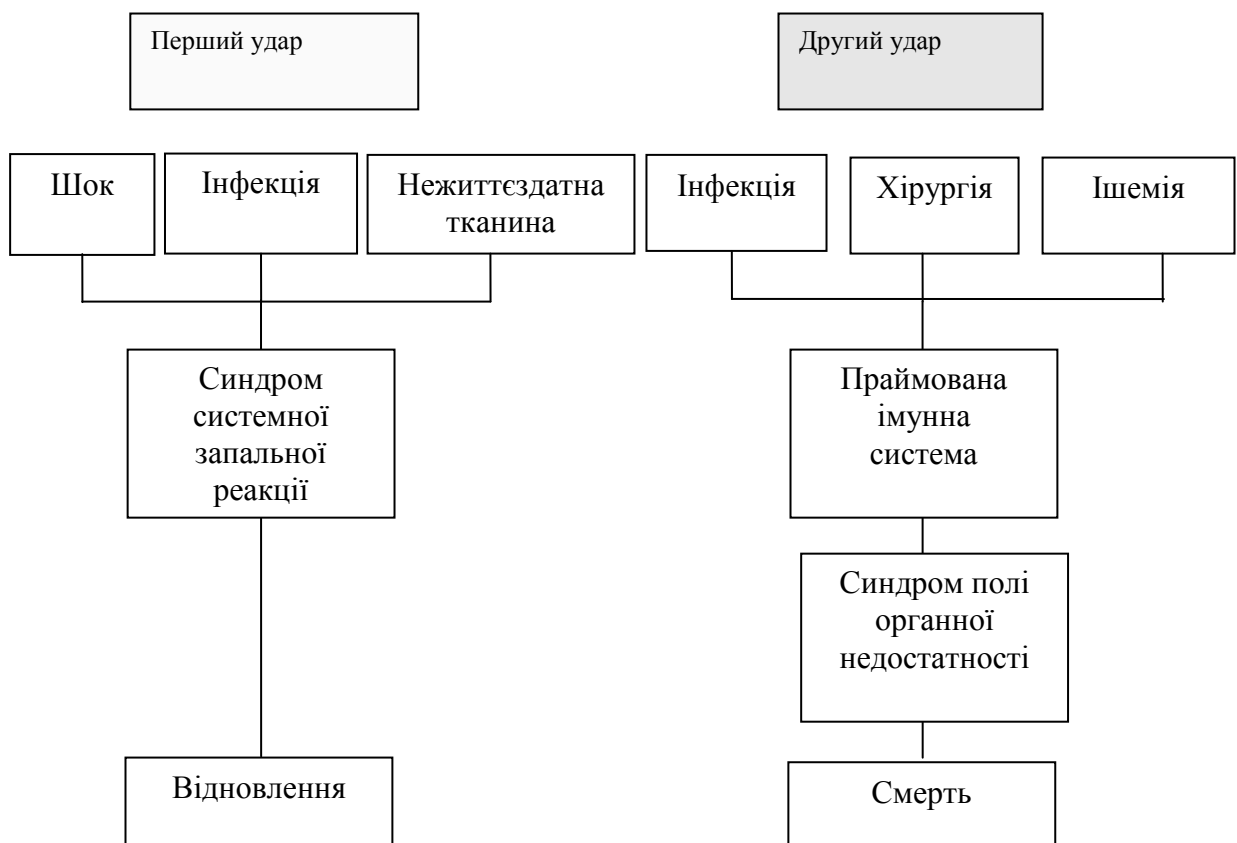




Рис. 1.2. “Двоударна гіпотеза” розвитку синдрому поліорганної недостатності (за Агаджаняном В.В., [203])

Серед усіх ран шкіри, скальповані рани, які характеризуються відшаруванням шкіри і клітковини з повним відділенням їх від підлягаючих тканин, помітно відрізняються. Найчастіше вони трапляються при травмуванні на транспорті, частота якого у структурі травм за даними ВООЗ складає 30-40 % . З них частка дорожньо-транспортних пригод складає 98,8-99,2 %. Відомо, що понад 80 % травм, які виникають на дорозі – це політравми. Серед них переважну більшість складають поєднані і множинні ураження, летальність при яких досягає 40 і більше відсотків [45-48]. Все це зумовлює актуальність дослідження патогенної ролі скальпованих ран у перебігу поєднаних і множинних уражень.

Найчастіше скальповані рани, при яких частина шкіри втрачається, виникають у випадках, коли транспортний засіб волочить постраждалого по асфальту, або виникають внаслідок впливу рухомими частинами різноманітних машин. Такі рани небезпечні із-за наявності значної крововтрати, шоку і можливості подальшого омертвіння шкірних клаптів, розвитком ранової інфекції. Відрив шкірного покриву голови разом з сухожильним шлемом може ускладнитися остеомієлітом кісток черепа.

Ще однією небезпекою скальпованих ран є втрата рідини. Людське тіло в середньому втрачає через непошкоджену шкіру близько  $240 \text{ мл} \cdot \text{м}^{-2}$  за добу. Пошкоджена шкіра виділяє рідини значно більше –  $3,5\text{-}4,5 \text{ л} \cdot \text{м}^{-2}$  за добу в залежності від характеру рани, що може призвести до порушення водно-електролітного балансу організму і погіршити перебіг тяжкої травми [211].

Загальноприйняте лікування скальпованих ран полягає в первинній хірургічній обробці рани (висіканні нежиттєздатних тканин, видалення сторонніх тіл, промивання антисептиками) з наступною реплантацією

шкірного клаптя. Ця операція, виконана у перші години буває успішною, особливо при доброму кровопостачанні шкірного клаптя. При обширних скальпованих ранах з відшаруванням шкіри і підшкірної клітковини проводять обробку за способом Красовітова, який полягає у відшаруванні і видаленні підшкірної клітковини. На шкірний клапоть наносять перфораційні отвори в шахматному порядку і фіксують його до ранової поверхні. При неможливості реплантації (відсутність шкірного клаптя, масивне його забруднення, приєднання інфекції) проводять вільну шкірну пластику або пластику шкірним клаптем на ніжці після стихання явищ запалення.

Велике значення має локалізація ран у потенційному розвитку некрозів. На обличчі і голові некрози не утворюються, а на гомілках і стопах при відшаруванні шкіри вони відмічаються досить часто. Сухі некрози, які утворилися, відразу висікають від здорових тканин і в подальшому рану ведуть відкритим способом. Після очищення рани і заповнення її грануляціями, через 20-21 день після травми виконують аутодермопластику.

Однак, як вже зазначалося, при політравмі вже з перших годин виникає централізація кровообігу, на тлі якої шкіра належить до басейнів, у яких обмежується кровоток [90, 91]. Таким чином виникає ще одне порочне коло, у якому патогенетичні механізми політравми перешкоджають успішному загоєнню рани з одного боку, з іншого в'яле загоєння рани може призвести до погіршення перебігу тяжкої травми у зв'язку з плазмовтратою, приєднанням інфекції, больовим синдромом.

Останнім часом для місцевого лікування опікових ран, скальпованих ран і трофічних виразок з успіхом використовуються ліофілізовані ксенодермотрансплантати, виготовлені за розробленою технологією в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (Бігуняк В.В., 1993), затверджені Державним департаментом МОЗ України (свідоцтво про державну реєстрацію № 1067/2003), що дозволяє їх застосовувати у практичній охороні здоров'я [9-12].

При тяжких опіках (ША ст.) хворим в строк до 2-3 днів проводять поверхневу некректомію і закивають рану ліофілізованими ксенодермотрансплантатами. Це запобігає розвитку опікової хвороби та пов'язаних з нею ускладнень, прискорює одужання, попереджує формування патологічних рубців. Накладені ксенодермотрансплантати щільно прилягають до рани, що супроводжується покращанням загального стану хворого, значним зниженням, а, в ряді випадків і повною відсутністю больового синдрому, нормалізацією температури тіла [13-16].

На 6-7 добу після отримання травми спостерігається підсихання ксенодермотрансплантата по краях рани, де вони відторгаються, і під ними настає епітелізація ранової поверхні. В інших ділянках рани ксенодермотрансплантати залишаються щільно фіксованими до прилеглих тканин. При морфологічному дослідженні біоптатів з рани відмічаються значна оксифілія цитоплазми клітин росткового шару епідермісу, каріопікноз і каріолізіс, значне порушення міжклітинних зв'язків і десквамація поверхневого шару епітелію. У дермі відзначається розширення багатьох гемокапілярів сосочкового шару, гомогенізація колагенових волокон, що свідчить про активне загоєння рани. На 11-12 доби трансплантати ущільнюються, підсихають з країв і відпадають. Ранова поверхня вкривається добре розвинутим епітеліальним регенератом [17].

При глибоких опіках (ШБ-IV ст.) використання ранньої некректомії з ксенодермопластиком попереджує прогресуючу інтоксикацію з вогнища ураження і розвиток інфекції в ранах, зменшує больовий синдром, плазмовтрату, створює сприятливі умови для подальшої аутодермопластики [18-20].

На 3-4 добу після ксенопластики при морфологічному дослідженні біоптатів відмічається проростання гемокапілярів грануляційної тканини в дерму ксенотрансплантата, що забезпечує тимчасове приживлення їх до рани. Під ксенодермотрансплантатами в цей час проходить повноцінне дозрівання грануляційної тканини, в якій спостерігаються клітини

гістогенного і гематогенного походження (фібробласти і гістіоцити). Одночасно з формуванням грануляційної тканини проходить більш активний перебіг епітелізації ранової поверхні, при цьому поряд із крайовою епітелізацією спостерігається місцеве розповсюдження епітелію і вигляді широких клітинних розростань із збереженням дериватів шкіри.

Таким чином, при застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів не потрібно проводити щоденних болючих перев'язок, загоєння рани проходить без нагноєння, немає втрати білків, води та електролітів, що дозволяє скоротити термін перебування на стаціонарному лікуванні на 6-8 діб і знизити вартість лікування.

Останніми роками з'явилися повідомлення про біоактивацію ксенодермотрансплантатів ультрафіолетовим світлом та іншими фізичними чинниками. За цих обставин крім місцевого виникає системний позитивний вплив, який відмічається як в експерименті, так і в клініці. Автори допускають, що через спеціальну обробку ксенодермотрансплантатів можна здійснювати специфічні лікувальні впливи на організм [21-26].

У роботах ряду авторів досліджувався корегувальний вплив ліофілізованих ксенодермотрансплантатів на печінку при опіках IIIA-B ступеня в експерименті [27-29]. Встановлено, що на тлі ранньої некретомії і ксенодермотрансплантації помітно знижується вміст токсичних продуктів у плазмі крові, зменшується ступінь деструктивних змін і судинних розладів печінкових часточок, активізуються регенераторні процеси у всі терміни спостереження, порівняно із некорегованими тваринами. На 7 добу при ультраструктурному дослідженні на тлі ксенодермопластики відмічається покращення структурної організації синусоїдних гемокапілярів, у часточках печінки менше пошкоджуються плазматичні, ядерні та органоїдні мембрани, активізуються регенераторні процеси та покращуються гістохімічні показники. На 14 і особливо на 21 доби на тлі ксеношкіри завдяки активному перебігу регенераторних процесів спостерігається значне покращення

морфофункціонального стану печінки і відносна нормалізація всіх її структурних компонентів. Зменшуються судинні розлади, лейкоцитарна інфільтрація, збільшується число двоядрних гепатоцитів, покращуються морфометричні показники та ядерно-цитоплазматичні співвідношення. Поступово відновлюється вміст глікогену.

Позитивний ефект ксеношкіри було відмічено й на тлі обморожень III ступеня після проведення видалення нежиттєздатних тканин і подальшим лікуванням ран шляхом ксенодермопластики [30-33].

Таким чином, застосування ксеношкіри при термічних опіках і обмороженні позитивно впливає на структурний і функціональний стан внутрішніх органів, зокрема печінки. Ці дані вказують на значну вірогідність позитивного ефекту корекції ксеношкірою скальпованих ран на тлі політравми. Вагомим аргументом на користь застосування ксеношкіри є дані про те, що зміни ультраструктури гепатоцитів при дії різних за своєю природою пошкоджуючих факторів (інтоксикація, ішемія, аноксія та ін.) носять в основному стереотипний характер [212-215].

Лише в одній роботі показано позитивний ефект від застосування ксенодермопластики після механічного дефекту шкіри в експерименті [216].

Всі ці дані патогенетично обґрунтовують доцільність застосування ксенодермотрансплантації при корекції великих скальпованих ран на тлі політравми, що практично не вивчено і вимагає спеціального дослідження.

#### Резюме

На сьогоднішній день політравма і ТХ належать до одних з найважливіших медичних і соціальних проблеми. Високий рівень травматизму, зростання частоти уражених працездатного віку, значна смертність при ТХ внаслідок розвитку синдрому полі органної недостатності зумовлюють необхідність пошуку нових патогенетично обґрунтованих методів корекції даної патології.

Численними роботами вітчизняних і зарубіжних авторів сформована

концепція травматичної хвороби, виділені її періоди і домінуючі патологічні процеси. Акцент дослідників зосереджений на “критичному” періоді ТХ, який характеризується великою смертністю і саме в ньому зароджується причинно-наслідкові зв’язки переходу адаптивних реакції в патогенні, які спричиняють розвиток системної запальної реакції і при безуспішному лікуванні розвиток синдрому поліорганної недостатності.

Аналіз літератури з експериментального дослідження і клінічного вивчення патогенезу, клінічних проявів ТХ дозволяє зробити висновок про те, що основна увага дослідників прикута до корекції травматичного шоку, боротьби з поліорганною недостатністю. Патогенній ролі травм шкіри в цих процесах відводиться незначна роль.

В поодиноких публікаціях наводяться дані про те, що скальповані рани небезпечні із-за наявності значної крововтрати, шоку і можливості подальшого омертвіння шкірних клаптів, розвитком ранової інфекції, порушення водно-електролітного балансу організму із-за втрати рідини. На тлі політравми скальповані рани спонукають до виникнення порочного кола, у якому патогенетичні механізми політравми перешкоджають успішному загоєнню рани з одного боку, з іншого в’яле загоєння рани може призвести до погіршення перебігу тяжкої травми у зв’язку з плазмовтратою, приєднанням інфекції, больовим синдромом.

Останнім часом з успіхом при лікуванні опіків, скальпованих ран і трофічних виразок використовуються ліофілізовані ксеродермо-трансплантати. Їх накладання при глибоких опіках і обмороженнях після ранньої некректомії супроводжується вираженим клінічним ефектом. Спільність патогенних відхилень, які виникають при глибоких опіках і відмороженнях дозволяють припустити їх корегувальний вплив і за умов механічного дефекту шкіри, що вимагає спеціального вивчення і спонукало нас до проведення даного дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експерименти виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (зав. лабораторією – старший науковий співробітник, кандидат біологічних наук, доцент Н.Є. Лісничук) Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” (свідоцтво про атестацію № 000478 від 17.12.2007 р.). Використано 129 нелінійних білих щурів-самців масою 160-180 г.

У день експерименту в ранковій годині (з 9 до 11 год ранку) в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк тварин із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України “Про захист тварин від жорстокої поведінки” (2006), а також заключення комісії з питань біоетики Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” (протокол № 22 від 15 квітня 2009 року) брали в експеримент, який полягав у нанесенні травм.

Перша серія експериментів була присвячена розробці моделі тяжкої травми, адекватної для подальшого вивчення впливу механічного дефекту шкіри на її перебіг. До неї ставилися дві основні вимоги:

- відповідність сучасним класичним моделям політравми;
- внаслідок травми переважаюча більшість тварин виживає протягом перших 7 діб, які вважаються найбільш критичними у перебігу політравми [1].

Класичною моделлю політравми для білих щурів є модель Кеннона, яка полягає у нанесенні 15 стандартних ударів із силою 250 Н·см<sup>-2</sup> по обох

нижніх кінцівках. Тварин з відкритими переломами і зовнішніми кровотечами з експерименту виключають. При цьому смертність тварин протягом перших семи діб складає 59,8 % [217]. Зрозуміло, що додаткове видалення 10 % площі поверхні шкіри стало б фатальним на тлі такої травми. У зв'язку з цим ми модифікували умови експерименту. Під тіопенталонатрієвим знеболенням (60 мг на кілограм маси) у тварин розсікали стегнову вену, 0,5 мл крові вводили у паранефральну клітковину для відтворення ендогенної інтоксикації. Далі пересікали ліву і праву стегнові кістки, рани на стегнах зашивали. Ця модель теж супроводжувалася значною смертністю. Протягом перших семи діб гинуло 53,8 % тварин.

У наступній серії експериментів тяжкість травми зменшували – здійснювали перелом стегнової кістки в її середній третині, який поєднували з повним поперечним розсіченням стегнової вени, а нативну нестабілізовану кров із пошкодженої вени вводили у паранефральний простір з розрахунку 1 мл на 100 г маси тварини. На цьому тлі усі тварини залишалися живими, а ступінь подальших морфофункціональних відхилень відповідав тяжкій травмі [218]. На основі проведених досліджень одержано патент на корисну модель [219]. Додаткове видалення на цьому тлі 10 % площі поверхні шкіри суттєво поглиблювало травму і дозволило з'ясувати патогенетичні механізми її впливу на перебіг тяжкої травми.

Розробивши модель травми, була проведена друга серія експериментів, яка полягала в дослідженні особливостей перебігу тяжкої травми в поєднанні з механічним дефектом шкіри, ефективність корекції пов'язкою та ксенодермопластиком (табл. 2.1).

Хронологія експерименту полягала у наступному. Під ефірним знечуженням у тварин першої дослідної групи моделювали політравму: через розріз шкіри на внутрішній поверхні стегна виділяли стегнову кістку і ламали важільним інструментом на рівні середньої третини, після чого відразу здійснювали поперечне розсічення стегнової вени, кров із рани швидко набирали



силіконовим шаприцем і вводили у паранефральний простір з боку спини тварини у кількості 1 мл на 100 грам маси щура, венозну кровотечу в рані зупиняли тампонуванням. Операцію виконували з дотриманням вимог асептики і антисептики. Рану зашивали капроновими вузловими швами. Окремі групи тварин обстежували через 3 год, 1, 3 і 7 доби після травмування.

Таблиця 2.1

### Розподіл тварин у другій серії експериментів

Група тварин	Кількість використаних тварин (загибло/вижило, %)			
	3 год	1 доба	3 доби	7 діб
Контрольна	8 (100/100)			
Дослідна група 1 Травма	5 (100/100)	6 (100/100)	6 (100/100)	6 (100/100)
Дослідна група 2 Травма + рана 10 % шкіри + пов'язка	5 (100/100)	6 (100/100)	9 (33,4/66,6)	15 (60,0/40,0)
Дослідна група 3 Травма + рана 10 % шкіри + ксеродер- мопластика	5 (100/100)	6 (100/100)	6 (100/100)	6 (100/100)
Всього	89			

У тварин другої дослідної групи, крім наведеної вище травми, після епіляції шкіри в асептичних умовах додатково викроювали шкірний клапоть на спинці площею 10 % від загальної площі шкіри. Рану покривали стерильною пов'язкою, фіксували швами, і, починаючи з першої доби, зрошували антисептичним розчином Декасан ("Юрія-Фарм", м. Київ, Україна). Тварин обстежували через 3 год, 1, 3 і 7 доби після травмування. З третьої доби рану вели відкритим способом.

У тварин третьої дослідної групи виконували аналогічне травмування з подальшим покриттям шкірного дефекту ксенотрансплантатом виробництва ПМП "Комбустіолог" (м. Тернопіль, Україна) і стерильною пов'язкою, які фіксували швами до країв рани. Рану, як і в попередній дослідній групі,

ідентично зрошували Декасаном. Обстеження здійснювали в аналогічні терміни.

Контрольними групами для кожного терміну обстеження слугували інтактні тварини, яких тільки вводили в ефірний наркоз і проводили епіляцію шкіри на спинці аналогічних розмірів.

У момент обстеження тварин вводили в тіопентало-натрієвий наркоз ( $60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  маси тіла), проводили реєстрацію варіаційної пульсограми, інтегральної реограми тіла (ІРТ), далі досліджували жовчоутворювальну і жовчовидільну функції печінки. Після цього тварин декапітували й забирали кров для біохімічних досліджень та внутрішні органи (печінку, нирки, серце, легені) – для гістологічних і морфометричних досліджень. Крім цього, у наважках печінки визначали вміст глікогену ( рис. 2.1).

Групи тварин	Спектр досліджень			
Контрольна група	1. Жовчоутворення* 2. Жовчовиділення* 3. Глікоген печінки 4. Біохімічні дослідження крові і гомогенату печінки 5. Гістологічні дослідження тканини печінки, нирок, серця і легень			
Дослідна група 1 Моделювання політравми				
Дослідна група 2 Моделювання політравми + додаткове видалення 10 % поверхні шкіри				
Дослідна група 3 Моделювання політравми + додаткове видалення 1 0 % поверхні шкіри + ксенодермопластика				
	3 година	1 доба	3 доба	7 доба

час

Рис. 2.1. Хронологічна схема і спектр виконаних досліджень у другій серії експериментів (\* – жовчоутворювальну і жовчовидільну функції на 3 годину не вивчали).

*Методика математичного аналізу серцевого ритму.* Динаміку адаптаційних процесів оцінювали за математичним аналізом серцевого ритму

(МАСР). З цією метою у тварин на кардіокомплексі “Кардіолаб” (ХАИ МЕДИКА, м. Харків, Україна) реєстрували 300-600 кардіоінтервалів. Одержані цифрові дані заносилися у базу даних електронних таблиць Microsoft Excel з подальшим визначенням основних статистичних характеристик за методикою Р.М. Баєвського [220-222].

За отриманими записами визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС), варіаційний розмах ( $\Delta X$ ) – різницю між максимальною і мінімальною тривалістю отриманого варіаційного ряду кардіоінтервалів, амплітуду моди ( $AMo$ ) – відсоток кардіоінтервалів, які найчастіше зустрічаються, а також їх тривалість – моду ( $Mo$ ). За одержаними даними розраховували індекс напруження регуляторних механізмів Р.М. Баєвського (ІН).

*Методика інтегральної реографії тіла.* Інтегральна реографія тіла – метод, який дозволяє оцінити інтенсивність центрального кровотоку у взаємозв’язку із респіраторною системою [223].

Використовували кардіокомплекс “Кардіолаб” (ХАИ МЕДИКА, м. Харків, Україна) з частотою зондування 25-40 кГц, що відповідає вимогам запису ІРТ.

Застосовували голкові електроди, які розміщували відповідно до наведеної схеми (рис. 2.2).

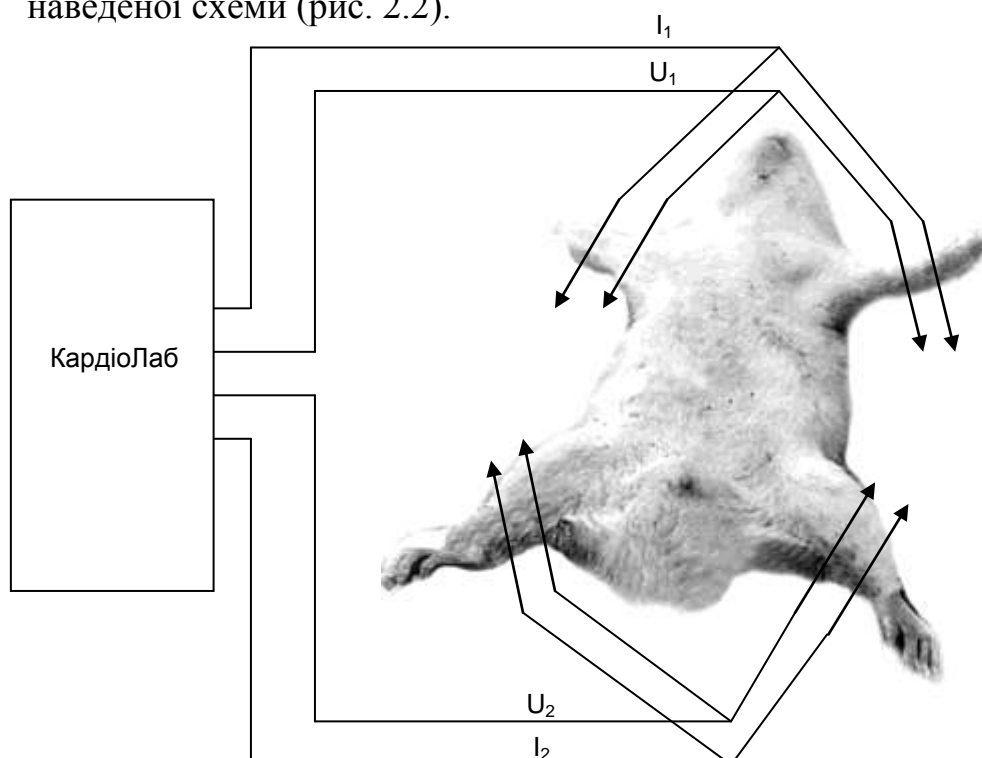
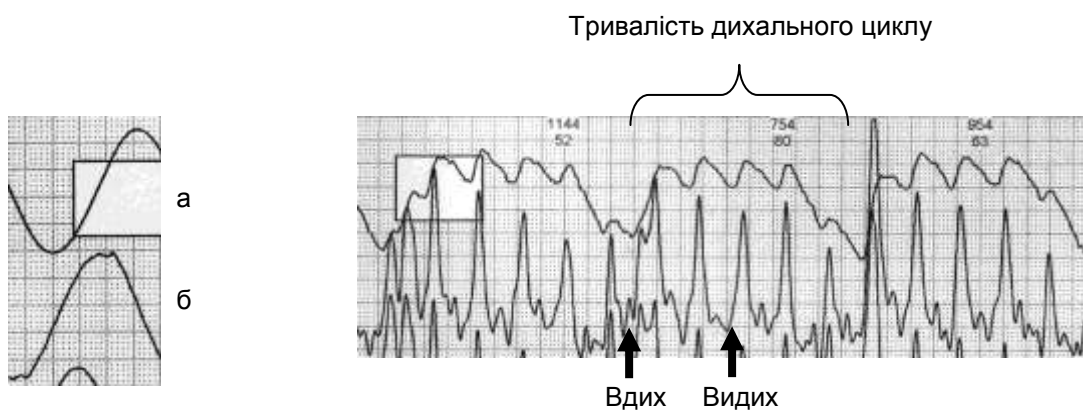


Рис. 2.2. Схема дослідження методом IPT ( $I_1, I_2$  – струмові електроди,  $U_1, U_2$  – потенціальні електроди).

Швидкість запису при реєстрації IPT становила  $50 \text{ мм} \cdot \text{с}^{-1}$ . На записах (рис. 2.3, 2.4) піддавали аналізу не менше п'яти типових кардіоциклів середини дихального циклу.



А Б

А – калібрувальний сигнал (а – об'ємної кривої  $0,1 \text{ Ом}$ ; б – диференціальної кривої  $1 \text{ Ом} \cdot \text{с}^{-1}$ );

Б – запис реограми щура

Рис. 2.3. IPT щура.

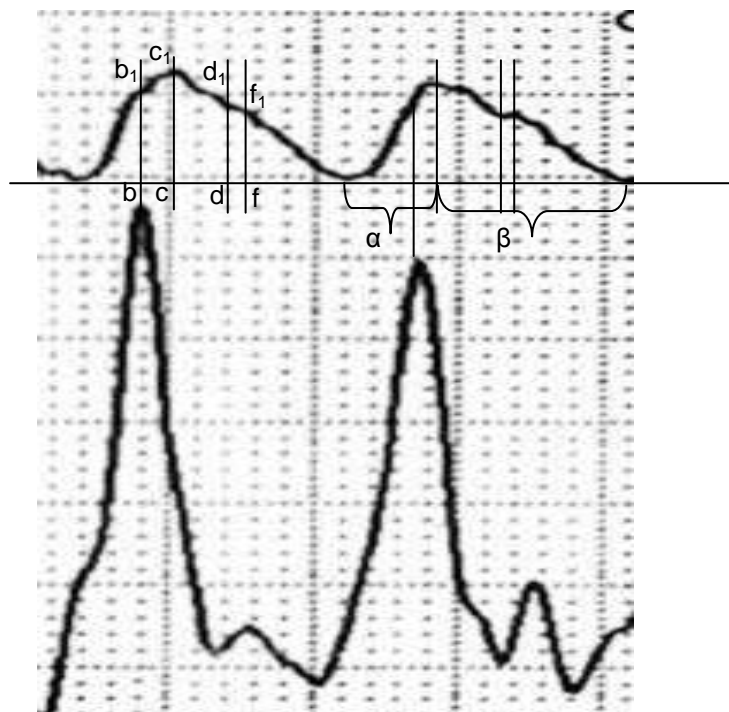


Рис. 2.4. Схема аналізу ІРТ щура (пояснення в тексті).

Відповідно до схеми аналізу ІРТ, наведеної на рис. 2.4 на записах встановлювали такі показники:

$\alpha$  – тривалість висхідної частини ІРТ (с);

$\beta$  – тривалість нисхідної частини ІРТ (с).

У зв'язку з тим, що величина наведених показників залежить від тривалості кардіоциклу, визначали ефективну тривалість кожного з них за формулою:

$$\text{Ефективна тривалість}_{(\%)} = \text{Показник}_{(c)} \cdot 100 / \text{Tr-r}_{(c)}, \quad (2.1)$$

де Tr-r – тривалість кардіоциклу.

Крім цього, встановлювали:

$c-c_1$  – загальну амплітуду кровонаповнення досліджуваної ділянки – реографічний систолічний індекс (РСІ, Ом);

$d-d_1$  – амплітуду інцизури (Ом);

$f-f_1$  – максимальну амплітуду діастолічної хвилі (Ом);

За отриманими даними розраховували:

– дикротичний індекс (ДКІ), який характеризує опір артеріальних судин:

$$\text{ДКІ} = d-d_1 / c-c_1 (\%); \quad (2.2)$$

– реографічний діастолічний індекс (РДІ), який відображує інтенсивність венозного відпливу:

$$\text{РДІ} = f-f_1 / c-c_1 (\%); \quad (2.3)$$

– коефіцієнт інтегральної тоничності (КІТ), що свідчить про сумарний артеріальний імпеданс:

$$\text{КІТ} = 100 / (\alpha/\beta). \quad (2.4)$$

За коливаннями ізолінії, яка залежить від дихальних рухів тварини, визначали тривалість дихального циклу і частоту дихання (ЧД).

*Визначення функціональної активності печінки.* Жовчоутворювальну і жовчовидільну функції печінки оцінювали на основі методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських препаратів [224, 225]. У наркотизованих тварин катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год. Розташування катетера в загальній жовчній протоці в усіх експериментах стандартизувалося, оскільки подразнення проксимальної чи дистальної його частини по-різному впливає на інтенсивність виділення жовчі [226].

В отриманій жовчі за методикою Мирошніченко В.П. і співавт. (1978) визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу, розраховували їх питому швидкість виділення в міліграмах на годину на кілограм маси тварини ( $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ). Крім цього, оцінювали літогенні властивості жовчі за холато-холестероловим коефіцієнтом: сумарні жовчні кислоти/холестерол.

У жовчі визначали також концентрації загального, прямого і непрямого білірубіну за методом Ван ден Берга в модифікації М.П. Скакуна. Розраховували питому швидкість їх екскреції у мікромольх за годину на кілограм маси тварини ( $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ). Крім цього, обчислювали ступінь кон'югації білірубіну за співвідношенням:

$$\text{Ступінь кон'югації} = \frac{\text{прямий білірубін}}{\text{загальний білірубін}} \cdot 100 (\%). \quad (2.5)$$

*Визначення вмісту глікогену в печінці.* Визначення вмісту глікогену в печінці проводилося у наважках тканини масою 25 мг. Тканину печінки гомогенізували з етанолом для екстракції глюкози. В подальшому осаджували білки 5 % розчином оцтової кислоти. Надосадкову рідину, яка вміщує глікоген, нагрівали з концентрованою сірчаною кислотою. В цих умовах відбувався гідроліз глікогену до глюкози, яка взаємодіяла з концентрованою сірчаною кислотою. Інтенсивність забарвлення оцінювали на фотоелектроколориметрі при зеленому світлофільтрі й виражали в грамах на кілограм тканини печінки ( $\text{г} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) [227].

*Визначення показників цитолітичного синдрому.* Активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові визначали уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000 і виражали в  $\text{Од} \cdot \text{л}^{-1}$ .

*Визначення показників ПОЛ.* За даними [224] достатню інформацію про інтенсивність ПОЛ дає визначення вмісту дієнових кон'югат і речовин, які вступають у реакцію з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти ПОЛ).

Вміст дієнових кон'югат визначали в 10 % гомогенаті печінки за методикою В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудной (1983). Суть її полягає в тому, що екстраговані гептано-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси дають максимум поглинання при довжині хвилі 232 нм. Отриманий результат розраховували в умовних одиницях на грам маси печінки ( $\text{ум.од.} \cdot \text{г}^{-1}$ ).

Визначення вмісту ТБК-активних продуктів здійснювали у 10 % гомогенаті печінки за методом Z. Placer (1968), який базується на здатності вторинних продуктів ПОЛ, зокрема малонового диальдегіду, при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою в кислому середовищі, утворювати забарвлений комплекс, оптична щільність якого реєструється при довжині хвилі 532 нм.

Отриманий результат виражали у мікромолях на літр ( $\mu\text{моль} \cdot \text{кг}^{-1}$ ).

*Визначення показників антиоксидантної системи.* Для оцінки вмісту SH-груп в гомогенаті печінки використовували метод G.L. Elman (1959) [228]. Принцип методу полягає у взаємодії 5,5'-дитіобіс (2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з SH-групами досліджуваного субстрату. При цьому утворюється тіонітрофенільний аніон, кількість якого прямо пропорційна вмісту SH-груп. Їх концентрацію виражали в мілімолях на кілограм тканини печінки (відповідно  $\text{ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$ ).

Вміст у сироватці крові церулоплазміну визначали за методикою, описаною в довіднику [229]. Принцип методу ґрунтується на окисненні п-фенілендіаміну в присутності церулоплазміну, що призводить до утворення забарвлених продуктів. Кількість церулоплазміну ( $\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$ ) прямо пропорційна інтенсивності забарвлення.

Метод визначення загальної пероксидазної активності крові (ЗПА) полягає у фотометричній реєстрації зниження концентрації індигокарміну, який окислюється перекисом водню в присутності пероксидаз крові, розведеної 1:1000 [230]. Метод відрізняється великою чутливістю, точністю і відтворюваністю. Активність пероксидаз крові визначали в міліінтернаціональній одиниці (mU).

*Оцінка вмісту ендогенних токсинів.* Останніми роками багато патологічних ефектів пов'язують з токсинами білкового походження. До числа останніх належать так звані молекули середньої маси (МСМ) [231].

МСМ включають в себе компоненти пептидної природи, а також похідні олігоспиртів і глюкуронової кислоти. Накопичення МСМ у крові вище границь, які визначаються рівнем катаболізму і функціональної системи детоксикації в нормі, приводить до уремичної симптоматики [232, 233]. Вважають, що поява МСМ обумовлена активацією протеолітичних ферментів в крові і порушенням функції нирок [234]. В даний час розрізняють декілька фракцій МСМ [235, 236].



Останніми роками встановлено, що МСМ здійснюють адаптогенні впливи, направленість яких визначається їхнім молекулярно-масовим розподілом. Відносно високомолекулярні МСМ мають імуностимулювальну, стрес-протекторну дію. Олігомерні речовини цієї групи, навпаки, потенціюють стрес, викликають імунодепресію [237]. Низькополімерні МСМ стимулюють утворення вільних радикалів [238].

Існує думка, що при порушенні функції печінки і нирок визначення концентрації МСМ має вищу діагностичну цінність, ніж встановлення рівнів креатиніну, сечовини тощо [239]. Отже, в умовах політравми, коли розвивається ТХ, виникає недостатність органів виділення, даний показник може характеризувати рівень ендогенної інтоксикації і ступінь ураження печінки, що підтверджено даними багатьох авторів [240-245].

Концентрацію МСМ визначали за методом Н.И. Габриэляна і співав. (1981) у модифікації В.К Осиповича, З.А. Туликовой и И.М. Маркелова (1987) [246] в сироватці крові після її обробки 0,6 Н розчином хлорної кислоти. Оптичну щільність вимірювали при довжині хвилі 254 нм. Вміст МСМ виражали в одиницях екстинкції.

*Морфологічні методи дослідження.* Для гістологічного дослідження забирали шматочки печінки, нирок, серця і легень, які фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну з наступною заливкою в парафін. Отримані на санному мікроскопі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, за якими вивчали структуру паренхіматозних органів у нормі, а також характер і глибину морфологічних змін після тяжкої травми, тяжкої травми в поєднанні із раною шкіри, та після застосування з коригувальною метою ксенодермопластики [247]. Використовували мікроскоп ЛОМО Биолам И і систему цифрового виводу зображень гістологічних препаратів. При вивченні морфологічної організації досліджуваних органів звертали увагу на зміни паренхіми і основних структурних компонентів.

*Статистичні методи.* Одержаний цифровий матеріал обробляли

методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента [248]. Відмінності вважали достовірними при вірогідності нульової гіпотези не більше 5 % ( $p \leq 0,05$ ).

На основі проведених досліджень було отримано патент на корисну модель [249].

### РОЗДІЛ 3

## ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ НА ТЛІ ТЯЖКОЇ ТРАВМИ І МЕХАНІЧНОГО ДЕФЕКТУ ШКІРИ ТА ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КСЕНОДЕРМОПЛАСТИКИ

### 3.1. Особливості функціонального стану організму через 3 год після травми

Як видно з табл. Б.1 Додатку Б на 3 год після травмування у першій дослідній групі ЧСС порівняно з контрольною групою істотно не змінювалася.

Додаткове травмування шкіри призводило до зменшення цього показника у другій і третій дослідних групах. Причому у другій дослідній групі його величина виявилася істотно меншою, ніж у першій ( $p_1 < 0,05$ ). Величина  $M_0$  не зазнавала істотних відхилень порівняно з контрольною групою та не відрізнялася між дослідними групами. Натомість  $AM_0$  в усіх травмованих зростала: у першій дослідній групі – на 103,3 %, у другій – на 95,3 %, у третій – на 83,9 % ( $p < 0,001$ ), що не викликало істотних відмінностей між дослідними групами.

Коливання величини  $\Delta X$  між групами порівняння виявилися статистично не достовірними. Разом з тим рівень ІН у травмованих тварин суттєво зростав: у першій дослідній групі – на 90,1 %, у другій – на 110,6 %, у третій – на 54,1 % ( $p < 0,05-0,001$ ). Звертає на себе увагу тенденція до нижчого ІН у третій групі, порівняно із другою ( $p < 0,10$ ).

Як видно з табл. Б.2 Додатку Б, величина РСІ після нанесення травм зростала в усіх дослідних групах, порівняно з контрольною (відповідно на 70,4, 87,1 і 79,4 %;  $p < 0,001$ ), при чому у другій групі цей показник виявився істотно більшим, ніж у першій ( $p_1 < 0,05$ ). Звертає на себе увагу той факт, що тільки у групах з додатково нанесеною травмою шкіри суттєво зростала

величина  $d-d_1$ , а у другій дослідній групі й рівень  $f-f_1$ . Все це призводило до суттєвого зниження рівня ДКІ в дослідних групах, порівняно з контролем – відповідно на 29,4, 25,5 і 30,8 % ( $p<0,05-0,01$ ). РДІ в цих експериментальних умовах у дослідних групах теж статистично достовірно знижувався (відповідно на 25,4, 30,3 і 36,3 %;  $p<0,01-0,001$ ).

Величина КІТ практично не змінювалася за винятком третьої дослідної групи, в якій величина цього показника збільшувалася, порівняно з контролем (на 11,8 %,  $p<0,05$ ), проте суттєвих відмінностей між дослідними групами не спостерігалось.

Зазначені відхилення кровонаповнення і судинного тонузу зумовили зростання УО в дослідних групах, порівняно з контрольною (відповідно на 36,1, 39,3 і 30,7 % ( $p<0,05$ )). Крім цього, привертає увагу істотне зниження частоти дихання експериментальних тварин дослідних груп порівняно з контрольною – в середньому на 22,0 % ( $p<0,001$ ).

З табл. Б.3 видно, що вже через 3 год після травми порівняно з контрольною групою відмічалось збільшення у сироватці крові активності індикаторних ферментів АлАТ і АсАТ. При цьому інтенсивність зростання активності АлАТ була більш вираженою і в середньому склала 48,5,5 % ( $p<0,01-0,001$ ), у той час, як АсАТ – 28,1 % ( $p<0,05$ ). Активність АсАТ у першій дослідній групі мала тільки тенденцію до зростання ( $p<0,10$ ).

Через 3 год після травмування в усіх дослідних групах має місце й зростання рівня ендогенної інтоксикації. При цьому збільшується у сироватці крові концентрація обох фракцій МСМ ( $p<0,05$ ), проте між дослідними групами ці показники істотно не відрізняються.

Чутливим індикатором відхилень на тлі травми виявився вміст у печінці глікогену (рис. 3.1). Цей показник в усіх дослідних групах статистично достовірно зменшувався порівняно з контрольною (відповідно на 40,2, 47,2 і 49,6 %;  $p<0,001$ ). Серед дослідних груп в умовах додаткового травмування шкіри інтенсивність його зниження була більшою: на 11,8 % у

другій, ( $p_1 < 0,01$ ) і на 15,8 % ( $p_1 < 0,001$ ) у третій дослідній групі, порівняно з першою.

г·кг<sup>-1</sup>

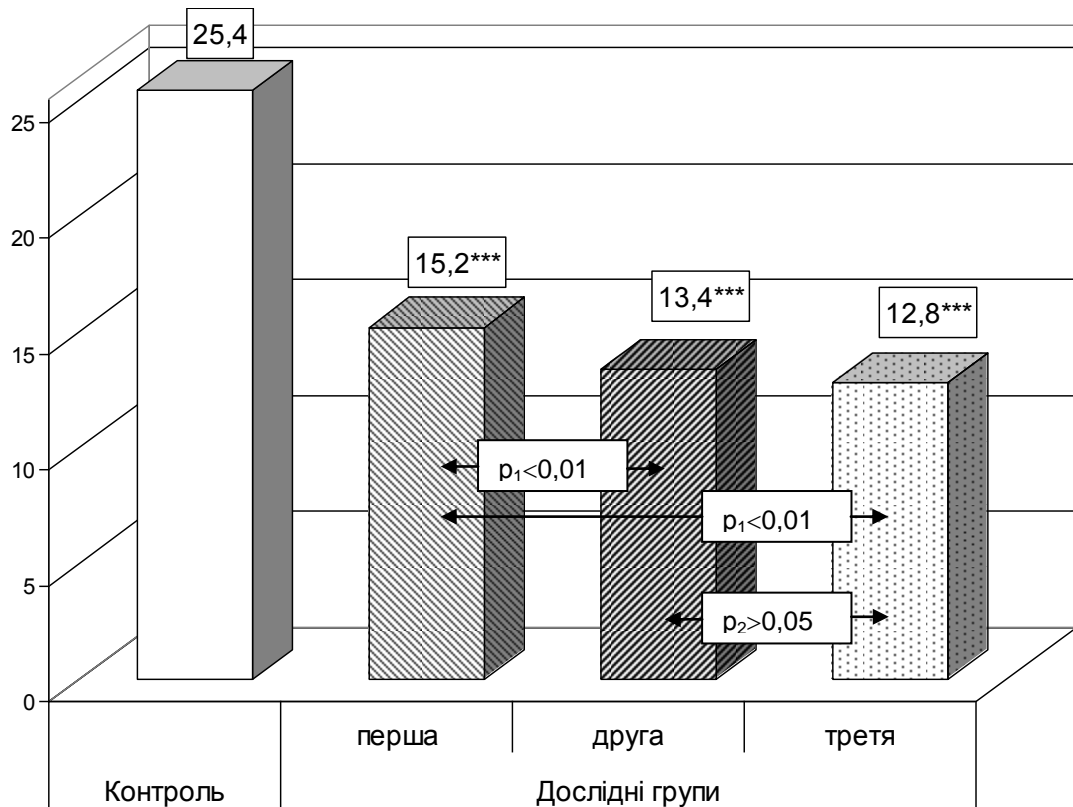


Рис. 3.1. Вміст глікогену в печінці через 3 год після травми і механічного дефекту шкіри та його корекції ксенодермопластиком (Тут і на інших рисунках розділу 3: \* – достовірність відмінностей показників дослідних і контрольної груп (\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ );  $p_1$  – порівняно з першою дослідною групою;  $p_2$  – порівняно із другою дослідною групою).

Аналіз інтенсивності ПОЛ та антиоксидантного захисту показав (табл. Б.4 Додатку В), що через 3 год після травми у гомогенатах печінки значно підвищується вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ, порівняно з контрольною групою. Рівень ДК у першій дослідній групі збільшився на 36,1 %, у другій – на 66,6 %, у третій – на 52,7 % ( $p < 0,001$ ). Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ відповідно зростав на 49,2, 75,2 і 65,1 % ( $p < 0,001$ ).

Звертає на себе увагу той факт, що у другій дослідній групі накопичення ТБК-активних продуктів ПОЛ було більшим, ніж у першій ( $p_1 < 0,05$ ).

Через 3 год після травми у печінці дослідних тварин значно зменшився рівень SH-груп відповідно на 39,3, 51,8 і 48,2 % ( $p < 0,05-0,01$ ). Відмінності між дослідними групами були не достовірними. Натомість у сироватці крові дослідних груп зростав вміст церулоплазміну. Найбільше його зростання виявилось у першій дослідній групі і було більшим, ніж у другій і третій групах ( $p_1 < 0,001$ ). Загальна пероксидазна активність крові теж підвищувалася. Найвище її зростання відмічалось у першій і третій дослідних групах, порівняно з контрольною (на 31,6 і 17,8 %,  $p < 0,05-0,01$ ). Слід відмітити, що загальна пероксидазна активність крові виявилася статистично достовірно більшою у першій дослідній групі, порівняно із другою ( $p_1 < 0,05$ ).

Таким чином, моделювання тяжкої травми вже через 3 год призводить до змін показників МАСР (зростають АМо та ІН), відхилень показників ІРТ (зростає РСІ, знижуються ДКІ, РДІ, підвищується УО). Настає брадипное, у сироватці крові зростає активність маркерних ферментів АлАТ і АсАТ, виникає синдром ендогенної інтоксикації (накопичуються у сироватці крові МСМ різних фракцій), суттєво знижується вміст глікогену в печінці, у гомогенатах печінки накопичуються первинні і вторинні продукти ПОЛ (ДК і ТБК-активні продукти), різко знижується вміст SH-груп й підвищується рівень церулоплазміну в сироватці крові, а також загальна пероксидазна активність крові. Аналогічні відхилення виникають й на тлі додаткового травмування шкіри. Проте порівняно із травмованими тваринами без дефекту шкіри відмічається більш виражене зниження ЧСС, збільшення РСІ, тенденція до підвищення активності у сироватці крові АлАТ. Знижується вміст глікогену в печінці, зростає вміст продуктів ПОЛ у гомогенатах печінки, менш виражено збільшується вміст церулоплазміну у крові та загальна пероксидазна активність крові. Корекція механічного дефекту шкіри ксенодермопластиком на тлі тяжкої травми супроводжувалася аналогічними

відхиленнями досліджуваних показників, проте порівняно з некоригованими тваринами, відмічається тенденція до нижчого ІН, меншими є РДІ, вміст церулоплазміну в сироватці крові та глікогену в печінці, істотно зростає КІТ.

### **3.2. Особливості функціонального стану організму через 1 добу після травми**

Через 1 добу після травми проводили дослідження жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки. Результати показали (табл. Б.5 Додатку Б ), що на тлі травми істотно, порівняно з контрольною групою, знижувалося утворення у печінці загальних жовчних кислот: відповідно у першій дослідній групі – на 45,1 %, у другій – на 51,5 %, у третій – на 49,7 % ( $p < 0,001$ ).

Звертає на себе увагу той факт, що ступінь порушення утворення загальних жовчних кислот у другій дослідній групі мала тенденцію до більшої величини, ніж у першій.

Аналогічно зменшувався вміст у жовчі холестеролу. Внаслідок цього в дослідних групах порівняно з контрольною суттєво понижувалося холато-холестеролове співвідношення ( $p < 0,01-0,001$ ).

Через 1 добу після травми в дослідних групах порівняно з контролем зменшувався вміст загального білірубіну і його прямої фракції, причому на тлі додаткового травмування шкіри (у другій і третій дослідних групах) зниження концентрації прямого білірубіну було більш вираженим ( $p_1 < 0,05$ ). Це призвело до істотного зменшення ступеня кон'югації білірубіну у другій і третій дослідних групах, порівняно з контрольною (відповідно на 33,7 %,  $p < 0,01$  і 30,2 %,  $p < 0,05$ ) та порівняно з першою дослідною групою ( $p_1 < 0,05-0,01$ ).

Крім зниження концентрацій основних компонентів жовчі, істотно сповільнювалася й її швидкість виділення (табл. Б.6 Додатку Б ). Так, у

першій дослідній групі даний показник порівняно з контрольною зменшувався на 16,3 %, у другій – на 26,0 %, у третій – на 24,6 % ( $p < 0,05-0,001$ ). Слід зауважити, що швидкість жовчовиділення у другій дослідній групі була меншою, ніж у першій (на 11,7 %,  $p_1 < 0,05$ ).

Зниження швидкості жовчовиділення призвело до сповільнення екскреції досліджуваних компонентів жовчі: холестеролу, загального і прямого білірубіну.

Аналогічно нижчими у дослідних групах виявилися й швидкості виділення загальних жовчних кислот і холестеролу ( $p < 0,001$ ). Звертає на себе увагу той факт, що у тварин з додатково травмованою шкірою відмічалися нижчі величини цих показників, порівняно із групою травмованих тварин без ураження шкіри. Так, швидкість виділення загальних жовчних кислот у другій дослідній групі порівняно з першою була нижчою на 21,6 %, у третій – на 18,1 % ( $p_1 < 0,001$ ).

Аналогічно меншими виявилися й швидкості виділення загального білірубіну і його прямої фракції ( $p < 0,001$ ). У тварин з додатково пошкодженою шкірою (друга дослідна група) швидкість виділення загального білірубіну виявилася істотно меншою, ніж у першій дослідній групі – травмованих тварин без пошкодження шкіри – на 17,3 %,  $p_1 < 0,05$ . У свою чергу швидкість виділення прямого білірубіну була суттєво нижчою у другій і третій дослідних групах, порівняно з першою (відповідно на 37,5 і 31,4 %;  $p_1 < 0,001$ ).

Глікогенсинтезувальна функція печінки на 1 добу після травми ще більше погіршувалася (рис. 3.2).

Через 1 добу після травми у першій дослідній групі цей показник зменшувався на 62,2 % ( $p < 0,001$ ), у другій – на 74,8 % ( $p < 0,001$ ), у третій – на 57,5 % ( $p < 0,001$ ). Звертає на себе увагу більш виражене зменшення цього показника у другій дослідній групі, порівняно з першою і третьою (відповідно на 33,3 і 40,7 %,  $p_1 < 0,05-0,001$ ).



Аналізуючи показники МАСР було встановлено (табл. Б.7 Додатку Б ), що ЧСС у першій і другій дослідних групах була нижчою, порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ), а у третій, навпаки – зростала на 22,9 % ( $p < 0,001$ ) і була статистично достовірно більшою, ніж у першій і другій дослідній групах ( $p_{1-2} < 0,001$ ).

г·кг<sup>-1</sup>

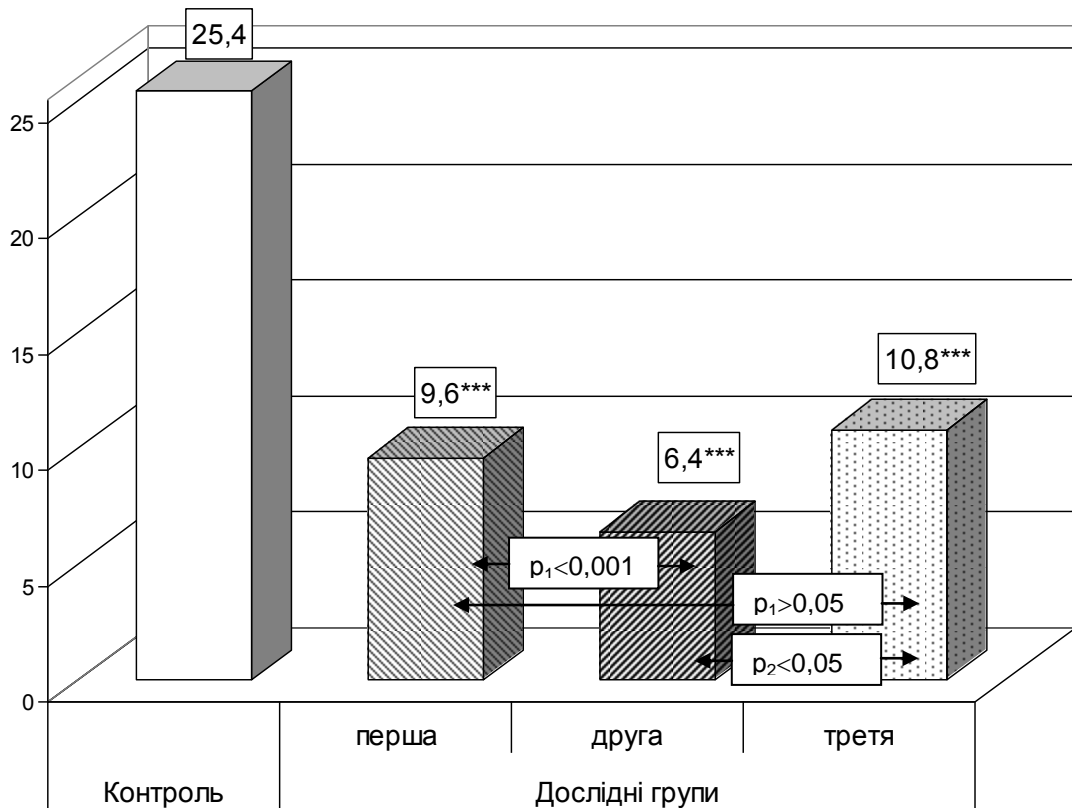


Рис. 3.2. Вміст глікогену в печінці через 1 добу після травми і механічного дефекту шкіри та його корекції ксенодермопластиком.

Відповідно до частоти змінювалася й  $M_0$ , яка знижувалася у третій дослідній групі, порівняно з контрольною та першою і другою дослідними групами ( $p < 0,05$ ,  $p_{1-2} < 0,001$ ).  $A_{M_0}$  у першій дослідній групі істотно не відрізнялася від контрольної, у той час як у другій і третій величина цього показника була більшою (відповідно на 35,1 і 40,3 %,  $p < 0,01-0,001$ ). Проте істотних відмінностей між дослідними групами не спостерігалось за виключенням тенденції до більшої величини  $A_{M_0}$  у третій дослідній групі,

порівняно з першою (на 19,4 %,  $p_1 < 0,10$ ). Звертає на себе увагу також зростання  $\Delta X$  у третій дослідній групі, порівняно з контрольною ( $p < 0,05$ ) і другою дослідною групою ( $p_2 < 0,01$ ), а також зменшення цього показника у другій дослідній групі порівняно з першою ( $p_{1-2} < 0,05$ ).

Зазначені відхилення статистичних показників МАСР зумовили й відповідні величини ІН. Порівняно з контрольною групою, він не відрізнявся у першій і третій дослідних групах, проте у другій зростав на 55,4 % ( $p < 0,05$ ). У цій групі досліджуваній показник був істотно більшим, ніж у першій дослідній групі (на 87,8 %,  $p_1 < 0,05$ ) та мав тенденцію до більшої величини порівняно із третьою дослідною групою (на 55,8 %,  $p_2 < 0,10$ ).

**На інтегральних реограмах тіла піддослідних тварин відмічалось (табл. Б.8 Додатку Б ) більший РСІ у дослідних групах, порівняно з контрольною: у першій – на 42,1 %, у другій – на 29,6 %, у третій – на 90,6 % ( $p < 0,001$ ).**

**Слід відмітити, що рівень цього показника у третій дослідній групі виявився більшим, ніж у першій та другій дослідних групах.**

Величини ДКІ та РДІ істотно не відрізнялися від контрольної у першій та третій дослідних групах, проте у другій вони виявилися нижчими (відповідно на 23,0 і 17,9 %,  $p < 0,05$ ). У цій групі ДКІ був меншим порівняно з першою дослідною групою ( $p_1 < 0,01$ ) і мав тенденцію до меншої величини порівняно із третьою дослідною групою ( $p_2 < 0,10$ ).

Рівень КІТ у першій і другій групах понижувався і виявився нижчим як порівняно з контрольною групою так і третьою дослідною ( $p < 0,05$ ,  $p_{1-2} < 0,05$ ). Разом з тим, на тлі наведених відхилень показників ІРТ не виявилось змін величини УО в дослідних групах, порівняно з контрольною. Величина ЧД у першій і другій дослідних групах продовжувала залишатися нижчою, ніж у контролі ( $p < 0,01-0,001$ ), у третій дослідній групі величина досліджуваного показника істотно не відрізнялася від решти груп порівнянь. Слід відмітити, що величина цього показника у другій дослідній групі була нижчою, ніж у

першій і третій (відповідно на 11,6 і 22,1 %,  $p_{1-2}<0,05$ ).

Активності АлАТ і АсАТ (табл. Б.9 Додатку Б ) у сироватці крові на 1 добу після травмування у всіх дослідних групах продовжували залишатися статистично достовірно більшими, ніж у контролі ( $p<0,05-0,001$ ). Звертає на себе увагу той факт, що величина АлАТ у другій дослідній групі була на 21,4 % більшою, ніж у першій дослідній групі ( $p_1<0,05$ ) і на 17,5 % більшою, ніж у третій ( $p_2<0,05$ ).

Більш, ніж у два рази в дослідних групах тварин зростав у сироватці крові вміст МСМ різних фракцій, порівняно з контрольними. Відмінностей досліджуваних показників між дослідними групами не спостерігалось.

На першу добу після травмування вміст продуктів ПОЛ у гомогенатах печінки залишався підвищеним (табл. Б.10 Додатку Б ). Слід зауважити, що вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у другій дослідній групі виявився істотно більшим, ніж у першій (на 37,9 %,  $p_1<0,001$  і третій (на 24,5 %,  $p_2<0,05$ ).

Вміст SH-груп в гомогенаті печінки дослідних груп виявився меншим, ніж у контролі. Відмічалася тенденція до меншої величини цього показника у другій дослідній групі, порівняно з першою ( $p_1<0,10$ ) і третьою ( $p_2<0,10$ ).

Концентрація церулоплазміну в сироватці крові першої і другої дослідних груп поверталася до рівня контрольних тварин, проте у третій групі мала тенденцію до підвищення (на 21,1 %,  $p<0,10$ ), що також було більшим, ніж у другій дослідній групі. Слід відмітити, що величина цього показника у другій дослідній групі була найменшою і відрізнялася від аналогічного показника першої дослідної групи (на 25,8 %,  $p_1<0,05$ ).

У свою чергу загальна пероксидазна активність у дослідних групах істотно знижувалася порівняно з контролем (відповідно на 25,8, 36,8 і 19,3 %,  $p<0,05-0,001$ ). У третій дослідній групі величина досліджуваного показника була більшою, ніж у другій (на 27,8 %,  $p_2<0,05$ ).

Таким чином, через 1 добу у травмованих тварин порівняно з контрольною групою, нижчою є жовчоутворювальна функція печінки (у жовчі змен-

шується вміст загальних жовчних кислот і прямого білірубіну), підвищуються літогенні властивості жовчі (зменшується холато-холестеролове співвідношення), порушується жовчовидільна та глікогенсинтезувальна функції печінки (знижується швидкість жовчовиділення та екскреції основних компонентів жовчі, зменшується вміст глікогену у тканині печінки). На варіаційних пульсограмах сповільненою залишається ЧСС, повертається до вихідного рівня АМо та ІН. На ІРТ підвищеним продовжує залишатися РСІ, істотно не відрізняються від контролю ДКІ, РДІ та УО, зменшується КІТ та ЧД. Високими продовжують залишатися рівні маркерних ферментів АлАТ і АсАТ та показники ендогенної інтоксикації ( $MCM_{254-280}$ ) у сироватці крові. Крім цього, у гомогенатах печінки відмічаються високі рівні продуктів ПОЛ, низький вміст SH-груп, зниженою є загальна пероксидазна активність крові.

Додаткове пошкодження шкіри, кориговане стерильною пов'язкою, викликало аналогічні порушення досліджуваних показників, проте порівняно із травмованими тваринами без ураження шкіри, відмічається тенденція до нижчого вмісту в жовчі загальних жовчних кислот, статистично достовірно знижується концентрація прямого білірубіну в жовчі й відповідно ступінь його кон'югації. Меншими у цій групі є також швидкість жовчовиділення та екскреції загальних жовчних кислот, загального та прямого білірубіну. Більше знижується вміст глікогену у тканині печінки. На варіаційних пульсограмах у цій групі спостерігається суттєво нижча величина  $\Delta X$ , що призводить до більшого ІН. На інтегральних реограмах тіла нижчими стають величини ДКІ, РДІ та ЧД. Серед біохімічних показників відмічається більша активність АлАТ у сироватці крові, вищим є вміст у гомогенаті печінки ТБК-активних продуктів ПОЛ, відмічається тенденція до зниження концентрації SH-груп у гомогенаті печінки, істотно нижчим є вміст церулоплазміну в сироватці крові.

У травмованих тварин з додатковим пошкодженням 10 % шкіри, коригованим ксенодермопластиком, порівняно із аналогічною групою, на

рану якої накладали стерильну пов'язку, не відмічається істотних відхилень за показниками жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, вищим є вміст глікогену у тканині печінки. Значно зростає ЧСС та  $\Delta X$ , що супроводжується тенденцією до нижчого ІН. На інтегральних реограмах тіла вищим є РСІ, відмічається тенденція до зниження ДКІ, більшими є КІТ та ЧД. У сироватці крові істотно нижчими спостерігається активність АЛАТ, у гомогенатах печінки – вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ, відмічається тенденція до більшого вмісту SH-груп. У сироватці крові підвищеним стає вміст церулоплазміну.

Отже, починаючи з першої доби виникають специфічні відхилення показників життєдіяльності організму травмованих тварин з додатковим ураженням шкіри, які проявляються більшим порушенням жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки. Збільшується інтенсивність централізації управління серцевим ритмом, знижується тонус артеріол, погіршується відтік крові із артеріол у вени. Відмічаються поглиблення цитолізу і ПОЛ, ознаки виснаження антиоксидантного захисту. На тлі корекції шкірного дефекту ксенодермотрансплантатом відмічаються менші порушення глікогенсинтезувальної функції печінки. Нижчим є ступінь централізації управління серцевим ритмом. Спостерігається підвищення пульсового кровонаповнення тіла тварин з одночасним збільшенням тонічного напруження судин.

### **3.3. Особливості функціонального стану організму через 3 доби після травми**

Через 3 доби після травми показники жовчоутворювальної функції печінки ще більше знижувалися (табл. Б.11 Додатку Б). У всіх дослідних групах вміст у жовчі загальних жовчних кислот продовжує залишатися нижчим, ніж у контролі. Звертає на себе увагу той факт, що у другій

дослідній групі величина досліджуваного показника виявилася істотно нижчою, ніж у першій (на 13,4 %,  $p_1 < 0,05$ ). Так само нижчими у дослідних групах продовжують залишатися концентрація холестеролу в жовчі, холато-холестеролове співвідношення, вміст у жовчі загального і прямого білірубину, ступінь його кон'югації.

Швидкість жовчовиділення (табл. Б.12 Додатку Б) у дослідних групах ще більше знижувалася порівняно з контролем: у першій дослідній груп – на 19,1 %, у другій – на 36,3 %, у третій – на 20,9 % ( $p < 0,001$ ). Слід зауважити, що величина цього показника у другій дослідній групі виявилася меншою, ніж у першій (на 21,3 %,  $p_1 < 0,01$ ) та третій (на 24,1 %,  $p_2 < 0,01$ ) дослідній групах.

Так само в дослідних групах були нижчими швидкості екскреції загальних жовчних кислот, холестеролу, загального і прямого білірубину. Звертає на себе увагу той факт, що швидкості виділення загальних жовчних кислот, загального і прямого білірубину виявилися нижчими у другій дослідній групі, порівняно з першою і третьою ( $p_{1-2} < 0,05-0,001$ ). Швидкість екскреції холестеролу виявилася істотно меншою у другій дослідній групі, порівняно з першою ( $p_1 < 0,05$ ). Швидкість екскреції непрямого білірубину між дослідними групами та контролем істотно не відрізнялися.

Вміст глікогену у тканині печінки (рис. 3.3) на 3 добу після травмування у дослідних групах досягав найнижчих величин й відрізнявся від контролю (відповідно на 66,9, 81,1 і 69,3 %,  $p < 0,001$ ).

Величина цього показника у другій дослідній групі виявилася істотно меншою, ніж у першій – на 42,8 % ( $p_1 < 0,001$ ) і третій – на 38,5 % ( $p_2 < 0,001$ ).

На 3 добу від моменту травмування ЧСС (табл. Б.13 Додатку Б) у першій і другій дослідних групах була меншою, ніж у контролі (відповідно на 42,6 і 44,3 % ( $p < 0,001$ )). У третій дослідній групі даний показник нормалізувався і виявився істотно більшим, ніж у першій і другій дослідних групах ( $p_{1-2} < 0,001$ ). Відповідно до цього, у першій і другій дослідних групах

відмічалось підвищення величини  $M_0$ , порівняно з контролем та третьою дослідною групою. Характерною рисою цього терміну спостереження було істотне зниження АМо у другій дослідній групі, порівняно з контрольною, першою і другою дослідними групами (відповідно на 11,4 %,  $p < 0,05$ , 35,1 %,  $p_1 < 0,01$  і 22,7 %,  $p_2 < 0,01$ ). У першій дослідній групі цей показник був більшим від рівня контролю ( $p < 0,01$ ), у третій – мав тенденцію до більшої величини – на 14,7 % ( $p < 0,10$ ).

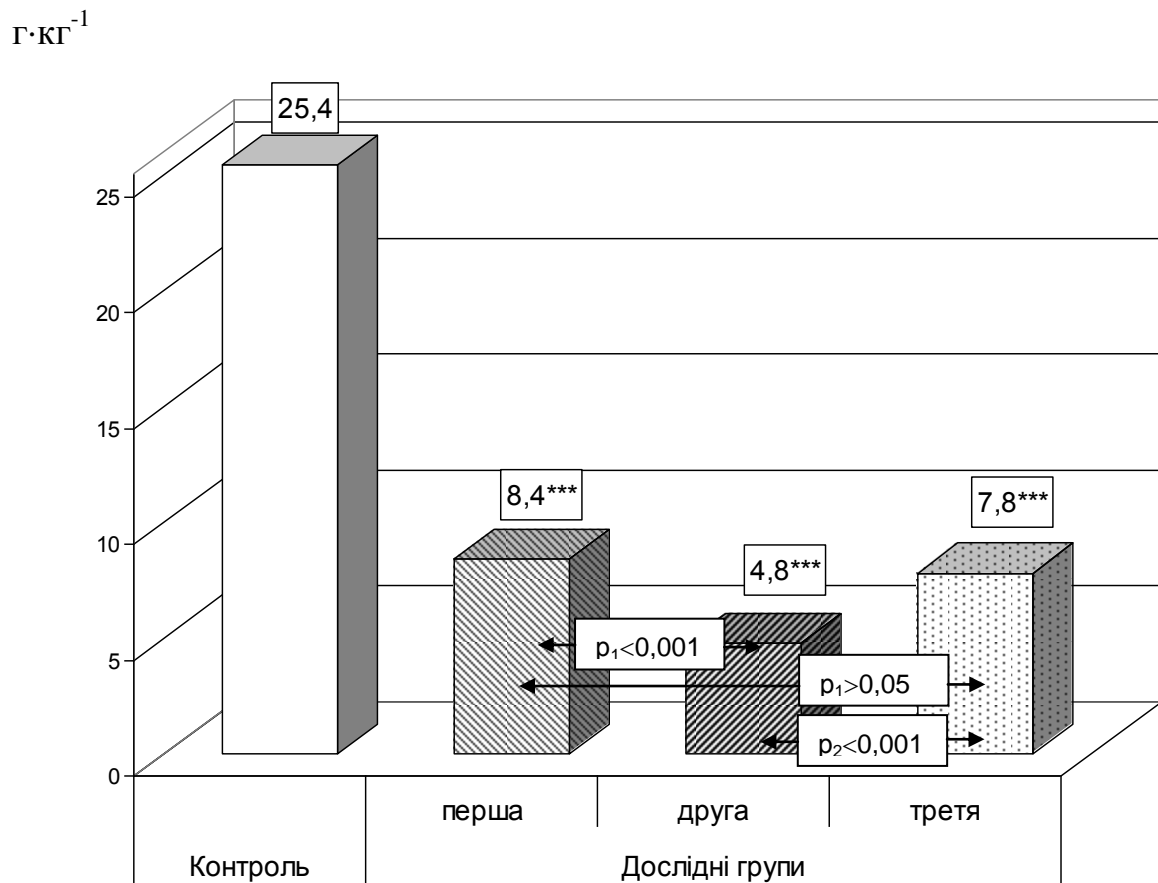


Рис. 3.3. Вміст глікогену в печінці через 3 доби після травми і механічного дефекту шкіри та його корекції ксенодермопластиком.

Величина  $\Delta X$  між дослідними і контрольною групами не відрізнялася, внаслідок чого рівень ІН у першій та другій дослідній групі виявився нижчим від рівня контролю та третьої дослідної групи.

Показник ІРТ на третю добу від початку експерименту засвідчили про наступне (табл. Б.14 Додатку Б). Величина РСІ у дослідних групах істотно перевищувала аналогічну контрольної ( $p < 0,001$ ), проте у другій групі цей показник виявився меншим, ніж у першій і третій дослідних групах (відповідно на 36,5 і 51,1 %,  $p_{1-2} < 0,001$ ).

Величини ДКІ та РДІ у дослідних групах порівняно з контрольною істотно не відрізнялися, спостерігалася лише тенденція до нижчих величин цих показників у другій дослідній групі ( $p < 0,10$ ). У цій же групі досліджувані показники виявилися меншими, ніж у першій і третій дослідних групах. Аналогічно меншим у другій дослідній групі виявився показник КІТ як порівняно з контрольною групою (на 12,6 %,  $p < 0,05$ ) так і першою та другою дослідними групами (відповідно на 17,8 %,  $p_1 < 0,001$  і 15,4 %,  $p_2 < 0,05$ ).

Величина УО порівняно контрольною групою мала лише тенденцію до більшої величини у третій дослідній групі ( $p < 0,10$ ), проте виявилася більшою, ніж у першій та другій дослідних групах (відповідно на 48,8 і 16,9 %,  $p_1 < 0,001$ ,  $p_2 < 0,05$ ). ЧД у першій і другій дослідних групах була нижчою, ніж у контрольній та третій дослідній групах ( $p < 0,001$ ,  $p_{1-2} < 0,01-0,001$ ).

З табл. Б.15 Додатку Б видно, що рівні АлАТ та АсАТ продовжували залишатися підвищеними порівняно з контрольною групою в усіх дослідних групах ( $p < 0,001$ ).

Разом з тим, у другій дослідній групі ці показники виявилися найбільшими і переважали першу і третю дослідні групи ( $p_{1-2} < 0,05-0,01$ ).

Вміст МСМ різних фракцій був вищим у дослідних групах порівняно контрольною. У дослідних групах не спостерігалосся значущих відмінностей досліджуваних показників ( $p_{1-2} > 0,05$ ).

Вміст продуктів ПОЛ у гомогенатах печінки (табл. Б.16 Додатку Б) підвищений у всіх дослідних групах ( $p < 0,001$ ). Разом з тим найвищий рівень ТБК-активних продуктів ПОЛ та дієнових кон'югатів відмічався у другій дослідній групі й переважає аналогічні показники у першій та третій



дослідних групах ( $p_1 < 0,01$ ,  $p_2 < 0,05$ ).

Аналогічно зниженими у більшості дослідних груп порівняно з контрольною є досліджувані показники антиоксидантного захисту. Звертає на себе увагу той факт, що їх рівень у другій дослідній групі був найменшим. Так, концентрація SH-груп у гомогенаті печінки виявилася меншою порівняно з першою дослідною групою на 46,2 % ( $p_1 < 0,05$ ), з другою – на 36,6 % ( $p_2 < 0,10$ ); загальна пероксидазна активність крові – аналогічно на 36,2 % ( $p_1 < 0,01$ ) і на 33,2 % ( $p_2 < 0,05$ ). Вміст церулоплазміну в сироватці крові був істотно меншим у другій дослідній групі порівняно з третьою – на 27,5 % ( $p_2 < 0,01$ ).

Таким чином, на третю добу спостереження у травмованих тварин порівняно з контрольними істотно нижчими є показники жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки. Відмічався істотно нижчий рівень ЧСС, відповідно збільшена  $M_0$ , які незважаючи на підвищений рівень  $AM_0$  зумовлюють нижчий ІН. На інтегральних реограмах тіла травмованих тварин продовжував залишатися високим рівень РСІ, зменшувався ЧД. У сироватці крові значно зростала активність АлАТ і АсАТ, високими були концентрації МСМ різних фракцій. Аналогічно підвищеними були показники ПОЛ та нижчими показники антиоксидантного захисту.

Додаткове ушкодження шкіри на тлі тяжкої травми порівняно із групою тварин із самою травмою зумовлювало більше порушення синтезу жовчних кислот, погіршення показників жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки. У цій групі нижчою була  $AM_0$ , що зумовлювало ще більше зниження ІН. Меншими ставали показники ІРТ: РСІ, ДКІ, РДІ, КІТ та ЧД, проте вищою залишалася величина УО. Звертає на себе увагу більше зростання активності індикаторних ферментів сироватки крові АлАТ і АсАТ, накопичення продуктів ПОЛ на тлі істотного зменшення концентрації SH-груп у гомогенаті печінки та загальної пероксидазної активності крові.

Корекція механічного дефекту шкіри ліофілізованими ксенодермотрансплантатами, порівняно із некоригованими тваринами, сприяла покращенню показників жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки. На варіаційних пульсограмах відмічалися більша ЧСС, АМо та ІН. На інтегральних реограмах тіла тварин вищими виявилися показники РСІ, ДКІ, КІТ, УО та ЧД. Нижчою у сироватці крові була активність індикаторних ферментів сироватки крові АлАТ та АсАТ. Нижчими також виявилися показники ПОЛ у гомогенатах печінки, більшими рівні церулоплазміну в сироватці крові та загальна пероксидазна активність крові.

Отже, на 3 добу після травмування стає очевидним, що додаткове пошкодження шкіри суттєво поглиблює тяжкість перебігу травми практично за більшістю досліджуваних показників. Корекція шкірної рани ксенодермотрансплантатами в цей термін спостереження проявляє виражений позитивний вплив, який проявляється досягненням рядом показників рівня травмованих тварин без пошкодження шкіри (швидкість жовчовиділення, швидкість екскреції прямого білірубіну, вміст глікогену у тканині печінки, активності АлАТ і АсАТ сироватки крові, концентрації у гомогенатах печінки ТБК-активних продуктів ПОЛ і дієнових кон'югатів, а також вміст SH-груп у гомогенатах печінки та загальна пероксидазна активність сироватки крові), а також нормалізацією ЧСС, ІН, КІТ, ЧД, вмісту церулоплазміну в сироватці крові.

### **3.4. Особливості функціонального стану організму через 7 діб після травми**

Через 7 діб після травми (табл. Б.17 Додатку Б) у дослідних групах показники жовчоутворювальної функції печінки продовжували залишатися гіршими, ніж у контрольній групі, проте спостерігалися певні закономірності. Так, вміст у жовчі загальних жовчних кислот у третій

дослідній групі виявився більшим, ніж у першій та другій (відповідно на 28,9 і 42,0 %,  $p_1 < 0,01$ ,  $p_2 < 0,001$ ). Концентрація холестеролу у третій дослідній групі нормалізувалася, у першій і другій – продовжувала залишатися істотно нижчою, ніж у контролі. Це призвело до більшої величини холато-холестеролового співвідношення у третій дослідній групі, ніж у першій та другій (відповідно на 27,1 %,  $p_1 < 0,01$  і 25,0 %,  $p_2 < 0,05$ ). Так само у третій дослідній групі, порівню з іншими дослідними групами, вищим виявився вміст прямого білірубину (в середньому на 41,0 %,  $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,01$ ), що супроводжувалося тенденцією до більшої величини ступеня кон'югації білірубину в цій групі, порівняно з першою дослідною групою ( $p_1 < 0,10$ ).

Аналіз показників жовчовидільної функції печінки (табл. Б.18 Додатку Б ) показав, що більшість з них у дослідних групах були істотно нижчими, ніж у контрольній групі.

Разом з тим у третій дослідній групі більшою була швидкість жовчовиділення, екскреції загальних жовчних кислот, загального та прямого білірубину, порівняно з першою і другою дослідними групами. Звертає на себе увагу нормалізація у третій дослідній групі швидкості екскреції холестеролу.

У другій дослідній групі показники жовчовидільної функції були найгіршими. Так, швидкість жовчовиділення на 9,7 % була меншою ніж у першій дослідній групі ( $p_1 < 0,10$ ) і на 32,4 %, ніж у третій ( $p_2 < 0,01$ ); швидкість екскреції загальних жовчних кислот – відповідно на 35,2 % ( $p_1 < 0,05$ ) і 45,9 % ( $p_2 < 0,001$ ); холестеролу – відповідно на 17,5 % ( $p_1 < 0,10$ ) і на 31,2 % ( $p_2 < 0,05$ ).

Вміст глікогену у тканині печінки у дослідних групах теж був нижчим, ніж у контрольній групі (рис. 3.4).

г·кг<sup>-1</sup>

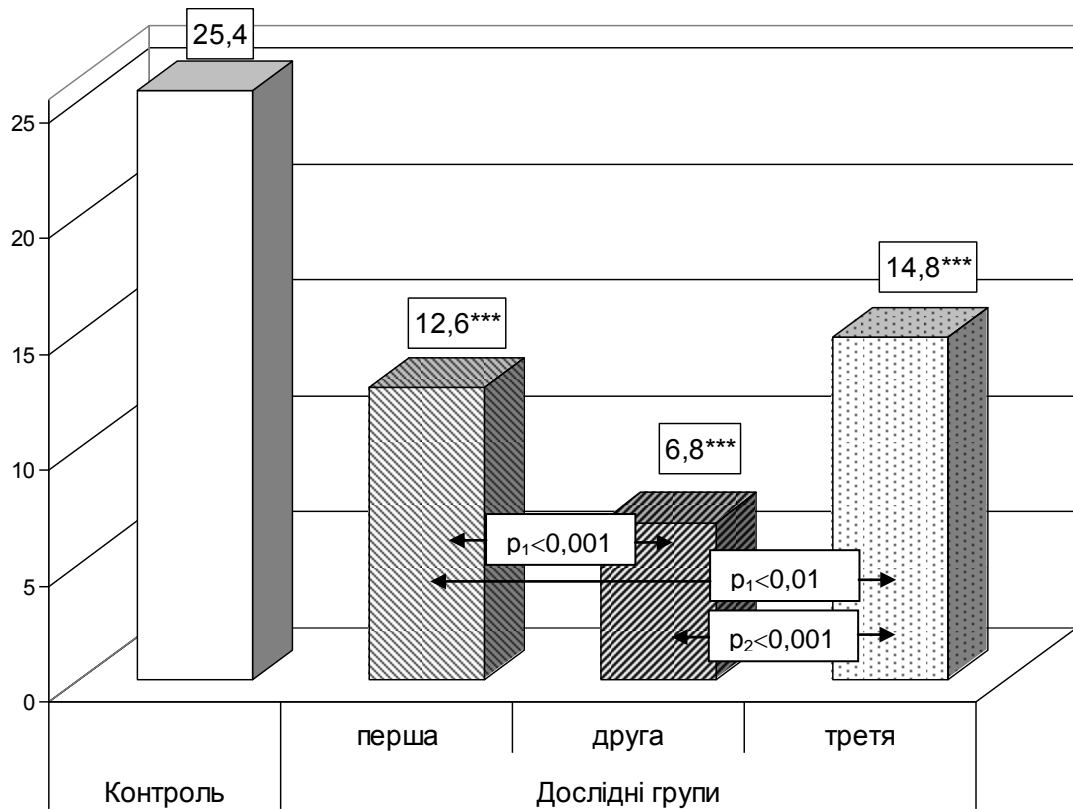


Рис. 3.4. Вміст глікогену в печінці через 7 діб після травми і механічного дефекту шкіри та його корекції ксенодермопластиком.

У другій дослідній групі його величина на 46,0 % була меншою, ніж у першій дослідній групі ( $p_1 < 0,001$ ) і на 51,4 %, ніж у третій дослідній групі ( $p_2 < 0,001$ ). Звертає на себе увагу той факт, що у третій дослідній групі величина досліджуваного показника виявилася статистично достовірно більшою, ніж у першій (на 14,7 %,  $p_1 < 0,001$ ).

Аналізуючи показники МАСР на 7 добу (табл. Б.19 Додатку Б) після травми, можна констатувати, що у першій і другій дослідних групах величина ЧСС продовжувала залишатися нижчою, ніж у контролі, у той час, як у третій – цей показник виявився істотно більшим, порівняно з іншими дослідними групами та контрольною ( $p < 0,01$ ,  $p_{1-2} < 0,001$ ).

Звертає на себе увагу значно вищий рівень  $M_o$  у другій дослідній групі, ніж у решти груп порівняння. Як свідчать результати, нормалізація величини  $A M_o$  спостерігалася у першій та третій дослідних групах, у той час,

як у другій рівень цього показника був нижчим від аналогічного контрольної групи (на 22,6 % ( $p < 0,05$ ) та на 26,4 %, порівняно із другою дослідною групою ( $p_2 < 0,05$ ).

Показник  $\Delta X$  підвищувався у першій дослідній групі, порівно з контрольною, а у другій мав тенденцію до меншої величини, порівняно з першою. Зазначені коливання статистичних показників МАСР зумовили зниження ІН у першій та другій дослідних групах (відповідно на 53,1 і 60,6 %,  $p < 0,01-0,001$ ). Відмічалася нормалізація досліджуваних показників у третій дослідній групі.

Реографічні показники через 7 днів після травми (табл. Б.20 Додатку Б) засвідчили суттєве зниження РСІ у першій і другій дослідних групах на тлі підвищення цього показника у третій дослідній групі, порівняно з контролем.

Як і в попередній термін спостереження, у першій і другій дослідній групах відмічався нижчий ДКІ, ніж у контролі та нормалізація цього показника у третій дослідній групі. Величина РДІ мала тенденцію до нижчої величини у другій дослідній групі, у той час як у першій та третій, цей показник не відрізнявся від аналогічного контрольної групи. Так само у першій та третій дослідних групах відмічалася нормалізація рівня КІТ, у той час, як у другій дослідній групі його величина була істотно нижчою порівняно з контрольною групою (на 14,0 %,  $p < 0,05$ ), першою та другою дослідними групами (відповідно на 25,9 %,  $p_1 < 0,05$  і на 17,9 %,  $p_2 < 0,05$ ). Внаслідок цього у другій дослідній групі рівень УО був нижчим, порівняно з контрольною та іншими дослідними групами. У першій дослідній групі величина УО мала тенденцію до меншої величини, порівняно з контрольною ( $p < 0,10$ ), а у третій – нормалізувалася.

На сьому добу після травми продовжували залишатися порушеними показники й активність маркерних ферментів сироватки крові та показники ендогенної інтоксикації (табл. Б.21 Додатку Б). Разом з тим, у другій дослідній активність АлАТ і АсАТ сироватки крові була більшою, ніж у

першій та третій дослідних групах. Звертає на себе увагу той факт, що у третій дослідній групі величина АлАТ виявилися істотно нижчою, ніж у першій дослідній групі (на 15,7 %,  $p_1 < 0,05$ ), а величина АсАТ мала тенденцію до меншої величини (на 11,7 %,  $p_1 < 0,10$ ). Аналогічно найбільшим виявився вміст МСМ254 у другій дослідній групі порівняно з першою та третьою (відповідно на 30,0 і 51,6 %,  $p_{1-2} < 0,01-0,001$ ).

Рівні ТБК-активних продуктів ПОЛ та дієнових кон'югатів у гомогенаті печінки (табл. Б.22 Додатку Б) на 7 добу після травмування виявилися більшими, ніж у контролі. Разом з тим, величини цих виявилися істотно меншими у другій дослідній групі порівняно з першою та третьою.

Вміст SH-груп у гомогенаті печінки дослідних груп залишався нижчим, ніж у контрольній групі, проте у першій та третій групах їх величина істотно переважала аналогічний другої – більше, ніж у 2 рази ( $p_1 < 0,01$ ,  $p_2 < 0,001$ ).

Концентрація церулоплазміну в сироватці крові у першій та третій дослідних групах нормалізувалася, у той час як у другій дослідній групі продовжувала залишатися нижчою, ніж у контролі, першій та третій дослідній групах (відповідно на 37,6, 39,3 і 44,3 %,  $p < 0,001$ ,  $p_{1-2} < 0,01-0,001$ ).

У свою чергу, загальна пероксидазна активність сироватки крові в дослідних групах не досягала рівня контрольних тварин. У другій дослідній групі величина цього показника була на 45,5 % меншою, порівняно з першою дослідною групою ( $p_1 < 0,01$ ) і на 43,8 % – порівняно з третьою ( $p_2 < 0,001$ ).

Аналогічно більшим у другій дослідній групі порівняно з першою і третьою виявилися концентрація дієнових кон'югатів у гомогенаті печінки, нижчими вміст SH-груп у гомогенаті печінки, церулоплазміну в сироватці крові та загальна пероксидазна активність крові.

Таким чином, через 7 днів після травми порівняно з контрольною групою продовжують залишатися погіршеними показники жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки. Пониженою є ЧСС, нормалізувалася Мо і АМо, суттєво зростала  $\Delta X$ , нижчим

став ІН. На інтегральних реограмах тіла тварин зниженими продовжували залишатися РСІ ДКІ та ЧД, спостерігалася тенденція до меншої величини УО. Високою була активність маркерних ферментів сироватки крові АлАТ і АсАТ та вміст МСМ. Аналогічно підвищеними продовжували залишатися показники ПОЛ та антиоксидантного захисту. Звертає на себе увагу нормалізація вмісту церулоплазміну в сироватці крові.

Додаткове пошкодження шкіри у тварин із тяжкою травмою порівняно із групою травмованих без пошкодження шкіри на 7 добу експерименту сприяло поглибленню порушення жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки. На цьому тлі нижчими є ЧСС, РСІ, КІТ, значно зниженими УО та ЧД. Відмічався високий рівень індикаторних ферментів сироватки крові АлАТ і АсАТ та МСМ<sub>254</sub>. Так само підвищеними були показники ПОЛ та зниженими – антиоксидантного захисту.

В умовах застосування з коригувальною метою ксенодермопластики порівняно з некоригованими тваринами відмічалось покращення більшості показників жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки, нормалізувалися показники МАСР, вищим був РСІ, нормалізувалися ДКІ, РДІ, КІТ та УО, підвищеною залишалася ЧД. Значно нижчими порівняно з некоригованими тваринами були активності АлАТ і АсАТ та вміст МСМ<sub>254</sub> у сироватці крові, та вміст продуктів ПОЛ у гомогенатах печінки на тлі підвищення показників антиоксидантного захисту з нормалізацією вмісту церулоплазміну в сироватці крові.

Отже, на 7 добу у тварин із самою травмою відмічалось покращення досліджуваних показників, які проте не досягали рівня контрольних тварин. Практично за більшістю показників чітко відмічалось поглиблення ураження тварин на тлі додаткового механічного пошкодження 10 % шкіри. Відмічався виражений позитивний вплив від застосування з коригувальною метою ксенодермопластики. Це проявлялось збільшенням порівняно з першою дослідною групою вмісту у жовчі загальних жовчних кислот та прямого

білірубину, швидкостей їх екскреції, вмісту глікогену у тканині печінки, збільшенням ЧСС, ІН, РСІ, ДКІ, УО та ЧД, зниженням активності у сироватці крові АлАТ. У цій групі відмічалися нормалізація АМо та ІН, ДКІ, РДІ, КІТ та УО, а також вмісту церулоплазміну в сироватці крові.

На основі проведених досліджень можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. Моделювання тяжкої травми вже через 3 год призводить до змін показників математичного аналізу серцевого ритму в бік активації центрального контра регуляції серцевим ритмом, посилення кровонаповнення центральної ділянки тіла з одночасним зниженням тону артерій і посиленням венозного відпливу, зростання активності маркерних ферментів АлАТ і АсАТ та ендогенної інтоксикації, зниження глікогенсинтезувальної функції печінки, активації ПОЛ, зниження вмісту SH-груп у тканині печінки та компенсаторного підвищення рівня церулоплазміну та загальної пероксидазної активності крові. На тлі додаткового травмування шкіри без корекції ксенопластиком зміни показників життєдіяльності поглиблюються за рахунок більшого зниження частоти серцевих скорочень, зростання кровонаповнення, зниження глікогенсинтезувальної функції печінки, підвищення інтенсивності ПОЛ.

2. Корекція механічного дефекту шкіри ксенопластиком на тлі тяжкої травми через 3 год після травмування супроводжувалася аналогічними відхиленнями досліджуваних показників, проте порівняно з некорегованими тваринами, відмічалось менше порушення глікогенсинтезувальної функції печінки, тенденція до нижчого ступеня централізації управління серцевим ритмом, більшим було тонічне напруження судин, венозний відплив, у меншій мірі стимулювалося компенсаторне зростання вмісту церулоплазміну в сироватці крові.

3. Через 1 добу після тяжкої травми порушуються показники жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій



печінки, знижується інтенсивність центральних впливів на серце, підвищеною залишається інтенсивність кровонаповнення центральної частини тіла на тлі зростання тонуусу артеріол, зниження венозного відпливу і тонічного напруження судин. Високими продовжують залишатися рівні маркерних ферментів АлАТ і АсАТ та показники ендогенної інтоксикації у сироватці крові. У гомогенатах печінки відмічаються високі рівні продуктів ПОЛ, низький вміст SH-груп, знижується загальна пероксидазна активність крові. Додаткове пошкодження шкіри без ксенопластики викликає аналогічні порушення досліджуваних показників із більшим зниженням концентрації прямого білірубину в жовчі, ступеня його кон'югації, швидкості жовчовиділення та екскреції більшості компонентів жовчі, вмісту глікогену у тканині печінки, зростанням ступеня централізації серцевого ритму, зниженням тонуусу артеріол, зростанням венозного відпливу. Більшою стає активність АлАТ у сироватці крові, вищим є вміст у печінці вторинних продуктів ПОЛ, знижується вміст церулоплазміну в сироватці крові.

4. Застосування ксенодермопластики на 1 добу після травмування сприяє меншому порушенню глікогенсинтезувальної функції печінки, зростанню частоти серцевих скорочень, пульсового кровонаповнення центральної частини тіла, збільшенням тонічного напруження судин. Нижчим стає активність АлАТ сироватки крові, вміст продуктів ПОЛ у тканині печінки, у сироватці крові вищим є вміст церулоплазміну.

5. На третю добу спостереження у травмованих тварин порівняно з контрольними істотно нижчими стають показники жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки. Знижується ступінь централізації управління серцевим ритмом, високою залишається інтенсивність пульсового кровонаповнення, активність маркерних ферментів сироватки крові, рівень ендогенної інтоксикації, ПОЛ на тлі вираженого зниження показників антиоксидантного захисту. Додаткове ушкодження шкіри без ксенопластики зумовлює більше порушення синтезу жовчних

кислот, погіршення показників жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки, зниження ступеня централізації управління серцевим ритмом, погіршується кровонаповнення досліджуваної ділянки із зниженням тону артеріол та нонічного напруження судин. Ще більше зростає активність індикаторних ферментів сироватки крові, накопичуються продукти ПОЛ на тлі істотного зменшення концентрації SH-груп у гомогенаті печінки та загальної пероксидазної активності крові.

6. Корекція механічного дефекту шкіри ксенопластиком на третю добу після травмування сприяє покращенню показників жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки із збереженням інтенсивності центральних впливів на регуляцію серцевого ритму, високим ступенем пульсового кровонаповнення, тонічного напруження судин і збільшенням венозного відпливу. Нижчою у сироватці крові стає активність індикаторних ферментів, інтенсивність процесів ПОЛ у тканині печінки, більшими – рівень церулоплазміну в сироватці крові та загальна пероксидазна активність крові.

7. Через сім днів після травми залишаються погіршеними показники жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки. Понижується ступінь централізації управління серцевим ритмом, зниженими є інтенсивність пульсового кровонаповнення, тону артеріол, високими продовжують залишатися активності маркерних ферментів, інтенсивність ендогенної інтоксикації ПОЛ та зниженими показники антиоксидантного захисту. Додаткове пошкодження шкіри без ксенопластики супроводжується поглибленням порушення жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки, низьким рівнем централізації управління серцевим ритмом, зниженим пульсовим кровонаповненням та тонічним напруженням судин, підвищеним рівнем маркерних ферментів, ендогенних токсинів, ПОЛ та зниженими показниками антиоксидантного захисту.

8. В умовах застосування ксенодермопластики відмічається

покращення більшості показників жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки, нормалізуються показники математичного аналізу серцевого ритму, вищим є ступінь пульсового кровонаповнення, нормалізується тонус артеріол та венозний відплив, знижується активність у сироватці крові активність маркерних ферментів, вміст ендотоксинів та продуктів ПОЛ на тлі підвищення показників антиоксидантного захисту з нормалізацією вмісту церулоплазміну в сироватці крові.

Наведені результати знайшли своє відображення у статтях [250, 251] та матеріалах наукових форумів [252-255].

## РОЗДІЛ 4

### ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ ПІД ВПЛИВОМ ТЯЖКОЇ ТРАВМИ В ПОЄДНАННІ З МЕХАНІЧНИМ ДЕФЕКТОМ ШКІРИ ТА ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КСЕНОДЕРМОПЛАСТИКИ

У попередньому розділі показано особливості життєдіяльності організму у відповідь на травму окремо в кожен термін спостереження: третю годину, першу, третю і сьому доби. Наступним кроком аналізу одержаних результатів стало дослідження динаміки відхилень досліджуваних показників життєдіяльності протягом усього періоду спостереження, що дозволить прослідкувати характер їх відхилень в порівнянні з попередніми термінами спостережень.

#### 4.1. Динаміка показників функціонального стану печінки

Як видно з рис. 4.1, на тлі травми вміст у жовчі загальних жовчних кислот знижувався і на першу добу був меншим в усіх дослідних групах, порівняно з контролем. В подальшому у травмованих тварин без ураження шкіри цей показник знижувався. Порівняно з першою добою на третю добу він ставав меншим на 15,9 % ( $p < 0,05$ ), на сьому – на 22,0 % ( $p < 0,01$ ). Відмінностей досліджуваного показника на третю і сьому доби не було. Додаткове пошкодження шкіри викликало більше зниження показника на першу добу, з подальшим зниженням на третю добу порівняно з першою на 17,4 % ( $p < 0,05$ ) і на сьому – на 21,6 % ( $p < 0,05$ ).

Застосування з коригувальною метою ксенодермопластики викликало аналогічне зменшення вмісту загальних жовчних кислот у жовчі на першу добу, що й у некоригованих тварин. На третю добу показник стабілізувався й

не відрізнявся від аналогічного на першу добу ( $p > 0,05$ ). Проте на 7 добу він зростав і виявився більшим, ніж у попередній термін спостереження (на 21,9 % ( $p < 0,05$ ), проте вірогідно не відрізнявся від аналогічного в першу добу спостереження.

Г·Л<sup>-1</sup>

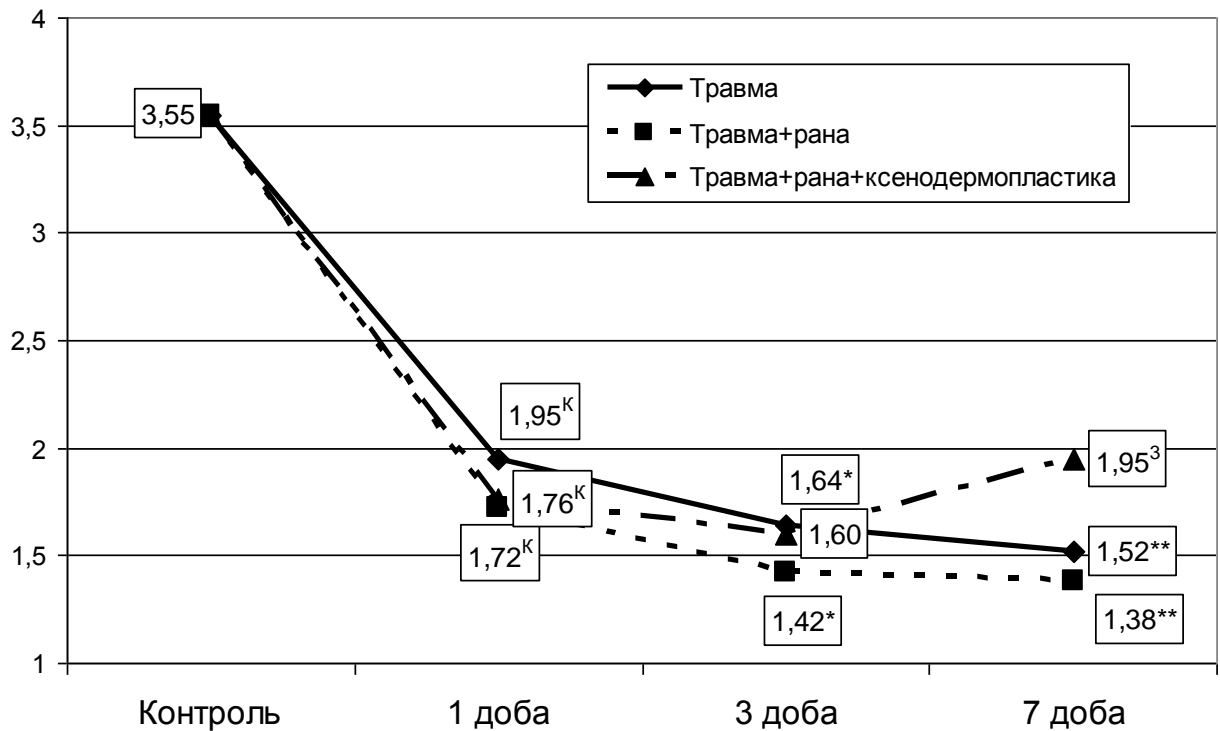


Рис. 4.1. Динаміка вмісту загальних жовчних кислот у жовчі білих щурів після травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри та його корекції ксенодермопластиком (Тут і на рис. 4.2 і 4.3: \* – достовірність відмінностей порівняно з першою добою спостереження (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ); <sup>3</sup> – відмінності відповідно із 3 добою спостережень статистично достовірні ( $p \leq 0,05$ ); <sup>к</sup> – відмінності на 1 добу спостереження порівняно з контрольною групою статистично достовірні ( $p \leq 0,05$ )).

На тлі самої травми швидкість жовчовиділення (рис 4.2) знижувалася й на першу і третю доби спостереження була практично ідентичною, проте на

сьому добу вона суттєво знижувалася – на 14,4 %, порівняно з першою добою спостереження ( $p < 0,05$ ) і на 11,5 %, порівняно з третьою ( $p < 0,05$ ).

мл·год<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>

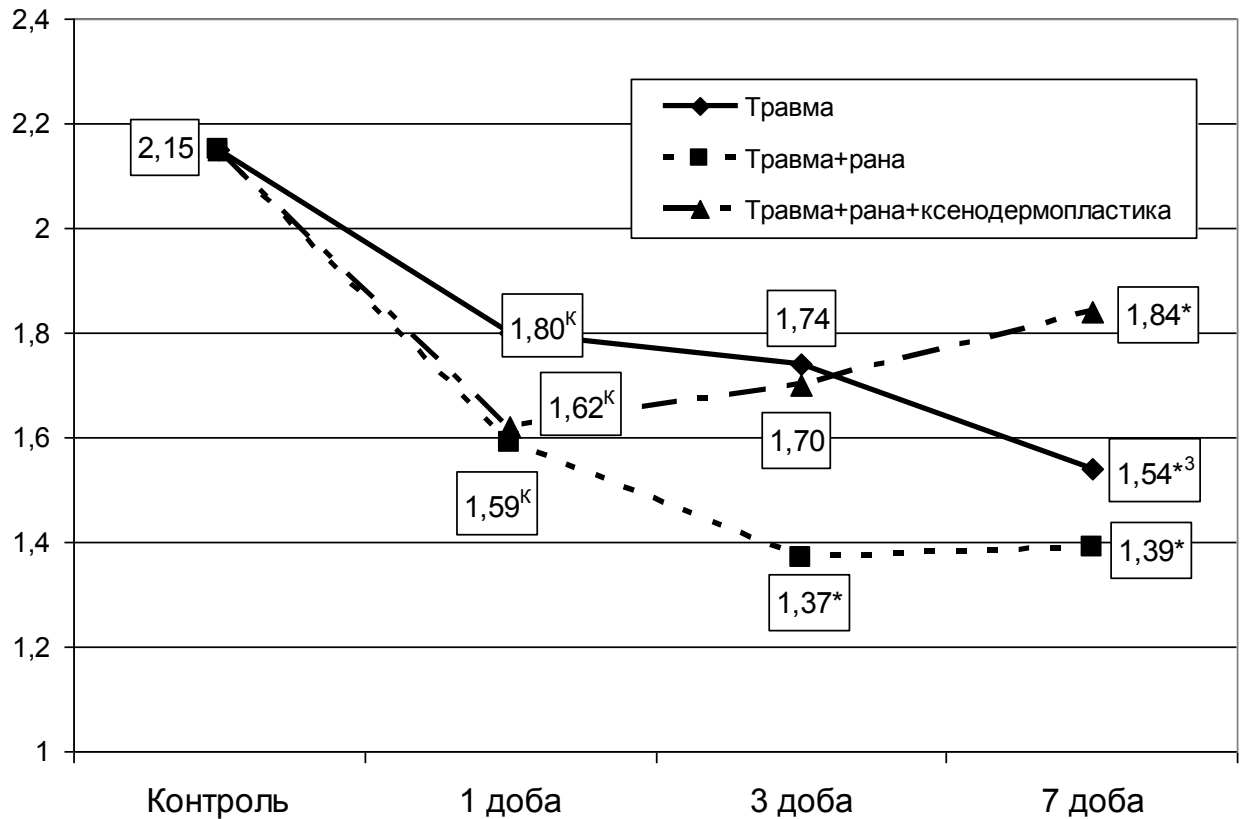


Рис. 4.2. Динаміка швидкості жовчовиділення білих щурів після травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри та його корекції ксенодермопластикою.

У тварин з додатково ураженою шкірою швидкість жовчовиділення стрімко знижувалася й досягала максимуму на третю і сьому доби спостереження. У ці терміни величина показника була меншою, ніж на першу добу (відповідно на 13,8 і 12,6 %,  $p < 0,05$ ). Застосування ксенодермопластики вже на третю добу зумовлювало підвищення досліджуваного показника, порівняно з попереднім терміном спостереження, проте результат виявився статистично не достовірним ( $p > 0,05$ ). На сьому

добу швидкість жовчовиділення у цій групі ще більше зростала й істотно переважала аналогічну в перший термін спостереження (на 13,6 %,  $p < 0,05$ ).

Вміст глікогену у тканині печінки на тлі самої травми знижувався (рис. 4.3), досягаючи мінімальної величини на третю добу експерименту й в подальшому до сьомої доби зростав.

г·кг<sup>-1</sup>

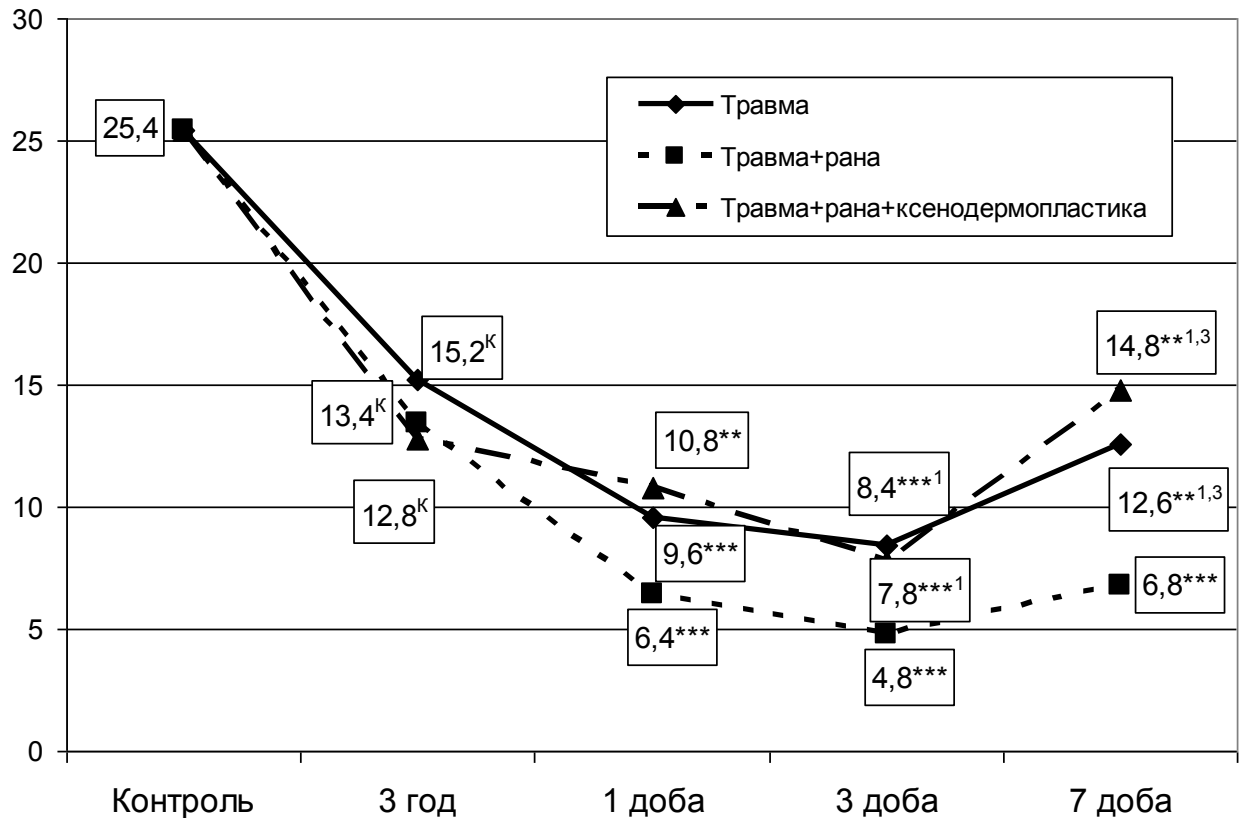


Рис. 4.3. Динаміка вмісту глікогену в печінці білих щурів після травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри та його корекції ксенодермопластиком.

Додаткове пошкодження шкіри зумовило глибше порушення глікогенсинтезувальної функції печінки, яка досягала мінімуму практично на першу добу спостереження й залишалася такою впродовж наступних термінів спостереження. Застосування ксенодермопластики зумовлювало динамічне відхилення досліджуваного показника аналогічне тваринам з тяжкою травмою без пошкодження шкіри.

Таким чином, за показниками жовчовиділення відмічалися наступні закономірності: сама травма зумовлювала поступове зниження досліджуваних показників з першої до сьомої доби спостережень. Додаткове пошкодження шкіри сприяло стрімкому падінню показників на першу добу спостереження з наступним незначним зниженням до сьомої доби спостереження. На тлі застосування ксенодермопластики мінімальний рівень показників наставав на третю добу спостереження й в подальшому підвищувався, досягаючи або перевищуючи рівень показника в першу добу спостереження. Аналогічні відхилення відмічалися й за величиною вмісту глікогену у тканині печінки за виключенням покращення досліджуваного показника у тварин з самою травмою на сьому добу спостереження.

#### **4.2. Динаміка показників математичного аналізу серцевого ритму та інтегральної реографії тіла**

Динаміка ІН наведена на рис. 4.4. Як видно з рисунка, на третю годину спостереження відмічалось суттєве підвищення ІН в усіх дослідних групах. У тварин з самою травмою на першу-третю доби рівень досліджуваного показника зменшувався нижче контрольних тварин, на сьому добу ставав ще меншим і відрізнявся від аналогічного на першу добу спостереження (на 43,4 %,  $p < 0,05$ ).

Додаткове травмування шкіри зумовило більше підвищення величини ІН на третю годину і першу добу спостереження. В подальшому відмічалось різке падіння досліджуваного показника, яке на третю і сьому доби було меншим, ніж у попередні терміни спостереження. На тлі застосування ксенодермопластики інтенсивність зростання ІН була найменшою й, починаючи з першої доби, нормалізувалася.

Величина РСІ, яка відображає пульсове кровонаповнення досліджуваної ділянки тіла, у всіх дослідних групах змінювалася фазово (рис. 4.5). На



третю годину величина досліджуваного показника в дослідних групах зростала практично однаково. В подальшому на тлі самої травми і в поєднанні із раною шкіри РСІ статично достовірно знижувався, проте не досягав рівня контрольних тварин. На третю добу у тварин із самою травмою показник зростав, проте істотно не відрізнявся від попереднього терміну спостереження, на сьому добу він знижувався й ставав меншим від контрольної величини.

ум.од.

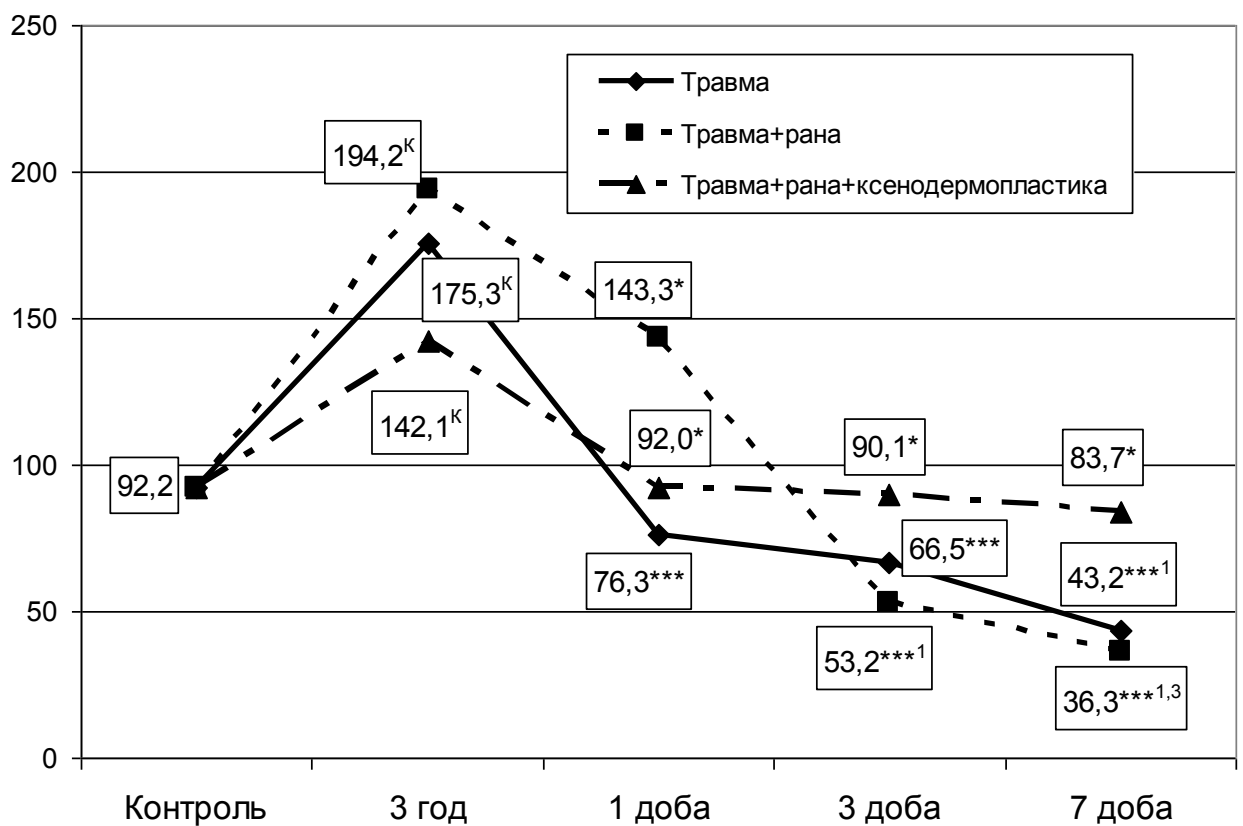


Рис. 4.4. Динаміка ІН білих щурів після травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри та його корекції.

У тварин з додатковою травмою шкіри на першу-третю доби наставала відносна стабілізація досліджуваного показника.

На сьому добу він знижувався й був меншим, ніж у всі терміни спостереження. На тлі застосування ксендермопластики РСІ на першу добу спостереження не відрізнявся від попереднього терміну, на третю значно

зростає, на сьому знижувався, проте на відміну від інших дослідних груп величина цього показника біла більшою, ніж у контрольній групі.

У свою чергу КІТ, який відображає тонус артеріальної системи (рис. 4.6), на тлі тяжкої травми на третю годину – першу добу дещо знижувався. На третю і сьому добу в цій групі показник зростає і був більшим, ніж на 1 добу спостереження (відповідно на 19,6 і 30,5 %,  $p < 0,05$ ).

Ом

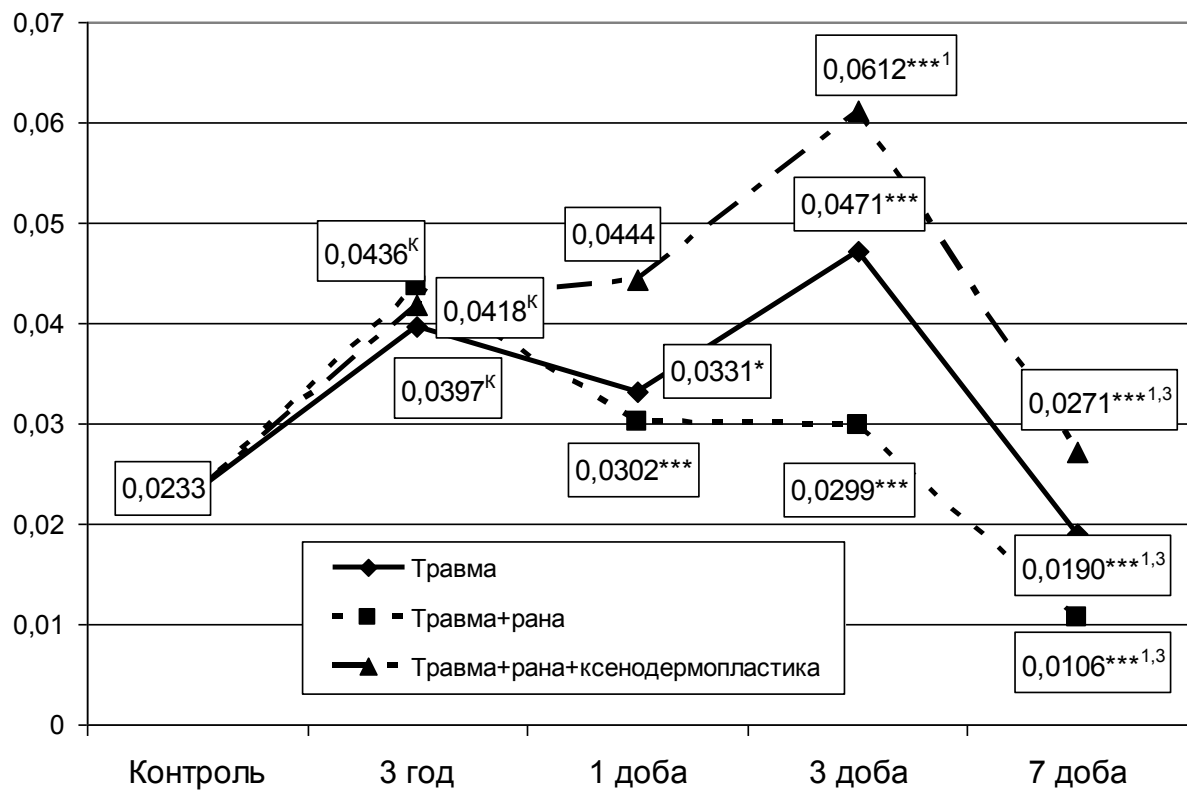


Рис. 4.5. Динаміка РСІ білих щурів після травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри та його корекції.

ум.од.

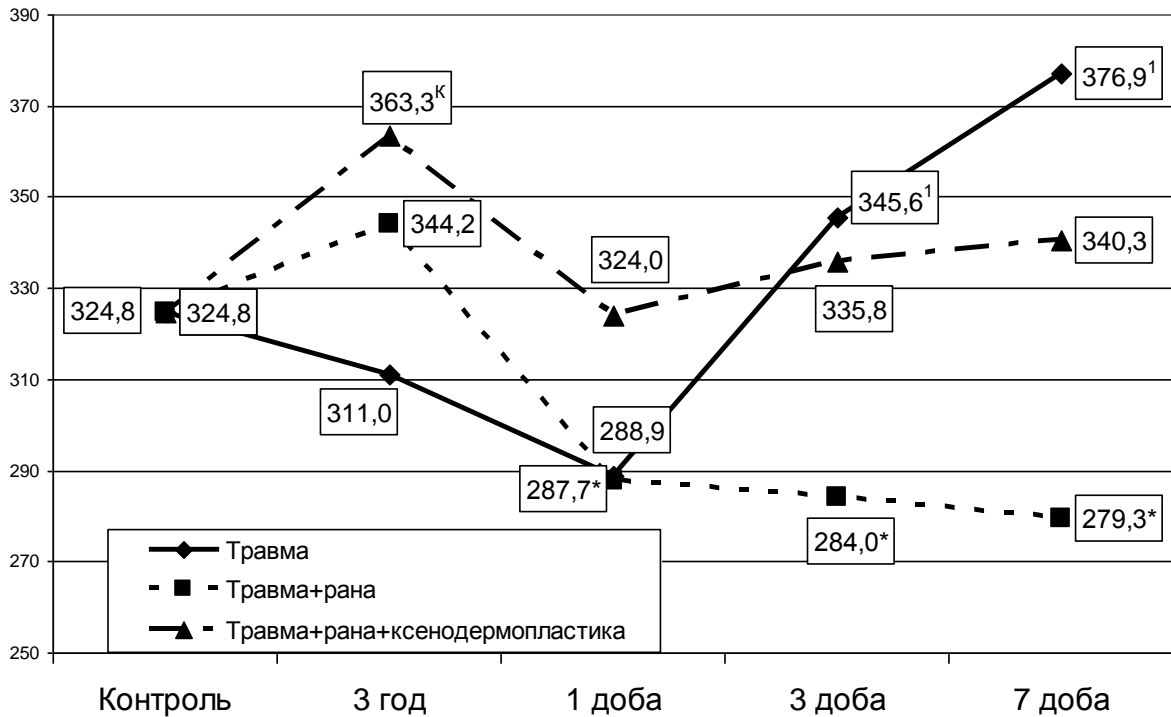


Рис. 4.6. Динаміка КІТ білих щурів після травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри та його корекції

Додаткове ураження шкіри супроводжувалося збільшенням КІТ на третю годину спостереження з подальшим зниженням на першу-сьому доби. Результат порівняно з першою добою спостереження виявився статистично достовірним (відповідно на 16,4, 17,4 і 18,8 %,  $p < 0,05$ ).

Застосування з коригувальною метою ксенодермопластики супроводжувалося більшим зростанням КІТ на 3 год спостереження порівняно з контрольною групою зі зниженням показника до величини контрольної групи у всі наступні терміни спостереження.

Таким чином, через 3 год після травми у всіх дослідних групах істотно зростав ступінь централізації управління серцевим ритмом, який супроводжувався достовірним збільшенням ІН. На цьому тлі відмічалось підвищення пульсового кровонаповнення центральної ділянки тіла тварин з одночасним збільшенням тону артеріальних судин. На першу-третю доби у тварин із самою травмою ІН знижувався до величини контрольної групи,

проте в подальшому зменшувався ще більше. РСІ у цій групі змінюється фазово зі зниженням на першу добу підвищенням на третю та значним, нижче контрольного рівня, зменшенням, порівняно з контрольною групою. Тонус артеріальних судин до першої доби спостереження знижувався, проте в наступні терміни значно зростав.

У тварин з додатковим пошкодженням шкіри без ксенопластики інтенсифікація центральних впливів на серце продовжувалася впродовж перших двох термінів спостереження з наступним зменшенням нижче контрольного рівня. РСІ на першу і третю доби зменшується, однак залишався вищим від контрольної групи. Проте на сьому добу цей показник знижувався нижче контролю. Тонус артеріальних судин зростав лише на третю годину спостереження, в подальшому цей показник достовірно зменшувався порівняно з попереднім терміном спостереження.

Застосування з коригувальною метою ксенодермопластики зумовило підвищення центральних впливів на серце тільки на третю годину після травми з подальшою нормалізацією індексу напруження. Інтенсивність пульсового кровонаповнення збільшувався, досягаючи найвищого рівня на третю добу з подальшим зниженням. Тонус артеріальних судин зростав на третю годину спостереження, у подальшому нормалізувався.

#### **4.3. Динаміка біохімічних показників крові та тканини печінки**

Як видно з рис. 4.7, активність АлАТ сироватки крові, починаючи з третьої години спостереження в усіх дослідних групах зростала. В подальшому у тварин із самою травмою величина цього показника зростала, досягаючи максимуму на другу-третю доби спостереження і в подальшому зменшувалася (на 20,7 % порівняно з першою добою спостереження і на 23,5 % порівняно з третьою добою,  $p < 0,05$ ). У тварин з додатковою травмою шкіри активність АлАТ у сироватці крові значно підвищувалася і залишалася

на стабільно високих значеннях впродовж першої-сьомої діб спостереження. На тлі застосування ксенодермопластики інтенсивність зростання АлАТ була аналогічною, як і у групі з самою травмою, проте на сьому добу відмічалось значне зниження досліджуваного показника – на 35,2 %, порівняно з третьою добою спостереження.

Ідентичні динамічні зміни спостерігалися й за величиною АсАТ сироватки крові.

Аналогічно у всіх дослідних групах підвищувався вміст МСМ<sub>254</sub> сироватки крові (рис. 4.8), який досягав максимуму на третю добу спостереження. В подальшому у тварин із самою травмою цей показник знижувався, порівняно з попередніми термінами спостереження. У тварин із додатковою травмою шкіри без ксенопластики він залишався на стабільно високих значеннях на першу-сьому доби спостереження.

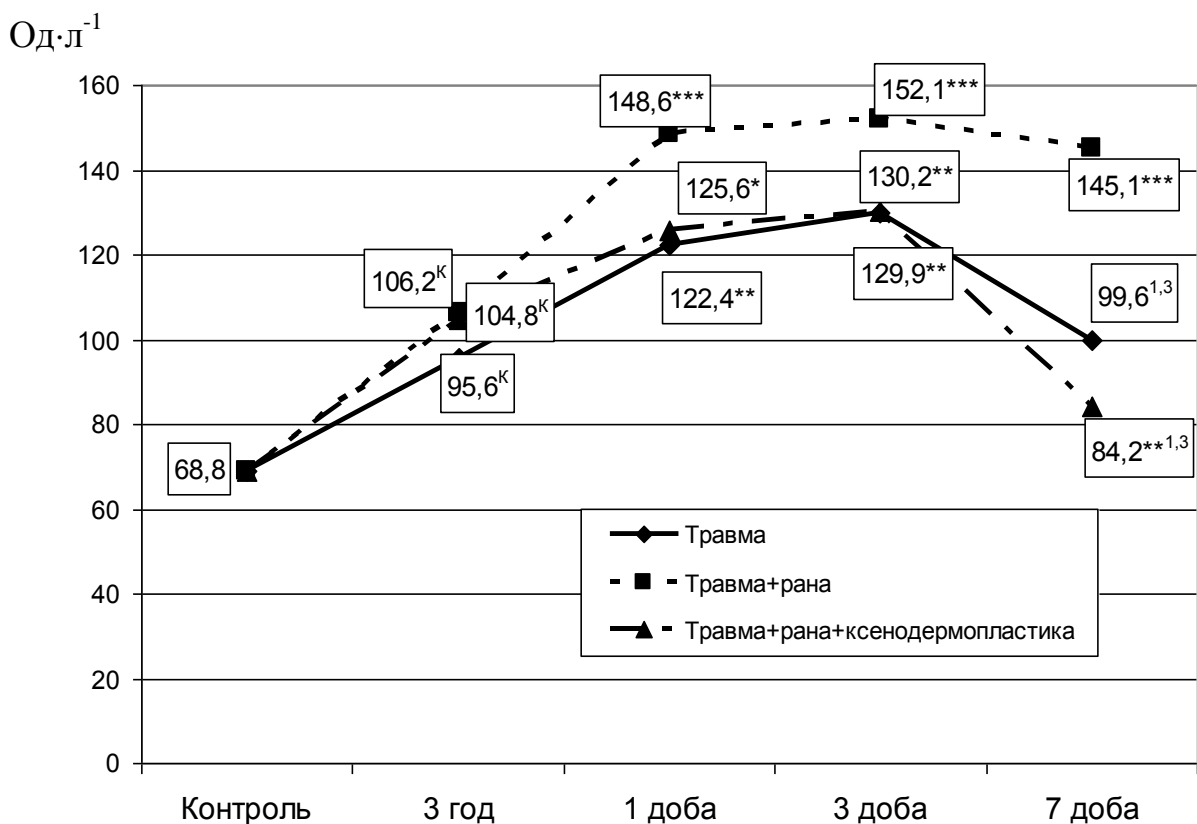


Рис. 4.7. Динаміка активності АлАТ у сироватці крові білих щурів після травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри та його корекції.

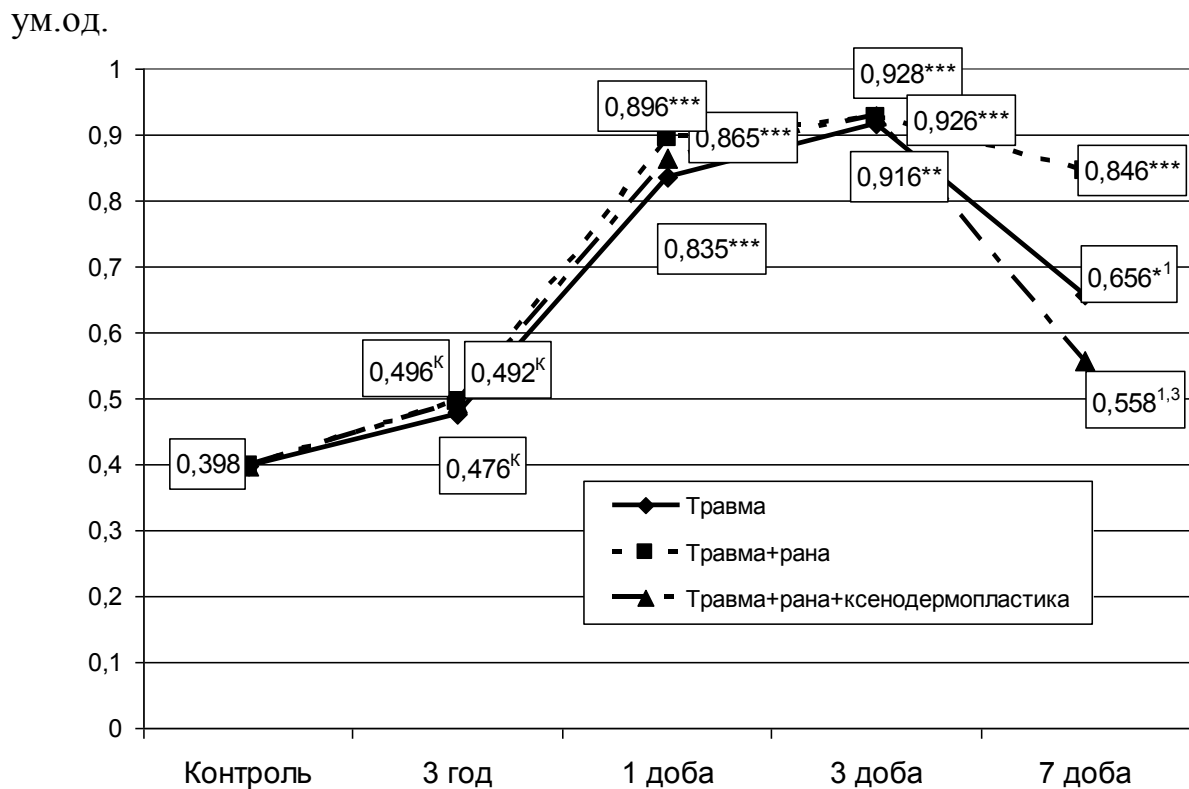


Рис. 4.8. Динаміка вмісту  $MCM_{254}$  у сироватці крові білих щурів після травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри та його корекції.

На тлі застосування ксенодермопластики на сьому добу спостереження величина  $MCM_{254}$  зменшувалася більш виражено й досягала рівня, зафіксованого на третю годину після травмування.

Ідентичні динамічні зміни спостерігалися й за величиною  $MCM_{280}$  у сироватці крові.

Аналогічна закономірність динамічних змін відмічалася й за величиною ТБК-активних продуктів ПОЛ гомогенатів печінки (рис. 4.9).

У тварин із самою травмою цей показник зростав, досягаючи максимальних величин на третю добу після ураження, у подальшому дещо знижувався. На тлі додаткового ураження шкіри цей показник підвищувався більш виражено, досягав максимуму на першу добу після ураження й залишався стабільно високим на третю і сьому доби.

МКМоль·кг<sup>-1</sup>

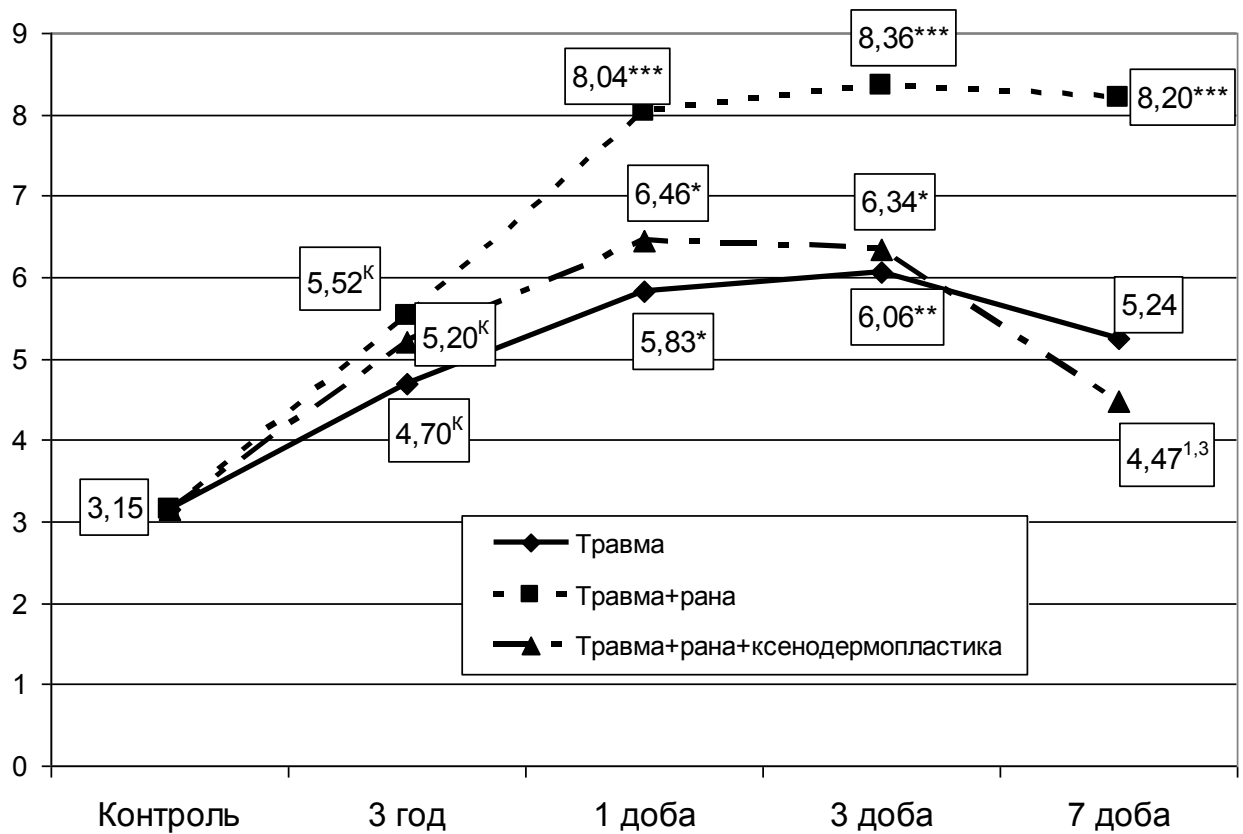


Рис. 4.9. Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у гомогенаті печінки білих щурів після травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри та його корекції.

Застосування з коригувальною метою ксенодермопластики зумовлювало зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ на першу-третю доби спостереження з подальшим зниженням до рівня, зафіксованого на третю годину спостереження.

Подібні зміни відмічалися й за рівнем дієнових кон'югатів у гомогенаті печінки.

Вміст SH-груп у гомогенаті печінки (рис. 4.10), навпаки, вже на третю годину після травмування стрімко знижувався в усіх групах спостереження.

У тварин з самою травмою в подальшому на першу-третю доби спостереження його величина залишалася стабільно низькою на рівні, зафіксованому на третю годину, й між собою не відрізнялися.

ММОЛЬ·КГ<sup>-1</sup>

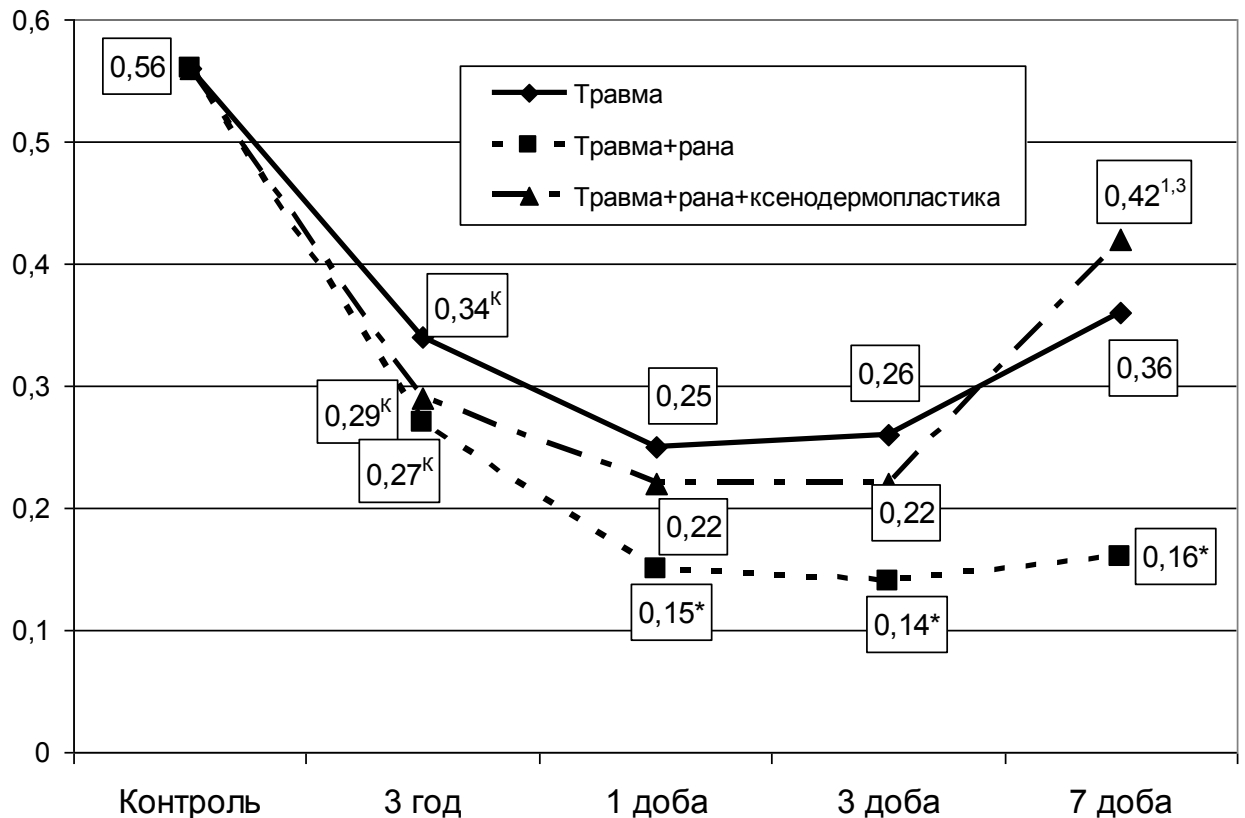


Рис. 4.10. Динаміка вмісту SH-груп в гомогенаті печінки білих щурів після травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри та його корекції.

На тлі додаткової травми шкіри величина досліджуваного показника на третю-сьому доби спостереження інтенсивно знижувалася й статистично достовірно була меншою, ніж на третю годину.

Застосування ксенодермопластики зумовлювало аналогічну динаміку вмісту SH-груп у гомогенаті печінки, що й у групі із самою травмою. Проте на цьому добу спостереження цей показник статистично достовірно збільшувався порівняно з першою та третьою добами спостереження.

Подібною була динаміка й інших показників антиоксидантного захисту в дослідних групах: церулоплазміну сироватки крові та загальної пероксидазної активності, які на відміну від вмісту сульфгідрильних груп на третю годину після травми компенсаторно підвищувалися і в подальшому зменшувалися, досягаючи мінімальних величин на третю добу (рис. 4.11).



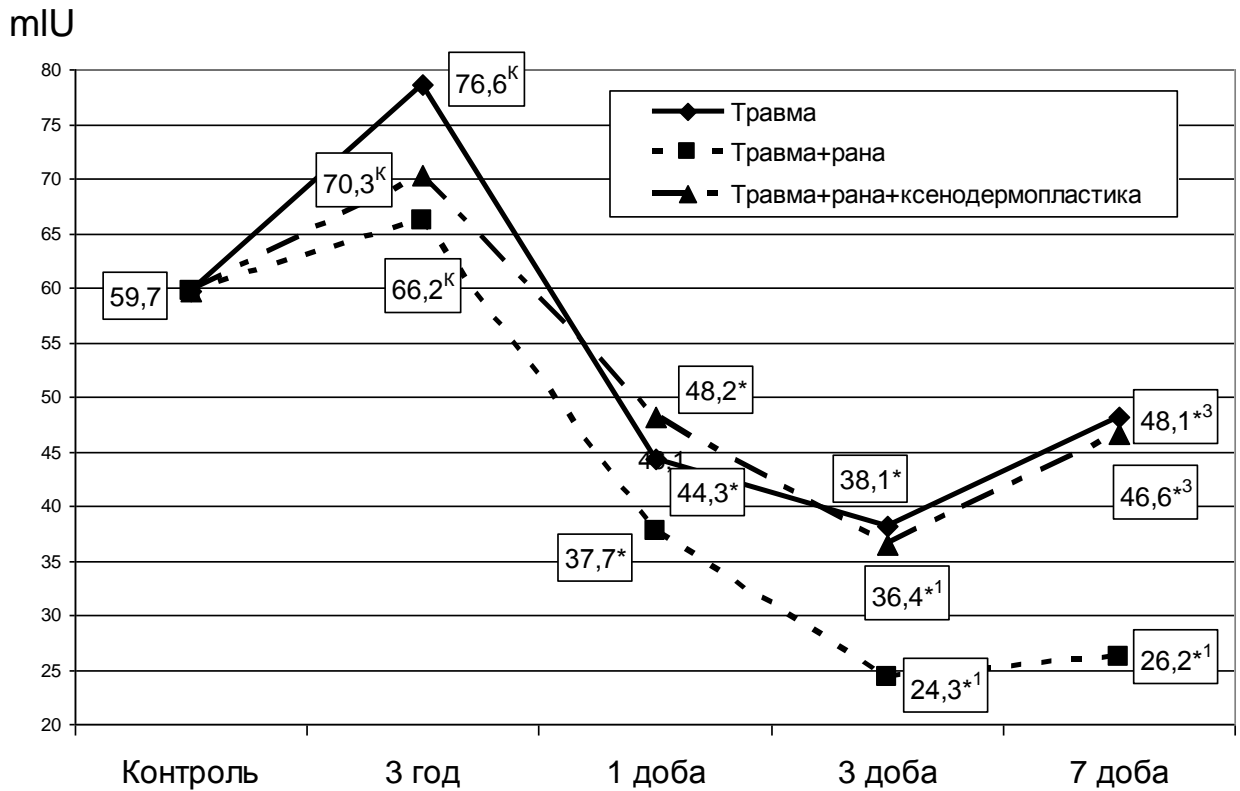


Рис. 4.11. Динаміка загальної пероксидазної активності крові білих щурів після травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри та його корекції.

На сьому добу у тварин із самою травмою та травмою і раною шкіри, коригованою ксенопластиком ці показники статистично достовірно зростали, порівняно з із третьою добою спостереження, в той час як у групі з додаткових пошкодженням шкіри без ксенодермопластики – залишалися на низькому рівні

Таким чином, аналіз динаміки біохімічних показників крові та печінки піддослідних тварин дозволяє констатувати наступні закономірності:

- в усіх дослідних групах через 3 год після травми величини досліджуваних показників були статистично достовірно відмінними від рівня контролю;

– у тварин із самою травмою величини маркерних ферментів, ПОЛ та ендогенної інтоксикації наростали до 3 доби спостереження з наступним незначним зменшенням;

– на тлі додаткового травмування шкіри вони досягали мінімальних величин вже на першу добу й залишалися на такому рівні впродовж терміну спостереження;

– застосування ксенодермопластики зумовлювало до третьої доби зменшення цих показників до рівня тварин із самою травмою, проте на сьому добу вони істотно зменшувалися, порівняно із попереднім терміном спостереження;

– динаміка вмісту сульфгідрильних груп гомогенатів печінки в дослідних групах була ідентичною, що й показників ПОЛ, проте обернено пропорційною;

– величини церулоплазміну і загальної пероксидазної активності крові на третю годину і першу добу підвищувалися, проте на третю досягали мінімального рівня з подальшим істотним підвищенням у тварин із самою травмою та застосуванням ксенодермопластики, у той час як у некоригованих тварин з травмою і раною шкіри, вони продовжували залишатися на низькому рівні.

На основі проведених досліджень можна констатувати наступні висновки:

1. Аналіз динаміки показників жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки показав, що сама травма зумовлювала поступове зниження досліджуваних показників з першої до сьомої доби спостережень. Додаткове пошкодження шкіри супроводжувалося стрімким падінням показників на першу добу спостереження з подальшим зниженням до сьомої доби спостереження. На тлі застосування ксенодермопластики мінімальний рівень показників

наставав на третю добу спостереження й в подальшому підвищувався, досягаючи або перевищуючи рівень показника в першу добу спостереження.

2. Через 3 год після травми у всіх дослідних групах настає виражена активація центрального контуру регуляції серцевого ритму, яка супроводжується істотним зростанням ІН та пульсового кровонаповнення центральної ділянки тіла тварин. На першу-третю доби у тварин із самою травмою та з пошкодженням шкіри, коригованим ксенопластикою, відмічається відносна стабілізація ІН, який в подальшому в першій групі суттєво знижується. Подібно змінюється й РСІ, проте на третю добу в цих групах відмічається наступний пік зростання з подальшим наступним зниженням. У тварин з додатковим пошкодженням шкіри без ксенопластики активація центрального контуру регуляції серцевого ритму продовжується до першої доби спостереження з наступним різким зниженням ІН на третью добу спостереження. Рівень РСІ в цій групі на першу-третю зменшується; на сьому, які в групі з самою травмою, різко знижується. Тонус артеріальних судин в цих умовах на тлі травми знижується впродовж перших двох термінів спостереження з подальшим значним зростанням. Додаткове ураження шкіри зумовлює короткотривале зростання тону судин на третю годину спостереження, проте в подальшому він значно знижується. Застосування з коригувальною метою ксенодермопластики викликає збільшення тону артеріальних судин на першу добу спостереження з наступною його нормалізацією.

3. Аналіз динаміки біохімічних показників крові та печінки піддослідних тварин дозволяє констатувати наступні закономірності: у тварин із самою травмою величини маркерних ферментів, ПОЛ та ендогенної інтоксикації наростали до 3 доби спостереження з наступним незначним зменшенням. На тлі додаткового травмування шкіри вони досягали мінімальних величин вже на першу добу й залишалися на такому рівні впродовж терміну спостереження. Застосування ксенодермопластики

зумовлювало до третьої доби зменшення цих показників до рівня тварин із самою травмою, проте на сьому добу вони істотно зменшувалися, порівняно із попереднім терміном спостереження. Динаміка вмісту сульфгідрильних груп гомогенату печінки в усіх дослідних групах була ідентичною, що й показників ПОЛ, проте обернено пропорційною. Величини церулоплазміну і загальної пероксидазної активності крові на третю годину і першу добу спостереження підвищувалися, проте на третю – досягали мінімального рівня з подальшим істотним підвищенням у тварин із самою травмою та застосуванням ксенодермопластики, у той час, як у некоригованих тварин з травмою і раною шкіри, вони продовжували залишатися на низькому рівні.

Одержані результати оприлюднені у наукових працях [218, 251, 256, 257].

## РОЗДІЛ 5

### СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПІД ВПЛИВОМ МЕХАНІЧНОГО ДЕФЕКТУ ШКІРИ НА ТЛІ ТЯЖКОЇ ТРАВМИ ТА ЗАСТОСУВАННІ КСЕНОДЕРМОПЛАСТИКИ

#### 5.1. Динаміка структурних відхилень паренхіматозних органів у різні періоди після політравми

Через 3 години після моделювання тяжкої травми виявлено, що найбільш ранніми і поширеними змінами у внутрішніх органах були гемодинамічні порушення. Вони проявлялися спазмом артеріол, що відображалося у зменшенні просвіту судин, та практична відсутність у них еритроцитів. Ці явища добре спостерігалися у легеневій тканині (рис. В.1 Додатку В).

Наступною фазою реологічних змін було збільшення проникності судинної стінки, що проявлялося незначним периваскулярним набряком. При цьому міжальвеолярні перегородки змінювалися мало: окремі інфільтрувалися клітинним інфільтратом, інші – потоншувалися. Просвіт ацинусів вільний. Бронхіоли частково спазмувалися, про що свідчать зміни поверхневого епітелію. У просвіті бронхів зустрічався помірний серозний ексудат.

Структурні зміни також незначно виражені і в тканині нирки (рис. В.2 Додатку В). При цьому епітелій дистальних і проксимальних каналців збережений, його ядра контуруються добре. Проте звертає на себе увагу достатнє розширення просвіту каналців. Строма незначно інфільтрована клітинними інфільтратом. Судини строми спазмовані, у них відсутні форменні елементи крові. Окремі судини паретично розширені.

При вивченні структури печінки (рис. В.3 Додатку В) встановлено, що на 3 годину експерименту структура печінкової часточки залишалася незмінною. Гепатоцити звичайних розмірів, структура цитоплазми

змінюється мало. Проте у ядрах спостерігалися структурні зміни: візуально вони ставали оптично пустими, просвітленими. Оболонка ядер збережена. Синусоїди вільні, центральні вени не розширені і не містять еритроцитів. Структура централобулярних та периферійних гепатоцитів однакова. Макрофагальна активність звичайна.

Структура міокарда була звичайною. В артеріолах ендотеліоцити розміщувались у вигляді частоколу, що свідчило про спазм судин. Просвіт судин був виповнений еритроцитами, спостерігався помірний периваскулярний набряк (рис. В.4 Додатку В).

Через 1 добу після моделювання тяжкої травми виявлено, що найбільш поширеними змінами у внутрішніх органах були наростання розладів кровообігу та стромальна клітинна інфільтрація, що призводило до появи дистрофічних змін в паренхіматозних структурах.

Так, у структурі легеневої тканини спостерігалось потовщення міжальвеолярних перегородок за рахунок розширення та повнокрів'я судин, периваскулярного набряку та круглоклітинної інфільтрації (рис. В.5 Додатку В). В окремих ділянках проникливість судинної стінки різко збільшувалась аж до дрібних діapedезних крововиливів. Поодинокі еритроцити також виявлялися і в просвіті альвеол. При цьому альвеолярний епітелій змінювався мало.

У структурі печінки центральні вени та синусоїди централобулярно розширювались, проте вони не були повнокровними (рис. В.6 Додатку В). Печінкові часточки зберігали радіальну структуру, гепатоцити були однаковими на всьому протязі трабекул. Цитоплазма гепатоцитів була переважно зернистою. Ядра гепатоцитів були оптично пустими, проте мали чітку не зруйновану оболонку. Чітко контурувалися ядерця. Агрегація еритроцитів спостерігалась у синусоїдах периферичних відділів часточки.

Досліджуючи структуру міокарда, ми виявили, що через добу після тяжкої травми у щурів виникають гострі розлади гемодинаміки. При цьому

судини розширювалися, ставали повнокровними, в них агрегувалася велика кількість еритроцитів (рис. В.7 Додатку В), мав місце набряк волокон, який поглиблював гіпоксичні зміни в кардіоміоцитах. Структура ядер залишалася незмінною. Звертає на себе увагу різне сприйняття барвників окремими кардіоміоцитами.

Структурні зміни нирки перш за все стосувались мозкового шару. Просвіти проксимальних і дистальних канальців розширювалися (рис. В.8 Додатку В). Поряд із цим епітелій перебував у стадії вакуольної дистрофії, що призводило до збільшення його розмірів, особливо цитоплазми. Окремі просвіти канальців містили серозний ексудат В кірковому шарі ми спостерігали збільшення просвіту клубочків за рахунок накопичення серозного ексудату в їх просвітах.

При вивченні гістологічної структури печінки на 3 добу політравми ми спостерігали наступні зміни: радіарна будова печінкової часточки була зруйнована. Виявлялись гепатоцити різних розмірів і форм. Цитоплазма клітин була зернистою, неоднорідною, переважно просвітленою. Межі між клітинами не чіткі (рис. В.9 Додатку В ). Ядра були різних розмірів і форм, різної інтенсивності. Виявлялось багато клітин, які не містили ядер. Центральні вени контурувались чітко, були розширеними, виповненими еритроцитами. Синусоїди також розширені і виповнені еритроцитами. Виявлялись поодинокі двоядерні гепатоцити. В централобулярних гепатоцитах переважали явища дистрофії і некрозу.

У легеневій тканині спостерігалось потовщення міжальвеолярних перетинок за рахунок клітинних інфільтратів по типу проміжного запалення (рис. В.10 Додатку В). Судини мікроциркуляторного русла розширювалися, містили велику кількість еритроцитів, проникність їх збільшувалась аж до діapedезних крововиливів. Поряд з такими змінами мали місце стоншення міжальвеолярних перетинок, як емфіземи. В просвіті ацинусів зустрічався злущений епітелій. У пневмоцитах спостерігалися ознаки білкової дистрофії.

В кірковій речовині нирки (рис. В.11 Додатку В) ми спостерігали збільшення розмірів клубочків. В основному це проявлялось у збільшенні їх просвітів за рахунок набряку. Судинні петлі клубочків теж потовщувались через збільшення проникності стінки капілярів. Чітко виявлялися зміни і в мозковій речовині. Епітелій проксимальних канальців перебував у стадії вакуольної дистрофії, через що збільшувалися розміри клітин. Це призводило до різкого звуження просвітів канальців. Епітелій дистальних канальців був сплющений, стоншений, що візуально поглиблювало уявлення про розширення канальців.

При гістологічному дослідженні міокарда на перше місце виступають явища набряку та прояви ендоміоперикардиту (рис. В.12 Додатку В). Ендокардит морфологічно виражався у набряку ендокарду, розволокненні строми основи клапанів та дифузній лімфоплазмоцитарній інфільтрації, гострими розладами кровообігу в ендоміоперикарді. Аналогічних змін зазнав і перикард, але в даній тканині спостерігалися, крім цього, паретично розширені судини, особливо вени, та екстравазати. У міокарді відмічені прояви васкуліту та периваскулярний набряк із лімфо-плазмоцитарною інфільтрацією, контрактурні зміни кардіоміоцитів.

Через 7 діб при гістологічному дослідженні тканини печінки (рис. В.13 Додатку В) нами виявлено, що структурна будова печінкової часточки була збережена. Центральні вени та синусоїди розширені, повнокрівні, містили невелику кількість еритроцитів. Структура гепатоцитів була неонорідною. Переважали клітини із просвітленою цитоплазмою. Ядра клітин також мали різну структуру та інтенсивність. Перипортальні тракти та синусоїди містили лімфогістіоцитарну інфільтрацію. Спостерігались ознаки застою у жовчних протоках. Мали місце і екстрamedулярні вогнища кровотворення.

В кірковій речовині нирки (рис. В.14 Додатку В) ми спостерігали збільшення розмірів клубочків. В основному це проявлялось у збільшенні їх просвітів за рахунок набряку.



Судинні петлі клубочків теж потовщувались через збільшення проникності стінки капілярів. Нефротелій капсули виглядав набряклим, цитоплазма стала пінистою, ядра гіперхромні, що спричинило вакуолізацію цитоплазми. Чітко виявлялися зміни і в мозковій речовині. Епітелій проксимальних каналців перебував у стадії вакуольної дистрофії, через що збільшувалися розміри клітин. Це призводило до різкого звуження просвітів каналців. Епітелій дистальних каналців був сплющений, стоншений, що візуально проявлялося розширенням просвітів каналців. Також мала місце периваскулярна інфільтрація лімфоцитами і плазмоцитами.

При гістологічному дослідженні міокарда (рис. В.15 Додатку В ) нами виявлено помірне повнокрів'я в ендоміоперикарді. Артеріоли помірно розширені, повнокрівні. Спостерігалось збільшення проникності судинної стінки, що спричинювало незначні екстравазати, які розміщувались в перимізії. Був добре виражений набряк строми. Окремі волокна були розволокненими та містили незначну кількість еритроцитів. Зустрічались поодинокі ділянки із ознаками ішемічної дистрофії. Волокна кардіоміоцитів виглядали потовщеними. Зустрічались поодинокі контрактири. Інтенсивність сприйняття барвників була різною. В перемізії зустрічаються поодинокі лімфогістіоцити.

В легеневій тканині спостерігалось потовщення міжальвеолярних перегородок за рахунок клітинної інфільтрації та набряку. Судини дрібного калібру були розширеними та повнокровними, зустрічались поодинокі діapedезні крововиливи. Просвіти альвеол містили незначну кількість серозного ексудату.

Таким чином, на 3 годину після виникнення тяжкої травми в паренхіматозних органах розвивалися зміни, які проявлялися гострими розладами кровообігу: спазм та розширення просвіту судин, помірний периваскулярний набряк. Через добу після експерименту продовжували наростати явища розладів кровообігу, які на 3 добу проявлялися

дистрофічно-некротичними змінами в епітеліальних структурах. На 7 добу до розладів кровообігу та дистрофій приєднувалися запальні явища.

## **5.2. Структурні відхилення паренхіматозних органів у різні періоди після тяжкої травми з додатковим механічним пошкодженням 10 % поверхні шкіри**

Через 3 години від початку експерименту в легеневій тканині спостерігались явища гострих розладів кровообігу, що супроводжувало до часткового потовщення міжальвеолярних перегородок та помірною круглоклітинною інфільтрацією (рис. В.16 Додатку В). Просвіт альвеол був вільним. Спостерігалися помірно повнокрів'я міжальвеолярних просторів, їх клітинна інфільтрація. Зустрічалися помірно набухання пневмоцитів та їх злушення, незначний випіт серозного ексудату у просвіт ацинусів. Полінуклеарна інфільтрація виражена незначно. У просвіті спазмованих бронхіол виявлено еритроцити та злушений епітелій. Перибронхіальні простори також помірно інфільтровані клітинними інфільтратами.

При дослідженні структури нирки встановлено, що переважаючими зміни розвивались в канальцевому відділі нефронів. У мозковій речовині спостерігалось збільшення розмірів клубочків за рахунок випоту серозного ексудату в капсулу. Мали місце розширення і повнокрів'я артеріол (рис. В.17 Додатку В).

Ступінь пошкодження епітелію канальців була різною. В проксимальних відділах канальців спостерігалися явища гіаліново-крапельної дистрофії рідше вакуольної дистрофії, аж до явищ апоптозу. Зі сторони дистальних канальців відмічалася вакуольна дистрофія епітеліальних клітин. Строма кіркової і мозкової речовини набрякла, зустрічалися явища лімфоїдно-клітинної інфільтрації. Основна частина

артеріол без особливостей, але місцями в деяких ділянках виявлялося плазматичне просякання.

У тканині міокарда цієї серії експериментів (рис. В.18 Додатку В) виявлено гострі розлади кровообігу у вигляді спазмування судин та незначного периваскулярного набряку. Набряк перимізію був виражений слабо. Клітинна інфільтрація строми була незначною. В судинах великого калібру спостерігалось паретичне розширення та повнокрів'я.

При гістологічному дослідженні тканини печінки (рис. В.19 Додатку В) нами виявлено, що структурна будова печінкової часточки була збережена. Центральні вени та синусоїди розширені, повнокрівні, містили невелику кількість еритроцитів. Структура гепатоцитів була неонорідною. В центролобулярних ділянках переважали клітини із просвітленою цитоплазмою, на периферії часточок клітини були майже не зміненими. Ядра клітин також мали різну структуру та інтенсивність. Перипортальні тракти та синусоїди містили незначну лімфо-гістіоцитарну інфільтрацію. Спостерігались ознаки застою у жовчних протоках.

Через добу після тяжкої травми з додатковим пошкодженням шкіри встановлено, що в легенях виявлялося прогресування запально-дистрофічних змін. Міжальвеолярні перетинки були густо інфільтровані клітинними інфільтратами, що призводило до зменшення дихальної поверхні легенів (рис. В.20 Додатку В).

У тканині нирки ми спостерігали прогресування дистрофічних змін епітелію через гострі розлади кровообігу, що призводило до появи серозного набряку, який повністю виповнював їх просвіт (рис. В.21 Додатку В).

У тканині печінки також спостерігалось прогресування дистрофічно-некротичних змін, яке проявлялось у першу чергу ураженням гепатоцитів, що призводило до розвитку апоптозу клітин (рис. В.22 Додатку В).

В міокарді виявлялись гострі розлади кровообігу, які проявлялись набряком строми. В окремих кардіоміоцитах спостерігалась відсутність ядер

(рис. В.23 Додатку В).

На 3 добу експерименту в легеневій тканині ми спостерігали наростання розвитку гострого запалення. Міжальвеолярні перегородки потовщувались за рахунок серозно-фібринозного ексудату та клітин гострого запалення, просвіти альвеол також містили помірну кількість серозного ексудату. Судини дрібного і середнього калібру були повнокровними і розширеними. Також спостерігався периваскулярний набряк. Слизова оболонка бронхів була набряклою та повнокровоною, епітелій частково злущувався у просвіт.

У тканині міокарду спостерігалось збільшення проникності судинної стінки до розвитку помірного набряку строми та незначної клітинної інфільтрації. В кардіоміоцитах спостерігалась поява контрактурних змін у волокнах. Ядра були незміненими.

В кірковому шарі нирки – клубочки збільшувались у розмірах, були колабовані. Судини розширювались, збільшувалась їх проникність. В капсулі поряд із серозним ексудатом зустрічались поодинокі еритроцити. В мозковому шарі спостерігалось повнокрів'я і розширення судин дрібного і середнього калібру, дрібні периваскулярні крововиливи та помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація строми. Епітелій проксимальних і дистальних каналців у переважній більшості був у стадії гідропічної дистрофії частково злущувався у просвіт каналців.

Паренхіма печінки структурно змінювалась, що проявлялось у руйнуванні балкової будови печінкової часточки. При цьому спостерігалось розширення центральних вен та синусоїди із їх повнокрів'ям та накопиченням еритроцитів. Портальні тракти частково розширювались та були інфільтровані лімфо-гістіоцитарними інфільтратами.

На 7 добу експерименту в легеневій тканині ми спостерігали прогресування розвитку гострого запалення, що проявлялось накопиченням серозно-фібринозного ексудату та клітин гострого запалення в стромі та

просвітах альвеол. Судини дрібного і середнього калібру були повнокровними і розширеними. Також спостерігався периваскулярний набряк та точкові діapedезні крововиливи. Слизова оболонка бронхів була набряклою та повнокровною, спостерігалось злущення епітелію.

У тканині міокарда наростали явища серозного набряку перимізію з ділянками клітинних інфільтратів. В окремих кардіоміоцитах виявлялися ознаки ішемічної дистрофії, яка проявлялась дистрофічними змінами у волокнах та каріопікнозами і каріорексисом. Судини дрібного і середнього калібрів були розширеними та повнокровними

При дослідженні кіркового шару нирки виявлено значну гіпертрофію клубочків. Судини розширювались, збільшувалась їх проникність. В капсулі поряд із серозним ексудатом зустрічались еритроцити. В мозковому шарі спостерігалось повнокрив'я і розширення судин дрібного і середнього калібру, периваскулярні крововиливи та лімфо-гістіоцитарна інфільтрація строми. Епітелій проксимальних і дистальних каналців у переважній більшості був у стадії гідропічної дистрофії частково злущувався у просвіт каналців, оголюючи базальні мембрани.

В паренхімі печінки спостерігалось руйнування балкової будови печінкової часточки. При цьому центральні вени і синусоїди розширювались та були повнокровними. У синусоїдах збільшувалась кількість зірчастих ретикулоендотеліоцитів. Переважна кількість гепатоцитів перебувала у стадії білкової дистрофії на різних етапах її розвитку, що завершувалось в окремих клітинах каріопікнозом та каріорексисом. Портальні тракти частково розширювались та були інфільтровані лімфо-гістіоцитарними інфільтратами.

Таким чином, при тяжкій травмі з додатковим механічним пошкодженням 10 % поверхні шкіри через 3 години експерименту переважаючими були гострі розлади кровообігу, які переходили у набрякові стани, помірна круглоклітинна інфільтрація, серозне запалення. На 3 добу експерименту дистрофічно-некротичні зміни переважали у легенях, нирках,

печінці, що призводило до розвитку апоптозу та некрозу тканини. На 7 добу експерименту переважали дистрофічно-некротичні зміни в тканинах що призводило до декомпенсації паренхіматозних органів та переважної смертності тварин.

### **5.3. Особливості структурних відхилень паренхіматозних органів у різні періоди після політравми з додатковим механічним пошкодженням 10 % поверхні шкіри, корегованим ксенопластиком**

Через 3 год експерименту у легеневій тканині, як і у попередніх результатах, виникали гострі розлади кровообігу, що супроводжувались потовщенням міжальвеолярних перетинок за рахунок серозного випоту, периваскулярними набряками. При цьому просвіт альвеол залишався вільним. Стінки судин при цьому змінювались мало (рис. В.24 Додатку В).

Структура печінки через 3 години експерименту (рис. В.25 Додатку В) майже не змінювалась.

Гепатоцити були збережені в балковій структурі, їх ядра добре контурувалися. Частково розширювались центральні вени та синусоїди, проте вони були вільні від гепатоцитів.

В кірковій речовині нирки на 3 год експерименту (рис. В.26 Додатку В) ми спостерігали гострі розлади кровообігу, які супроводжувались підвищенням проникності судинної стінки, набряком, серозним випотом в просвіт капсули. При цьому структура нефротелію змінювалась мало, але просвіт капсули збільшувався. У мозковій частині нирки спостерігалось розширення просвіту судин, повнокрів'я. Проксимальні і дистальні каналці розширювались, спостерігались помірні дистрофічні зміни епітелію вивідних каналців у вигляді дистрофічної дистрофії, проте ядра епітелію були збереженими.

У тканині міокарда ми спостерігали незначні розлади кровообігу, які проявлялися переважно, незначним набряком перемізію. Клітинні інфільтрати в стромі зустрічалися помірно (рис. В.27 Додатку В). Волокна кардіоміоцитів були звичайної структури, судини мікроциркуляторного русла не контурувалися.

Через 1 добу експерименту при дослідженні легеневої тканини щурів нами було виявлено що стромальні структури містили запальний інфільтрат, особливо в перибронхіальних просторах (рис. В.28 Додатку В).

Просвіт альвеол залишався вільним. Злушення альвеолоцитів не спостерігалось. Судини мікроциркуляторного русла міжальвеолярних перетинок були повнокровними, містили велику кількість еритроцитів, зустрічались незначні діapedезні крововиливи.

У печінковій тканині щурів спостерігалось часткове порушення структури часточок. Контури гепатоцитів залишались збереженими, проте чітко спостерігались явища білкової дистрофії клітин. Окремі клітини не містили ядер (рис. В.29 Додатку В). Центральні вени були незначно розширені, але залишались вільними від еритроцитів. Синусоїди контурувались слабо. Портальні тракти були слабо інфільтровані клітинними інфільтратами.

В нирковій тканині, а саме в кірковій речовині, ми спостерігали розширення клубочків за рахунок серозного випоту. Окремі клубочки були колабовані, містили мізерну кількість еритроцитів (рис. В.30 Додатку В). В мозковій частині нирки спостерігалось незначне розширення судин м'язового типу із незначним вмістом еритроцитів та дрібними периваскулярними крововиливами. Окремі ділянки проксимальних і дистальних каналців нирок були вільними від епітелію, який злущувався у їх просвіт. Клітинна інфільтрація стромы була слабо виражена.

Структурна організація кардіоміоцитів не змінювалась. Зустрічались поодинокі розширені гемокапіляри, які містили незначну кількість

еритроцитів. набряк був слабо виражений, клітинна інфільтрація строми не спостерігалась (рис. В.31 Додатку В ). Волокна кардіоміоцитів містили чітко оконтуровані ядра.

На 3 добу експерименту в легеневій тканині поряд із гострими розладами кровообігу спостерігалась помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація строми. Міжальвеолярні перетинки потовщувались за рахунок клітинних інфільтратів. При цьому набряк не зростав і просвіти ацинусів залишалися вільними (рис. В.32 Додатку В). Зустрічалися поодинокі ділянки із компенсаторною гіпертрофією, яка проявлялась явищами емфіземи.

В паренхімі печінки ми спостерігали порушення структури печінкової часточки, яка проявлялась у дисконплектації балок (рис. В.33 Додатку В). Центральні вени розширені мало, проте повнокровні, містили велику кількість еритроцитів. Синусоїди не контурувались.

Гепатоцити мали різну форму та інтенсивність сприйняття барвників, що свідчить про деструктивні зміни в клітинах. В окремих гепатоцитах були відсутні ядра, що свідчило про некротичні зміни. Ці явища були подібними по всій величині печінкової часточки. Портальні тракти були помірно інфільтровані лімфо-гістіоцитарними інфільтратами.

При гістологічному дослідженні структури нирки (рис. В.34 Додатку В) нами виявлено підвищення проникності судин ниркових клубочків, їх значне розширення за рахунок серозного набряку. Просвіти дистальних і проксимальних каналців також розширені, епітелій сплющений, зустрічались ділянки, де епітелій був відсутній. В просвітах дистальних каналців виявлявся серозний ексудат.

На 7 добу експерименту в легеневій тканині спостерігалось ( рис. В.35 Додатку В) помірне потовщення строми за рахунок дифузної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації. Просвіти ацинусів були вільними від ексудату. Судини розширювались мало, еритроцити в їх просвітах не виявлялись.



При дослідженні тканини печінки нами виявлено порушення балочної структури печінкових часточок (рис. В.36 Додатку В). Гепатоцити мали різну форму та інтенсивність сприйняття барвників, що свідчило про виражену білкову дистрофію в клітинах. Центральні вени розширені, повнокровні. Синусоїди чітко не контурувалися, проте містили невелику кількість еритроцитів. Портальні тракти були помірно інфільтровані лімфогістіоцитарними інфільтратами.

У тканині нирки виявлялися розширення капсул за рахунок помірного набряку та незначного серозного випоту (рис. В.37 Додатку В). Епітелій при цьому змінювався мало. Це проявлялось у слабких дистрофічно-некротичні змінах епітелію вивідних каналців та помірною лімфогістіоцитарною та круглоклітинною інфільтрацією строми.

У тканині міокарда поряд із набряком в ділянках перимізію з'являлись поодинокі структури лімфо- і гістіоцитів (рис. В.38 Додатку В).

Серед волокон виявлялися ядра із ознаками апоптозу, проте структура волокон була однорідною. Навколо розширених судин з'являлися круглоклітинні інфільтрати. На 7 добу експерименту ми не спостерігали наростання дистрофічно-некротичних змін. Строма тканини була представлена помірно розширеними судинами, помірним периваскулярним набряком. Еритродіapedезу не спостерігалось.

Таким чином, у тварин з тяжкою травмою і додатковим пошкодженням шкіри, коригованим ксенопластиком на 3 год у паренхіматозних органах спостерігалися гострі розлади кровообігу, що супроводжувалися збільшенням проникності судинної стінки та периваскулярним набряком. Через добу набрякові явища наростали, що проявлялося появою дрібних діapedезних крововиливів та дистрофічними змінами епітелію. На 3 добу набрякові явища частково стихали, проте зустрічалися дистрофічно-некротичні зміни апоптозно змінених клітин. З'являлися ознаки тканинного захисту, що проявлялися помірною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією та

незначною запальною реакцією. На 7 добу експерименту набрякові та дистрофічно-некротичні зміни не наростали.

На основі проведених досліджень можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. На 3 годину після виникнення тяжкої травми в паренхіматозних органах розвивалися зміни, які проявлялися гострими розладами кровообігу: спазм та розширення просвіту судин, помірний периваскулярний набряк. Через добу після експерименту продовжували наростати явища розладів кровообігу, які на 3 добу проявлялися дистрофічно-некротичними змінами в епітеліальних структурах. На 7 добу до розладів кровообігу та дистрофій приєднувалися запальні явища.

2. При тяжкій травмі з додатковим механічним пошкодженням 10 % поверхні шкіри через 3 години експерименту переважаючими були гострі розлади кровообігу, які переходили у набрякові стани, помірна круглоклітинна інфільтрація, серозне запалення. На 3 добу експерименту дистрофічно-некротичні зміни переважали у легенях, нирках, печінці, що призводило до розвитку апоптозу та некрозу тканини. На 7 добу експерименту переважали дистрофічно-некротичні зміни в тканинах що призводило до декомпенсації паренхіматозних органів та переважної смертності тварин.

3. У тварин з тяжкою травмою і додатковим пошкодженням шкіри, корегованим ксенопластикою на 3 год у паренхіматозних органах спостерігалися гострі розлади кровообігу, що супроводжувалися збільшенням проникності судинної стінки та периваскулярним набряком. Через добу набрякові явища наростали, що проявлялося появою дрібних діapedезних крововиливів та дистрофічними змінами епітелію. На 3 добу набрякові явища частково стихали, проте зустрічалися дистрофічно-некротичні зміни апоптозно змінених клітин. З'являлися ознаки тканинного захисту, що проявлялися помірною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією та

незначною запальною реакцією. На 7 добу експерименту набрякові та дистрофічно-некротичні зміни не наростали.

Наведені у розділі результати опубліковані у статті [258].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Поштовхом для опрацювання проблеми тяжкої травми послужив той факт, що до сьогоднішнього дня смертність від цього недугу, особливо на транспорті, продовжує залишатися однією із найбільших у світі. Незважаючи на розуміння багатьох ланок патогенезу ТХ, закономірності її розвитку, прогнозування наслідків великою мірою залежать від індивідуальних особливостей організму і при стандартних підходах не завжди дають позитивний результат.

Аналіз даних літератури показав, що в переважній більшості робіт головний акцент, як промотора сукупності патологічних змін в організмі при тяжкій механічній травмі відводиться насамперед пошкодженню внутрішніх органів і кровотечі [6, 9, 11]. В цьому плані шкіра як орган, як потужна рефлексогенна зона з достатньо розвиненим і гнучким функціональним кровопостачанням залишається поза увагою дослідників.

Тому не дивним продовжує залишатися той факт, що дотепер немає достатньо даних, щоб зробити висновок як часто механічне пошкодження шкіри супроводжує тяжку травму, проте неважко припустити, що при більшості травм виникає пошкодження цілісності шкіри, а при окремих з них – повне відділення шкірно-підшкірно-жирових клаптів від підлежачих структур [259-262]. За цих умов до центральної нервової системи починає надходити потужний аферентний вплив від ушкоджених нервових закінчень, який еволюційно стимулює симпато-адреналову систему з розвитком загального адаптаційного синдрому, а при надмірній стимуляції – до розвитку дизадаптації.

Пошкоджена ділянка шкіри стає джерелом потужної кровотечі, площа якої увійшла в одну із класифікацій прогнозованої кровотечі – дефект шкіри площею як долоня постраждалого може дати кровотечу до 5 % об'єму

циркулюючої крові. Крім цього, більше, ніж у п'ятнадцять разів зростає втрата рідини через пошкоджену шкіру. Рана шкіри при будь-яких травмах завжди належить до первинно забруднених і при несвоєчасному наданні медичної допомоги може стати причиною септичних ускладнень [211, 263, 264].

Таким чином, одна тільки механічна рана шкіри здатна стимулювати сукупність патогенних механізмів, які можуть ініціювати або поглиблювати розвиток ТХ. Надмірне надходження аферентних стимулів, приєднанні з додатковими “ударами” з боку шкіри (кровотечі, інфекції, хірургічного втручання) [203] можуть вивести систему адаптаційно-компенсаторних механізмів з під контролю з ініціюванням системної відповіді організму на запалення і можливістю розвитку поліорганної недостатності.

Тому на першому етапі досліджень перед нами виникло наступне завдання: розробити модель травматичного ураження лабораторних білих щурів, адекватну для вивчення патогенного впливу додаткового механічного пошкодження поверхні шкіри.

Головна мета такої моделі – чітко віддиференціювати вплив саме ураження шкіри на перебіг системних відхилень в організмі на тлі тяжкої травми та забезпечити максимальне виживання експериментальних тварин з розвитком механізмів, які характерні для ТХ.

Як прототип було обрано класичну модель політравми Кеннона [217]. Однак з біоетичних міркувань удари по стегнах тварин не наносили, а в умовах ефірного знечулення їх пересікали кістковими щипцями (за Кляйнер-Кутц). Крім цього, викликали циркуляторно-гемічну гіпоксію шляхом кровопускання крові зі стегнової вени (близько 20 % ОЦК) та вводили 0,5 мл крові у паранефральну клітковину для відтворення ендогенної інтоксикації.

Результати показали, що смертність тварин впродовж 24 год внаслідок такого травмування становила 53,8 %, що було аналогічним до моделі Кеннона. Зрозуміло, що на тлі такої травми додаткове видалення 10 % площі

поверхні шкіри стало б фатальним для більшості тварин. У зв'язку з цим були модифіковані умови експерименту, тяжкість травми зменшували – пересікали тільки одне стегно, проте збільшували кількість крові, яку вводили у паранефральну клітковину до 1 мл на 100 г маси тварини. В цих експериментальних умовах усі тварини залишалися живими впродовж 7 днів, а ступінь подальших морфофункціональних відхилень відповідав тяжкій травмі [164].

Механічну травму шкіри моделювали шляхом висічення на спинці тварини 10 % площі шкіри. Прототипом вибору площі ураження стали дослідження І.В. Гунаса (1997) для вивчення впливу опіку та кріодеструкції шкіри [265-267] на морфо-функціональний стан печінки. Після термічного ураження 10 % площі шкіри ним отримано зміни, які нагадували опікову хворобу та обмороження, проте не виходили за межі гомеостатичного регулювання організму білого щура – більшість тварин після нанесеної травми виживали, що дозволило прослідкувати адаптаційно-компенсаторні процеси в організмі до повного загоєння рани.

На основі проведених досліджень було сформульовано перший висновок: розроблена модель тяжкої травми, яка полягає у кровотечі зі стегнової вени, переломі стегнової кістки та введенні крові у паранефральну клітковину в дозі 1 мл на 0,1 кг маси тварини, супроводжується сукупністю функціонально-морфологічних відхилень, які відповідають тяжкій травмі, та виживанням лабораторних тварин впродовж перших семи діб після травмування. Додаткове механічне видалення на цьому тлі 10 % площі поверхні шкіри суттєво поглиблює травму і дозволяє з'ясувати патогенні механізми її впливу на перебіг тяжкої травми.

На основі проведених досліджень одержано патент на корисну модель [249].

Наступним завданням стало: дослідити особливості показників математичного аналізу серцевого ритму та інтегральної реографії тіла в

умовах тяжкої травми, а також її поглиблення додатковим пошкодженням шкіри через 3 год, 1, 3 і 7 діб після ураження.

Акцент саме на показники МАСР полягав у тому, що вони належать до простих і водночас достатньо інформативних критеріїв розвитку загального адаптаційного синдрому і його перехід в дизадаптаційний [144]. Метод легко відтворюється і достатньо напрацьований.

Провідним патогенетичним механізмом політравми є кровотеча і вплив медіаторів запалення на стан системної гемодинаміки, зокрема величину ударного викиду, тонус судин, характер артеріального кровонаповнення і венозного відпливу. Ці дані експериментально можна одержати на основі ІРТ – неінвазивного методу, який достатньо чітко характеризує стан системної гемодинаміки [217, 223].

Дослідження тварин відповідно до рекомендацій В.М. Єльського проводили через 3 і 24 год [1]. У ці терміни маніфестують початкові відхилення організму (початок “критичного” періоду), які при надтяжких травмах завжди супроводжуються летальністю, та період максимальних проявів відхилень цього періоду. Оскільки перебіг функціонально-морфологічних відхилень та смертність від тяжкої травми є хвилеподібним процесом [2, 3, 5], дослідження тварин проводили й на 3 і 7 доби після ураження.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що на тлі тяжкої травми вже через 3 год виникають зміни показників МАСР (зростають АМо та ІН), що вказує на зростання ступеня централізації управління серцевим ритмом і свідчить про активацію симпато-адреналової системи у відповідь на травму [220-222].

На інтегральних реограмах тіла тварин спостерігалось зростання РСІ, зниження ДКІ, РДІ та підвищення УО. Ці дані свідчать про підвищення пульсового кровонаповнення досліджуваної ділянки, зростання хвилинного об'єму кровотоку на тлі зниження опору артеріол і відтоку крові з артерій у

вени. Оскільки реографічно досліджувалася центральна ділянка тіла, можна припустити, що виявлені відхилення є ознаками централізації кровообігу, при якій відмічається перерозподіл крові з периферичних ділянок тіла у центральну. Аналогічні зміни відмічають й інші автори у перший період тяжкої травми [91]. Механізм цього ефекту полягає у виділенні катехоламінів, які стимулюють альфа-рецептори периферійних кровоносних судин, що призводить до їх спазму, і бета-рецептори серця, що збільшує силу серцевих скорочень. Звуження просвіту периферійних судин шкіри, скелетної мускулатури веде до централізації кровообігу для кровопостачання життєво важливих органів і, в першу чергу, головного мозку і серця.

Цікавим феноменом зазначених експериментальних умов стало зниження на 23,4 % частоти дихання в уражених тварин. Брадипное на тлі травми у більшості публікацій розцінюється як початковий прояв дихальної недостатності [268].

У подальшому ІН знижувався й вже на першу-сьому доби ставав меншим, ніж у контрольній групі, що вказує на зниження централізації управління ритмом серця. Підтвердженням цьому є й динаміка показників ІРТ. Пульсове кровонаповнення змінювалося хвилеподібно, дещо знижуючись на першу добу, підвищуючись на третю і значно знижуючись (статистично достовірно нижче контролю – на сьому добу). Відповідно до кровонаповнення змінювався й тонус судин. Якщо на першу годину і першу добу тонус судин досліджуваної ділянки тіла знижувався, що очевидно сприяло централізації кровообігу, то на третю й сьому зростав, стаючи більшим від контролю, що вказувало на зростання нейро-гуморального впливу на тонус артеріальних судин [269]. Отримані дані свідчать про розвиток пристосувальних реакцій в організмі лабораторних тварин у відповідь на травму.

Додаткове травмування шкіри в цих експериментальних умовах зумовлювало зростання ІН до першої доби після травми з подальшим різки



зниженням, нижче тварин із самою травмою, хоча результат виявився статистично не достовірним. Інтенсивність кровонаповнення центральної ділянки тіла (за величиною PCI) не зазнавала коливань – на 1 годину вона значно зростала порівняно з контролем, на 1-3 доби дещо знижувалася й залишалася стабільною, проте на 7 добу ставала більш, ніж у два рази меншою від контрольних тварин та нижчою, ніж у тварин з самою тяжкою травмою. Тонус артеріальних судин з першої доби після травми знижувався й залишався стабільно низьким впродовж терміну спостереження. На наш погляд, такий тип динаміки показників MACP та IPT свідчить про виснаження нейро-гуморальних механізмів регуляції – зниження централізації управління серцевим ритмом, зменшення іотропних впливів на серце, дисрегуляція тону судин, яка може полягати у парезі прекапілярних артеріол з поступовим їх паралічем з настанням “децентралізації” кровообігу [94-97, 269].

На основі проведених досліджень був сформульований другий висновок: через три години після тяжкої травми настає виражена активація центрального контуру регуляції серцевого ритму та підвищення пульсового кровонаповнення тіла тварин на тлі зменшення тону артеріальних судин; в подальшому індекс напруження та пульсове кровонаповнення знижуються і на сьому добу стають меншими від контрольного рівня внаслідок зростання тону артеріальних судин. У тварин з додатковим пошкодженням шкіри активація центрального контуру регуляції серцевого ритму, інтенсивність пульсового кровонаповнення та тонус артеріальних судин підвищуються на третю годину спостереження з подальшим більш значним зниженням до сьомої доби (реографічний систолічний індекс зменшується на 44,2 %,  $p < 0,001$ , коефіцієнт інтегральної тонічності – на 25,9 %,  $p < 0,05$ ).

Наступним завданням нашої роботи стало: вивчити в динаміці показники жовчовидільної, жовчоутворювальної та глікогенсигнезувальної функцій печінки травмованих тварин з додатковим механічним

пошкодженням шкіри.

Печінка належить до ключових органів, які тонко реагують на будь-які відхилення як зовнішнього, так і внутрішнього середовища живого організму. Для оцінки функціональної активності гепатоцитів було вибрано біохімічний склад жовчі та інтенсивність жовчовиділення. В результатах досліджень багатьох авторів показано, що ці показники відносяться до об'єктивних і високочутливих критеріїв функціонального стану печінки [224, 225, 270]. Аналогічною і органоспецифічною функцією є синтез глікогену. Динаміка останнього є чутливим індикатором стресогенного впливу на організм [271].

Дослідження показали, що вміст у жовчі загальних жовчних кислот (ключового показника жовчоутворювальної функції печінки) під впливом тяжкої травми знижувався порівняно з контролем на першу добу після ураження з подальшим ще більшим зниженням на третю добу і наступною стабілізацією. Жовчовидільна функція печінки на 1-3 доби була стабільно нижчою, ніж у контролі, проте на сьому добу – ставала статистично достовірно ще більш нижчою, порівняно з третьою добою. Глікогенсинтезувальна функція знижувалася до третьої доби експерименту з подальшим істотним збільшенням, проте не досягала контрольного рівня.

Одержані результати свідчать про те, що в умовах тяжкої травми значно порушується функціональний стан печінки, причому він найбільш виражений за показниками жовчоутворення і жовчовиділення, ніж за глікогенсинтезувальної функцією. Очевидно, на тлі тяжкої травми в більшій мірі пошкоджується мітосомальна монооксигеназна система гепатоцитів, яка не тільки відповідає за синтез загальних жовчних кислот, але й за трансформацію багатьох ендогенних біологічно активних і токсичних речовин людського організму, а також більшості ксенобіотиків [272]. Підтвердженням цьому є й той факт, що у стресогенних умовах (якими є будь-яка тяжка травма) знижується вміст мітосомального цитохрому P-450

– ферменту, який відіграє важливу роль в детоксикації й метаболізмі широкого кола ендогенних сполук та ксенобіотиків [273, 274]. Автори припускають, що основною причиною зниження вмісту цього фермента є посилення ПОЛ. Це зумовлено високою чутливістю ізоферментів цитохрому Р-450 до деструктивної дії ліпідних перекисів як *in vitro*, так і *in vivo* [275, 276]. Аналогічне стимулювання ПОЛ одержано й у наших дослідженнях, про що мова піде далі.

Зниження рівня глікогену в печінці цілком підтверджує активацію симпато-адреналової системи на 1-3 доби після травмування й відповідає дослідженням багатьох авторів [275, 276]. Разом з тим, підвищення рівня глікогену на сьому добу експерименту є ознакою розвитку адаптації – переважання вмісту глюкокортикоїдів над катехоламінами, які сприяють підтримці адекватного метаболізму при стресі і, зокрема, накопиченню глікогену в печінці [271].

На тлі додаткового травмування шкіри вміст у жовчі загальних жовчних кислот і швидкість жовчовиділення порушувалися більш виражено й на третю добу були статистично достовірно нижчими, ніж у тварин із самою травмою. Крім цього, вже з першої доби після травмування на тлі видалення шкіри були менші швидкість екскреції загальних жовчних кислот, загального і прямого білірубину. На третю добу більшість показників жовчовиділення ставали меншими, ніж у тварин з самою травмою. На сьому добу достовірних відмінностей показників між цими групами ставало менше. У свою чергу вміст глікогену у печінці на тлі додаткового видалення шкіри різко зменшувався і вже на першу добу досягав мінімальної величини й залишався а такому рівні впродовж експерименту.

Отримані результати свідчать про те, що додаткове видалення шкіри стимулювало більш виражене порушення жовчоутворювальної і особливо жовчовидільної функцій печінки, яке на третю добу після травмування було найбільшим. Аналогічний вплив здійснювало додаткове травмування й на

вміст глікогену в печінці, який на першу-сьому доби після травми був істотно нижчим.

Отже додаткова травма шкіри більш виражено впливає на функціональну активність печінки, що, очевидно, можна пояснити надмірною больовою імпульсацією, крововтратою, травмою м'яких тканин і кістки [59, 60]. Відомо, що на тлі тяжкої травми за рахунок стимуляції симпатико-адреналової і гіпофізарно-наднирникової систем стимулюються всі види обміну речовин, проте найшвидше виснажується вуглеводний обмін, як найбільш мобільний [65]. Цим можна пояснити різке зниження вже з першої доби глікогену в печінці травмованих тварин з додатковим ураженням шкіри. На цьому тлі відбувається перебудова енергетичного метаболізму з вуглеводного на жировий. Викид у судинне русло великої кількості гормонів активізує ліполітичні ферменти, посилює гідроліз тригліцеридів, а в сироватці крові підвищується вміст неестерифікованих жирних кислот – біоенергетичних субстратів [70]. Однак на тлі відсутності достатньої кількості глюкози настає утворення кетонових тіл: ацетону, ацето-оцтової і  $\beta$ -оксимасляної кислот. Виникає синдром ендогенної інтоксикації, який стимулює ПОЛ з характерним інгібуванням більшості ферментів і розвитком генералізованої мембранної деструкції [67, 71]. Все це насамперед торкається внутрішньоклітинних мембран – мембран ендоплазматичного ретикулуму, де відбувається синтез жовчних кислот, а також енергозалежного мембранотранспортного механізму виділення жовчі. Крім цього, гальмуванню виділення жовчі може сприяти периваскулярний набряк, який чітко спостерігався на гістологічних препаратах, про що мова піде далі.

На основі проведених досліджень був сформульований третій висновок: в умовах модельованої тяжкої травми порівняно з контрольною групою відмічається поступове зниження показників жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки з першої до сьомої діб спостереження (вміст у жовчі загальних жовчних кислот

зменшується на 57,2 %, прямого білірубину – на 50,6 %, швидкість жовчовиділення – на 28,4 %, вміст глікогену в печінці – на 50,4 %,  $p < 0,001$ ). Додаткове пошкодження шкіри супроводжувалося порівняно з попередньою групою зменшенням більшості показників на третю добу спостереження ( $p < 0,001$ ) з подальшим більш вираженим зниженням до сьомої.

Наступним завданням нашої роботи стало: визначити динаміку маркерних ферментів цитолізу, ендогенної інтоксикації, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту на тлі тяжкої травми, поєднаної зі скальпованою раною шкіри.

З наведеної вище дискусії є очевидним, що загальною закономірністю тяжкої травми є активація ПОЛ, яка зумовлена гіпоксією і гіперкатехоламінемією, яка у свою чергу сприяє розвитку генералізованої мембранної деструкції (спочатку мембран органел клітин паренхіматозних органів і в подальшому – цитоплазматичних мембран), що виражається гіперферментемією – виходом ферментів з різних ультраструктур клітини. Цей феномен описаний у роботах багатьох авторів [67, 71, 114-116].

Аналогічно очевидним є й накопичення продуктів ендогенної інтоксикації, обумовленої насамперед травмуванням власних тканин з наступним каскадом ендотоксинстимулювальних чинників: гіпоксією, недоокисленням ендогенних субстратів, ПОЛ, виходом клітинного вмісту у міжклітинний простір і кровоносне русло, порушенням детоксикувальних систем організму [171-173].

Ідентичні відхилення відмічалися у тварин з тяжкою травмою: у сироватці крові травмованих тварин істотно наростала активність маркерних ферментів цитолізу АлАТ і АсАТ, вміст продуктів ендогенної інтоксикації МСМ<sub>254-280</sub>, у гомогенатах печінки збільшувався вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ, дієнових кон'югатів. Максимальне відхилення концентрацій цих речовин наставало на третю добу з наступним помірним зниженням. Аналогічні результати були одержані та тлі тяжкої експериментальної травми

й іншими авторами [72, 74, 75, 116].

На тлі додаткового травмування шкіри ці показники досягали максимального відхилення від норми вже на 1 добу і залишалися стабільно високими до кінця експерименту (до 7 доби). Отже пошкодження шкіри суттєво погіршує перебіг тяжкої травми, в основні чого лежить активація ПОЛ, порушення цілісності мембран клітин з виходом цитоплазматичних ферментів у кровоносне русло, стимулювання ендогенної інтоксикації. Наведені величини відхилень досліджуваних показників у тварин з тяжкою травмою і додатковим пошкодженням шкіри свідчать також і про декомпенсацію детоксикувальних систем організму, зокрема печінки і нирок [73, 174-181].

Одержані результати дозволили сформулювати четвертий висновок: у тварин із самою травмою активність маркерних ферментів цитолізу сироватки крові, показники перекисного окислення ліпідів та ендогенної інтоксикації нарастають до 3 доби спостереження з наступним незначним зменшенням. На тлі додаткового травмування шкіри вони досягають статистично більших величин вже на першу добу й залишалися на такому рівні впродовж терміну спостереження (активність аланінамінотрансферази сироватки крові на сьому добу спостереження стає більшою на 45,2 %,  $p < 0,001$ ; вміст молекул середньої маси крові (фракції 254 нм) – на 29 %,  $p < 0,01$ ; концентрація ТБК-активних продуктів перекисного окислення ліпідів гомогенату печінки – на 56,5 %,  $p < 0,001$ ).

Якою ж була динаміка показників антиоксидантного захисту у відповідь на тяжку травму? Насамперед звертає на себе увагу той факт, що протягом усього експерименту у травмованих тварин відмічається суттєве зниження у гомогенатах печінки вмісту SH-груп. Натомість, концентрація церулоплазміну сироватки крові і загальна пероксидазна активність крові на третю годину після травми дещо зростають і в подальшому знижуються, досягаючи мінімальних величин на третю добу експерименту. На сьому

відмічається зростання показників антиоксидантної системи крові, яке виявилось статистично достовірно більшим, ніж на третю добу експерименту.

Одержані результати свідчать про те, що у відповідь на травму, яка створює передумови для переокислення ліпідів, у першу чергу виснажується вміст вільних SH-груп. Збільшення концентрації церулоплазміну в сироватці і загальна пероксидазна активність протягом перших трьох годин після травми, очевидно, носить компенсаторний характер. В подальшому, на першу-третю доби відмічається виснаження антиоксидантного захисту. Збільшення показників на сьому добу є свідченням адаптивних змін в організмі. Аналогічну динаміку досліджуваних показників антиоксидантного захисту у відповідь на травму відмічають й інші автори [1, 2].

У тварин з додатковим ураженням шкіри закономірності відхилень показників антиоксидантної системи були аналогічними, що й у не травмованих тварин, проте, починаючи з першою доби, вони були нижчими. На першу добу меншим був вміст церулоплазміну, ніж у тварин із самою травмою, на третю – меншою виявилася концентрація SH-груп гомогенату печінки і загальна пероксидазна активність крові. На сьому добу всі досліджувані показники антиоксидантної системи не виявляли тенденції до збільшення й залишалися статистично достовірно нижчими, ніж у тварин із самою травмою. Отже, в механізмах поглиблення тяжкої травми на тлі додаткового видалення шкіри лежить швидше виснаження антиоксидантної системи, яке до сьомої доби не виявляє ознак відновлення.

На основі проведених досліджень був сформульований п'ятий висновок: У групах тварин із самою травмою вміст сульфгідрильних груп зменшувався до першої доби спостереження й залишався стабільно низьким впродовж терміну спостереження, проте на тлі пошкодження шкіри їх рівень на третю і сьому доби виявився нижчим (відповідно на 46,2 %,  $p < 0,05$  і на 55,6 %,  $p < 0,01$ ). Церулоплазмін сироватки крові та загальна пероксидазна

активність крові в цих дослідних групах на третю годину після травми компенсаторно підвищувалися; в подальшому ці показники зменшувалися, досягаючи мінімальних величин на третю добу з наступним суттєвим зростанням на сьому добу тільки у тварин із самою травмою, що виявилось відповідно на 64,7 і 83,6 % більшим, ніж у тварин з додатковим пошкодженням шкіри ( $p < 0,01$ ).

Наступним завданням нашої роботи стало: дослідити гістологічні зміни тканини печінки, нирок, серця і легень в умовах модельованої патології.

Морфологічне дослідження становить одну з основних доказових баз наших експериментів. Нами встановлено, що на 3 годину після виникнення тяжкої травми в паренхіматозних органах (печінці, нирці, серці та легенях) розвиваються зміни, які проявлялися гострими розладами кровообігу: спазм та розширення просвіту судин, помірний периваскулярний набряк. Через добу після експерименту продовжують наростати явища розладів кровообігу, які на 3 добу проявляються дистрофічно-некротичними змінами в епітеліальних структурах. На 7 добу до розладів кровообігу та дистрофій приєднуються запальні явища.

Наведені дані є яскравим підтвердженням відхилень функціональних і біохімічних показників, які були наведені раніше. Насамперед – це розлади гемодинаміки з подальшими дистрофічно-некротичними змінами і як наслідок приєднанням ознак запалення.

В умовах тяжкої травми з додатковим механічним пошкодженням 10 % поверхні шкіри через 3 години експерименту переважаючими були гострі розлади кровообігу, які переходили у набрякові стани, помірна круглоклітинна інфільтрація, серозне запалення. На 3 добу експерименту дистрофічно-некротичні зміни переважали у легенях, нирках, печінці, що призводило до розвитку апоптозу та некрозу тканини. На 7 добу експерименту переважали дистрофічно-некротичні зміни в тканинах що призводило до декомпенсації паренхіматозних органів та переважної



смертності тварин. Слід зауважити, що до сьомої доби у цій групі тварин відмічалася смертність 60 % тварин, що цілком пояснюється як функціонально-біохімічними відхиленнями, так і гістологічними змінами у структурі паренхіматозних органів. Отже додаткове видалення 10 % шкіри є чинником, здатним стимулювати поліорганну недостатність.

На основі проведених досліджень був сформульований шостий висновок: після моделювання тяжкої травми у дослідних тварин виникали зміни, які проявлялись спочатку гострими розладами кровообігу, до третьої доби розвивались дистрофічно-некротичні зміни переважно в епітеліальних структурах паренхіматозних органів, до сьомої доби до розладів кровообігу та дистрофій приєднувались запальні явища. На тлі додаткового механічного пошкодження шкіри на початку експерименту у тварин переважали гострі розлади кровообігу у поєднанні із гострим запаленням, які на третю добу експерименту переходили у дистрофічно-некротичні зміни в епітеліальних структурах. Наростання поліорганної недостатності призводило до смертності 60 % тварин.

Наступним завданням нашої роботи стало: на основі аналізу функціонально-морфологічних змін організму тварин встановити ефективність ксенодермопластики у корекції скальпованих ран шкіри на тлі тяжкої травми.

Одержані результати показали, що величина ІН теж підвищувалася на 3 год після травми, як і в інших дослідних групах. Проте ступінь зростання виявився нижчим, ніж у групах порівняння. На першу добу ІН повертався до величини контрольних тварин і залишався на такому ж рівні впродовж всього терміну спостереження. На сьому добу його величина виявилася статистично достовірно більшою, ніж в решти дослідних груп.

Наведені дані свідчать про те, що на тлі ксенодермопластики суттєво меншим є ступінь активації симпато-адреналової системи та централізації управління серцевим ритмом. В основі цього феномену, очевидно, лежить

зменшення больових відчуттів у тварини. Цьому, очевидно, сприяє природне походження ксенотрансплантата, зниження рівня патологічної імпульсації, і що, головне, призупинення неадекватної втрати рідини. Ці механізми наводяться і в багатьох публікаціях [21-29]. Зокрема, автори на основі клінічних спостережень переконливо довели зниження больового синдрому у хворих з тяжкими опіками шкіри, яким виконували ранню некректомію та ксенодермопластику. Вони також вимагали меншого застосування кровозамінників та інших лікарських препаратів для компенсації свого стану.

Підтвердженням цьому є збільшення пульсового кровонаповнення, яке до третьої доби досягало максимальної величини і в подальшому знижувалося, проте знаходилося на вищому рівні, ніж у контрольних тварин. У свою чергу тонус артеріальних судин на 3 год після травми дещо наростав і в подальшому повертався до рівня контрольних тварин.

Отже ксенодермопластика супроводжується меншим стресогенним ефектом, що проявляється меншими відхиленнями показників МАСР та системної гемодинаміки. Одержані результати свідчать про те, що у тварин з ксенодермопластикою не виникали передумови розвитку тих адаптаційних реакцій, які мали місце у тварин з самою тяжкою травмою. Цей факт свідчить про системний вплив ксенодермопластики на організм піддослідних тварин. Його можна пояснити самими властивостями ксеношкіри, яка володіє набором білків, амінокислот, солей і мікроелементів. Завдяки всмоктуванню з поверхні рани в організм травмованих тварин може надходити новий пластичний та інформаційний матеріал (біологічно-активні речовини), який включається в обмін і може здійснювати системний вплив на організм.

У подальшому це припущення було підтверджене й за іншими показниками. Вміст у жовчі загальних жовчних кислот до третьої доби знаходився на рівні тварин із самою травмою, проте на сьому добу ставав статистично достовірно більшим. Швидкість жовчовиділення на першу добу відповідала рівню некоригованих тварин, однак в подальшому цей показник

зростав і на сьому добу перевищував рівень тварин із самою травмою. Такою самою була й динаміка вмісту глікогену в печінці.

Активність трансаміназ та вміст ендотоксинів у сироватці крові впродовж 1-3 діб знаходилися на рівні тварин з самою травмою. На сьому добу відмічалось суттєве покращення цих показників. Так само змінювався й вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Показники антиоксидантної системи, зокрема вміст у гомогенаті печінки SH-груп, до третьої доби мав проміжну величину між тваринами з самою травмою та додатковим пошкодженням шкіри без ксенодермопластики, проте на сьому добу істотно підвищувався. Динаміка загальної пероксидазної активності відповідала тваринам із самою травмою, а вміст церулоплазміну до сьомої доби нормалізувався.

Цей феномен можна пояснити також і на основі даних щодо стану трансплантата на рановій поверхні [192]. На 3-4 добу після ксенопластики при морфологічному дослідженні біоптатів відмічається проростання гемокапілярів грануляційної тканини в дерму ксенотрансплантата, що забезпечує тимчасове приживлення їх до рани. Під ксенодермотрансплантатами в цей час проходить повноцінне дозрівання грануляційної тканини, в якій спостерігаються клітини гістогенного і гематогенного походження (фібробласти і гістіоцити). Одночасно з формуванням грануляційної тканини проходить більш активний перебіг епітелізації ранової поверхні, при цьому поряд із крайовою епітелізацією спостерігається місцеве розповсюдження епітелію у вигляді широких клітинних розростань із збереженням дериватів шкіри.

На 6-7 добу після накладання трансплантата спостерігається його підсихання по краях рани, де вони відторгаються, і під ними настає епітелізація ранової поверхні. В інших ділянках рани ксенодермотрансплантати залишаються щільно фіксованими до прилеглих тканин. При морфологічному дослідженні біоптатів з рани відмічаються

значна оксифілія цитоплазми клітин росткового шару епідермісу, каріопікноз і каріолізис, значне порушення міжклітинних зв'язків і десквамація поверхневого шару епітелію. У дермі відзначається розширення багатьох гемокапілярів сосочкового шару, гомогенізація колагенових волокон, що свідчить про активне загоєння рани.

Можна припустити, що саме завдяки проростанню судин у ксенодермотрансплантат, створюються більш сприятливі умови для всмоктування додаткового пластичного матеріалу, біологічно активних речовин, які і здійснюють системний вплив на організм піддослідних тварин.

На основі проведених досліджень був сформульований сьомий висновок: в умовах застосування ксенодермопластики відмічається покращення більшості показників жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки, нормалізуються показники математичного аналізу серцевого ритму, вищим є ступінь пульсового кровонаповнення, нормалізується тонус артеріол та венозний відплив, знижується активність у сироватці крові маркерних ферментів цитолізу, вміст ендотоксинів та продуктів перекисного окислення ліпідів на тлі підвищення показників антиоксидантного захисту.

Аналогічні позитивні зміни відмічалися й за морфологічними показниками паренхіматозних органів.

У тварин з тяжкою травмою і додатковим пошкодженням шкіри, коригованим ксенопластиком на 3 год у паренхіматозних органах спостерігаються гострі розлади кровообігу, що супроводжуються збільшенням проникності судинної стінки та периваскулярним набряком. Через добу набрякові явища наростають, що проявляється появою дрібних діapedезних крововиливів, та дистрофічними змінами епітелію. На 3 добу набрякові явища частково стихають, проте зустрічаються дистрофічно-некротичні зміни апоптозно змінених клітин. З'являються ознаки тканинного захисту, що проявляється помірною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією та

незначною запальною реакцією. На 7 добу експерименту набрякові та дистрофічно-некротичні зміни не наростають.

Отже, ксенодермопластика створює позитивні умови для збереження структури паренхіматозних органів.

На основі проведених досліджень був сформульований восьмий висновок: при моделюванні тяжкої травми та пошкодження шкіри із використанням ксенодермопластики першими морфологічними змінами є гострі розлади кровообігу та гостре запалення, які на третю добу переходили в дистрофічно-некротичні зміни епітеліальних структур. При цьому смертність тварин не спостерігалась, а в паренхіматозних органах на сьому добу експерименту виявлялися ділянки посилення процесів регенерації та адаптації.

У цілому на основі одержаних результатів механізм позитивного впливу ксенодермопластики на тлі тяжкої травми з одночасним механічним пошкодженням 10 % поверхні шкіри можна уявити так:

- 1) зменшення больової імпульсації;
- 2) зниження втрати рідини;
- 3) зменшення стресогенного впливу та активації симпато-адреналової системи;
- 4) зниження інтенсифікації ПОЛ, деструкції мембран органел і цитоплазматичних мембран;
- 5) менше накопичення ендотоксинів;
- 6) надходження додаткових біологічно активних речовин з ксенодермотрансплантата;
- 7) створення сприятливіших умов для життєдіяльності організму, ніж у тварин з самою травмою;
- 8) попередження розвитку поліорганної недостатності.

Таким чином, у результаті проведених досліджень показано важливу роль у патогенезі тяжкої травми одночасного механічного пошкодження шкіри. Сукупність механізмів позитивного впливу ксенодермопластики в цих

умовах є теоретичним підґрунтям доцільності їх ширшого вивчення у клініці, що вимагає поглибленого доклінічного дослідження.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що виявляється у вивченні динаміки функціонально-морфологічних змін організму після тяжкої травми в поєднанні з механічним походженням 10 % поверхні шкіри та встановленні ефективності і системного позитивного впливу ксенодермопластики, що має важливе значення для практики як теоретичне підґрунтя для застосування ксенодермотрансплантатів для корекції механічних дефектів шкіри травмованих у клініці.

1. Розроблена модель тяжкої травми, яка полягає у кровотечі зі стегнової вени, переломі стегнової кістки та введенні крові у паранефральну клітковину в дозі 1 мл на 0,1 кг маси тварини, що супроводжується сукупністю функціонально-морфологічних відхилень, які відповідають тяжкій травмі, та виживанням лабораторних тварин впродовж перших семи діб після травмування. Додаткове механічне видалення на цьому тлі 10 % площі поверхні шкіри суттєво поглиблює травму і дозволяє з'ясувати патогенетичні механізми її впливу на перебіг тяжкої травми.

2. Через три години після тяжкої травми настає виражена активація центрального контуру регуляції серцевого ритму та підвищення пульсового кровонаповнення тіла тварин на тлі зменшення тону артеріальних судин; в подальшому індекс напруження та пульсове кровонаповнення знижуються і на цьому добу стають меншими від контрольного рівня на тлі зростання тону артеріальних судин. У тварин з додатковим пошкодженням шкіри активація центрального контуру регуляції серцевого ритму, інтенсивність пульсового кровонаповнення та тону артеріальних судин підвищуються на третю годину спостереження з подальшим більш значним зниженням до сьомої доби (реографічний систолічний індекс зменшується на 44,2 %,  $p < 0,001$ , коефіцієнт інтегральної тонічності – на 25,9 %,  $p < 0,05$ ).

3. В умовах модельованої тяжкої травми порівняно з контрольною групою відмічається поступове зниження показників жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки з першої до сьомої діб спостереження (вміст у жовчі загальних жовчних кислот зменшується на 57,2 %, прямого білірубіну – на 50,6 %, швидкість жовчовиділення – на 28,4 %, вміст глікогену в печінці – на 50,4 %,  $p < 0,001$ ). Додаткове пошкодження шкіри супроводжувалося порівняно з попередньою групою зменшенням більшості показників на третю добу спостереження ( $p < 0,001$ ) з подальшим більш вираженим зниженням до сьомої.

4. У тварин із самою травмою активність маркерних ферментів цитолізу сироватки крові, показники перекисного окислення ліпідів та ендогенної інтоксикації нарастають до 3 доби спостереження з наступним незначним зменшенням. На тлі додаткового травмування шкіри вони досягають статистично більших величин вже на першу добу й залишаються на такому рівні впродовж терміну спостереження (активність аланінаміно-трансферази сироватки крові на сьому добу спостереження стає більшою на 45,2 %,  $p < 0,001$ ; вміст молекул середньої маси крові (фракції 254 нм) – на 29 %,  $p < 0,01$ ; концентрація ТБК-активних продуктів перекисного окислення ліпідів гомогенату печінки – на 56,5 %,  $p < 0,001$ ).

5. У групах тварин із самою травмою вміст сульфгідрильних груп зменшується до першої доби спостереження й залишається стабільно низьким впродовж терміну спостереження, проте на тлі пошкодження шкіри їх рівень на третю і сьому доби знижується (відповідно на 46,2 %,  $p < 0,05$  і на 55,6 %,  $p < 0,01$ ). Церулоплазмін сироватки крові та загальна пероксидазна активність крові в цих дослідних групах на третю годину після травми компенсаторно підвищується; в подальшому ці показники зменшуються, досягаючи мінімальних величин на третю добу з наступним суттєвим зростанням на сьому добу тільки у тварин із самою травмою, що виявилось



відповідно на 64,7 і 83,6 % більшим, ніж у тварин з додатковим пошкодженням шкіри ( $p < 0,01$ ).

6. Морфологічним дослідженням виявлено, що після моделювання тяжкої травми у дослідних тварин виникають зміни, які проявляються спочатку гострими розладами кровообігу, до третьої доби розвиваються дистрофічно-некротичні зміни переважно в епітеліальних структурах паренхіматозних органів, до сьомої доби до розладів кровообігу та дистрофій приєднувались запальні явища. На тлі додаткового механічного пошкодження шкіри на початку експерименту у тварин переважають гострі розлади кровообігу у поєднанні із гострим запаленням, які на третю добу експерименту переходять у дистрофічно-некротичні зміни в епітеліальних структурах. Наростання поліорганної недостатності призводить до смертності 60 % тварин.

7. В умовах застосування ксенодермопластики відмічається покращення більшості показників жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки, нормалізуються показники математичного аналізу серцевого ритму, вищим є ступінь пульсового кровонаповнення, нормалізується тонус артеріол та венозний відплив, знижується активність у сироватці крові маркерних ферментів цитолізу, вміст ендотоксинів та продуктів перекисного окислення ліпідів на тлі підвищення показників антиоксидантного захисту.

8. При моделюванні тяжкої травми та пошкодження шкіри із використанням ксенодермопластики першими морфологічними змінами є гострі розлади кровообігу та гостре запалення, які на третю добу переходили в дистрофічно-некротичні зміни епітеліальних структур. При цьому смертність тварин не відмічається, а в паренхіматозних органах на сьому добу експерименту виявляються ділянки посилення процесів регенерації та адаптації.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ельский В. Н. Патология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельский, А. М. Кардаш, Г. А. Городник ; под ред. В. И. Черния. – Донецк : Новый мир, 2004. – 200 с.
2. Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на до госпітального етапі : методичні рекомендації / Г. Г. Рошчін, Ю. О. Гайдаєв, О. В. Мазуренко [та ін.]. – К., 2003. – 33 с.
3. Тайцлин В. И. Закрытая черепно-мозговая травма и ее последствия / В. И. Тайцлин // Междунар. мед. журн. – 2002. – Т. 8, № 1–2. – С. 58–62.
4. Непроизводственный городской травматизм как медико-социальная проблема / А. Н. Косинец, В. П. Дейкало, М. А. Никольский, В. В. Сиротко // Новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии повреждений мирного времени : международная конференция : материалы конф. – СПб, 2006. – С. 336–337.
5. Лихтерман Л. Б. Черепно-мозговая травма / Л. Б. Лихтерман. – М. : Медицинская газета, 2003. – 357 с.
6. Доказательная нейротравматология / А. А. Потапов, Л. Б. Лихтерман, В. Л. Зельман [и др.] ; под ред. А. А. Потапова, Л. Б. Лихтермана. – М. : ОАО “Внешторгиздат”, 2003. – 518 с.
7. Дерябин И. И. Травматическая болезнь / И. И. Дерябин, О. С. Насонкин. – Л. : Медицина, 1897. – 304 с.
8. Селезнев С. А. Травматическая болезнь / С. А. Селезнев, Г. С. Худайбернов. – Ашхабад, 1984. – 224 с.
9. Збереженість компонентів епідермальних проліферативних одиниць консервованих аутодермотрансплантатів / К. С. Волков, А. В. Довбуш, О. П. Андрійшин [та ін.] // XX з’їзд хірургів України : матеріали з’їзду. – Тернопіль : Укрмеднига, 2002. – Т. 2. – С. 654–655.

10. Особливості перебігу регенераційних процесів в рані при опіках ШБ-ступенів в умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів / К. С. Волков, Т. В. Бігуняк, П. І. Лучанко, В. М. Таран // XX з'їзд хірургів України : матеріали з'їзду. – Тернопіль : Укрмеднига, 2002. – Т. 2. – С. 656–657.

11. Бігуняк В.В., Демяненко В.В., Бігуняк Н.В. Біологічні і біофізичні властивості ліофілізованої шкіри свині: загальнобіологічні аспекти, проблеми, перспективи // Матеріали XX з'їзду хірургів України. Т. 2. – Тернопіль: Укрмеднига, 2002. – С. 536-538.

12. Патент на винахід 66353 Україна, МПК А 01 N 1/02. Спосіб виготовлення ксенотрансплантатів / В. В. Бігуняк, Н. В. Бігуняк. – № 99084730 ; Заявл. 19.08.1999 ; Опубл. 17.05.2004. – Бюл. № 5.

13. Хірургічне лікування опіків III А ступеня / О. Л. Ковальчук, В. М. Таран, В. В. Бігуняк, В. М. Мартинюк // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 1. – С. 90–93.

14. Особливості епітелізації поверхневих опіків при використанні ліофілізованих ксенодермотрансплантатів / О. Л. Ковальчук, Т. В. Бігуняк, В. М. Мартинюк, А. В. Довбуш // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 60–62.

15. Волков К. С. Регенераторные процессы в ожоговых ранах II-IIIА степени при использовании лиофилизированных ксенодермотрансплантатов / К. С. Волков, Т. В. Бигуняк, А. И. Паламарчук // Актуальные проблемы термических травм : междунар. конф., посвященная 70-летию НИИ скорой помощи им. И.И. Дженалидзе : материалы конф. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 255–256.

16. Бігуняк В. В. Метод лиофилизированных ксенодермотрансплантатов в системе активного хирургического лечения обожженных / В. В. Бігуняк, В. М. Таран, В. С. Савчин // Актуальные проблемы термических травм : междунар. конф., посвященная 70-летию НИИ скорой помощи им.

И.И. Дженалидзе : материалы конф. – Санкт–Петербург, 2002. – С. 302–303.

17. Таран В. М. Вплив раннього хірургічного лікування обпечених хворих на функціональний стан життєво важливих органів і систем / В. М. Таран, А. Я. Яцкевич, Н. О. Старикова // Вісник наукових досліджень. – 2001. – № 1. – С. 54–57.

18. Бігуняк В. В. Термічні ураження / В. В. Бігуняк, М. Ю. Повстяний. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – 195 с.

19. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів для відновлення втраченого шкірного покриву / В. В. Бігуняк, І. Й. Галайчук, В. С. Савчин, Н. В. Гуда // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 341–366.

20. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів у комбустіології : методичні рекомендації / В. В. Бігуняк, М. Ю. Повстяний, К. С. Волков [та ін.]. – Тернопіль, 2003. – 21 с.

21. Бігуняк В. В. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів в комплексному лікуванні опікових хворих при масових термічних ураженнях / В. В. Бігуняк, В. В. Дем'яненко, Н. В. Гуда // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : XLVII підсумкова науково-практична конференція, присвячена 150-річчю з дня народження академіка І.Я. Горбачевського : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – С. 66.

22. Раннее оперативное лечение ожогов с использованием биоактивных ксенодермотрансплантатов / В. В. Бигуняк, В. И. Нагайчук, Н. Д. Желиба, В. В. Нагайчук // I съезд комбустологов России : сб. науч. тр. – Москва, 2005. – С. 177–178.

23. Желіба М. Д. Раннє оперативне лікування опікових ран з використанням біоактивних ксенодермотрансплантатів, аутодермотрансплантатів та шкірно-жирових клаптів / М. Д. Желіба, В. І. Нагайчук // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2005. – Т. 5, вип. 1. – С. 86–89.

24. Нагайчук В. І. Клінічна ефективність трансплантації біоактивних ксенодермотрансплантатів при ранньому оперативному лікуванні обпечених / В. І. Нагайчук, Т. Р. Масляк // Трансплантологія / Проблеми клінічної та тканинної трансплантології : міжнародна науково-практична конференція : матеріали конф. – 2003. – Т. 4, № 1 – С. 167–168.

25. Нагайчук В. І. Біоактивація ліофілізованих ксено-дермотрансплантатів та їх трансплантація хворим з поверхневими опіками / В. І. Нагайчук, В. Г. Мацац, В. В. Нагайчук // Культура Народов Причорномор'я. – 2003. – № 46. – С. 185–187.

26. Гуда Н. В. Антимікробна спроможність консервованої шкіри / Н. В. Гуда // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 127.

27. Лучанко Л. Д. Гістологічні та гістохімічні зміни печінки при експериментальній термічній травмі в умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів / Л. Д. Лучанко, К. С. Волков // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2005. – № 5. – С. 86–89.

28. Волков К. С. Перебіг пристосувально-компенсаторних та регенераторних процесів у деяких органах травної системи при термічній травмі в умовах використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів / К. С. Волков, Л. Д. Лучанко, М. В. Самборський // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 2. – С. 78–79.

29. Тупол Л. Д. Структурні і морфометричні зміни печінки при опіках та в умовах застосування ліофілізованої ксеношкіри / Л. Д. Тупол, К. С. Волков // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2006. – № 7. – С. 48–50.

30. Сван О. Б. Вплив локальної кріодеструкції шкіри на динаміку функціональної активності печінки та її корекція / О. Б. Сван, А. А. Гудима // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2007. – № 3. – С. 108–111.

31. Сван О. Б. Вплив холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри на функціональний стан печінки в експерименті та його корекція / О. Б. Сван // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 6–9.

32. Гудима А. А. Порухення морфoфункціонального стану печінки в умовах локальної кріодеструкції шкіри та його корекція / А. А. Гудима, О. Б. Сван, Т. В. Дацко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – № 2. – С. 183–188.

33. Сван О. Б. Застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів шкіри свині для корекції обморожень в експерименті / О. Б. Сван, А. А. Гудима // Бюлетень VI читань ім. В.В. Підвисоцького. – Одеса, 2007. – С. 105–106.

34. Клиническая эпидемиология черпно-мозговой травмы / Е. Г. Педаченко, С. Я. Семисалов, В. Н. Ельский, А. М. Кардаш. – Донецьк : “Апекс”, 2002. – 156 с.

35. Агаджанян В. В. Политравма: проблема и практические вопросы / В. В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 1. – С. 5–8.

36. Multiple organ failure still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma / D. Nast-Kolb, M. Aufmkolk, S. Rucholtz [et al.] // J. Trauma. – 2001. – Vol. 51, № 5. – P. 835–841.

37. Плеханов А. Н. Эпидемиологические, диагностические и лечебные аспекты сочетанной травмы в современных условиях (хирургия сочетанной травмы). Сообщение 1 / А. Н. Плеханов, И. А. Номоконов, В. А. Шагдуров // Политравма. – 2007. – № 4. – С. 69–74.

38. Политравма / В. В. Агаджанян, А. А. Пронских, И. М. Устьянцева [и др.]. – Новосибирск : Наука, 2003. – 492 с.

39. Early death of the severely injured patient – a retrospective analysis / G. Matthes, J. Seifert, P. A. W. Ostermann [et al.] // Zentralb l. Chir. – 2001. – Vol. 126, № 12. – P. 995–999.

40. Апарцин К. А. МОСТ: мониторинг травматизма при сочетанных механических повреждениях / К. А. Апарцин, А. П. Зайцев, А. В. Новожилов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 3. – С. 112–114.

41. Гураль К. А. Стадии развития шока и травматической болезни / К. А. Гураль, К. С. Бразовский // Политравма. – 2007. – № 3. – С. 17–24.
42. Политравма. Септические осложнения / В. В. Агаджанян, И. М. Устьянцева, А. А. Пронских [и др.]. – Новосибирск : Наука, 2005. – 391 с.
43. Агаджанян В. В. Политравма: перспективы исследования проблемы / В. В. Агаджанян // Политравма. – 2007. – № 3. – С. 5–7.
44. Благодатский М. Д. Об организации экстренной помощи пациентам с сочетанной черепно-мозговой травмой в условиях городского травматологического стационара / М. Д. Благодатский, А. В. Семенов, Ю. А. Семенова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 3. – С. 131–132 .
45. Журавлев С. М. Травматизм и ортопедическая заболеваемость – приоритетная медицинская и демографическая проблема. Актовая речь / С. М. Журавлев. – М. : ЦИТО, 1997. – 48 с.
46. Картавенко В. И. Применение шкалы APACHE-II для оценки тяжести пострадавших / В. И. Картавенко, А. К. Шабанов // Интегральная оценка и прогнозирование в экстренной медицине : научно-практическая конференция, посвященная 70-летию со дня рождения проф. Ю.Н. Цибина : материалы конф. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 18–25.
47. Классификация и хирургическое лечение черепно-мозговой травмы, сочетанной с травмой конечностей : методические рекомендации / [В. В. Лебедев, В. В. Крылов, В. П. Охотский и др.]. – М., 1998. – 19 с.
48. Апоптоз при критических состояниях / А. М. Голубев, Е. Ю. Москалева, С. Е. Северин [и др.] // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 2, № 5–6. – С. 184–190.
49. Логинов Л. П. Особенности свободной пересадки кожи при травматических дефектах / Л. П. Логинов // Пластическая хирургия при ожогах и ранах : материалы конференции. – М., 1994. – С. 49–51.
50. Comparison of endothelial activation during endotoxic and posttraumatic conditions by serum analysis of soluble E-selectin in nonhuman primates / R.

Kneidinger, S. Bahrami, H. Redl [et al.] // *Lab. Clin. Med.* – 1996. – Vol. 128, № 5. – P. 515–519.

51. Ельский В. Н. Травматическая болезнь: некоторые спорные и нерешенные вопросы / В. Н. Ельский, С. Е. Золотухин, А. Т. Денисов // *Ортопедия, травматология и протезирование.* – 1988. – № 2. – С. 67–70.

52. Valsaminas M. P. Pathology of trauma. [Review] / M. P. Valsaminas // *Neurosurgery Clinics of North America.* – 1994. – Vol. 5, № 1. – P. 175–183.

53. Котельников Г. П. Некоторые философские и методологические положения концепции “травматическая болезнь” / Г. П. Котельников, И. Г. Труханова // *Политравма.* – 2007. – № 1. – С. 15–20.

54. Селезнев С. А. Адаптация, недостаточность функций и необратимость в приложении к проблеме шока / С. А. Селезнев, В. И. Гикавый. – Кишинев : Штиинца, 1992. – 120 с.

55. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / [В. Н. Ельский, В. Г. Климовицкий, С. Е. Золотухин и др.]. – Донецк : ООО “Лебедь”, 2002. – 360 с.

56. Селезнев С. А. Изменения функций внутренних органов при тяжелой механической травме / С. А. Селезнев, С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапот // *Нарушения функции мозга и внутренних органов при сочетанной механической травме и терминальных состояниях : материалы к “круглому столу”* / СПб. : НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. – СПб., 2001. – 18 с.

57. Gebhard F. Polytrauma-pathophysiology and management principles / F. Gebhard, M. Huber-Lang // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 393, № 6. – P. 825–831.

58. Куршакова И. В. Типовые патологические процессы, как патогенетическая основа формирования неврологических осложнений травматической болезни / И. В. Куршакова // *Актуальные вопросы сочетанной шокогенной травмы и скорой помощи : сб. научн. тр., посвящ. 70-летию НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе и 20-летию отдела (клиники)*



сочетанной травмы / Санкт-Петербург, НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. – СПб, 2002. – С. 181–185.

59. Лучанко Л. Д. Гістологічні та гістохімічні зміни печінки при експериментальній термічній травмі в умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів / Л. Д. Лучанко, К. С. Волков // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2005. – № 5. – С. 86-89.

60. Ключевский В. В. Современные проблемы хирургии повреждений / В. В. Ключевский, К. А. Гураль // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН / 1-й съезд хирургов Сибири и Дальнего Востока*. – 2005. – № 3 (41). – С. 102–109.

61. Зависимость состояния симпатико-адреналовой системы и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной систем от тяжести травматического поражения головного мозга / А. Э. Каасик, Л. Э. Кыйв, А. А. Паю [и др.] // *Вопр. нейрохирургии*. – 1994. – № 1. – С. 26–29.

62. Черний В. И. Прогнозирование исхода тяжелой черепно-мозговой травмы на основании изменений функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы / В. И. Черний, Г. А. Городник, И. И. Ребковец // *Укр. журн. экстрем. мед.* – 2004. – Т. 5, № 1 (дод.). – С. 89–91.

63. Alderson P. Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomized controlled trails / P. Alderson, I. Roberts // *BMJ*. – 1997. – Vol. 314, № 7098. – P. 1855–1859.

64. Патогенетическое обоснование периодов травматической болезни головного мозга / А. П. Ромоданов, О. В. Копьев, Е. Г. Педаченко [и др.] // *Вопр. нейрохирургии*. – 1990. – № 6. – С. 10–13.

65. Городецкий В. К. Патофизиология углеводного обмена / В. К. Городецкий // *Клин. лаб. диагностика*. – 2006. – № 2. – С. 25–32.

66. Лекманов А. У. Особенности синдрома гиперметаболизма у детей в критических состояниях / А. У. Лекманов, Ю. В. Ернулева // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2006. – № 1. – С. 74–77.

67. Титов В. Н. Иные представления об образовании кетоновых тел, кинетике  $\beta$ -окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза / В. Н. Титов, Д. М. Лисицын // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – № 3. – С. 3–9.

68. Nakagami T. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin / T. Nakagami // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47, № 3. – P. 385–394.

69. Долгих В. Т. Патофизиология обмена веществ / В. Т. Долгих. – М. : Медицинская книга ; Н.-Новгород : Изд-во НГМА, 2002. – 153 с.

70. Ceddia R. B. Direct metabolic regulation in skeletal muscle and fat tissue by leptin: implications for glucose and fatty acids homeostasis / R. B. Ceddia // Int. J. Obesity. – 2005. – Vol. 29, № 10. – P. 1175–1183.

71. Игнатьева Г. А. Современные представления об иммунитете (контуры общей теории) / Г. А. Игнатьева // Пат. физиол. – 2003. – № 2. – С. 2–7.

72. Устьянцева И. М. Лабораторная диагностика при политравме / И. М. Устьянцева // Политравма. – 2008. – № 4. – С. 51–64.

73. Коробков А. А. Комплексообразующие свойства сывороточных белков при синдроме длительного раздавливания и их модификация пентоксифиллином / А. А. Коробков // Буковинський медичний вісник. – 2001. – № 1. – С. 170–173.

74. Trenkler S. Normonization of procedures, standarts, gniolelines in anesthesiology and intesive care medicine – on what level? / S. Trenkler // Anesthesiologie, Intensivmedezin, Nofallmedezin, Schemsherapie. – 1998. – Vol. 33, № 3. – P. 287.

75. Семендяй М. И. Особенности противошоковых мероприятий и инфузионной терапии при огнестрельных проникающих ранениях груди / М. И. Семендяй // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2000. – № 1 (Д). – С. 210–211.

76. Костенко В. С. Возможности плазмафереза в комплексной терапии синдрома эндогенной интоксикации. Новый отечественный аппарат для точного, фильтрационного плазмафереза АПФ-1 "Гемофер" / В. С. Костенко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2001. – № 2 (Д). – С. 57–59.

77. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS – синдрома системного воспалительного ответа / В. П. Шапо, Ф. И. Гюльмамедов, А. Н. Несторенко [и др.] // Анестезиология, реаниматология. – 1997. – № 6. – С. 48–53.

78. О влиянии антиоксидантов на выраженность эндотоксикоза при экспериментальном перитоните / А. П. Власов, Т. В. Тарасова, Г. Ю. Судакова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – Т. 63, № 6. – С. 58–61.

79. Биоэнергетика и смерть (обзор) / Б. В. Черняк, О. Ю. Плетюшкина, Д. С. Изюмов [и др.] // Биохимия. – 2005. – Т. 70, вып. 2. – С. 294–301.

80. Greenberg A. S. Identifying the links between obesity, insulin resistance and  $\beta$ -cell function / A. S. Greenberg, M. L. McDaniel // Eur. J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 32, № 3. – P. 24–34.

81. Игнатьева Г. А. Современные представления об иммунитете (контуры общей теории) / Г. А. Игнатьева // Пат. физиол. – 2003. – № 2. – С. 2–7.

82. Haas N. P. Developments in polytrauma management. Priority-based strategy / N. P. Haas, T. Lindner, H. J. Bail // Chirurg. – 2007. – Vol. 78, № 10. – P. 894–901.

83. Тигранян Р. А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях / Р. А. Тигранян. – М. : Наука, 1990. – 288 с.

84. Хилько В. А. Саногенез в концепции болезни поврежденного мозга / В. А. Хилько, А. Н. Хлуновский, А. А. Старченко // Поленовские чтения : научн. тр. – СПб., 1995. – Вып. 1. – С. 27–31.

85. Ерюхин И. А. Экстремальное состояние организма в хирургии повреждений. Теоретическая концепция и практические вопросы проблемы / И. А. Ерюхин // Мед. академ. журн. – 2002. – Т. 2, № 3. – С. 25–41.
86. Vincent J.-L. Organ dysfunction scores in critical illness / J.-L. Vincent // *Journal of Organ Dysfunction*. – 2005. – Vol. 1, № 1. – P. 18–24.
87. Устьянцева И. М. Реактивность организма при политравме / И. М. Устьянцева // *Политравма*. – 2008. – № 2. – С. 53–63.
88. Albelda S. M. Adhesion molecules and inflammatory injury / S. M. Albelda, C. W. Smith, P. A. Ward // *FASEB J*. – 1994. – Vol. 8. – P. 504–512.
89. Springer T. A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration : the multistep paradigm / T. A. Springer // *Cell*. – 1994. – Vol. 76, № 2. – P. 301–314.
90. Gillham M. J. Resuscitation for major trauma / M. J. Gillham, M. J. A. Parr // *Curr. Opin. Anaesthesiol*. – 2002. – Vol. 15, № 2. – P. 167–172.
91. Травматическая болезнь и ее осложнения / С. А. Селезнев, С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапот, А. А. Курыгин. – СПб. : Политехника, 2004. – 414 с.
92. Гаркави Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, М. А. Уколова, Е. Б. Квакина. – Ростов-на-Дону : Изд-во Ростовского университета, 1990. – 224 с.
93. Бочаров С. Н. Защитные стратегии организма в анестезиологии и реаниматологии / С. Н. Бочаров, В. И. Кулинский. – Иркутск : РИОГУ Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН, 2003. – 134 с.
94. Долгих В. Т. Метаболические нарушения при критических состояниях / В. Т. Долгих, А. И. Ларин, И. А. Пилипчук // *Политравма*. – 2007. – № 3. – С. 73–86.
95. Применение цитофлавина в коррекции метаболических нарушений у больных с разлитым перитонитом в послеоперационном периоде / С. Ф.

Багненко, Б. В. Батоцыренов, Н. Б. Горбачев [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 3. – С. 29–32.

96. Рыбинцев В. Ю. Оценка эффективности гепаринотерапии у больных в критических состояниях / В. Ю. Рыбинцев, И. Н. Пасечник, Е. Д. Бондаренко // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – Приложение к № 5. – С. 77.

97. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients / E. Girou, F. Schorting, C. Delclaux [et al.] // JAMA. – 2000. – Vol. 284. – P. 2361–2367.

98. Comparison of endothelial activation during endotoxic and posttraumatic conditions by serum analysis of soluble E-selectin in nonhuman primates / R. Kneidinger, S. Bahrami, H. Redl [et al.] // Lab. Clin. Med. – 1996. – Vol. 128, № 5. – P. 515–519.

99. Mandell D. C. Fluid therapy in shock / D. C. Mandell, L. G. King // Vet. Clinics of North America. – 1998. – Vol. 28, № 3. – P. 623–644.

100. Die Behandlung des hemorrhagischen Schocks / W. G. Voelckel, A. von Goedecke, D. Fries [et al.] // Der Anästhesist. – 2004. – Vol. 53. – P. 1151–1167.

101. The gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS = 40) in the ICU / J. R. Border, J. Hassett, J. LaDuca [et al.] // Ann. Surg. – 1987. – Vol. 206, № 4. – P. 427–446.

102. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger, J. M. Carlet, H. Masur [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. Vol. 32, № 3. – P. 858–873.

103. Новожилов А. В. Сравнительный анализ сочетанных повреждений груди как элемента сочетанной травмы в промышленных центрах СФО / А. В. Новожилов, Е. Т. Рустамова, С. Е. Григорьев // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 3. – С. 156–157.

104. Сотниченко Б. А. Сочетанные ранения груди / Б. А. Сотниченко, О. Б. Калинин, А. Б. Сотниченко // Бюл. ВСИЦ СО РАМН. – 2005. – № 3. – С. 159–160.

105. Deitch E. A. Complement receptors in shock and transplantation / E. A. Deitch, M. C. Mancini // Arch. Surg. – 1993. – Vol. 128, № 11. – P. 1222–1226.

106. Grimble I. R. F. Nutritional antioxidants and the modulation of inflammation: therapy and practice / I. R. F. Grimble // New Horiz. – 1994. – Vol. 2, № 2. – P. 175–185.

107. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update / S. M. Hollenberg, T. S. Ahrens, D. Annane [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32, № 9. – P. 1928–1948.

108. Monoclonal antibody to endotoxin attenuates hemorrhage-induced lung injury and mortality in rats / S. Bahrami, Y. M. Yao, G. Leichtfeld [et al.] // Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 25, № 6. – P. 1030–1036.

109. Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock / E. A. Deitch, D. Xu, L. Franko [et al.] // Shock. – 1994. – Vol. 1, № 2. – P. 141–146.

110. Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial / I. Chytra, R. Pradl, R. Bosman [et al.] // Critical Care. – 2007. – Vol. 11, № 1. – P. R24.

111. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы воспаления / П. Г. Назаров. – СПб., 2001. – 400 с.

112. Coagulopathy in multiple trauma: new aspects of therapy / O. Grottke, D. Henzler, D. R. Spahn, R. Rossaint // Anaesthesist. – 2007. – Vol. 56, № 1. – P. 95–108.

113. Агаджанян В. В. Шок – положительные и отрицательные аспекты при политравме / В. В. Агаджанян // Политравма. – 2007. – № 1. – С. 5–8.

114. Грашин Р. А. Состояние свободнорадикального окисления при тяжелой сочетанной травме : автореф. дисс. на соискание научной степени канд мед. наук. / Р. А. Грашин – СПб., 1996 . – 22 с.

115. Нарушения процессов перекисного окисления липидов / В. Д. Малышев, А. Ф. Потапов, В. Е. Трепилец [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. – 1994. – № 6. – С. 53–57.

116. Петухова О. В. Содержание липопротеидов и продуктов перекисного окисления липидов у больных в остром периоде политравмы / О. В. Петухова, И. М. Устьянцева, В. В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 3. – С. 65–68.

117. Гураль К. А. Стадии развития шока и травматической болезни / К. А. Гураль, К. С. Бразовский // Политравма. – 2007. – № 3. – С. 17–24.

118. Overexpression of catalase in cytotoxic or mitochondrial compartment protects HepG2 cells against oxidative injury / J. Bai, A. M. Rodriguez, J. A. Melendez, A. I. Cederbraum // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274, № 37. – P. 263–217.

119. Beyer R. E. An analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant / R. E. Beyer // Biochem. Cell Biol. – 1992. – Vol. 70, № 6. – P. 390–403.

120. Bringold U. Peroxynitrite formed by mitochondrial NO synthase promotes mitochondrial Ca<sup>2+</sup> release / U. Bringold, P. Ghafourifar, C. Richter // Free Rad. Biol. Med. – 2000. – Vol. 29, № 3–4. – P. 343–348.

121. Changes of blood paramagnetic centers under the influence of shock waves on kidneys and membrane-protector effect of Plaferon-LB in experiment / D. Chavchanidze, T. Sanikidze, V. Sulkhaniashvili [et al.] // Bulletin of the Georgian Academy of Sciences. – 1998. – Vol. 158, № 2. – P. 332–335.

122. Delibashvili D. Content of nitrogen in organs and tissues and its importance in pathogenesis of alloxan diabetes / D. Delibashvili // Annals of biomedical Research and Education. – 2002. – Vol. 2. – P. 145–148.

123. Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function / W. Dröge // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82. – P. 47–95.

124. Role of the iron mobilization and oxidative stress regulons in the genomic response of yeast to hydroxyurea / C. Dubacq, A. Chevalier, R. Courbeyrette [et al.] // *Mol. Genet. Genomics.* – 2006. – Vol. 275, № 2. – P. 114–124.

125. Finkel T. Redoxs – dependent signal transduction / T. Finkel // *FEBS Let.* – 2000. – Vol. 476, № 1–2. – P. 52–54.

126. Rescue of cells from apoptosis by inhibition of active GSH extrusion / L. Ghibelli, C. Fanelli, G. Rutilio [et al.] // *FASEB J.* – 1998. – Vol. 12. – P. 479–486.

127. Генинг Т. П. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в системе “сыворотка крови – эритроцит” при острой циркуляторной гипоксии / Т. П. Генинг, Д. А. Ксейко // *Успехи современного естествознания.* – 2004. – № 4. – С. 17–20.

128. Тумановский Ю. М. Особенности функционально-метаболических реакций адаптации в условиях гипербарической оксигенации при гипоксии различного происхождения [Электронный ресурс] / Ю. М. Тумановский, В. А. Ворновский, В. М. Крюков // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* – 2003. – № 11. – Режим доступа к журн. : <http://www.vsma.ac.ru/publ/vest/011/Article/index.htm>

129. Коррекция окислительного метаболизма с помощью ПЛБ при И. В. проведении коронарного шунтирования миокарда / З. В. Бахуташвили, Датунашвили, Т. В. Саникидзе, В. И. Бахуташвили // *Georgian Medical News.* – 2004. – № 11. – С. 68–72.



130. Антиоксидантный эффект ПЛБ во время инфаркта миокарда в эксперименте / Н. Джавахишвили, З. Цагарели, Т. Саникидзе [и др.] // Эксперимент. и клин. медицина. – 2001. – № 6. – С. 11–14.

131. Влияние ПЛБ на течение травматической болезни при политравмах / И. Накашидзе, Т. Чиковани, Т. Саникидзе, В. Бахуташвили // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 5. – С. 22–25

132. The role of nitric oxide in pathogenesis of haemorrhagic shock / S. Kakulia, A. Antelava, N. Antelava [et al.] // Magnetic resonance in chemistry and biology : XI-th International Conference. – Chernogolovka, 2001. – P. 175.

133. Kipiani N. V. Oxidation Processes in B- and C-Hepatitis / N. V. Kipiani // Proc. Georgian Acad. Biol. Seg. – 1999. – Vol. 25, № 1–3. – P. 77–81.

134. Innovative Strategien in der Therapie psychiatrischer Erkrankungen / G. Lezhava, Kh. Todadze, D. Mikeladze, T. Sanikidze. – Postdam, 2000. – P. 54.

135. Namoradze M. Changes in EPR centers of different organs during the Hyperbaric oxygenation / M. Namoradze, N. Chelidze, M. Katsadze // International Congress of Pathophysiology. – Lahti, 1998. – P. 117.

136. Tammariello S. P. NADPH oxidase contributes directly to oxidative stress and apoptosis in nerve growth factor-dependent sympathetic neurons / S. P. Tammariello, M. T. Quinn, S. Estus // J. Neurosci. – 2000. – Vol. 20. – P. 1

137. Gene expression in rat lungs during early response to paraquat-induced oxidative stress / M. Tomita, T. Okuyama, H. Katsuyama [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 37–44.

138. Triptolide attenuates oxidative stress, NF-kappaB activation and multiple cytokine gene expression in murine peritoneal macrophage / Y. Wu, J. Cui, X. Bao [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 141–50.

139. Effect of pentoxifylline in reducing oxidative stress-induced embryotoxicity / X. Zhang, R. K. Sharma, A. Agarwal, T. Falcone // J. Assist. Reprod. Genet. – 2005. – Vol. 22, № 11–12. – P. 415–417.

140. Яковлева Л. В. Оцінка стреспротективної активності нових фармакологічних засобів адаптогенної дії на моделі гострого іммобілізаційного стресу / Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко // Вісник фармації.– 2006. – № 2. – С. 60–63.

141. Post-traumatic stress. The mechanisms of trauma / D. Guerreiro, B. Brito, J. L. Bartista, F. Galvao // Acta Med. Port. – 2007. – № 20. – P. 347–354.

142. Anti-stress effects regulatory mechanisms of plant adaptogens / O. N. Voskresensky, A. P. Levitsky, O. L. Skiba [et al.] // Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині : наук.-практ. конф. : тези доп. – К., 2003. – С. 14.

143. Перекисное окисление и стресс / В. А. Барабой, И. И. Брехман, В. Г. Голотин, Ю. Б. Кудряшов – СПб., 1992. – С. 132–134.

144. Суворова И. Н. Возрастные особенности изменения активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы в мозгу крыс при иммобилизационном стрессе / И. Н. Суворова, В. В. Давыдов // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 3. – С. 74–78.

145. Koksharov I. A. Deportation decrease and elimination induced by actuation of the oxidative process / I. A. Koksharov, S. P. Peretyagin, K. N. Kontorschikova, V. G. Yakho // Constituent Cong. Int. Soc. for Pathophysiol. – Moscow, 1991. – 232 p.

146. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М. В. Биленко. – М. : Медицина, 1989. – 368 с.

147. Влияние унитиола на интенсивность ПОЛ в крови и структурно-функциональные свойства эритроцитов в эксперименте и у больных ИБС и атеросклерозом при ГБО-терапии / В. В. Внуков, Н. П. Милютина, Е. Е. Николаева [и др.]. – Ростов–на–Дону, 1995. – 24 с.

148. ПОЛ в крови и структурно-функциональные свойства эритроцитов больных ИБС и атеросклерозом при ГБО-терапии / П. П. Кваша, Н. П. Милютина, Е. Е. Николаева [и др.]. – Ростов–на–Дону, 1995. – 19 с.

149. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции / Л. Д. Лукьянова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 124, № 6. – С. 244–254.

150. Железосодержащие белки в плазме и сыворотке крови больных при гипебаротерапии / А. И. Лукаш, А. А. Ананян, Л. Г. Меджеричкая [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1991. – № 2. – С. 27–29.

151. Changes in the permeability of blood-brain barrier under hyperbaric conditions / S. B. Lange, J. C. Lee, E. A. Jacobs, H. Brody // VI Inter. Hyperbaric. Congress : Abstracts. – University of Aberdeen, 1987. – P. 50–51.

152. Влияние унитиола на интенсивность ПОЛ в крови и структурно-функциональные свойства эритроцитов в эксперименте и у больных ИБС и атеросклерозом при ГБО-терапии / В. В. Внуков, Н. П. Милютина, Е. Е. Николаева [и др.] – Ростов-на-Дону, 1995. – 24 с.

153. Чурляев Ю. А. К изучению роли легких в инактивировании биологически активных веществ при тяжелой черепно-мозговой травме / Ю. А. Чурляев, Н. Н. Епифанцева, Д. Н. Чесноков // X Всерос. пленум правления общества и федерации анестезиологов и реаниматологов : тез. докл. – Н.–Новгород, 1995. – С. 37.

154. Меньшиков В. В. Клинический диагноз – лабораторные основы / В. В. Меньшиков. – М., 1997. – 320 с.

155. Макшанова Г. П. Динамика показателей периферического звена эритрона у пострадавших с политравмой при различных сроках оперативного лечения / Г. П. Макшанова, И. М. Устьянцева, В. В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 3. – С. 37–52.

156. Dutton R. P. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: Impact on in-hospital mortality / R. P. Dutton, C. F. Mackenzie, T. M. Scalea // *J. Trauma*. – 2002. – Vol. 52, № 6. – P. 1141–1146.

157. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis / D. De Backer, J. Creteur, J. C. Presiser [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 98–104.

158. Real-time assessment of hepatic function is related to clinical outcome in critically ill patients after polytrauma / K. Dresing, V. W. Armstrong, C. L. Leip [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2007. – Vol. 40, № 16–17. – P. 1194–1200.

159. Bone R. C. Modulators of coagulation: a critical appraisal of their role in sepsis / R. C. Bone // *Arch. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 152, № 7. – P. 1381–1389.

160. Indicators of the post-traumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries / D. Nast-Kolb, C. Waydhas, C. Gippner-Steppert [et al.] // *J. Trauma*. – 1997. – Vol. 42, № 3. – P. 446–455.

161. Involvement of bacteria/endotoxin translocation in the development of multiple organ failure / S. Bahrami, H. Redl, Y. M. Yao, G. Schlag // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 1996. – Vol. 216. – P. 239–258.

162. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra [et al.] // *Chest*. – 1992. – Vol. 101, № 6. – P. 1644–1655.

163. Bahrami S. Der Darmals Ursache von Sepsis und Multiorganversagen / S. Bahrami, H. Redl, G. Schlag // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 1998. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. 2–10.

164. Политравма: патофизиологические и клинические аспекты, лечебная тактика и принципы организации помощи больным / В. В. Бойко, В. Г. Рынденко, А. Е. Зайцев [и др.] // *Международ. мед. журн.* – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 68–74.

165. Behdad A. Evaluation of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Score as a Predictor of Mortality in Trauma Patients / A. Behdad, M. Hosseinpour // *European Journal of Trauma*. – 2006. – Vol. 32, № 5. – P. 464–467.

166. Occurrence of bacteremia during and after hemorrhagic shock / J. M. Koziol, J. B. F. Rush, S. M. Smith, G. W. Machiedo // *J. Trauma*. – 1988. – Vol. 28, № 1. – P. 10–16.

167. Intestinal permeability and cytokine inflammatory response in multiply injured patients / A. Spindler-Vesel, B. Wraber, I. Vovk, L. Kompan // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 2006. – Vol. 26, № 10. – P. 771–776.

168. Influence of sex and age on mods and cytokines after multiple injuries / M. Frink, H. C. Pape, M. van Griensven [et al.] // *Anaesthesist*. – 2007. – Vol. 56, № 7. – P. 673–678.

169. The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries / S. K. Tschoeke, M. Hellmuth, P. A. Hostmann, W. Ertel // *The Journal of trauma, injury, infection and critical care*. – 2007. – Vol. 62, № 6. – P. 1396–1404.

170. Gebhard F. Polytrauma-pathophysiology and management principles / F. Gebhard, M. Huber-Lang // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 393, № 6. – P. 825–831.

171. Лейдерман И. Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы // *Вестник интенсивной терапии*. – 1999. – № 3. – С. 19–20.

172. Bone R. S. SIRS and CARS / R. S. Bone // *Crit. Care. Med.* – 1996. – № 7. – P. 115–118.

173. Застосування фраксипарину в комплексній терапії ендогенної інтоксикації в післяопераційному періоді у хворих на рак легень / Ш. Р. Барабанли, М. М. Коган, А. В. Яременко [та ін.] // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. – 2001. – № 2 (Д). – С. 59–60.

174. Ендотоксикоз у клінічній онкології / В. І. Дрижак, М. І. Домбрович, Н. О. Загорська, Г. І. Корицький. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1999. – 125 с.

175. Савченкова Л. В. Обґрунтування шляхів фармакокорекції шахтної травми / Л. В. Савченкова, Д. М. Болгов, О. А. Коробков // Проблеми військової охорони здоров'я. – Київ : Янтар, 2002. – С. 441–443.

176. Костиков Ю. П. Анализ летальности в отделении политравмы многопрофильной больницы / Ю. П. Костиков, А. Э. Феськов, Г. Н. Гильборг // Проблеми військової охорони здоров'я. – Київ : Янтар, 2002. – С. 170–175.

177. Шапо В. П. Эндогенная интоксикация и синдром системного воспалительного ответа при критических состояниях / В. П. Шапо, А. Н. Несторенко, Т. В. Джоджуа // Біль, знеболювання і інтесівна терапія. – 2000. – № 1 (Д). – С. 75–77.

178. Методичні рекомендації по вивченню зв'язування лікарських засобів з білками сироватки крові / О. І. Луйк, В. Д. Лук'янчук, Д. В. Кравець, О. А. Коробков. – Київ-Луганськ : ІБОНХ, ЛДМУ, 1999. – 70 с.

179. Мищенко Е. М. Теоретическое обоснование комбинированной фармакотерапии синдрома длительного раздавливания / Е. М. Мищенко, А. А. Коробков // IV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених : тези доп. – Тернопіль, 2001. – С. 159.

180. Основы патогенеза и подходы к фармакотерапии синдрома длительного раздавливания : методические рекомендации / В. Д. Лукьянчук, Е. М. Мищенко, А. А. Коробков, Д. М. Болгов. – Луганск, 2001. – 26 с.

181. Болгов Д. М. Патогенетичні основи формування синдрому тривалого роздавлювання / Д. М. Болгов, Л. В. Савченкова, В. Д. Лук'янчук // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва. – 2001. – Т. 2, № 1. – С. 89–97.

182. The influence of injury pattern and injury severity on posttraumatic pulmonary complications after intramedullary stabilization of long-bone fractures /

V. C. Pape, D. Remmers, G. Regel, H. Tschorne // *Orthopade*. – 1995. – № 2. – P. 164–172.

183. Курапов Е. П. Тактика лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых / Е. П. Курапов, М. И. Ворлих // *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія*. – 1999. – № 2 (Д). – С. 35–38.

184. Кравчук Р. Я. Респіраторний дистрес-синдром дорослих у практиці інтенсивної терапії / Р. Я. Кравчук, А. С. Лучко // *Львівський медичний часопис*. – 1996. – № 2. – С. 20–24.

185. Курапов Е. П. Протеолитические ферменты и пути их введения в комплексное лечение респираторного дистресс-синдрома / Е. П. Курапов, И. А. Хрипаченко, М. И. Вороник // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. – 1998. – № 1. – С. 37–41.

186. Принципы оптимизации инфузионной терапии критических состояний / Г. А. Рябов, С. И. Дорохов, Г. А. Мещеряков, Е. И. Скобелев // *Анестезиология и реаниматология*. – 1991. – № 6. – С. 3–7.

187. Schuster D. P. Acute respiratory distress syndrome / D. P. Schuster, M. N. Kollef // *Dis. Mon.* – 1996. – № 5. – P. 27–33.

188. Effect of human urinary thrombomobulin on endotoxin-induced intravascular coagulation and pulmonary vascular injury in rats / M. Ushida, K. Okajima, K. Muracama [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 1997. – № 2. – P. 118–123.

189. The regional production of citocines and lactate in sepsis-related multiple organ failure / E. E. Daurinas, Z. B. Tsidemiadon, M. T. Pitaridis [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – № 1. – P. 53–59.

190. Багдатьяев В. Е. Респираторный дистресс-синдром у взрослых / В. Е. Багдатьяев, В. А. Гологорский, Б. Р. Гельфанд // *Вестник интенсивной терапии*. – 1997. – № 3. – С. 7–13.

191. Шейко В. Д. Перебіг травматичної хвороби при політравмі / В. Д. Шейко // *Клінічна хірургія*. – 1998. – № 9. – С. 70–73.

192. Шейко В. Д. Принципи лікування травматичної хвороби при політравмі / В. Д. Шейко // Клінічна хірургія. – 1998. – № 11. – С. 44–47.

193. Золотухін С. Е. Травматична хвороба у шахтарів глибоких вугільних шахт Донбасу / С. Е. Золотухін // Клінічна хірургія. – 1998. – № 10. – С. 33–36.

194. Павліжян Ю. І. Проблемні аспекти політравми в агропромисловому регіоні / Ю. І. Павліжян // Проблеми військової охорони здоров'я. – Київ : Янтар, 2002. – С. 188–195.

195. Ivanov D. EZiver functional disorders in traumatic stress / D. E. Ivanov, D. M. Puchin'ian // Usp. Fiziol. Nauk. – 1998. – № 1. – P. 58–71.

196. Брюсов П. Г. Прогнозирование в медицине катастроф / П. Г. Брюсов, Г. И. Назаренко, В. Н. Житин. – Томск : Изд-во Томского университета, 1995. – 240 с.

197. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome / I. S. Marshall, D. I. Cook, N. V. Christou [et al.] // Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 23, № 10. – P. 1638–1652.

198. Meakins I. The gastrointestinal tract: the "motor" of MOF / I. Meakins, I. Marshall // Arc. Surg. – 1996. – Vol. 121. – P. 197–201.

199. Аминокислоты и общий блок плазмы. Выделения и катаболизм их при гемофильтрации у больных с острой почечной недостаточностью / В. С. Тихонов, И. В. Казаков, В. Н. Кравцов [и др.] // Тер. архив. – 1993. – № 11. – С. 67–70.

200. Рябов С. И. Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. – СПб : Лань, 1997. – 304 с.

201. Baue A. E. Systemic inflammatory response syndrome (SYRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? / A. E. Baue, R. Durham, E. Faist // Shock. – 1998. – Vol. 20, № 2. – P. 79–89 .



202. Multiple organ failure after trauma affects even long-term survival and functional status / A. Ulvik, R. Kvele, T. Wentzel-Larsen, H. Flaatten // *Critical Care*. – 2007. – Vol. 11, № 5. – P. R95.

203. Агаджанян В. В. Профилактика органного повреждения и СПОД / В. В. Агаджанян // *Политравма*. – 2006. – № 2. – С. 5–10.

204. Бокарев М. И. Диагностика повреждений органов брюшной полости при сочетанной травме головы и живота / М. И. Бокарев, А. В. Варданян, Е. А. Киценко // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – 2005. – № 3. – С. 172–173.

205. Бондаренко А. В. Ранняя активная мобилизация пострадавших с сочетанной травмой в профилактике осложнений II периода травматической болезни / А. В. Бондаренко, В. А. Пелеганчук // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – 2005. – № 3. – С. 152.

206. Григорьев С. Е. Эпидемиология сочетанной черепно-мозговой травмы в промышленных центрах Восточной Сибири / С. Е. Григорьев, М. Н. Корнилов, А. В. Новожилов // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – 2005. – № 3. – С. 128–129.

207. Гуманенко Е. К. Достижения в лечении тяжелой сочетанной травмы за последние 20 лет / Е. К. Гуманенко, А. Б. Сингаевский // *Скорая мед. помощь*. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 153–154.

208. Гураль К. А. Внешние системы в лечении переломов таза / К. А. Гураль, В. П. Попов, И. Г. Трухачев // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – 2005. – № 3. – С. 154–155.

209. Мункожаргалов Б. Э. Эпидемиология сочетанной травмы / В. Э. Мункожаргалов, В. А. Домашевский, А. М. Очиров // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – 2005. – № 3. – С. 109–110.

210. Мункожаргалов Б. Э. Сочетанная травма живота / Б. Э. Мункожаргалов, А. Д. Козулин, В. А. Домашевский // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – 2005. – № 3. – С. 176–177.

211. Гвоздев М. П. Концепция травматической болезни на современном

этапе / М. П. Гвоздев, С. А. Селезнев // Травматический шок. – Л. : Изд-во ЛНИИСП, 1982. – С. 5–9.

212. Ельский В. Н. Регуляция процессов липидной пероксидации в биомембранах печени на субклеточном уровне при синдроме длительного раздавливания / В. Н. Ельский, С. В. Колесникова, Г. К. Кривобок // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2000. – № 1. – С. 180–183.

213. Роль эндогенно-экспрессируемого фактора некроза опухоли альфа и сфингозина в индукции синтеза ДНК в регенерирующей печени крыс после частичной гепатэктомии / А. В. Алесенко, Л. В. Платонова, Г. Р. Сакеварашвили [и др.] // [Биохимия](#). – 1999. – № 8. – С. 7060–7066.

214. Reconstitution of liver mass via cellular hypertrophy in the rat / P. Nagy, T. Teramoto, M. Factor [et al.] // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33, № 2. – P. 339–345.

215. Sinusoidal ultrastructure evaluated during the revascularisation of regenerating rat liver / K. Wack, M. Ross, V. Zegarra [et al.] // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33, № 2. – P. 363–378.

216. Гудима А. А. Застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів при механічних дефектах шкірного покриву в експерименті / А. А. Гудима, О. Б. Сван // Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги : II Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю : матеріали конф. – Київ, 2006. – С. 114–115.

217. Зяблицев С. В. Оценка структурных изменений в гипоталамо-нейрогипофизарной системе в раннем посттравматическом периоде [Электронный ресурс] / С. В. Зяблицев, М. С. Кишеня, С. В. Пищулина // Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии : Вторая научная конференция с международным участием, посвященная 80-летию со дня рождения профессора Михаила Григорьевича Колпакова, 15-17 октября 2002 г. : тез. докл. – Россия, Новосибирск : Академгородок, 2002. – Режим доступа к журн. : [http://www.nsc.ru/ws/show\\_abstract.dhtml?ru+49+4591](http://www.nsc.ru/ws/show_abstract.dhtml?ru+49+4591).

218. Мисула І. Р. Динаміка адаптаційних можливостей організму лабораторних тварин на різних моделях механічної травми / І. Р. Мисула, А. А. Гудима, Т. Я. Секела, О. Я. Зятковська // VII читання ім. В.В. Підвисоцького, 22-23 травня 2008 р. : бюлетень. – Одеса, 2008. – С. 41–42.

219. Пат. на корисну модель 30028 Україна МІЖ 2006 G 09 B 23/00. Спосіб моделювання політравми / Т. Я. Секела, А. А. Гудима; заявник – патентовласник Тернопільський медичний університет. – № U 2007 10471 ; заявл. 21.09.2007 ; опубл. 11.2.08, Бюл. № 3. – 4 с.

220. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, М. С. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 222 с.

221. Баевский Р. М. Оценка и классификация уровней здоровья с точки зрения теории адаптации / Р. М. Баевский // Вестн. АМН СССР. – 1989. – № 8. – С. 73–78.

222. Гудима А. А. Основні типи вегетативної рівноваги у молодих здорових осіб і критерії їх визначення / А. А. Гудима // Актуальні питання клінічної і експериментальної медицини : наук.-практ. конф. : тези доп. – Тернопіль, 1994. – С. 36–38.

223. Интегральная реография тела как метод оценки состояния систем кровообращения при хирургических заболеваниях / И. С. Колесников, М. И. Лыткин, М. И. Тищенко [и др.] // Вести хирургии. – 1981. – № 1. – С. 9–12.

224. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації ; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

225. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С. М. Дроговоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Слышков. – К. : ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.

226. Сван О. Вплив подразнень з різних відділів жовчовивідних шляхів на стан вегетативних реакцій в експерименті / О. Сван, І. Смільська, М.

Швалюк // III Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених : тези доп. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1999. – С. 331–332.

227. Прохорова М. И. Большой практикум по углеводному обмену и липидному обмену / М. И. Прохорова, З. Н. Тупикова. – Л. : Изд-во Ленингр. ун-та, 1995. – С. 53–65.

228. Elman G. L. Tissue sulfhydryl groupe / G. L. Elman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 83. – P. 70–77.

229. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 311 с.

230. Попов Т. Метод определения пероксидазной активности крови / Т. Попов, Л. Нейковска // Гигиена и санитария. – 1971. – № 10. – С. 89–91.

231. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко [та ін.], – К., 1998. – С. 10–13.

232. Габриэлян Н. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н. И. Габриэлян, В. И. Липатова // Лабораторное дело. – 1984. – № 3. – С. 138–140.

233. Гипотеза средних молекул в практике клинической нефрологии / Н. И. Габриэлян, Э. Р. Левицкий, О. И. Щербанева [и др.] // Терапевтический архив. – 1983. – Т. LV, № 6. – С. 76–78.

234. Способ определения "средних молекул" / В. В. Николайчик, В. М. Николайчик, В. М. Моин [и др.] // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 13–18.

235. Значение среднемолекулярных пептидов сыворотки крови при острых формах ИБС / Т. В. Копытова, Н. А. Добротина, Н. Н. Боровков, О. В. Четверкина // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 18–21.

236. Определение содержания среднемолекулярных пептидов в крови больных острым инфарктом миокарда / И. М. Корочкин, И. И. Чукаева, С. Н. Литвинова, Б. Л. Лурье // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 15–18.

237. “Средние молекулы” как вероятные регуляторы системы эритрона у спортсменов-лыжников / И. А. Волчегорский, Д. А. Дятлов, Е. И. Львовская [и др.] // Физиология человека. – 1996. – Т. 22, № 3. – С. 136–137.

238. О патогенетическом значении антиоксидантных свойств средне-молекулярных пептидов / И. А. Волчегорский, Б. М. Вальдман, Н. А. Скобелева [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1991. – № 2. – С. 28.

239. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях / Н. И. Габриэлян, А. А. Дмитриев, Г. П. Кулаков [и др.] // Клиническая медицина. – 1981. – Т. LIX, № 10. – С. 38–42.

240. Jackson M. J. An overview of methods for assessment of free radical activity in biology / M. J. Jackson // Proc. Nutr. Soc. – 1999. – Vol. 58, № 4. – P. 1001–1006.

241. Knight J.A., Pieper R.K., McClellan J. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation / J. A. Knight, R. K. Pieper, J. McClellan // Clin. Chem. – 1988. – Vol. 34, № 12. – P. 2433–2438.

242. Local and systemic increase in lipid peroxidation after moderate experimental traumatic brain injury / D. Pratico, P. Reiss, L. X. Tang, S. Sung // J. Neurochem. – 2002. – Vol. 80, № 5. – P. 894–898.

243. Cell proliferation, apoptosis, NF-kappaB expression, enzyme, protein, and weight changes in livers of burned rats / M. G. Jesche, J. F. Low, M. Spies [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2001. – Vol. 280, № 6. – P. 1314–1320.

244. Громашевська Л. Л. “Середні молекули” як один з показників “метаболічної інтоксикації” в організмі / Л. Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–15.

245. Оксид азота и перекисное окисление липидов как фактор эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П. П. Голиков, Н.

Ю. Никалаев, И. А. Гавриленко [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 6–9.

246. Осипович В. К. Сравнительная оценка экспресс-методов определения средних молекул / В. К. Осипович, З. А. Туликова, И. М. Маркелов // Лабораторное дело. – 1987. – № 3. – С. 221–224.

247. Сапожников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника : руководство / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. – Смоленск : САУ, 2000. – 476 с.

248. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высш. школа, 1990. – 352 с.

250. Гудима А. А. Вплив механічного дефекту шкіри на перебіг тяжкої травми в експерименті / А. А. Гудима, Т. Я. Секела // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 2. – С. 48–51.

251. Секела Т. Я. Патогенетична роль ксенодермопластики в корекції механічного пошкодження шкірних покривів на тлі тяжкої травми / Т. Я. Секела, А. А. Гудима // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – № 1. – С. 82–84.

252. Сван О. Вплив холодового стресу і механічної травми на функціональний стан печінки в експерименті / О. Сван, Т. Секела, М. Бондарук // XI ювілейний міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 10-12 травня 2007 р. : матеріали конгр. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 239.

253. Особливості життєдіяльності організму в умовах тяжкої травми / А. А. Гудима, Т. Я. Секела, С. Р. Підручна, О. Я. Зятковська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 13 червня 2008 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 115.

254. Гудима А. А. Динаміка адаптаційних процесів в організмі тварин на тлі тяжкої травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри, та його корекція ксенодермопластикою / А. А. Гудима, Т. Я. Секела // Здобутки клі-

нічної і експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 4 червня 2009 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 118.

255. Гудима А. А. Патогенетичні особливості перебігу тяжкої травми у поєднанні зі скальпованою раною шкіри / А. А. Гудима, Т. Я. Секела // VIII читання ім. В.В. Підвисоцького, 28-29 травня 2009 р. : бюлетень. – Одеса, 2009. – С. 131–132.

256. Секела Т. Вплив тяжкої травми на розвиток адаптаційних реакцій та морфо-функціональний стан печінки в експерименті // 12 міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 31 березня – 2 квітня 2008 р. : матеріали конгр. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 187.

257. Секела Т. Патогенетична роль скальпованої рани шкіри у перебігу тяжкої травми та його корекція ліофілізованими ксенодермотрансплантатами / Т. Секела // 13 міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 27-29 квітня 2009 р. : матеріали конгр. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 189.

258. Гудима А. А. Морфо-функціональний стан печінки в умовах тяжкої травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри та його корекція ксенодермопластиком / А. А. Гудима, Т. Я. Секела, Т. В. Дацко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2009. – № 3 (17). – С. 119–125.

259. Котельников Г. П. Некоторые философские и методологические положения концепции “травматическая болезнь” / Г. П. Котельников, И. Г. Труханова // Политравма. – 2007. – № 1. – С. 15–20.

260. Саркисов Д. С. Аллотрансплантация культивированных фибробластов на незаживающие раны после аутодермопластики / Д. С. Саркисов, Е. В. Глущенко, Ш. Р. Гуруков // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1991. – № 5. – С. 542–544.

261. Шаргородский А. Г. Травмы мягких тканей и костей лица : руководство для врачей / А. Г. Шаргородский. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 384 с.

262. Швырков М. Б. Огнестрельные ранения лица, ЛОР-органов и шеи / М. Б. Швырков, Г. И. Буренков, В. Р. Деменков. – М. : Медицина, 2001. – 397 с.

263. Турунцев М. В. Клеточные культуры в хирургии повреждений лицевого черепа / М. В. Турунцев, Н. Л. Кузнецова, С. А. Мальцев // Хирургия. – 2007. – Т. 8. – С. 357–365.

264. Шапо В. П. Эндогенная интоксикация и синдром системного воспалительного ответа при критических состояниях / В. П. Шапо, А. Н. Несторенко, Т. В. Джоджуа // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2000. – № 1 (Д). – С. 75–77.

265. Гунас И. В. Оценка влияния локальной гипер- и гипотермии кожи на некоторые гистометрические показатели гепатоцитов крыс / И. В. Гунас // Российские морфологические ведомости. – 1998. – № 3 (4). – С. 108–111.

266. Динаміка змін біохімічного стану печінки після термічного ушкодження шкіри / О. О. Пентюк, І. В. Гунас, І. П. Довгань [та ін.] // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 1998. – Т. 2, № 2. – С. 337–340.

267. Гунас И. В. Сравнительная оценка влияния ожога и криодеструкции кожи на ультраструктурные параметры гепатоцитов крыс / И. В. Гунас // Вісник наукових досліджень. – 1998. – № 5–6. – С. 44–45.

268. Квеббеман Э. Дыхательная недостаточность [Электронный ресурс] / Э. Квеббеман // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2, № 10. – Режим доступа к журн. : [http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/00\\_10/432.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/00_10/432.shtml).

269. Евдокимов Е. И. Контроль реакции сердечно-сосудистой системы спортсменов на дозированную физическую нагрузку как способ предупреждения патологических состояний [Электронный ресурс] / Е. И. Евдокимов, В. А. Голец // Физическое воспитание студентов творческих специальностей. – 2008. – № 6. – С. 32–41. – Режим доступа к журн. : <http://lib.sportedu.ru/books/xxpi/2008n6/p32-41.htm>.



270. Чёрнобай А. И. Нормализация спектра жёлчных кислот у больных хроническими заболеваниями печени при лечении силибором / А. И. Чёрнобай, Е. В. Войцехова // Новое в диагностике и лечении заболеваний органов пищеварения : нач.-практ. конф. : тез. докл. – Харьков, 1994. – С. 98–99.

271. Влияние мексидола и его структурных компонентов на содержание углеводов и перекисное окисление липидов при остром стрессе [Электронный ресурс] / Т. А. Девяткина, Р. В. Луценко, Е. М. Важничая, Л. Д. Смирнов // Вопросы медицинской химии. – 1999. – № 3. – Режим доступа к журн. : <http://medi.ru/pbmc/8890309.htm>.

272. Посохова Е. А. Микросомальная ферментная система и патология печени / Е. А. Посохова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1996. – Т. 59, № 4. – С. 73–79.

273. Васильева Л. С. Структура печени при стрессе и введении арабиногалактана / Л. С. Васильева, У. Хаджав, И. С. Выборова // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – № 7. – С. 22.

274. Арабиногалактан уменьшает стресс-индуцированную альтерацию печени / Л. С. Васильева, У. Хаджав, И. С. Выборова, Е. В. Рахвалова // Современные наукоёмкие технологии. Медицинские науки. – 2004. – № 6. – С. 82–83.

275. Структура печени у крыс в динамике иммобилизационного стресса / И. С. Выборова, У. Хаджав, Л. С. Васильева, Н. Г. Макарова // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С. 31–35.

276. Хаджав У. Стресс-индуцированная альтерация печени у крыс / У. Хаджав, И. С. Выборова, Л. С. Васильева // Паллиативная медицина и реабилитация : 7 конгресс с международным участием : материалы конгр. – 2005. – № 2. – С. 96.