

Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛУЦИК ВІТАЛІЙ ІГОРОВИЧ

УДК 616.748-091.8:616-005.1-036.11:616-005.4]-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИННОГО РУСЛА ТА М'ЯКИХ
ТКАНИН ЗАДНІХ КІНЦІВОК ЩУРІВ ПРИ ОКЛЮЗІЇ СТЕГНОВОЇ
АРТЕРІЇ ТА ЇЇ ДЕКОМПРЕСІЇ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В. І. Луцик

Науковий керівник – **Сельський Петро Романович**, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Луцик В. І. Особливості ремоделювання судинного русла та м'яких тканин задніх кінцівок щурів при оклюзії стегнової артерії та її декомпресії за умов гострої крововтрати. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2024.

У дисертаційній роботі наведено результати дослідження морфофункціональних особливостей ремоделювання судинного русла та м'яких тканин задніх кінцівок щурів при компресійній оклюзії стегнової артерії та її наступній декомпресії за умов гострої крововтрати із комплексним застосування морфологічних, біохімічних та інформаційних методів.

Дослідження проведено на 156 статевозрілих білих щурах-самцях. Моделювання ішемії кінцівки здійснювали шляхом накладання на дві години гумового турнікету на задню кінцівку тварин, а подальшої реперфузії – відновленням кровообігу. Гостру крововтрату моделювали шляхом пересікання стегнової вени та забезпечували гемостаз після досягнення обсягу крововтрати до 25 % об'єму циркулюючої крові. Проводили ангиографічне дослідження артеріального русла, здійснювали забір тканин кінцівки для гістологічного, ультрамікроскопічного і морфометричного досліджень, а також сироватки крові для визначення біохімічних показників.

При ангиографічному дослідженні ішемічного та реперфузійного періоду без гострої крововтрати встановлено збільшення морфометричних показників судинних трійників із найвиразнішими змінами через 1 добу після реперфузії порівняно з контрольною групою: у стегновій ділянці збільшення діаметра основного стовбура трійника становило 18,18 % ($p < 0,05$), товстішої гілки –

14,63 % ($p < 0,05$) та тоншої гілки – 23,44 % ($p < 0,01$); у гомілковій ділянці збільшення діаметра основного стовбура трійника становило 21,43 % ($p < 0,05$), товстішої гілки – 15,56 % ($p < 0,05$) і тоншої гілки – 24,39 % ($p < 0,01$). Показник асиметрії у стегновій ділянці найбільше (на 13,1 %) зріс на кінець першої доби, а у гомілковій ділянці (на 16,38 %) – через дві години реперфузії ($p > 0,05$). Аналіз рентгенконтрастних ангиограм тварин із гострою крововтратою показав, що явища судинної дилатації основних стовбурів судинних трійників та збіднення ангиоархітекtonіки судинного малюнка ураженої кінцівки були більшої інтенсивності у всіх анатомічних ділянках. Структурно-просторова реорганізація артерій за умов гострої крововтрати найвиразніше виявлялася також через 1 добу реперфузії та, порівняно із тваринами без крововтрати, характеризувалась тенденцією до підвищення показника діаметра основного стовбура трійника у стегновій ділянці на 1,98 % та його товстішої гілки – на 2,38 % ($p > 0,05$), а також підвищення показника діаметра основного стовбура у гомілковій ділянці на 1,41 %, товстішої гілки – на 2,17 %, а тоншої гілки – на 2,38 % ($p > 0,05$). Коефіцієнти асиметрії у трійниках мали тенденцію до зростання упродовж раннього реперфузійного періоду та зниження упродовж пізнього, проте на відміну від групи тварин без моделювання крововтрати, тенденція до підвищення у стегновій ділянці мала місце й у пізньому реперфузійному періоді; через два тижні після відновлення кровообігу зазначений показник все ще перевищував контрольний на 11,75 % ($p > 0,05$). Досліджувані параметри артерій у групах тварин за ішемії-реперфузії без та із модельованою гострою крововтратою повертаються до значень, близьких до інтактної групи, через 14 діб дослідження, проте на тлі крововтрати мала місце тенденція до порівняно більшої відмінності із контрольними показниками.

Ішемія та реперфузія спричиняла структурні зміни судин як еластичного, так і м'язового типу, з більш вираженим набряком та дистрофічно-дегенеративними змінами судинної стінки в останніх. Найвиразніші зміни у стегновій артерії мали місце через одну добу реперфузії, що виявлялося збільшенням зовнішнього (на 8,38 %; $p < 0,05$) та внутрішнього

(на 9,42 %; $p < 0,05$) діаметрів судини порівняно з групою контролю. При цьому у цей же термін мало місце зменшення пропускної спроможності артерій м'язового типу зі зростанням індексу Вогенворта (на 52,83 %; $p < 0,01$) та збільшенням товщини їх стінки (на 19,42 %; $p < 0,01$). Такі зміни свідчать про компенсаторне розтягнення судин еластичного типу у відповідь на спазм та набряк стінки судин малого калібру зі зниженням пропускної спроможності останніх. Ремоделювання артеріального та венозного русла у всіх ділянках упродовж раннього реперфузійного періоду за умов гострої крововтрати виявлялося більш істотно вираженими явищами набряку судинної стінки та дегенеративно-деструктивними змінами еластичного каркасу. Через одну добу встановлено достовірно менше значення просвіту судин м'язових гілок (на 13,24 %; $p < 0,05$) та підвищення індексу Вогенворта (на 24,77 %; $p < 0,05$) порівняно з відповідною підгрупою без крововтрати, що свідчить про більш виражену вазоконстрикцію в артеріях м'язового типу за умов гострої крововтрати.

В умовах компресійної ішемії у структурних компонентах м'яких тканин спостерігались розлади мікроциркуляції з порушенням реогемодинаміки та ендотеліальна дисфункція. У ранньому реперфузійному періоді виявлявся набряковий синдром, мали місце дистрофічно-дегенеративні та деструктивні зміни в гемомікроциркуляторному руслі, скелетних м'язах і фібрилярних структурах із найбільшою вираженістю до кінця першої доби та стабілізацією на третю добу реперфузії. Пересічний діаметр м'язових волокон через одну добу виявлявся максимально збільшеним (на 5,11 %; $p < 0,05$), а ядерно-цитоплазматичне співвідношення – зниженим (на 8,33 %; $p < 0,05$) порівняно з контрольними показниками. При субмікроскопічному дослідженні спостерігалися явища міолізу та деструкції міофібрил. Мали місце і вакуолізація та руйнування мітохондріальних мембран. У судинах гемомікроциркуляторного русла виявлялись ознаки повнокрів'я та стазу. В ядрах ендотеліоцитів виявлено переважання гетерохроматину та інвагінація каріолеми. При цьому упродовж ішемії та через 2 години реперфузії за умов

гострої крововтрати структурні зміни були подібними, а до кінця першої доби спостерігалась більш виражена негативна динаміка з лише частковою стабілізацією процесу через 3 доби експерименту. Мала місце тенденція до підвищення пересічного діаметра м'язових волокон у підгрупах тварин з кровотечею через 1 та 3 доби (на 1,92 % ($p>0,05$) та 2,01 % ($p>0,05$) відповідно) порівняно з підгрупами тварин без гострої крововтрати. При цьому, у пізньому реперфузійному періоді ремоделювання структурних компонентів характеризувалося лише частковим поверненням до вихідного стану.

Біохімічні зміни у сироватці крові тварин за умов ішемії реперфузії на тлі крововтрати були найбільше вираженими на кінець першої і третьої діб реперфузії. У порівнянні з групою інтактних тварин виявлено достовірне підвищення вмісту креатиніну на третю добу на 33,09 % ($p<0,01$), рівня загального білірубіну на кінець першої доби на 25,06 % ($p<0,05$), аланінамінотрансферази (АлАТ) на першу добу на 130,78 % ($p<0,01$) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) через три доби на 172,85 % ($p<0,01$). Встановлено позитивну сильну кореляцію між значеннями тригліцеридів та лужної фосфатази (ЛФ (+0,71), АлАТ та ЛФ (+0,71), креатиніну та ЛФ (+0,71), що вказує на значимість поєднаних змін пар зазначених показників для прогнозування важкості ішемічно-реперфузійного ураження. Аналіз кластерних портретів при проведенні нейромережевої кластеризації показав, що при прогнозуванні прогресування структурних порушень найвагомніше значення має поєднане підвищення рівнів ЛФ, АсАт та АлАТ.

Встановлено зростання вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові усіх досліджуваних підгруп раннього реперфузійного періоду за умов гострої крововтрати. У порівнянні з групою інтактних тварин через одну добу виявлено достовірне підвищення вмісту дієнових кон'югатів (ДК) на 51,06 % ($p<0,05$) та трієнових кон'югатів (ТК) у 1,61 раза ($p<0,01$). Показник каталазної активності досяг свого найнижчого значення (на 65,76 %; $p<0,005$) через 3 доби реперфузії, а показник супероксиддисмутази продовжував знижуватися й у пізньому реперфузійному періоді. Виявлено

також істотне зниження антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) в сироватці крові щурів усіх досліджуваних груп раннього реперфузійного періоду ($p < 0,005$). Упродовж пізнього реперфузійного періоду АПІ все ще був істотно нижчим порівняно з контрольним ($p < 0,005$).

Встановлено позитивну сильну кореляцію між значеннями ДК та ТК (+0,98), ДК та ТБК-активних продуктів (ТБК-АП (+0,71), ТК та ТБК-АП (+0,79), що вказує на важливе значення поєднаних змін пар даних показників як маркерів прогнозування важкості ішемічно-реперфузійного ураження на тлі гострої крововтрати. Аналіз кластерних портретів виявив значимість поєднаних змін рівнів ТБК-активних продуктів і каталази при прогнозуванні розвитку морфологічних порушень.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі експериментальних досліджень отримано нові дані та здійснено комплексну морфологічну, морфометричну, електронномікроскопічну та рентгенологічну характеристику особливостей ангіоархітекtonіки, структурно-просторової перебудови судин, м'яких тканин задніх кінцівок щурів. Показано зв'язок між місцевими змінами та поетапними порушеннями на системному рівні у різні періоди експериментального ішемічно-реперфузійного пошкодження.

Вперше за допомогою комплексу методів уточнено та суттєво доповнено уявлення про механізми ремоделювання судинного русла, скелетних м'язів і м'яких тканин задніх кінцівок щурів при відновленні кровообігу у стегновій артерії після попередньої двогодинної оклюзії із гострою крововтратою. Доведено структурно-просторове ремоделювання артерій і вен у стегновій, підколінній та гомілковій ділянках при ішемічно-реперфузійному пошкодженні з максимальними змінами через одну добу після відновлення кровопостачання.

Уперше за допомогою методики нейромережевої кластеризації на основі змін біохімічних показників сироватки крові при ішемії та реперфузії із

модельованою гострою крововтратою спрогнозовано розвиток морфологічних порушень м'яких тканин кінцівок.

Вперше доведено, що моделювання гострої крововтрати за ішемії-реперфузії сприяє поглибленню поєднаних морфологічних і біохімічних змін. Вперше доведено, що загальною закономірністю виявлених порушень є максимальне зниження досліджуваних показників на кінець першої доби з наступним зростанням упродовж двотижневого періоду, яке не досягало рівня контролю.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані можуть бути використані при визначенні закономірностей локальних і системних порушень за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією в патогенезі реперфузійного ураження, а також для оцінки ступеня важкості постішемичного пошкодження залежно від періоду відновлення кровопостачання.

Результати роботи можуть використовуватися при проведенні практичних занять та читанні лекцій з анатомії людини, патологічної анатомії, патофізіології, фізіології, гістології, медицини катастроф, військової медицини, а також служити теоретичною основою для визначення оптимального ліування гіповолемичного шоку та ішемічно-реперфузійного пошкодження.

Результати досліджень впроваджено в наукову роботу та навчальні програми на кафедрах патологічної фізіології, медицини катастроф та військової медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету, патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету, нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, біології, гістології, патоморфології та судової медицини Луганського державного медичного університету.

Ключові слова: ішемія, реперфузія, гостра крововтрата, кінцівки, м'які тканини, судини, скелетні м'язи, гемомікроциркуляторне русло, пероксидне окиснення ліпідів.

ANNOTATION

V. I. Lutsyk Features of remodeling of the vascular bed and soft tissues of rats' hind limbs in the course of femoral artery occlusion and its decompression under condition of acute hemorrhage. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation submitted for the Degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 Medicine (22 Health Care). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

The dissertation presents the results of the research of morpho-functional features of the rats' hind limbs vascular bed and soft tissues remodeling in the course of the compression of femoral artery occlusion and its following decompression under condition of acute hemorrhage with complex application of morphological, biochemical and informational methods.

156 sexually mature white male rats have been used in the research. Simulation of limb ischemia was carried out by applying a rubber tourniquet on animals' hind limbs for two hours, following by restoration of blood circulation in reperfusion of ischemic tissues. Acute blood hemorrhage was modeled by femoral vein transaction and hemostasis was provided after blood loss reached 25% of total blood volume. We carried out X-ray angiography test of arterial bed and performed an excision of limb tissues for histological, ultramicroscopic and morphometric studies, as well as blood sampling to define biochemical parameters.

In the course of X-ray angiographic research of the ischemic and reperfusion period without acute blood loss, we defined an increase in the morphometric

indicators of vascular trees with the most pronounced changes one day after reperfusion compared to the control group: the increase in the diameter of the main trunk of the femoral area tee was 18.18% ($p < 0.05$), thicker branches – 14.63% ($p < 0.05$) and thinner branches – 23.44% ($p < 0.01$); the increase in the diameter of the main trunk of the shin area tee was 21.43% ($p < 0.05$), the thicker branch – 15.56% ($p < 0.05$) and the thinner branch – 24.39% ($p < 0.01$). The asymmetry index in the femoral area tee increased the most (by 13.1%) at the end of the first day, and in the shin area (by 16.38%) – after two hours of reperfusion ($p > 0.05$). Analysis of contrast-enhanced angiography in animals with acute blood loss has shown that the phenomena of vascular dilatation of the main trunks of vascular tees and impoverishment of the angio-architectonics of the vascular pattern of the affected limb were of greater intensity in all anatomical areas. The structural and orthotopic arteries reorganization under conditions of acute blood loss was also most pronounced after one day of reperfusion and, compared to animals without blood loss, was characterized by a tendency to increase the diameter of the main trunk of the femoral area tee by 1.98% and its thicker branch by 2.38% ($p > 0.05$), as well as an increase in the diameter of the main trunk of the shin area tee by 1.41%, the thicker branch by 2.17%, and the thinner branch by 2.38% ($p > 0.05$). The coefficients of asymmetry in the tees tended to increase during the early reperfusion period and decrease during the late period, but unlike the group of animals without simulation of blood loss, the tendency to increase in the femoral artery tee has also occurred in the late reperfusion period. Two weeks after the restoration of blood circulation, the indicator still exceeded the control indicator by 11.75% ($p > 0.05$). The studied parameters of the arteries in the groups of animals under ischemia-reperfusion without and with simulated acute blood loss come back to values close to the intact group after 14 days of the study. However, within the framework of blood loss, there was a tendency for a relatively greater difference from control indicators.

Ischemia and reperfusion caused structural changes in vessels of both elastic and muscular type, with more pronounced edema and dystrophic-degenerative changes in the vascular wall in the latter. The most pronounced changes in the

femoral artery occurred after one day of reperfusion, which was manifested by an increase in the outer (by 8.38%; $p < 0.05$) and inner (by 9.42%; $p < 0.05$) vessel diameters compared to the control group. At the same time, in the same period there was a decrease in the carrying capacity of the muscular type arteries with an increase in the Vogenvoort index (by 52.83%; $p < 0.01$) and an increase in the thickness of their wall (by 19.42%; $p < 0.01$).

Such changes indicate compensatory stretching of elastic vessels in response to spasm and swelling of the wall of small-caliber vessels with a decrease in their permeability. Remodeling of the epithelial and venous vessels in all areas during the full perfusion period under the conditions of heavy blood loss was manifested by more significantly expressed phenomena on the side of the vascular wall and degenerative-destructive changes in the elastic framework. After one day, there was identified a significantly lower value of the lumen of the vessels of the muscle branches (by 13.24%; $p < 0.05$) as well as increase in the Wogenvoort index (by 24.77%; $p < 0.05$) compared to the corresponding subgroup without blood loss, which indicates a more pronounced vasoconstriction in the arteries of the muscular type under conditions of acute hemorrhage.

Under the condition of ischemic compression, we have observed microcirculation disorders with impaired rheohemodynamics and endothelial dysfunction in the structural components of soft tissues. Edematous syndrome appeared in the early reperfusion period. There have been dystrophic-degenerative and destructive changes in a hemomicrocirculatory channel, skeletal muscles and fibrillar structures, which were highly pronounced by the end of the first day and stabilized on the third day. The average diameter of muscle fibers after one day was maximally increased (by 5.11%; $p < 0.05$), and the nuclear-cytoplasmic ratio was reduced (by 8.33%; $p < 0.05$) compared to control indicators. The phenomena of myolysis and destruction of myofibrils were observed in the course of submicroscopic examination as well as vacuolization and destruction of mitochondrial membranes. In the vessels of the hemomicrocirculatory channel, signs of full blood and stasis were revealed. A predominance of heterochromatin and

invagination of the karyolemma were found in the nuclei of endotheliocytes. At the same time, during ischemia and after 2 hours of reperfusion under conditions of acute blood loss, the structural changes were similar, and by the end of the first day, more pronounced negative dynamics was observed with only partial stabilization of the process after 3 days of the experiment.

An average diameter of muscle fibers in subgroups of bleeding animals tended to increase after 1 and 3 days (by 1.92% ($p>0.05$) and 2.01% ($p>0.05$), respectively) compared to subgroups of animals without acute blood loss. At the same time, in the late reperfusion period, the remodeling of structural components was characterized by only a partial return to the initial state.

Biochemical changes in blood serum of animals under conditions of reperfusion ischemia in case of blood loss were most pronounced at the end of the first and third days of reperfusion. Compared with the group of intact animals, a significant increase in creatinine content on the third day by 33.09% ($p<0.01$), the level of total bilirubin at the end of the first day by 25.06% ($p<0.05$), alanine aminotransferase (ALT) on the first day by 130.78% ($p<0.01$) and aspartate aminotransferase (AST) after three days by 172.85% ($p<0.01$). A positive strong correlation was established between the values of triglycerides and alkaline phosphatase (LF (+0.71), ALT and LF (+0.71), creatinine and LF (+0.71), which indicates the significance of combined changes in pairs of given indicators for forecasting severity of ischemia-reperfusion injury. Analysis of cluster portraits during neural network clustering revealed that in predicting the progression of structural disorders, the combined increase in levels of LF, AST, and ALT is of the greatest importance.

We have identified an increase of the content of lipid peroxidation products in the blood serum of all studied subgroups of the early reperfusion period under conditions of acute blood loss. Compared with the group of intact animals, a significant increase of the content of diene conjugates (DC) by 51.06% ($p<0.05$) and triene conjugates (TC) by 1.61 times ($p<0.01$) was detected after one day. The indicator of catalase activity reached its lowest value (by 65.76%; $p<0.005$) after 3

days of reperfusion, and the indicator of superoxide dismutase continued to decrease even in the late reperfusion period. A significant decrease in the antioxidant-prooxidant index (API) in the rats' blood serum of all studied groups in the early reperfusion period has also been detected ($p < 0.005$). In the course of late reperfusion period, API was still significantly lower compared to the control index ($p < 0.005$).

We have identified a positive strong correlation between the values of DC and TC (+0.98), DC and TBK-active products (TBK-AP (+0.71), TC and TBK-AP (+0.79), which shows the importance of combined changes in pairs of data indicators as markers for predicting the severity of ischemic-reperfusion injury in case of acute blood loss. The analysis of cluster portraits revealed the significance of combined changes in the levels of TBK-active products and catalase in predicting the development of morphological disorders.

Scientific novelty of the obtained results. We have obtained a new data and defined complex morphological, morphometric, electron-microscopic, and X-ray characteristics of angioarchitectonics features, structural-prosthetic reconstruction of blood vessels, and soft tissues of rats' hind limbs. We have indicated the relationship between local changes and gradual disturbances at the systemic level in different periods of experimental ischemic-perfusion injury.

For the first time, with the help of a set of methods, the understanding of the mechanisms of remodeling of the vascular bed, skeletal muscles and soft tissues of rats' hind limbs during restoration of blood circulation in femoral artery after a previous two-hour occlusion with acute blood loss was clarified and significantly amplified. Structural and spatial remodeling of arteries and veins in the femoral, popliteal, and tibia areas in ischemic-reperfusion injury with maximum changes one day after restoration of blood supply has been proven.

For the first time it has been predicted the development of morphological disorders of the soft tissues of the limbs by means of neural network clustering technique based on changes in biochemical indicators of blood serum during ischemia and reperfusion with simulated acute blood loss.

For the first time it has been proved that simulation of acute blood loss during ischemia-reperfusion contributes to the deepening of combined morphological and biochemical changes. For the first time it has been proved that the general regularity of the identified violations is the maximum decrease of the research indicators at the end of the first day, followed by an increase during the two-week period, which did not reach the control level.

Practical significance of the obtained results. The obtained data can be used to determine the regularities of local and systemic disorders under conditions of acute blood loss complicated by ischemia-reperfusion in the pathogenesis of reperfusion injury, as well as to assess the severity of post-ischemic damage depending on the period of restoration of blood supply.

The results of the work can be used at practical classes and lectures on human anatomy, pathological anatomy, pathophysiology, physiology, histology, disaster medicine, military medicine. It can also serve as a theoretical basis for determining the optimal infusion of hypovolemic shock and ischemia-reperfusion injury.

Research results have been implemented into scientific work and educational programs of the Departments of Pathological Physiology, Disaster Medicine and Military Medicine at Ternopil National Medical University named after I. Y. Horbachevskyi, Ministry of Health of Ukraine, Department of Human Anatomy at Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Pathological Anatomy at Medical Institute of Sumy State University, Department of Normal Anatomy at Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Department of Pathological Anatomy at Kharkiv National Medical University, Departments of Biology, Histology, Pathomorphology and Forensic Medicine at Luhansk State Medical University.

Key words: ischemia, reperfusion, acute blood loss, limbs, soft tissues, vessels, skeletal muscles, hemomicrocirculatory channel, lipid peroxidation.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дослідження:

1. Сельський ПР, Луцик ВІ, Вересюк ТО. Порівняльний аналіз біохімічних змін на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії із морфологічними порушеннями м'яких тканин задніх кінцівок щурів із застосуванням нейромережевої кластеризації. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2022;(3):49-55. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.3.13119

2. Сельський П, Телев'як А, Вересюк Т, Сельський Б, Луцик В. Порівняльний аналіз морфологічних порушень та змін в прооксидантно-антиоксидантній системі при гострій експериментальній ішемії-реперфузії із застосуванням нейромережевої кластеризації. Медична інформатика та інженерія. 2022;(1-2):70-76. DOI: 10.11603/mie.1996-1960.2022.1-2.13109

3. Луцик ВІ, Сельський ПР. Порівняльний аналіз морфологічних порушень гемомікроциркуляторного русла та скелетних м'язів задніх кінцівок щурів із біохімічними змінами на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023; (3):22-31. DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.27

4. Луцик ВІ, Сельський ПР. Структурні зміни м'язів задніх кінцівок щурів при гострій ішемії за умов гострої крововтрати. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023;(4):99-104. DOI: 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14305

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Selskyu P, Lutsyk V. Morphofunctional characteristics of the effect of ischemia reperfusion injury on skeletal muscle under conditions of acute blood loss. In: Proceedings of the 3rd International scientific and practical conference; 2-4.11.2023; Liverpool. Liverpool; Cognum Publishing House; 2023. p. 51-55.

6. Луцик ВІ, Сельський ПР. Поняттєво-дефінітивний аналіз гострої крововтрати та її наслідків. В: Матеріали XIII Всеукраїнської науково-

практичної конференції Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2022 жовт. 26-28; Тернопіль. Тернопіль; 2022. С. 40-41.

7. Луцик ВІ, Сельський ПР. Динаміка показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в сироватці крові щурів при ішемії-реперфузії на тлі гострої крововтрати. В: Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції Modern problems of science, education and society 2023 лист. 08-10; Київ. Київ; 2023. с. 44-48.

8. Луцик В, Пастернак С. Поняттєво-дефінітивний аналіз ішемії-реперфузії. В: Матеріали XXVII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених Майбутнє за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль, Тернопіль: Укрмедкнига; с. 281.

9. Сельський П, Луцик В, Вересюк Т. Порівняльний аналіз морфологічних порушень м'язової тканини задніх кінцівок та біохімічних показників сироватки крові щурів у ранньому реперфузійному періоді (експериментальне дослідження). В: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2023. с. 138-139.

10. Телев'як АТ, Сельський ПР, Боймиструк ІІ, Луцик ВІ. Зміни показників антиоксидантного захисту м'язової тканини щурів при гострій ішемії-реперфузії. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференція Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 черв. 9; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 108-110.

11. Selskyu P, Lutsyk V. Comparative analysis of biochemical changes at the systemic level in comparison with the degree of morphological disorders of the soft tissues of the limbs during acute ischemia-reperfusion under conditions of acute blood loss with the use of informational techniques. In: Proceedings of the 9th International scientific and practical conference; 2-4.11.2023; Kyiv. Kyiv; 2023. p. 21-27.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	18
Вступ	19
Розділ 1 Морфофункціональні зміни судинного русла та м'яких тканин нижньої кінцівки за умов гострої крововтрати та і шемічно-реперфузійного ураження (огляд літератури)	26
1.1 Морфофункціональні зміни судинного русла та м'яких тканин нижньої кінцівки при гострій ішемії-реперфузії	26
1.2 Структурні зміни кровоносних судин і м'яких тканин нижньої кінцівки при гострій крововтраті	38
Розділ 2 Об'єкт і методи дослідження	47
2.1 Експериментальна модель дослідження	47
2.2 Морфологічні методи	51
2.3 Визначення біохімічних показників сироватки крові експериментальних тварин	55
2.4 Методи дослідження показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту на системному рівні	57
2.5 Інформаційні та статистичні методи дослідження	58
Розділ 3 Особливості ремоделювання судинного русла та м'яких тканин задніх кінцівок щурів при експериментальній гострій ішемії-реперфузії	60
3.1 Порівняльний аналіз структурно-просторової організації кровоносних судин стегнової, підколінної та гомілкової ділянок задніх кінцівок щурів при ішемії та у ранньому і пізньому реперфузійних періодах	60
3.2 Гістологічні та морфометричні зміни кровоносного русла і м'яких тканин задніх кінцівок щурів у різні терміни ішемії- реперфузії	66
3.3 Субмікроскопічні зміни гемомікроциркуляторного русла та	98

	м'яких тканин задніх кінцівок щурів при ішемії-реперфузії	
Розділ 4	Морфо-функціональні зміни кровоносних судин та м'яких тканин задніх кінцівок щурів при ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати	109
4.1	Аніографічний аналіз структурно-просторової реорганізації артерій задніх кінцівок при ішемії-реперфузії на тлі гострої крововтрати	109
4.2	Гістологічні та субмікроскопічні зміни судин та м'яких тканин задніх кінцівок щурів при ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати	114
Розділ 5	Взаємозв'язок морфологічних змін судин та м'яких тканин задніх кінцівок щурів із біохімічними порушеннями на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати	155
5.1	Порівняльний аналіз змін біохімічних показників сироватки крові зі ступенем ремоделювання судинного русла і м'яких тканин задніх кінцівок щурів із застосуванням інформаційних методик	155
5.2	Порівняльний аналіз змін показників пероксидного окиснення ліпідів й антиоксидантного захисту сироватки крові зі ступенем морфологічних порушень судинного русла і м'яких тканин задніх кінцівок щурів із використанням інформаційних методик	165
Розділ 6	Аналіз та узагальнення результатів дослідження	176
	Висновки	194
	Список використаних джерел	197
	Додатки	223

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АлАТ – аланінамінотрансфераза
АОС – антиоксидантна система
АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
АТФ – адонозинтрифосфат
ГМЦР – гемомікроциркуляторне русло
ДК – дієнові кон'югати
ІВ – індекс Вогенворта
ІРС – ішемічно-реперфузійний синдром
КАТ – каталаза
ЛФ – лужна фосфатаза
МР – мікроциркуляторне русло
НК – нижня кінцівка
ОЦК – об'єм циркулюючої крові
ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів
СОД – супероксиддисмутаза
СТЗ – синдром тривалого здавлення
Т – товщина стінки артерії
ТБК-АП – активні продукти тіобарбітурової кислоти
ТК – трієнові кон'югати
d – діаметр м'язового волокна
D₁ – зовнішній діаметр артерії
D₂ – внутрішній діаметр артерії
s_n – площа ядер м'язових волокон
s_n/s_s – ядерно-цитоплазматичне співвідношення
s_s – площа м'язового волокна
H₂ – коефіцієнт асиметрії

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Травми кінцівок є одним із найпоширеніших видів пошкоджень у військовій та цивільній медицині та складає у структурі бойової травми 57-63 % [7, 57, 98, 63]. При цьому часто має місце гостра крововтрата. Під час ведення бойових дій основними причинами смерті 80-90 % поранених є саме масивна крововтрата та шок [82, 86, 88, 110, 224]. Значну їх частину можна було б врятувати за умови своєчасного та якісного наданні до медичної допомоги. Кровотеча є найбільш частою причиною смерті серед постраждалих з поєднаною травмою на догоспітальному етапі і при цьому знаходиться також на першому місці серед превентивних смертей [83, 66, 82, 86, 120, 157]. Найефективнішим засобом зупинки масивної зовнішньої кровотечі визнано накладання джгута або за іншою назвою – турнікет, який повністю припиняє артеріальний кровоток у кінцівці. Тому вивчення патологічних механізмів, які виникають при його накладанні, та ступеня зворотності морфологічних змін судин і скелетних м'язів, що розвиваються при ішемічно-реперфузійному ураженні [157, 165, 171, 176] після компресійної оклюзії (перетискання) стегнової артерії, має важливе значення для практичної та військової медицини. Зазначені порушення істотно поглиблюються на тлі гострої крововтрати [179, 181, 182, 208]. Так, за даними J В Arnold 2023, M Lilienthal. На тлі масивної крововтрати (геморагічного шоку) частка ускладнень, які розвиваються у результаті використання турнікетів суттєво збільшується [61, 62, 181, 217].

У численних публікаціях, присвячених застосуванню артеріальних турнікетів [76, 98, 102, 144, 157, 158, 162, 166], повідомляється про те, що його накладання навіть протягом «безпечного» двогодинного терміну здатне викликати такі ускладнення як ампутація кінцівки, пошкодження нервів і судин під джгутом, міонекроз, компартментсиндром який буде потребувати термінової фасціотомії, пошкодження шкіри під джгутом з розвитком абсцесу і т.д. В роботах низки авторів [100, 156, 177, 206, 217, 228] показано, що

реперфузія ішемізованої кінцівки після зняття турнікета та відновлення кровотоку викликає запалення індукованих пошкодженням локальних областей і медіатори запалення можуть системно вплинути на життєво важливі органи. Відновлення кровопостачання у раніше ішемізованих тканинах призводить до цілого каскаду біохімічних, патофізіологічних та морфофункціональних змін, який виявляється у розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому [6, 7, 9, 11, 25, 55, 61, 110]. Проте, дослідженню взаємозв'язку структурної перебудови м'яких тканин і судинного русла у поєднанні з біохімічними порушеннями для визначення можливих шляхів патогенетичної корекції ішемії-реперфузії на тлі гострої кровотечі приділяється недостатня увага.

Детальне вивчення цих аспектів може виявитися важливим для з'ясування патогенетичних механізмів та розробки ефективних методів діагностики та корекції за ішемії-реперфузії на тлі крововтрати. Зазначений синдром є складним та багатофакторним, тому для глибшого розуміння його пато- і морфогенезу, прогнозування розвитку морфологічних порушень судинного русла та м'яких тканин важливим є застосування нових комплексних підходів та інформаційних методик і технологій для аналізу даних.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини «Особливості перебудови судинних русел внутрішніх органів при моделюванні гемодинамічних розладів різного генезу та раптового усуненні патогенетичних чинників у експерименті» (№ державної реєстрації 0121U10070) та міжкафедральної теми Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на тему «Інформаційні технології Data Science та Big Data у кібер-фізичних системах медико-біологічних процесів» (№ державної реєстрації 0122U000030) та. Автор цього дослідження є співвиконавцем зазначених НДР.

Мета дослідження: встановити морфофункціональні особливості ремоделювання судинного русла та м'яких тканин задніх кінцівок щурів при

експериментальній реперфузії після компресійної оклюзії стегнової артерії та за умов гострої крововтрати.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати особливості структурно-просторової організації артерій стегнової, підколінної та гомілкової ділянок задніх кінцівок щурів на основі рентгенангіографічного дослідження при гострій компресійній оклюзії стегнової артерії з наступним відновленням кровообігу у ранньому та пізньому реперфузійних періодах.

2. Встановити морфологічні та морфометричні критерії ремоделювання судинного русла задніх кінцівок щурів при ішемії та у ранньому і пізньому реперфузійних періодах за результатами гістологічного дослідження.

3. З'ясувати морфологічні зміни гемомікроциркуляторного русла та м'яких тканин середньої третини стегна задніх кінцівок щурів при ішемії-реперфузії за результатами гістологічного та електронно-мікроскопічного дослідження.

4. Провести аналіз структурно-просторової реорганізації артерій задніх кінцівок при гострій ішемії-реперфузії на тлі гострої крововтрати.

5. Встановити морфологічні та морфометричні критерії ремоделювання судинного русла та м'яких тканин задніх кінцівок щурів при ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати із застосуванням гістологічних, спеціальних гістологічних методик та електронно-мікроскопічного дослідження.

6. Встановити взаємозв'язок між біохімічними змінами на системному рівні зі ступенем порушення морфологічних структур судинного русла і м'яких тканин задніх кінцівок щурів за ішемії-реперфузії на тлі гострої крововтрати із застосуванням кореляційного аналізу та нейромережевої кластеризації.

7. Визначити стан пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту на системному рівні у взаємозв'язку із ремоделюванням анатомічних структур судинного русла і м'яких тканин задніх кінцівок щурів при ішемії-реперфузії із використанням інформаційних методик

Об'єкт дослідження: ішемічно-реперфузійні порушення в задній кінцівці щура при компресійній оклюзії стегнової артерії внаслідок застосування артеріального турнікета та її наступній декомпресії.

Предмет дослідження: особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин та м'яких тканин задніх кінцівок щурів при експериментальній гострій ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати.

Методи дослідження: експериментальний – для моделювання ішемії, реперфузії та гострої крововтрати; агіографічний з ін'єкцією артеріального русла рентгенконтрастною сумішшю свинцевого сурика – для визначення особливостей просторового ремоделювання артерій задньої кінцівки щура; світлооптичної мікроскопії – для вивчення динаміки структурної реорганізації кровоносних судин та м'яких тканин; морфометричний – для об'єктивної оцінки динаміки виявлених морфологічних змін; метод електронної мікроскопії – для встановлення ультраструктурних змін гемомікроциркуляторного русла та структурної реорганізації м'язової тканини; біохімічний – для вивчення біохімічних змін, показників ліпопероксидації та антиоксидантної системи сироватки крові; інформаційний – застосування кореляційного аналізу, нейромережевої кластеризації для виявлення змін поєднаних показників; математичний і статистичний – для обробки цифрових даних і визначення ступеня достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі експериментальних досліджень отримано нові дані та здійснено комплексну морфологічну, морфометричну, електронномікроскопічну та рентгенологічну характеристику особливостей ангіоархітектоніки, структурно-просторової перебудови судин, м'яких тканин задніх кінцівок щурів. Показано зв'язок між місцевими змінами та поетапними порушеннями на системному рівні у різні періоди експериментального ішемічно-реперфузійного пошкодження.

Вперше за допомогою комплексу методів уточнено та суттєво доповнено уявлення про механізми ремоделювання судинного русла, скелетних

м'язів і м'яких тканин задніх кінцівок щурів при відновленні кровообігу у стегновій артерії після попередньої двогодинної оклюзії із гострою крововтратою. Доведено структурно-просторове ремоделювання артерій і вен у стегновій, підколінній та гомілковій ділянках при ішемічно-реперфузійному пошкодженні з максимальними змінами через одну добу після відновлення кровопостачання.

Уперше за допомогою методики нейромережевої кластеризації на основі змін біохімічних показників сироватки крові при ішемії та реперфузії із модельованою гострою крововтратою спрогнозовано розвиток морфологічних порушень м'яких тканин кінцівок.

Вперше доведено, що моделювання гострої крововтрати за ішемії-реперфузії сприяє поглибленню поєднаних морфологічних і біохімічних змін. Вперше доведено, що загальною закономірністю виявлених порушень є максимальне зниження досліджуваних показників на кінець першої доби з наступним зростанням упродовж двотижневого періоду, яке не досягало рівня контролю.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані можуть бути використані при визначенні закономірностей локальних і системних порушень за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією в патогенезі реперфузійного ураження, а також для оцінки ступеня важкості постішемічного пошкодження залежно від періоду відновлення кровопостачання.

Результати роботи можуть використовуватися при проведенні практичних занять та читанні лекцій з анатомії людини, патологічної анатомії, патофізіології, фізіології, гістології, медицини катастроф, військової медицини, а також служити теоретичною основою для визначення оптимального ліування гіповолемічного шоку та ішемічно-реперфузійного пошкодження.

Результати досліджень впроваджено в наукову роботу та навчальні програми на кафедрах патологічної фізіології, медицини катастроф та військової медицини Тернопільського національного медичного університету

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету, патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету, нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, біології, гістології, патоморфології та судової медицини Луганського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведений пошук наукової літератури з досліджуваної проблеми, відпрацьовані моделювання реперфузійного синдрому та гострої кровтрати, відповідно до яких особисто проведені експериментальні дослідження та здійснено забір матеріалу. Контрастна ангіографія задніх кінцівок щурів, морфологічний та морфометричний аналіз, статистична обробка результатів, написання всіх розділів дисертаційної роботи, публікація результатів роботи в періодичних наукових виданнях також належать автору.

Спільно з науковим керівником визначено обсяг і перелік методів дослідження, поставлено мету, сформульовано завдання, здійснено інтерпретацію одержаних результатів та сформульовано висновки. Дослідження біохімічних показників і прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу сироватки крові, морфологічні та ультраструктурні дослідження здійснено сумісно із співробітниками Центральної науково-дослідної лабораторії, кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною і кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені на XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.), підсумковій LXV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.), XXVII Міжнародному медичному конгресі

студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.), підсумковій LXVI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.), 3rd International scientific and practical conference (Liverpool, 2-4.11.2023), 9th International scientific and practical conference (Київ, 6-8.11.2023 р.)

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 4 статті у фахових виданнях України; 7 тез у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 232 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, описів матеріалу та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, що містить 237 найменувань (63 – кирилицею, 174 – латиною), та додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 16 таблицями і 70 рисунками. Список використаних джерел літератури та додатки викладено на 36 сторінках.

РОЗДІЛ 1
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СУДИННОГО РУСЛА ТА М'ЯКИХ
ТКАНИН НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ
ТА ШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНОГО УРАЖЕННЯ
(огляд літератури)

1.1 Морфофункціональні зміни судинного русла та м'яких тканин нижньої кінцівки при гострій ішемії-реперфузії

Ішемічні травми нижніх кінцівок є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Несприятливі результати лікування гострої артеріальної недостатності пов'язані, крім усього іншого, з розвитком синдрому ішемії-реперфузії (ІРС), що обумовлено місцевим і загальним несприятливим впливом даного синдрому на організм [2]. Все це диктує необхідність досліджень, спрямованих на виявлення більш тонких вибіркових механізмів розвитку зазначеної патології, які можуть дати можливість розробити критерії прогнозування перебігу хвороби, методи лікування і профілактики.

На даний момент в літературі [68, 78, 94, 110] немає єдиної думки в термінологічному трактуванні патологічних процесів, що розвиваються в нижній кінцівці при гострій ішемії і подальшого відновленні перфузії. У сучасній літературі найчастіше використовується кілька термінів: «реперфузійний синдром», «реперфузійно-реоксигенаційний синдром» та «синдром ішемії-реперфузії». Суть процесів найточніше відображає термін «синдром ішемії-реперфузії». Сам синдром складається з двох фаз: ішемічної та реперфузійної. Ішемічна фаза включає в себе сукупність пошкоджень тканин кінцівки при виникненні ішемії. Реперфузійна фаза розвивається після відновлення кровотоку в тканинах. Однак, незважаючи на порятунок кінцівки від ішемії, пошкодження м'яких тканин нижньої кінцівки посилюється.

Ймовірно, відправною точкою в історії ІРС можна вважати ішемічну контрактуру Фолькмана, описану ним в 1881 році, як перше клінічне підтвердження ускладнення, пов'язаного з ішемічним ураженням м'язів. Надалі протягом багатьох років з'явилася велика кількість публікацій, в яких автори описували клінічні прояви цього синдрому. У 1923 році в своїй роботі, присвяченій взаємозв'язку між шокowymi і токсичними факторами, W. Cannon описав системні ефекти відновлення кровотоку в ішемізованій тканині і тим самим створив основу для характеристики ускладнень, пов'язаних з реперфузією. У 1937 році E. Husbeldt і E. Vjering описали пошкодження нирок як результат травматичного шоку після автомобільних аварій. У 1944 році E. Wywaters опублікував великий клінічний експеримент з розвитку ниркової недостатності після компресії кінцівок під час бомбардувань Лондона і тим самим вказав на актуальність проблеми реперфузії кінцівок. Однак, саме H. Naimovici в 1960 році відмітив ризик відновлення кровотоку в ішемічній кінцівці, описавши випадки гострої ниркової недостатності після артеріальної реваскуляризації та надходження міоглобіну в загальний кровотік внаслідок обширного некрозу м'язів. У 1965 році J. Stewart описав розвиток гіперкаліємії внаслідок розвитку декомпенсованого метаболічного ацидозу у пацієнта після емболектомії із клубової артерії. У 1969 році R. Stallone та співавтори повідомляли, що у хворих з паралічем і мармуровим малюнком шкіри нижньої кінцівки причиною смертності в 85% випадків була серцево-легенева, а не гостра ниркова недостатність. Таким чином, в кінці 1960-х – початку 1970-х років в науковій літературі почала з'являтися велика кількість робіт (A. Shen (1972), D. Hearse (1973), C. Ganote (1976), C. Murry (1986), E. Griffiths (1995), D. Yellon (1999) та ін.), у яких висвітлювались механізми розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому. Однак, в зарубіжній літературі цей синдром називався по-різному: «reperfusion damage», «reperfusion injury», «postischemic injury». Лише ближче до середини 1980-х років став з'являтися термін «ischemia-reperfusion injury» (ІРС). Таким чином, дослідники об'єднали

процеси, що відбуваються у фазі ішемії і реперфузії, у два взаємопов'язаних і послідовних процеси.

Синдром ішемії-реперфузії – збірне поняття, яке поєднує різні патологічні стани, що розвиваються на тлі відновлення магістрального кровотоку в органі або сегменті кінцівки, що тривалий час зазнавав ішемії чи травматичної ампутації. Лікарі інтенсивної терапії часто зустрічаються із ним після відновлення кровопостачання у хворих з критичною ішемією нижньої кінцівки. Частота критичної ішемії нижньої кінцівки коливається від 400 до 1000 випадків на 1 млн. населення. Частота ампутацій нижніх кінцівок післякритичної ішемії нижньої кінцівки в економічно розвинених країнах становить 13,7-32,3 випадки на 100 тис. населення [21, 60]. Причинами є наступне:

- емболії (найчастіше закупорюють місце поділу загальної клубової артерії, стегнову артерію, розгалуження черевної аорти, підколінну артерію) серцевого походження (80 % випадків пов'язані з фібриляцією передсердь) або емболи з аорти і великих артерій (з аневризми чи атеросклеротичних бляшок);
- первинний тромбоз (переважно ускладнення атеросклеротичного стенозу артерії або аневризми);
- тромбоз шунта або реваскуляризованої судини;
- травма або розшарування артерії;
- синдром тривалого здавлення;
- тромбофілії.

Ризик летального результату після ампутації нижньої кінцівки протягом 30 діб сягає 5-39 % залежно від рівня ампутації [2, 57, 21]. Висока летальність пов'язана з такими ускладненнями, як гостра дихальна недостатність, гостре пошкодження нирок, серцево-судинна недостатність та тромбоемболічні ускладнення [64, 70, 214, 235].

Гострий тромбоз частіше розвивається на фоні існуючого атеросклеротичного ураження артерій нижньої кінцівки (НК). Основні причини

виникнення тромбозу судин були вивчені та описані у 1845 році Р. Вірховим і складають тріаду:

- зміни загортальної і антизгортальної систем крові (гіперкоагуляція);
- пошкодження судинної стінки;
- погіршення гемодинаміки (стаз).

Згідно з описом Вірхова, для утворення тромбів необхідні три первинні зміни, причому початкова може бути будь-якою, але коли перша відбувається, це майже обов'язково визначатиме початок двох інших у відповідь на початкову подію.

Згідно з класифікацією В. С. Савельєва [20] виділяють три ступеня ішемії при гострій артеріальній непрохідності НК: перший ступінь, що проявляється порушенням чутливості та болем в ураженій кінцівці, при якому немає необхідності в екстрених заходах (триває 6-8 годин, зрідка до 12); другий ступінь, що проявляється обмеженням активних рухів в суглобах від парезу до плегії і який вимагає термінової реваскуляризації для врятування кінцівки (12-24 години після оклюзії); третій ступінь, незворотної ішемії, при якому спостерігається некроз м'язів, має місце субфасціальний набряк і м'язова контрактура, і при якому для спасіння життя пацієнта необхідна ампутація кінцівки (настає через 24 години від моменту оклюзії). При цьому необхідно зазначити, що кожному ступеню ішемії відповідають свої характерні симптоми, а по мірі зростання ступеня тяжкості захворювання з'являються нові симптоми зі збереженням попередніх.

Синдром тривалого здавлення (СТЗ) являє собою різновид тяжкої травми, що обумовлена тривалою компресією м'яких тканин. У нашій літературі СТЗ можна зустріти під такими назвами: «синдром тривалого роздавлення», «синдром тривалого здавлення», «травматичний токсикоз», «рабдоміоліз». Називати СТЗ просто «рабдоміолізом», очевидно не зовсім коректно, оскільки він може бути зумовлений багатьма факторами, включаючи ураження кінцівки внаслідок роздавлення, позиційного стиснення, надмірного м'язового навантаження, вірусних інфекцій, метаболічних порушень, міопатії та

гіпокаліємії. Тому СТЗ на даний час визначають як «травматичний рабдоміоліз». У зарубіжній літературі при описі СТЗ використовують назву «краш-синдром» (crush-syndrome). Під час військових дій СТЗ, за даними різних дослідників, зустрічається з частотою 3-5 %; під час землетрусів – 3,5-5,0 % усіх постраждалих. При цьому роздавлення нижніх кінцівок відбувається значно частіше (79,9 %), ніж верхніх (14 %); ураження верхніх і нижніх кінцівок одночасно реєструють у 6,1 % випадків [20,50].

Порушення гемомікроциркуляції у травмованих тканинах призводить, у кінцевому підсумку, до формування у внутрішньому просторі судин глобул деземальгованого жиру та мікротромбів, які після відновлення гемодинаміки у значній кількості поширюються з кровотоком у різні органи. Зазначені емболи сприяють дезорганізації роботи мозку, легенів, нирок, печінки. За відсутності ефективного лікування синдром характеризується гіповолемічним шоком, нирковою недостатністю з азотемією та гіперкаліємією [74, 78, 128, 167]. При цьому тяжкість захворювання залежить від обширності роздавлення тканинних структур, а також тривалості стиснення, ступеня ішемії та скомбінованості травматичного ураження. Виділяють три ступені ішемії кінцівки [36, 140, 142], для кожного з яких визначено об'єм допомоги при СТЗ:

1. Компенсована ішемія, при якій, не зважаючи на тривале затиснення, не виникне порушень кровообігу і обміну речовин. Така ішемія характеризується збереженням усіх активних рухів, тактильної і больової чутливості;

2. Некомпенсована ішемія, при якій тактильна і больова чутливість повністю відсутні. Пасивні рухи вільні, проте активних вже немає. Водночас, трупне залякання також відсутнє;

3. Необоротна ішемія, при якій, окрім повної втрати тактильної і больової чутливості, активних рухів, відмічається головна ознака – втрата пасивних рухів (трупне залякання м'язів);

За ступенем тяжкості виділяють:

- легкий ступінь – спостерігається ураження обмежених ділянок кінцівки або тулуба, проте без розвитку шоку, а також без порушень функції нирок;

- середній ступінь – значні масштаби ураження, проте вони обмежені гомілкою або передпліччям, з подальшим розвитком ендогенної інтоксикації й порушенням ниркової функції;

- тяжкий ступінь травми характеризується обширністю ураження (всієї поверхні або нижньої кінцівки й більше) з розвитком тяжкої інтоксикації та гострої ниркової недостатності (ГНН).

Чим більше тривалість здавлення, тим із більшою тяжкістю розвивається СТЗ. Поєднання СТЗ із ураженням внутрішніх органів, кістково-суглобової системи, крупних судин і нервів значно обтяжує перебіг захворювання через частий розвиток шоку. За періодами розвитку травматичного процесу виділяють період компресії та посткомпресійний період. Вирізняють три етапи посткомпресійного періоду за тривалістю: ранній (1–3 доби), проміжний (4–18 діб) і пізній (понад 18 діб).

Однією з форм компресійної травми м'яких тканин, при якому також виникає гостра ішемія, є компартмент-синдром (місцевий гіпертензивно-ішемічний синдром). Термін застосовується тільки при травмуванні м'язів кінцівок, коли на них впливає підвищення внутрішньо-фасціального тиску через запалення і набряк, що розвиваються в м'язі. Масивний внутрішньом'язовий крововилив виникає в результаті ударів твердими тупими предметами або при падінні і ударі твердим предметом, переломах кісток (наприклад, при переломі стегнової кістки в навколишніх тканинах може накопичуватися до 1,5 л крові). Фасціальні м'язові оболонки не розтягуються, створюють замкнуті простори, що обмежують зростаючий обсяг тканин всередині них. При внутрішньом'язових крововиливах розвивається набряк всередині цього простору, тиск підвищується до 45 мм рт. ст., що викликає порушення кровообігу, м'язову ішемію, у першу чергу на рівні мікроциркуляції. Подібна картина може спостерігатися при накладанні гіпсових лонгет у випадках переломів кісток на тлі наростаючого набряку [78, 96, 102, 115, 142].

Механізм ішемічного ураження базується на циркуляторній гіпоксії, яка спричиняє виснаження запасів кисню і високоенергетичних субстратів клітини, таких як аденозинтрифосфорна кислота (АТФ) і креатинфосфат (КФ). Варто підкреслити, що резистентність м'язової тканини до ішемії залежить не тільки від її метаболічних потреб, але і від типу м'язових волокон. У своєму складі більшість м'язів мають 2 види волокон з різним обміном речовин, і, відповідно, різну стійкість до ішемії (перший тип, червоні, і другий тип, білі). У нижній кінцівці передня група м'язів має переважно перший тип волокон, а задня – другий тип. Перший тип волокон отримує енергію в основному за допомогою окисного фосфорилування, а другий тип – за рахунок анаеробного гліколізу. У зв'язку з цим передня група м'язів нижньої кінцівки більш чутлива до ішемії, ніж задня [169, 204, 220].

Зміни на рівні клітин, що розвиваються під час ішемії, довгий час розцінювались науковцями як основний чинник у патогенезі органного ураження, а значимість реперфузії для цих процесів визначена нещодавно. Ураження м'язової тканини відбувається як у період ішемії, так і реперфузії. Відновлення кровотоку після тривалої за часом ішемії поглиблює ураження тканин. Не зважаючи на те, що реперфузія необхідна для відновлення метаболічної активності, вона також може бути чинником збільшення об'єму некрозу. Ураження скелетних м'язів після відновлення кровотоку більші порівняно з періодом ішемії. Результати досліджень вказують також на те, що активні метаболіти кисню відіграють важливу роль при ураженні скелетних м'язів за ішемії і реперфузії. Ця точка зору, переважно, базується на спостереженні, що введення засобів, які попереджають утворення вільних кисневих радикалів, або речовин, що зв'язують зазначені сполуки, знижує мікросудинні та паренхіматозні ураження внаслідок ішемії-реперфузії [31, 12, 54, 60, 94]. Зона м'язового некрозу значно знижується при поступовому введенні молекулярного кисню під час реперфузії, а також при введенні на початку реперфузійного періоду засобів, які зв'язують вільні кисневі радикали (супероксиддисмутаза, каталаза та манітол). Окрім того, реперфузія

ішемізованою м'язом гіпоксемічною кров'ю незначно змінює проникність капілярів й опір судин, лише наступна перфузія оксигенованою кров'ю істотно збільшує проникність судин гемомікроциркуляторного русла і їх опірність. Джерелом кисневих радикалів можуть бути: ксантинооксидаза, мітохондрії, активовані лейкоцити, простагландин-синтетаза, а також самоокиснення катехоламінів. При цьому першочерговим джерелом активних кисневих метаболітів є ксантинооксидаза. В тканинах існує два ферменти, які беруть участь у зв'язуванні електронів: менше 10 % складає ксантинооксидаза і понад 90 % – ксантиндегідрогеназа. Останній фермент, що є акцептором електронів, використовує нікотинамід-аденін-динуклеотид і не переносить електрони на молекулярний кисень для утворення перекису водню чм супероксидних радикалів. За умов ішемії ксантиндегідрогеназа в оркемих тканинах швидко конвертується в ксантинооксидазу, яка у свою чергу використовує кисень як акцептор електронів і продукує супероксид та перекис водню. При цьому трансформація ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу залежить від окиснення сульфгідрилів, а також від протеолізу, який індукований кальцієм і кальмодуліном. Під час ішемії, гіпоксії чи інших станів із недостатністю енергоутворення відбувається активізація цитозольної протеази як результат енергетичного виснаження і неспроможності клітин викачувати кальцій із цитозолу. Будучи одного разу активованою, ця протеаза здійснює каталізацію перетворення ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу. Так, попереднє введення щурам трифторперазину як інгібітора кальмодуліну істотно гальмує перетворення ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу, що підтверджує роль кальцію та кальмодуліну у цьому процесі. Під час реперфузії підвищення рівня цитозольного кальцію призводять до протеолітичної трансформації ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу. Встановлено, що скелетний м'яз може бути уражений не лише ішемічною міопатією у результаті стиснення, але й також розтягненням м'язових волокон – так званою міопатією розтягнення, яка виникає швидше, ніж ішемічна міопатія. Досліджено, що на рівні мембран розтягнення збільшує саркоплазматичний приплив натрію, а також хлориду,

води та кальцію відповідно до електрохімічного градієнту. Енергозалежні виштовхуючі насоси при цьому працюють на максимальній потужності, але не можуть справитись із підвищеним навантаженням. Це веде до набряку клітин і збільшує саркоплазматичну та мітохондріальну концентрацію кальцію, активуючи також автолітичні деструктивні процеси і порушуючи клітинне дихання. Наявністю міопатії тиску й натягу можна пояснити високу чутливість і податливість скелетних м'язів до механічного стиснення протягом короткого періоду часу (60 хвилин). Вільні кисневі радикали, які утворилися в період реперфузії, «атакують» несатуровані зв'язки вільних жирних кислот фосфоліпідного шару клітинних мембран і здатні викликати фрагментацію та структурні і функціональні порушення у мембранних структурах, що у свою чергу призводить до клітинного, інтерстиціального набряку і врешті-решт до загибелі клітин і тканинного некрозу [107, 124, 136, 169, 177, 185]. Реперфузійний синдром (РС), як було згадано вище, являє собою патологічний стан, що виникає в результаті системного гіпоксичного і токсичного пошкодження клітин, органів і тканин, детермінованого відповіддю на відновлення кровотоку у первинно ішемізованих тканинах в умовах різної резистентності організму з подальшим розвитком перфузійно-метаболічного дисбалансу. З розвитком реперфузійних порушень стикаються у своїй практиці лікарі різних спеціальностей: кардіології, ангіохірургії, неврології, медицини катастроф [1, 11, 14, 35, 133, 128, 187]. РС також завжди розглядають провідним компонентом синдрому тривалого стиснення або, по-іншому, травматичного рабдоміолізу – критичного патологічного стану, що характеризується розвитком шоку та ниркової недостатності внаслідок тривалого порушення кровопостачання здавлених м'яких тканин в результаті тривалої компресії уламками будівель, споруд, ґрунтом при землетрусах, завалах у шахтах і обвалах.

Не зважаючи на численні дослідження, присвячені даній проблемі, низка питань, що стосуються біохімічних та патоморфологічних змін, а також лікарської тактики при РС, особливо у складі комбінованої патології,

залишається не з'ясованою, про що свідчать високі показники смертності [140]. Це багато в чому обумовлено важкими метаболічними розладами гомеостазу, які призводять до порушень мікроциркуляції в тканинах і органах, як наслідок, розвитку поліорганної недостатності, яка є основною причиною летальності у хворих, які перебувають у критичному стані [110, 68, 129].

Ішемічне пошкодження масиву м'язової тканини з її подальшою реперфузією призводять до імунологічної перебудови та запускають системну запальну реакцію. У відповідь на ішемію в організмі підвищується згортання крові та вироблення нейтрофілів, відбуваються катаболічні зрушення. Активовані лейкоцити адгезують на поверхні пошкоджених ендотеліоцитів, що призводить до формування лейкоцитарно-тромбоцитарних конгломератів та мікроциркуляторних розладів. Крім того, внаслідок адгезії макрофаги, нейтрофіли, ендотеліальні та інші клітини починають безконтрольно синтезувати цитокіни, що підтримують запальну реакцію [142, 230, 132, 128]. Продуковані ендогенні токсини, до числа яких входять цитокіни, біогенні аміни, циркулюючі імунні комплекси, гуморальні регулятори, продукти протеолізу, ліполізу і пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), володіють високою біологічною активністю і, як наслідок, викликають порушення мікроциркуляції. Тканинну гіпоксію, що призводить до пошкодження клітин [25, 49, 130, 140].

Ланцюг порушень, що лежать в основі РС, починається з надходження в раніше ішемізовані тканини крові, насиченої киснем, що посилює розлади, які розвинулися у період ішемії [212, 107, 82]. Важливу роль відіграє і велика кількість вазоактивних речовин (гістамін, ендотелін, тромбоксан, лейкотрієни), токсичних метаболітів (лактат, кініни, олігопептиди) та продуктів цитолізу (міоглобін, тканинний тромбопластин, калій) [84, 116, 222].

У той же час, в осередок ішемії із системної циркуляції активно переміщуються нейтрофіли та макрофаги, в результаті дегрануляції яких в інтерстиціальний простір вивільняються гідролази, у тому числі протеїнази, що мають високу деструктивну активність і широку субстратну специфічність. Найбільшу небезпеку для тканин становлять нейтрофільна еластаза і вільні

радикали кисню, що виділяються у зоні ушкодження нейтрофільними гранулоцитами. Масивне надходження протеолітичних ферментів у кровоносне русло індукує «протеїназний вибух» на системному рівні [83, 94, 176, 235].

Більшість випадків РС, що супроводжуються ішемією, розвивається на тлі кровотечі. Крововтрата незмінно індукує ряд патологічних та компенсаторно-приспосувальних зрушень, залучає до процесу всі органи та системи організму. Розвиваються різноманітні порушення, що є одні з одними у тісних і складних взаєминах. Насамперед, падіння ОЦК викликає активацію симпатичної нервової та ендокринної систем з подальшою централізацією кровообігу, розладом периферичного кровотоку та мікроциркуляції, ішемічним ураженням та розвитком гіпоксії тканин і органів [195, 135]. Діяльність симпатoadреналової системи виступає у ролі головного компенсаторного механізму при крововтраті. Після викидом у кров катехоламінів і глюкокортикостероїдів з надниркових залоз слідує такі ефекти, як збільшення частоти серцевих скорочень, інтенсифікація метаболізму, периферичний вазоспазм і тканинна гіпоксія. Порушення мікроциркуляції призводить до уповільнення кровотоку аж до розвитку стазів, альтерації ендотеліоцитів та підвищення в'язкості крові. Утворення агрегатів із формених елементів крові, її застій у капілярах, плазматичне просочування інтерстицію призводить до зростання щільності крові та запуску каскаду реакцій зсідання з розвитком внутрішньокапілярного мікротромбозу, і, як наслідок, ДВЗ синдрому [74, 116]. Такий дисбаланс між антикоагулянтними та прокоагулянтними механізмами на користь останніх призводить до серйозних порушень у мікроциркуляторному руслі та неспроможності тканинної перфузії. Кровообіг централізується одночасно з катастрофічним падінням периферичного кровотоку, в органах та тканинах розвивається ішемічне ушкодження, що є одним із головних факторів, що активують ПОЛ. Гіперкатехоламінемія, своєю чергою, також стимулює ПОЛ [136, 189, 222]. Таким чином, кровотеча призводить до посилення окисних процесів, що є ушкоджуючим фактором для біологічних мембран, причому страждає не тільки безпосередньо біліпідний

шар, а й асоційовані з ним мембранні протеїни, у тому числі мітохондріальні ферменти дихального ланцюга. Виникає замкнуте коло – внаслідок гіпоксії страждає енергообмін та активується ВРО, яке, водночас, призводить до порушення структури мембран лізосом та мітохондрій, що додатково посилює дефіцит макроергічних сполук та кисню [57]. Клітини змушені переходити до анаеробного гліколізу, який разом з ішемією сприяє нагромадженню недоокислених продуктів катаболізму та іонів водню, тобто розвитку метаболічного ацидозу [107]. Все це веде до виражених гемодинамічних розладів, що виключає можливість достатньої перфузії та оксигенації тканин. Неминучим результатом у таких умовах стає розвиток ПОН, яка може бути причиною гострої ниркової недостатності та смерті пацієнта [72, 159, 211].

Підсумовуючи вищесказане можна зробити висновок, що за ішемії з наступною реперфузією і кровотечею розвивається каскад патологічних біохімічних реакцій, що призводить до розвитку ПОН, та характеризується високою летальністю, з обов'язковим залученням таких органів, як легені, печінка та нирки. Комбіноване ураження, що включає РС і кровотечу, досить часто зустрічається в клінічній практиці, при цьому стан таких пацієнтів суттєво ускладнюється через спільність механізмів розвитку обох патологічних процесів, що синергічно підсилюють один одного. Низка питань, що стосуються патогенезу РС на тлі кровотечі, особливо на органотканевому рівні, є дискутабельними і не до кінця вивченими. Отже, бачиться перспективним додаткове дослідження механізмів розвитку та взаємовпливу біохімічних зрушень в окремих органах і на системному рівні, що розвиваються при РС на тлі кровотечі.

1.2 Структурні зміни кровоносних судин та м'яких тканин нижньої кінцівки при гострій крововтраті

Бібліографія геморагічного шоку і гострої крововтрати представлена в основному клінічними та патофізіологічними публікаціями.

Патологоанатомічні та судово-медичні роботи є поодинокі. Визначення «шоку» спочатку існувало для опису стану поранених солдат, які втратили велику кількість крові. У 1737 р. Французький лікар Le Dran ввів цю концепцію у клінічну практику. В 1958 було замінено термін «шок» терміном «серцево-судинний колапс». Інші автори для зазначення гострої крововтрати використовували терміни «геморагічний колапс» і «гостра постгеморагічна анемія». Поняття «геморагічний шок» багатьма дослідників було відхилено. У даний час гостра крововтрата розглядається як стан організму, що виникає внаслідок зовнішньої або внутрішньої кровотечі і характеризується низкою патологічних і адаптивних реакцій. Тяжкість перебігу крововтрати визначається її типом, швидкістю розвитку, об'ємом втраченої крові, ступенем гіповолемії та можливим розвиток шоку [82].

Залежно від величини дефіциту об'єму циркулюючої крові (ОЦК) згідно з рекомендаціями ATLS (Advanced Trauma Life Support) 9 перегляду [89, 150, 204] розрізняють чотири класи крововтрати та геморагічного шоку при травмі (табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Класифікація тяжкості крововтрати за ATLS, 2012 р.

	Клас I	Клас II	Клас III	Клас IV
Об'єм крововтрати,мл	До 750	750-1500	1500-2000	>2000
Дефіцит ОЦК,%	До 15	15-30	30-40	>40
Пульс, уд/хв	<100	100-120	120-240	>140
АТС	Нормальний	Нормальний	Низький	Низький
Пульсовий тиск	Нормальний / підвищений	Низький	Низький	Низький
Частота дихання/хв	14-20	20-30	30-40	>35
Діурез, мл/год	>30	20-30	5-15	Анурія
Рівень свідомості	Легка збудженість	Помірна збудженість	Виражена збудженість, сплутаність	Сплутаність, загальмованість

Існує ціла низка методик, які використовують для визначення ступеня крововтрати. Їх умовно можна розділити на непрямі (клінічні, лабораторні, апаратні, променеві, індикаторні, розрахункові методи) і прямі (зважування серветок, зважування хворого) [123, 216, 66]. Водночас, жодна із зазначених методик не може бути точною, оскільки між об'ємом крововтрати та ступенем зниження ОЦК немає тісного зв'язку. Це пов'язано із тим, що з циркуляції виходить не лише кров, яка виливається безпосередньо із судинного русла, але і та кров, що депонується у застійних капілярах.

При травмі, за наявності таких факторів, як затримка з евакуацією, масовість постраждалих, прямі методи оцінки крововтрати можна застосувати лише під час оперативних втручань. Саме тому, переважно для визначення ступеня крововтрати використовуються непрямі методи, найчастіше – розрахункові [224]. У травматології досить часто застосовуються й емпіричні методи із використанням середньостатистичних значень крововтрати, характерних для того чи іншого виду ушкодження (табл. 1.2).

Таблиця 1.2 – Емпірична оцінка травматичної крововтрати

Вид ушкодження		Крововтрата, мл	
Перелом	передпліччя	300	
	плеча	400	
	гомілки	закритий	500
		відкритий	1000
	стегна	закритий	1000
		відкритий	1500
	кісток тазу	стабільний	500-1000
нестабільний		2500-3000	
Відрив	передпліччя	1000	
	плеча, гомілки	1500	
Поранення магістральних судин		2500-3000	
Скальпована рана розміром з долоню		500	

Зазначена особливість веде до певної дилеми, коли при однаковому наборі діагностичних тестів їх результати, тим не менше, несуть різне

інформаційне навантаження. Так, дані, отримані при поступленні потерпілого до стаціонару, більшою мірою характеризують саме агресивність пошкоджень і ступінь адаптації (чи дезадаптації) організму до останніх.

Після зупинки кровотечі і відновлення ОЦК важливим є ефективна та адекватна оцінка тяжкості стану пацієнтів, що дає можливість застосування адекватних діагностичних та лікувальних заходів. Результати досліджень протягом перших 3 діб після гострої крововтрати, яка супроводжується ішемією-реперфузією, дозволяють судити про характер і ступінь ураження органів, формування синдрому поліорганної недостатності [66, 76, 180].

У зв'язку із відсутністю специфічної бальної системи, яка б використовувалась з метою оцінки тяжкості стану постраждалих із крововтратою, застосовують низку універсальних діагностичних шкал APACHE II, III, SAPS II та інші [82, 150, 66]. Проведені дослідження виявили пряму кореляцію між тяжкістю стану за умов крововтрати, виражену в балах зазначених систем, і рівнем летальності. Проте, володіючи низькою специфічністю (38,4-50 % – APACHE II, 46,6-61,5 % – APACHE III, 33,3 %-46,1 % – SAPS II) і чутливістю (70,3-85 % – APACHE II, 74,6 %-80,2 % – APACHE III, 79-91,2 % – SAPS II), такі системи є недостатньо об'єктивними стосовно тяжкості стану при гострій крововтраті [142, 204].

Згідно з класифікацією кровотечі, яка розроблена Американською асоціацією хірургів [P.L. Marino, 1998] виділяють такі класи втрати ОЦК:

- клас I – втрата 15 % ОЦК і менше. Клінічні симптоми при цьому відсутні або наявна ортостатична тахікардія (частота серцевих скорочень при переході з горизонтального у вертикальне положення зростає на 20 уд./хв і більше);

- клас II – втрата 20-25 % ОЦК. Основна клінічна ознака даного класу – ортостатична гіпотензія чи зниження АТ при переході з горизонтального у вертикальне положення(на 15 мм рт. ст. і більше). При цьому діурез збережено;

- Клас III – втрата 30-40 % ОЦК. Має місце гіпотензія у положенні лежачи на спині, а також олігурія (менше 400 мл/добу);

- Клас IV – втрата більше 40 % ОЦК. Даний клас характеризується колапсом, порушенням свідомості аж до розвитку коматозного стану.

У залежності від частки втрати ОЦК О. О. Шалімов [20] виділяє такі ступені гострої крововтрати:

- I ступінь (легкий). Втрата до 20% об'єму ОЦК. Пацієнт в цілому почувається задовільно або з помірною обмеженою працездатності. Шкіра бліда. Пульс становить 90-100 ударів на хвилину. Артеріальний тиск – 100-90/60 мм рт. ст. Можливе зниження діурезу;

- II ступінь (середньої тяжкості). Втрата від 20% до 30% ОЦК. Загальний стан пацієнта середнього ступеня тяжкості. Шкіра залишається блідою. Пульс – 120–130 ударів на хвилину, слабкого наповнення. Артеріальний тиск – 90-80/50 мм рт. ст. Спостерігається липкий піт, поверхнєве, прискорене дихання та виражене зниження діурезу;

- III ступінь (тяжкий). Втрата більше 30% ОЦК. Загальний стан пацієнта важкий або дуже важкий, можлива втрата свідомості та пригнічення м'язових рефлексів. Шкіра – блідо-синювата або покрита синюватими плямами, холодна. Пульс сягає 130-140 ударів на хвилину, стає ниткоподібним, іноді не вдається визначити його на периферичних артеріях. Артеріальний тиск знижується до 0-60 мм рт. ст. Дихання – поверхнєве та рідке, можлива анурія.

Умовно вважається, що мікроциркуляторне русло (МР) складається з судин діаметром менше 200 мкм. До них відносяться артеріоли, метаартеріоли з прекапілярними сфінктером, основний канал і справжні (істинні) капіляри, венули та артеріоло-венулярні анастомози. Однак в сучасному розумінні мікроциркуляція включає в себе рух крові по МР (мікрогемоциркуляція), лімфорух в початкових частинах лімфатичної системи, а також рух (обмін) міжстиціальної рідини [37, 58]. У поєднанні з паренхімальними клітинами, сполучною тканиною і регуляторними механізмами ці компоненти утворюють мікро-кровоносно-тканинну систему (синонім: функціональний елемент органу), яка є структурною і функціональною одиницею органу. Залежно від функції, що виконується у кровоносній системі, всі судини можна розділити на

шість груп: 1) амортизаційні судини (аорта і великі артерії); 2) резистивні судини (дрібні артерії і артеріоли); 3) прекапілярні судини (метаартеріоли); 4) обмінні судини (капіляри і дрібні венули); 5) ємнісні судини (хінули і вени); 6) шунтові судини (артеріоло-венулярні аностомози). Як видно з вищенаведеної класифікації, МР представлено більшістю «функціональних груп» судин, що ще раз підкреслює важливість цього відділу у загальній кровоносній системі. На рівні мікроциркуляції виникає низка явищ, які не характерні для інших частин судинної системи. Прикладом може бути ефект Фареуса-Ліндквіста, за допомогою якого ефективна в'язкість зменшується вдвічі, коли кров проходить через капіляри. Цей ефект пояснюється орієнтацією еритроцитів по осі мікросудини, в результаті чого навколо них утворюється оболонка плазми з низькою в'язкістю, відносно якої клітини крові легко ковзають [64, 140]. Іншими прикладами можуть бути внутрішньосудинна агрегація еритроцитів, тимчасова закупорка лиманних частин мікрорусла лейкоцитами або поява «плазмових» капілярів, заповнених тільки плазмою. Перфузія і оксигенація тканин в кінцевому підсумку визначаються швидкістю капілярного кровотоку (передача речовин механізмом конвекції) і щільністю функціонуючих капілярів, тобто їх загальною метаболічною поверхнею (передача механізмом дифузії) [219, 236]. Ці два фактори визначаються не тільки станом системної гемодинаміки, але і, в значній мірі, тонусом докапілярних судин (артеріол). Завдяки регуляції тонусу судин серцевий викид «розподіляється» між органами і всередині органів відповідно до метаболічних потреб конкретної тканинної області в даний момент часу, наприклад, при функціональній гіперемії.

Судинним тонусом називається постійне напруження стінок судин, що протидіє їх розтягуванню під впливом артеріального тиску [233, 133]. Значення тонусу судин визначається рівнем активності окремих клітин гладкої мускулатури тієї чи іншої області судинної мережі. Гладка мускулатура кровоносних судин має здатність підтримувати активне напруження протягом тривалого періоду часу [77, 123]. У більшості судин існує ряд гладком'язових клітин-кардіостимуляторів, які спонтанно деполяризують і збуджують сусідні

клітини. Скорочення не залежать від іннервації судини і спостерігаються навіть після її деіннервації. Завдяки такому явищу стінки кровоносних судин навіть в стані спокою знаходяться в стані деякого напруження (міогенний базальний тонус) [67, 136, 196]. Напряга більшості судин у стані спокою визначається не тільки базальним тонусом, але і скороченням клітин гладкої мускулатури під впливом судинозвужуючих імпульсів, що потрапляють в симпатичні нервові волокна. Таке загальне судинне напруження називається тоном спокою. До місцевих факторів регуляції (авторегуляції) судинного тонусу відносяться метаболічні і фактичні міогенні механізми. Спільним для них є механізм функціонування за принципом негативного зворотного зв'язку: відхилення будь-якого параметра гомеостазу (наприклад, зниження pO_2 в тканинах або напруга судинної стінки) запускає ланцюжок реакцій, спрямованих на повернення відхиленого параметра до його початкових значень. Таким чином, метаболічна авторегуляція периферичного кровотоку полягає в тому, що гіпоперфузія тканинної області призводить до зниження pO_2 і накопичення продуктів обміну речовин в цьому регіоні, які мають судинно-розширюючу дію. Розвиваючись в цих умовах вазодилатація призводить до збільшення об'ємної швидкості кровотоку, а, як наслідок, до збільшення доставки кисню і «вимивання» накопичених метаболітів. Окремо слід виділити роль ендотелію в регуляції судинного тонусу. З 80-х років ХХ століття ендотелій активно вивчається як важливий фактор регуляції місцевого і системного кровообігу, а також ключова ланка в патогенезі багатьох серцево-судинних (артеріальна гіпертензія, атеросклероз) та інших захворюваннях (наприклад, запальних) [178, 203, 210]. Кровоносні судини досить по-різному реагують на певні впливи при відсутності ендотеліальної оболонки. Наприклад, ацетилхолін викликає вазодилування неушкодженої судини, але в судині, позбавленій ендотеліальної оболонки, він викликає вазоконстрикцію [67, 97, 113]. Було виявлено, що ендотеліоцити реагують на різні подразники, виробляючи місцевий фактор, що знижує тонус гладкої мускулатури судини. Пізніше ця речовина була ідентифікована як NO (оксид азоту). При підвищенні внутрішньоклітинної

концентрації $C2+N0$ синтезується з Y -аргініну під дією ферменту $N0$ -синтази. Оскільки $N0$ є невеликою жиророзчинною молекулою, він легко дифундує в сусідні клітини гладкої мускулатури, викликаючи їх розслаблення, стимулюючи вироблення циклічного гуанозинмонофосфату (сGMF). Деякі судини (ниркові, мозкові, вінцеві) здатні підтримувати постійну об'ємну швидкість кровотоку при коливаннях артеріального тиску, в основі якого базується міогенна авторегуляція периферичного кровотоку. Це викликано скороченнями гладкої мускулатури судин з підвищенням перфузійного тиску і їх розслабленням зі зниженням тиску (ефект Бейліса). Цей механізм допомагає стабілізувати кровопостачання органу при досить широкому діапазоні змін перфузійного тиску. Міогенна авторегуляція не залежить від вегетаційних впливів, тому зберігається навіть після розрізання судиннорегулюючих нервів [210, 97].

Окрім зниження ОЦК (гіповолемії), ще одним важливим патогенетичним фактором гострої крововтрати є зниження насичення крові киснем, як наслідок, зменшення доставки кисню в тканини організму [123, 166, 179, 204]. Порушення кровообігу і гіпоксія тканин викликають активацію компенсаторно-адаптивних реакцій організму. Клітини різних органів відрізняються ступенем стійкості до гіпоксії. Деякі клітини гинуть за механізмом апоптозу, «жертвуючи собою» в умовах обмежених ресурсів. Ще одним важливим механізмом клітинної адаптації є гібернація. Таким чином, процеси фільтрації в кірковому шарі нирок припиняються до досягнення рівня гіпоксії, при якому розвивається некроз; також припиняється перистальтика кишківника. Шкіра і м'язи, у яких при централізації кровообігу значно знижується кровотік, є відносно стійкі до гіпоксії і можуть переносити її протягом декількох годин. З іншого боку, в міокарді і, особливо, в головному мозку незворотні пошкодження виникають через кілька хвилин сильної гіперперфузії [89, 224]. При гострій крововтраті клітини шлунково-кишкового тракту переходять на анаеробний метаболізм. Гіперлактатемія і лактатний ацидоз є основними лабораторними ознаками анаеробного метаболізму і неадекватної перфузії тканин при шоці [89]. В

науково-експериментальній роботі I. Torres Filho Досліджувалися ранні функціональні та метаболічні зрушення при гострій тяжкій крововтраті (40% від ОЦК), тяжкість яких на початкових стадіях крововтрати була асоційована зі смертністю лабораторних тварин, тобто мала прогностичне значення. Так, в групі тварин, які не пережили експеримент, були відзначені більш низькі значення артеріального тиску, хвилинна вентиляція, CaO_2 і CvO_2 , рН, бікарбонат, гіпоглікемія. У той же концентрація K^+ в сироватці крові і рівень екстракції глюкози в артеріальній крові були більшими в групі, що не вижила. При геморагічному шоці, як і при інших видах шоку, активізуються процеси окислення вільних радикалів: збільшується вміст реактивних видів кисню в крові і тканинах, виснажуються ресурси антиоксидантних систем та процеси перекисного окислення ліпідів, пошкодження клітинних структур і активність ферментів змінюється. При прогресування шоку, а також при реперфузійному синдромі найбільш виражене ураження вільними радикалами в серцево-судинній системі [166, 213, 219] (дисфункція міокарда і ендотелію, мікроциркуляторні розлади) і в клітинах самої крові (активація лейкоцитів, «старіння» еритроцитів). Ці первинні і вторинні травми, в свою чергу, є одними з провідних факторів розвитку запальної реакції і дисфункції органів.

Багато дослідників використовують скелетні м'язи як об'єкт для вивчення змін мікроциркуляції в гострій крововтраті в експерименті, особливо при вивченні вазомоцій. Це пов'язано із доброю і рівномірною васкуляризацією м'язів. При геморагічному шоці кровопостачання м'язів значно знижується, незважаючи на добре розвинену метаболічну авторегуляцію кровотоку при фізичних навантаженнях. Артеріоли і сфінктери звужуються. Через неможливість проходження еритроцитів через звужені мікросудини кількість плазмових капілярів збільшується [208].

Таким чином, на основі огляду літератури щодо морфо-функціональних змін судин та м'яких тканин нижньої кінцівки при гострій кровотечі можна зробити такі висновки:

– історія вивчення гострої крововтрати та геморагічного шоку має довгий шлях, починаючи від опису стану поранених солдат у минулому. Термінологія для позначення цих станів змінювалася з часом, і відбулися певні еволюції в її визначенні. На даний час найбільш уживаними термінами у клінічній медицині є гіповолемічний та геморагічний шок;

– поняття «геморагічного шоку» на даний час воно розглядається як стан організму, що виникає внаслідок кровотечі та супроводжується патологічними і адаптивними реакціями;

– важливими факторами, що визначають тяжкість гострої крововтрати, є тип кровотечі, швидкість розвитку, об'єм втраченої крові, ступінь гіповолемії та можливість розвитку шоку;

– гостра кровотеча може бути викликана різними факторами, такими як травми, хірургічні втручання або патологічні стани. Різні типи кровотечі призводять до відмінних морфологічних та функціональних змін;

– гостра кровотеча часто супроводжується пошкодженням судин, включаючи розриви або тромбози. Це, у свою чергу, веде до ремоделювання структури судинної стінки, включаючи зменшення проникливості, збільшення часу зупинки кровотечі та адаптацію до стресових умов.

– під впливом гострої кровотечі м'які тканини нижньої кінцівки зазнають пошкоджень, включаючи рабдоміоліз (руйнування м'язів) та інші травматичні зміни; спостерігаються інфільтрація запальними клітинами та набряк;

– бібліографія з цієї теми включає більше 45 тисяч джерел, і в основному це клінічні та патофізіологічні публікації, з обмеженим представленням морфологічних робіт;

– розуміння механізмів геморагічного шоку та гострої крововтрати є важливим для розробки ефективних стратегій діагностики та лікування цих станів.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Експериментальна модель дослідження

Робота виконана на матеріалі, який отримано від 156 статевозрілих білих щурів-самців із масою 180–240 г. Тварин утримували на стандартному раціоні, а також у стандартних ідентичних умовах віварію із вільним доступом до води. Експеримент із дослідними тваринами, що виконувався на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р.), здійснювався у ранкові години (9-11 год ранку) у спеціально відведеному для цього приміщенні за температури 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % та освітленості 250 лк. Усі етапи експерименту було виконано із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції зі 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 жорстокого поводження» (2006), що засвідчено висновком комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (№ 571 від 29 серпня 2023 року).

Моделювання ішемії здійснювали шляхом накладання на ліву задню кінцівку у паховій ділянці джгута терміном на 120 хв. Для цієї мети використано смужку еластичного джгута «SWAT-T» (США) шириною 10 мм, що відповідає відповідній ширині джгута при накладанні на стегнову ділянку дорослої людини. Для такого джгута характерний мінімальний негативний вплив на підлеглі тканини у порівнянні з іншими джгутами [7]. Джгут затягували у відповідності до нанесених на ньому індикаторних міток. За таких умов створюється відповідний гідростатичний тиск у тканинах, що припиняє кровоток. Додатково зупинку кровообігу було також підтверджено реографічним методом. Реперфузійний

синдром моделювали шляхом відновлення кровообігу у ішемізованих задніх кінцівках у результаті зняття турнікету через 2 години після його накладання. Тварини знаходились під спостереженням упродовж всього часу експерименту (до 14 діб для останньої групи). Зазначені терміни дозволили нам проаналізувати динаміку ремоделювання судин та гемомікроциркуляторного русла задніх кінцівок, розвиток біохімічних змін у крові, субмікроскопічні порушення гемомікроциркуляторного русла та м'яких тканин.

Гостру крововтрату моделювали шляхом пересікання стегнової вени. Після досягнення обсягу крововтрати $\sim 25\%$ ОЦК тваринам забезпечували проведення місцевого гемостазу. При визначенні об'єму циркулюючої крові (ОЦК) за стандарт брали загальноприйнятну формулу з розрахунку $7,8\%$ від загальної маси [1]. За середньої маси ($194,2 \pm 48,8$) г тварини фактичний розмір ОЦК складав ($15,15 \pm 3,37$) мл. При цьому, упродовж експерименту тваринам не застосовували жодних тимчасових й остаточних методів генералізованого гемостазу з метою максимального наближення до клінічної ситуації.

Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під тіопентал-натрієвим знечуленням. Препарат вводили внутрішньоочеревинно із розрахунку 500 мг на кг маси тварини, після чого проводили забір біологічного матеріалу.

Усі піддослідні тварини були розподілені на три групи дослідження:

- перша дослідна група – тварини, яким моделювали ішемічно-реперфузійне пошкодження шляхом накладання артеріального турнікету на задню кінцівку протягом 2 години;
- друга дослідна група – тварини із моделюванням ішемічно-реперфузійного пошкодження, котрим перед накладанням турнікету моделювали гостру крововтрату;
- контрольна група – інтактні тварини.

Тварини першої та другої експериментальних груп були розподілені на 5 підгруп дослідження, модель раннього постішемічного періоду, в обох групах, була представлена трьома підгрупами тварин із реперфузійними змінами через 2 години, та 3 доби, а модель пізнього постішемічного періоду, – двома

підгрупами тварин через 7 та 14 діб після зняття турнікету. Дані щодо кількості проведених обстежень, розподілу матеріалу за методами досліджень та за серіями експерименту у групі без моделювання крововтрати представлено у таблиці 2.1. Розподіл тварин у групах із моделюванням гострої крововтрати представлено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.1 – Розподіл тварин без моделювання гострої крововтрати за серіями експерименту та методами обстеження

Серія дослідів	К-сть щурів	Гістологічний	Електронно-мікроскопічний	Ангіографічний
Інтактна група	12	6	3	5
Ішемія – 2 години	12	6	3	5
Ішемія – 2 години, реперфузія 2 години	12	6	3	5
Ішемія – 2 години, реперфузія 1 доба	12	6	3	5
Ішемія – 2 години, реперфузія 3 доби	12	6	3	5
Ішемія – 2 години, реперфузія 7 діб	12	6	3	5
Ішемія – 2 години, реперфузія 14 діб	12	6	3	5
Всього	84	49	21	35

Таблиця 2.2 – Розподіл тварин із моделюванням гострої крововтрати за серіями експерименту та методами обстеження

Серія дослідів	К-сть щурів	Гістологічний	Біохімічний	ПОЛ	Електронно-мікроскопічний	Ангіографічний
1	2	3	4	5	6	7
Ішемія 2 год, крововтрата	12	6	6	6	3	5

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4	5	6	7
Ішемія 2 год, реперфузія 2 год+ крововтрата	12	6	6	6	3	5
Ішемія 2 год, реперфузія 1 доба+ крововтрата	12	6	6	6	3	5
Ішемія 2 год, реперфузія 1 доба+ крововтрата	12	6	6	6	3	5
Ішемія 2 год, реперфузія 7 діб + крововтрата	12	6	6	6	3	5
Ішемія 2 год, реперфузія 14 діб + крововтрата	12	6	6	6	3	5
Всього	72	36	36	36	18	30

Зведені дані стосовно видів дослідження та їх кількості представлені у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Зведені дані щодо видів дослідження та їх кількості

Вид дослідження	Група						
	Контроль	Без реперфузії	Реперфузія 2 години	Реперфузія 1 доба	Реперфузія 3 доби	Реперфузія 7 діб	Реперфузія 14 діб
Гістологічне дослідження	12	12	12	12	12	12	12
Морфометричне дослідження	10	10	10	10	10	10	10
Ангіографічне дослідження	10	10	10	10	10	10	10
Субмікроскопічне дослідження	6	6	6	6	6	6	6
Біохімічне дослідження, ПОЛ, АОС	6	6	6	6	6	6	6
Інформаційне дослідження	6	6	6	6	6	6	6

2.2 Морфологічні методи

Просторову організацію артеріального кровоносного русла задніх кінцівок вивчали із застосуванням контрастного X-променевого дослідження судин (ангіографії). Для цього у грудну частину аорти за допомогою 20,0 мл скляного шприца вводили через приєднаний катетер 5 % розчин аміаку для промивання судинного русла, далі вводили рентгенконтрастну речовину (підігріту водну суспензію дрібнодисперсного свинцевого сурика). Ін'єкція сурика здійснювалась шприцом упродовж 15-20 хв. аж до відчуття опору поршня [51]. Отримані таким чином препарати промивали під проточною водою, розміщували на рентгенографічній медичній плівці «Кровлекс ОРГС-4» та обгортали чорним папером. На наступному етапі проводили фотографування у передньо-задній проекції без використання підсилюючого екрана. Для X-променевого дослідження використовували апарат Koch&Sterzel. Зйомка проводилась за таких налаштувань: напруга на трубці – 45 кВ; сила струму – 200 мА; фокусна відстань до об'єкта – 55 см; час експозиції – 0,05 секунди. Просторову організацію судинного русла задніх кінцівок щурів вивчали, використовуючи методика, що описана І. Є. Герасимюком та Т. Я. Стравським [4, 5], за якою судинне розгалуження (трійник) вважається структурною одиницею судинного русла (рис. 2.1).

Він складається із трьох частин: основного стовбура та двох дочірніх гілок, а конфігурація визначається гемодинамічними параметрами. Вимірювання параметрів судинних трійників у стегновій ділянці проводили у місці розгалуження найбільшої гілки стегнової артерії, м'язової, на гілки до великого (товстіша гілка) та довгого (тонша гілка) привідних м'язів, а у гомілковій ділянці – у місці судинної біфуркації, яка сформована розходженням підколінної артерії на краніальну (товстіша гілка) та каудальну (тонша гілка) великогомілкові артерії.

У судинному трійнику здійснювали вимірювання діаметра основного стовбура (D_0), товстішої (D_1) і тоншої (D_2) гілок (рис. 2.1).

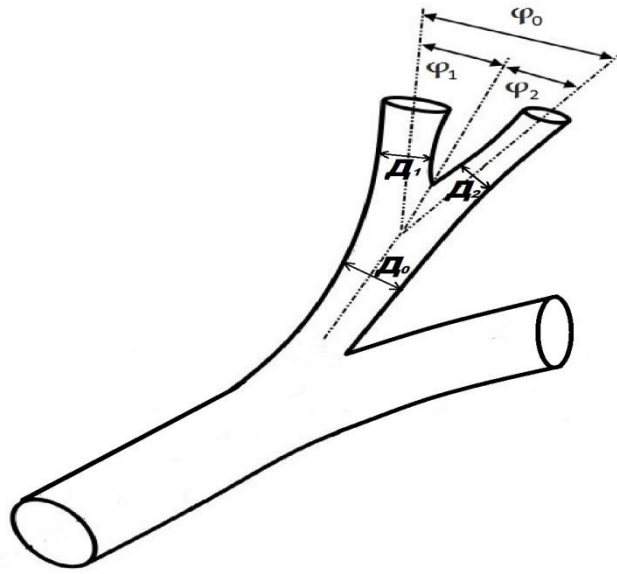


Рисунок 2.1 – Схема судинного трійника (пояснення до позначень в тексті)

На підставі вимірюваних характеристик трійника розраховували:

- коефіцієнт асиметрії:

$$H_2 = \frac{D_2^2}{D_1^2 + D_2^2} \quad (2.1)$$

Гістологічне дослідження проводилося на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України за загальноприйнятими методиками [47].

Для морфологічного дослідження тканини забирали нижче ділянки накладання джгута, захоплюючи поверхневі шари чотирьохголового м'язу задньої кінцівки щура у середній третині стегна, а також судини кінцівки з подальшою фіксацією у 10 % розчині нейтрального формаліну. Мінімальний термін фіксації тканин складав близько 2 діб, протягом яких двічі здійснювалась заміна фіксуючої рідини. Зневоднення препаратів проводили шляхом проведення їх через спирти наростаючої концентрації (50 %, 60 %, 70

%, 80 %, 96 % і абсолютний спирт). При цьому тривалість зневоднення препаратів у кожному розчині спирту коливалася від 12 до 24 годин. Просочування шматочків тканини парафіном здійснювали за загальноприйнятою методикою при температурі 55-56 °С і затвердненням при кімнатній температурі. У якості перехідного середовища від абсолютного спирту до парафіну застосували хлороформ. Із парафінових блоків тканин на мікротомі МС-2 готували серії зрізів товщиною 5-7 мкм.

Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином. Для цього зрізи спочатку промивали дистильованою водою, а потім на 10-15 хв. поміщали в розчин гематоксиліну. Наступні етапи включали в себе занурення в солянокислий спирт, аміачну воду (до появи синього забарвлення), промивку проточною та ополіскування дистильованою водою, занурення у розчин еозину на 2 хв., зневоднення у 96 % спирті. Зрізи просвітляли в карбол-ксилолі та заливались під покривним склом канадським бальзамом.

Фарбували гістологічні препарати, застосовуючи трихромне фарбування за Массоном, а аткож резорцин-фуксином за Вейгартом та за Ван Гізон.

Вивчення препаратів проводили за допомогою мікроскопа Bresser Trino Researcher 40x-100x та лабораторного мікроскопа MICROmedSEO SCAN з фотокамерою та поляризаційною насадкою. При цьому, найбільш демонстративні гістологічні препарати фотографували фотоустановкою Digital Camera for Microscope Science Lab DCM 820 Resolution 8,0 Мр.

Вивчення морфометричних змін здійснювали за збільшення об'єктиву – 4 (червоний), 10 (жовтий) та 40 (синій), а окуляру – 10. При морфометричному дослідженні м'язів визначали наступні показники: площу ядер, діаметр та площу поперечного перерізу м'язового волокна, котра розраховувалась згідно формули:

$$S = \frac{3,14 \times d^2}{4}, \quad (2.2)$$

Зазначені параметри обраховували за допомогою програмного забезпечення для обробки та аналізу зображень «SEO Image Lab» фірми “Sumy Electron Optics” (свідоцтво про реєстрацію № 27335).

При морфометричному дослідженні вивчали великі артерії стегно-гомількової ділянки (стегнову, підколінну, гомількові) та дрібні артерії (м'язові гілки діаметром до 50 мкм). При цьому здійснювалося визначення таких показників: зовнішнього (D_1) і внутрішнього (D_2) діаметрів артерій та товщину (T) артеріальної стінки.

Оцінку функціонального стану артерій проводили шляхом обрахунку пропускної здатності судини за допомогою індекса Вогенворта. При цьому вимірювали зовнішній і внутрішній діаметри артерії, а також визначали середню товщину її стінки за формулою

$$T = (D_1 - D_2) / 2. \quad (2.3)$$

Індекс Вогенворта розраховували як відношення площі судинної стінки до її просвіту:

$$IB = S_T / S_{Пр}. \quad (2.4)$$

Площа визначалась за загальновідомою математичною формулою

$$S = \pi r^2 \quad (2.5)$$

Площу судинної стінки визначали за формулою

$$S_T = S_C - S_{Пр}. \quad (2.6)$$

де S_C – загальна площа судини,

$S_{Пр}$ – площа просвіту судини.

Зразки скелетних м'язів задньої кінцівки щурів вивчали також за допомогою електронної мікроскопії. Дослідження проводилось на кафедрі гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Забір матеріалу здійснювали у відповідності до загальноприйнятої методики [31]. Фіксацію матеріалу проводили 2,5 % свіжоприготованим розчином глютаральдегіду,

упродовж однієї години, на фосфатному буфері Міллоніга (рН 7,3–7,4). Далі фіксований на протязі 60 хвилин матеріал переносили у буферний розчин і промивали протягом 20–30 хвилин. Дофіксацію зразків здійснювали упродовж однієї години 1 % розчином оксиду осмію (OsO_4) на буфері Міллоніга. Дегідратацію проводили у спиртах наростаючої концентрації. На наступному етапі заливка досліджуваного матеріалу здійснювалась сумішшю епоксидних смол.

На ультрамікроскопі LKB–3 (Швеція) виготовлялися напівтонкі зрізи, що забарвлювалися метиленовою синню, а також ультратонкі зрізи, які забарвлювали 1 % водним розчином ураніл ацетату та контрастували цитратом свинцю за методом Рейнольдса. Отримані препарати вивчали і фотографували із використанням електронного мікроскопа ПЕМ–125К.

2.3 Визначення біохімічних показників сироватки крові експериментальних тварин

Кров для біохімічного дослідження отримували шляхом кардіотомії верхівки серця піддослідних тварин перед декапітацією. Методом центрифугування упродовж 15 хвилин при 3000 об /хв. виділяли сироватку крові, після чого її охолоджували. Показники загального білірубіну, тригліцеридів, холестерину, креатиніну, загального білка, лужної фосфатази та рівень трансаміназ (АлАТ, АсАТ) визначали у сироватці крові через 2 години ішемії та упродовж наступних періодів реперфузії у кожній піддослідній групі. Визначення зазначених показників проводилось реактивами ТОВ НВП «Філіст – Діагностика» м. Дніпро.

Необхідність дослідження білірубіну ґрунтується на тому, що він є продуктом розпаду частини гема, який виділяється зі старіючих та пошкоджених еритроцитів. Визначення загального білірубіну проводилось за допомогою метода Єндрашика-Клегхорна.

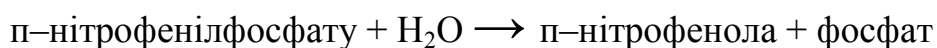
Доцільність вимірювання рівня тригліцеридів у сироватці крові пов'язано з важливою енергетичною і транспортною функцією останніх. Визначення тригліцеридів проводилось згідно загальноприйнятої методики. Вимірювання креатиніну у сироватці є також важливим діагностичним маркером пошкоджень м'язових волокон при ІРС, оскільки він утворюється в результаті розпаду компоненту м'язів креатину. Креатинін є також ключовим діагностичним критерієм розвитку гострої ниркової недостатності при ішемічно-реперфузійному ураженні. Визначення зазначеного показника здійснювалось за методом Яффе, що ґрунтується на реакції креатиніну з пікратом натрію [47].

Холестерин входить до складу клітинних мембран та є частиною циркулюючих в крові ліпопротеїнових комплексів. Принцип дослідження вмісту холестерину полягає в утворенні кольорового комплексу відповідно до низки біохімічних реакцій. При цьому інтенсивність забарвлення є прямо пропорційною концентрації холестерину у зразку.

Доцільним також було вивчення загального білка при ІРС, так як протеїни виконують в організмі цілий ряд функцій: підтримка онкотичного тиску у крові та клітинах, регуляція кислотно-основного та водного балансу, транспортна функція. Принцип визначення вмісту загального білка полягає в здатності утворювати в лужному середовищі комплекс фіолетово-синього забарвлення із солями міді, інтенсивність кольору при цьому є прямо пропорційна концентрації білка в зразку.

Важливість дослідження вмісту лужної фосфатази полягає в присутності даного фермента майже у всіх тканинах організму, через що зміни його активності мають певне клінічне значення. Метод визначення даного показника ґрунтується на тому, що лужна фосфатаза каталізує гідроліз п-нітрофенілфосфату в лужному середовищі при рН 10,4, із вивільненням п-нітрофенола та фосфату, відповідно до наступної реакції:

ЛФ



Пр цьому швидкість утворення п-нітрофенола є прямо пропорційною активності ЛФ, і вимірюється фотометрично.

Важливим маркером пошкодження тканин, включаючи м'язову, є клітинні ферменти трансамінази. АлАТ та АсАТ знаходяться у високих концентраціях у клітинах м'язів та служать індикаторами захворювань та травм скелетних м'язів.

Метод їх дослідження ґрунтується на принципі трансамінування та визначення швидкості окислення утвореного в ході реакції НАДН₂, що визначається за зменшенням оптичної щільності реакційного середовища при довжині хвилі 340 нм і є пропорційною активності АлАТ/АсАТ, що міститься у зразках та вимірюється фотометрично.

2.4 Методи дослідження показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту на системному рівні

Стан пероксидного окиснення ліпідів в організмі об'єктивно оцінити дозволяє визначення дієнових і трієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів. Про стан антиоксидантного захисту можна робити висновок з огляду на активність супероксиддисмутази та каталази. Дослідження здійснювались у центральній науковій дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Вміст ДК і ТК визначали у сироватці крові за методикою В. Б. Гаврилова та М. І. Мишкорудної, суть якої полягає в тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси дають максимум поглинання світлової хвилі довжиною 232 нм [59]. Отриманий результат розраховували в умовних одиницях на 1 мл сироватки крові.

Визначення концентрації ТБК-активних продуктів. Принцип методу наступний: при високій температурі в кислому середовищі малоновий

діальдегід реагує з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений комплекс з максимумом поглинання при 532 нм. Концентрація ТБК-АП при цьому пропорційна інтенсивності виникаючого забарвлення і визначається за допомогою фотометра [18].

Визначення супероксиддисмутазної активності (СОД) здійснювали за допомогою методики, запропоновані С. Чеварі. [17]. Принцип методу ґрунтується на здатності ферменту інгібувати відновлення нітротетразолію синього.

Визначення каталазної активності ґрунтується на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий комплекс, інтенсивність забарвлення якого обернено пропорційна активності каталази у досліджуваному субстраті [24].

Для оцінки балансу між про- і антиоксидантними системами проводилось також визначення антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ), який належить до чутливих індикаторів антиоксидантного захисту (АОЗ) і відображає баланс між прооксидантними і антиоксидантними механізмами [7]. Обрахунок індексу здійснювався за наступною формулою:

$$\text{АПІ} = \text{активність каталази} / \text{вміст ТБК-активних продуктів} \quad (2.8)$$

2.5 Інформаційні та статистичні методи дослідження

Одержані результати морфометричних і лабораторних досліджень обробляли за допомогою методів варіаційної математичної статистики відповідно до сучасних вимог. При цьому математичне обчислення дозволило значний за обсягом цифровий матеріал подати для його узагальнення у таблицях і рисунках.

Статистична обробка матеріалу здійснювалась із використанням пакета програм “Microsoft Excel” (2010). Визначались наступні показники: середнє арифметичне (M), середнє квадратичне відхилення (σ) і помилка середнього арифметичного (m). Статистичну обробку даних проводили з урахуванням

перевірки на нормальний розподіл за тестом Колмогорова-Смірнова. Статистична значущість різниці між середніми арифметичними оцінювали за допомогою критерія Ст'юдента-Фішера (t) у випадках нормального розподілу та – непараметричного критерія Манна-Уїтні (U -критерій) – за ненормального розподілу. При порівнянні однотипних груп здійснювали кореляційний аналіз з врахуванням коефіцієнта кореляції за Спірменом (r).

З метою більш глибокого аналізу та кластеризації показників досліджуваних груп для оптимізації прогнозування розвитку морфологічних порушень при ішемічно-реперфузійному ураженні застосовано нейромережвий підхід із використанням надбудови NeuroXL Classifier для програми Microsoft Excel. Нейромережі широко використовуються для розв'язування комплексних класифікаційних завдань. Вони здійснюють моделювання на основі принципів роботи людського мозку та є взаємопов'язаними мережами незалежних процесорів, що, змінюючи зв'язки, навчаються розв'язуванню проблеми. Програма NeuroXL Classifier, яка розроблена компанією AnalyzerXL, реалізує саме аткі самоорганізаційні нейромережі, які виконують категоріювання шляхом вивчення трендів, а також взаємозв'язків всередині даних. Ключовими перевагами використання NeuroXL Classifier при цьому є простота при опануванні і використанні; необов'язковість поглиблених знань в галузі нейромереж; інтеграція з Microsoft Excel; надання обґрунтованої нейромережевої технології для високоточної класифікації; визначення взаємозв'язків та трендів, які неможливо визначити іншими традиційними методами [33, 34].

Результати досліджень представлені в розділі власних досліджень у вигляді таблиць, графіків та цифрового матеріалу.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИННОГО РУСЛА ТА М'ЯКИХ ТКАНИН ЗАДНІХ КІНЦІВОК ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ

3.1 Порівняльний аналіз структурно-просторової організації кровоносних судин стегнової, підколінної та гомілкової ділянок задніх кінцівок щурів при ішемії та у ранньому і пізньому реперфузійних періодах

При ангиографічному дослідженні судин задніх кінцівок інтактних щурів встановлено особливості їх архітектоніки. Візуальний аналіз рентгенконтрастних ангиограм (рис. 3.1) показав, що проксимальний відділ кінцівки кровопостачається стегною артерією (*a. femoralis*) та її гілками. Кровопостачання дистального відділу здійснюється підколінною артерією (*a. poplitea*) та її гілками. Стегнова артерія є каудальним продовженням на рівні середньої третини пахової зв'язки зовнішньої клубової артерії. Починаючи від краніальної третини стегна, у напрямку задньої поверхні кінцівки відходила її найбільша, м'язова гілка (*r. muscularis*), яка добре контурувалась. Дистальним продовженням стегнової артерії є підколінна артерія, яка на ангиограмах проектувалась в ділянці підколінної ямки. Також візуалізувалися її кінцеві гілки – краніальна (*a. tibialis cranialis*) та каудальна (*a. tibialis caudalis*) великогомілкової артерії, які кровопостачають тканини гомілки задньої кінцівки.

Для вивчення структурно-просторової організації артерій задніх кінцівок експериментальних тварин при ішемії-реперфузії проводився кількісний підрахунок параметрів судинних трійників. При цьому досліджувались рівні галуження судин у різних ділянках задньої кінцівки щура. Для характеристики стегнової ділянки досліджували судинний трійник, утворений розгалуженням м'язової гілки стегнової артерії на гілки до великого та довгого привідних м'язів, а гомілкової ділянки – судинну біфуркацію, яка сформована розходженням підколінної артерії на краніальну та каудальну великогомілкової

артерії. Загалом, при аналізі ангіограм встановлено, що артеріальне русло задніх кінцівок інтактних тварин у стегновій, підколінній та гомілковій ділянках було достатньо наповнене контрастом з ознаками добре розвинутої системи кровопостачання.



Умовні позначки: 1 – стегнова артерія (a. femoralis); 2 – підколінна артерія (a. poplitea); 3 – краніальна великогомілкова артерія (a. tibialis cranialis); 4 – каудальна великогомілкова артерія (a. tibialis caudalis); 5 – м'язова гілка (r. muscularis)

Рисунок 3.1 – Рентгенангіограма задніх кінцівок щурів контрольної групи

Порівняльний аналіз рентгенангіограм виявив ремоделювання структурно-просторової організації магістральних артерій та артеріальних гілок I і II порядків у стегновій, підколінній та гомілковій ділянках як за умов експериментальної гострої двогодинної ішемії, так і у наступні періоди реперфузії через 2 години, 1-у добу, 3 доби, 7 і 14 діб. При цьому виявлено дилатацією основних судинних стовбурів у зазначених ділянках, а також редукцією ангиоархітектоніки дрібних судин (рис. 3.2).



Рисунок 3.2 – Рентгенангіограма задніх кінцівок щурів через 2 год. після відновлення кровопостачання. Розширення просвіту магістральних артерій та збіднення судинного рисунку у периферійних ділянках у правій ішемізованій кінцівці

Найбільш виразні порушення мали місце у тварин із реперфузійним терміном через 1 добу (рис. 3.3), а у моделі тварин пізнього реперфузійного періоду вищевказані зміни поступово зменшувалися та майже повністю поверталися до рівня контрольної групи.

Як видно з наведених у таблиці 3.1 досліджуваних стереопараметричних параметрів, результати візуального огляду підтверджувалися морфометрично, однак характер та інтенсивність ремоделювання мали певні особливості у різні періоди. Так, у ділянці стегна виявлено збільшення діаметра як основного стовбура судинного трійника, так і обох його дочірніх гілок як (незначне) у ішемічний період, так і у різні терміни раннього реперфузійного періоду.

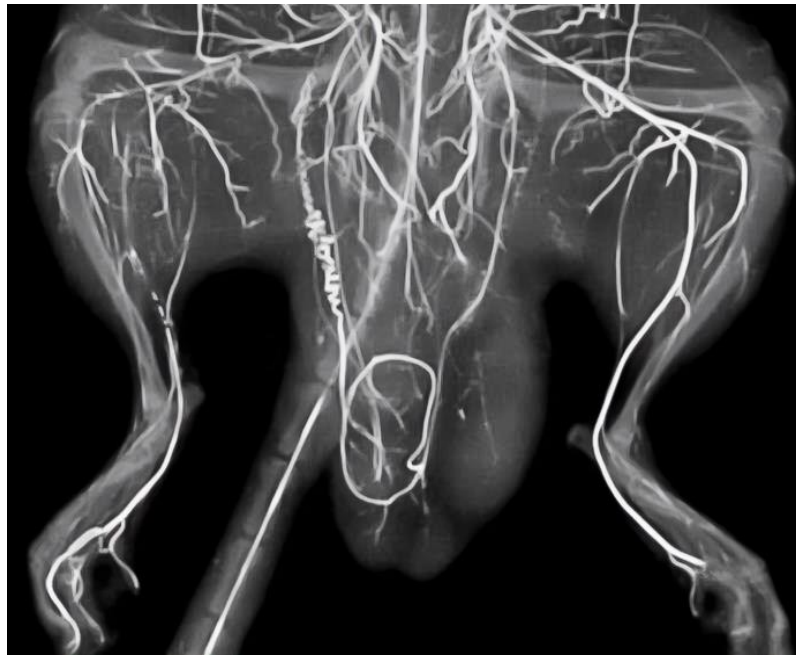


Рисунок 3.3 – Рентгенангіограма задніх кінцівок щурів через 1 добу після відновлення кровопостачання. Виражене розширення магістральних артерій, зокрема у гомілковому сегменті, та збіднення судинового рисунку у периферійних ділянках правої кінцівки

Вже наприкінці двогодинного періоду ішемії у стегновій ділянці встановлено незначне збільшення пересічного діаметра основного стовбура судинного трійника порівняно з групою контролю (на 4,71 %; $p > 0,05$). Упродовж раннього періоду реперфузії цей показник продовжував зростати та через 2 години реперфузії істотно перевищував контрольний на 12,9 %, а через одну добу – на 18,18 % (найвище значення). Через 3 доби він був істотно вищим за контрольний – на 16,49 % ($p < 0,05$). Через 7 діб мала місце тенденція до зменшення діаметра основного стовбура, проте він залишався вищим (на 5,81 %; $p > 0,05$) від контрольного показника. Через два тижні після відновлення кровообігу зазначений показник наблизився до значення групи інтактних тварин, перевищуючи його лише на 1,22 % ($p > 0,05$).

Таблиця 3.1 – Зміни показників діаметрів основного стовбура (D_0), товстішої (D_1) та тоншої (D_2) гілок судинного трійника, коефіцієнта асиметрії (H_2) білих щурів у різні періоди ішемії-реперфузії ($M \pm m$)

Ділянка кінцівки	Реперфузія, через:	Параметри			
		D_0 , мм	D_1 , мм	D_2 , мм	H_2
Стегнова	Контроль	$0,81 \pm 0,06$	$0,70 \pm 0,05$	$0,49 \pm 0,03$	$32,96 \pm 3,64$
	Без реперфузії	$0,85 \pm 0,06$	$0,73 \pm 0,03$	$0,54 \pm 0,04$	$35,51 \pm 3,73$
	2 години	$0,93 \pm 0,05^*$	$0,77 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,03^*$	$37,40 \pm 3,39$
	1 добу	$0,99 \pm 0,03^*$	$0,82 \pm 0,03^*$	$0,64 \pm 0,02^{**}$	$37,93 \pm 2,91$
	3 доби	$0,97 \pm 0,05^*$	$0,81 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,02^*$	$37,23 \pm 3,45$
	7 діб	$0,86 \pm 0,04$	$0,73 \pm 0,02$	$0,55 \pm 0,03$	$36,06 \pm 3,23$
	14 діб	$0,82 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,04$	$35,02 \pm 3,56$
Гомілкова	Контроль	$0,55 \pm 0,05$	$0,38 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$	$39,27 \pm 1,74$
	Без реперфузії	$0,56 \pm 0,05$	$0,36 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,04$	$42,58 \pm 4,33$
	2 години	$0,66 \pm 0,03^*$	$0,41 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,03^*$	$46,96 \pm 4,97$
	1 добу	$0,70 \pm 0,04^*$	$0,45 \pm 0,02^*$	$0,41 \pm 0,03^*$	$44,99 \pm 1,03$
	3 доби	$0,69 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,03^*$	$46,85 \pm 6,83$
	7 діб	$0,57 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,02$	$46,02 \pm 4,27$
	14 діб	$0,56 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,02$	$41,48 \pm 2,35$
Примітка. * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи; ** – $p < 0,01$ відносно контрольної групи.					

При аналізі динаміки діаметрів товстішої та тоншої гілок трійника встановлено незначне підвищення зазначених показників (на 4,11 % та 9,26 % відповідно) наприкінці двогодинного ішемічного періоду ($p > 0,05$). Упродовж раннього періоду реперфузії показник товстішої гілки продовжував зростати та через 2 години реперфузії перевищував контрольний на 9,09 % ($p > 0,05$), а через одну добу – на 14,63 % (найвище значення, $p < 0,05$). Через 3 доби він перевищував контрольний на 13,58 % ($p > 0,05$). Показник тоншої гілки також продовжував зростати і через 2 години реперфузії вже істотно перевищував контрольний на 16,95 % ($p < 0,05$), а через одну добу – на 23,44 % (найвище значення, $p < 0,01$). Через 3 доби він перевищував контрольний на 20,97 % ($p < 0,05$). Через 7 діб значення діаметрів товстішої та тоншої гілок трійника

стегнової артерії виявлялися істотно ($p < 0,05$) нижчими за відповідні показники попередніх підгруп (на 9,88 % та 11,29 % відповідно), проте все ще статистично незначуще перевищували контрольний показник (на 4,11 % та 10,91 % відповідно; $p > 0,05$). Через два тижні після відновлення кровообігу зазначені показники наблизилися до значення групи інтактних тварин, перевищуючи його на 1,41 % та 5,77 % відповідно ($p > 0,05$).

На основі вищевказаних змін розраховувався коефіцієнт асиметрії, який також зростав упродовж раннього реперфузійного періоду та почав знижуватися з третьої доби. Найвиразніша тенденція до підвищення мала місце через 1 добу після відновлення кровообігу, коли зазначений показник перевищив групу контролю на 13,1 % проте статистично значущої різниці не виявлялося ($p > 0,05$).

При аналізі динаміки пересічного діаметра основного стовбура судинного трійника у гомілковій ділянці встановлено його незначне збільшення порівняно з групою контролю (на 1,79 %; $p > 0,05$) наприкінці двогодинного періоду ішемії. Упродовж раннього періоду реперфузії цей показник продовжував зростати і через 2 години відновлення кровопостачання істотно перевищував контрольний на 16,67 % ($p < 0,05$), а через одну добу (найвищий рівень) – на 21,43 % ($p < 0,05$). Через 3 доби він виявлявся на 20,29 % ($p > 0,05$) вищим за контрольний показник. Через 7 діб реперфузії мала місце тенденція до зменшення діаметра основного стовбура, проте він залишався вищим (на 3,51 %; $p > 0,05$) від контрольного показника. Через два тижні після відновлення кровообігу зазначений показник перевищував показник групи інтактних тварин лише на 1,79 % ($p > 0,05$).

При аналізі динаміки діаметрів гілок підколінної артерії у судинному трійнику виявлено незначне підвищення показника тоншої гілки (на 3,12 %) наприкінці двогодинного ішемічного періоду ($p > 0,05$). У цей же термін зазначений показник товстішої гілки спостерігався на рівні контрольного. Упродовж раннього періоду реперфузії показник товстішої гілки продовжував зростати, перевищуючи контрольний через 2 години реперфузії на 7,32 % ($p > 0,05$), а через одну добу – на 15,56 % (найвище значення, $p < 0,05$). Через 3

доби він перевищував контрольний на 11,63 % ($p > 0,05$). При цьому показник тоншої гілки зростав інтенсивніше і через 2 години реперфузії перевищував статистично значуще контрольний на 18,42 % ($p < 0,05$), а через одну добу – на 24,39 % (найвище значення, $p < 0,05$). Через 3 доби він перевищував контрольний на 22,50 % ($p < 0,05$). Через 7 та 14 діб значення діаметра товстішої гілки трійника підколінної артерії виявлялися на рівні контрольного показника ($p > 0,05$). Діаметр тоншої гілки у зазначені терміни незначно перевищував контрольний показник (на 8,82 % та 3,12 % відповідно; $p > 0,05$).

На основі вищевказаних змін розраховувався також коефіцієнт асиметрії (H_2) судинного трійника у гомілковій ділянці, який також зростав упродовж раннього реперфузійного періоду та наблизився до контрольного значення до кінця двотижневого терміну реперфузії. Найвиразніша тенденція до підвищення мала місце через 2 години після відновлення кровообігу, коли зазначений показник перевищив групу контролю на 16,38 % проте статистично значущої різниці не виявлялося ($p > 0,05$).

3.2 Гістологічні та морфометричні зміни кровоносного русла і м'яких тканин задніх кінцівок щурів у різні терміни ішемії-реперфузії

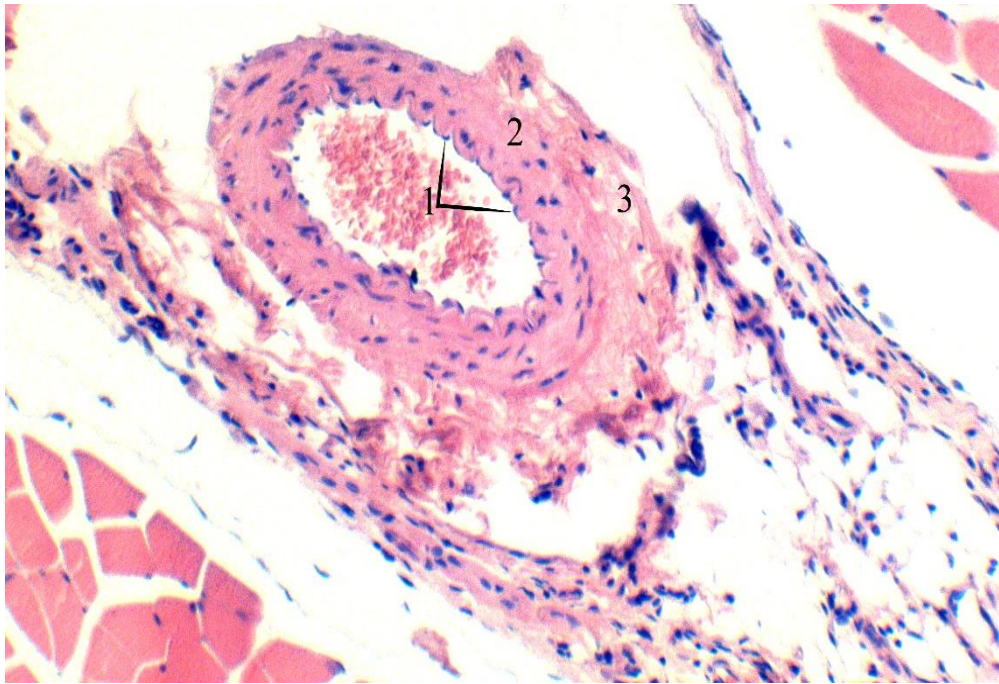
Проведене гістологічне дослідження магістральних артерій та вен стегна і гомілки інтактних тварин показало, що структурна організація їх стінок відповідала загальноприйнятим критеріям норми. На гістопрепаратах магістральні артерії і вени задніх кінцівок щурів мали будову, яка відповідала загальноприйнятим ознакам нормальної будови судин такого типу, але з деякими індивідуальними особливостями, зокрема судини відрізнялися діаметрами у різних сегментах. Інтима була вкрита одним шаром плоских клітин ендотелію, які лежать на тонкій базальній мембрані. Безпосередньо під базальною мембраною контурується звивиста внутрішня еластична мембрана, яка надає власне звивистого вигляду інтимі. Зовнішня еластична мембрана спостерігалась тонкою і випрямленою (рис. 3.4).

Завдяки функціональній лабільності інтими, ендотеліальна вистилка подекуди втрачала неперервність – окремі клітини злущувалися і вільно лежали в просвіті судини. Середня оболонка утворена циркулярно і компактно розташованими гладкими міоцитами. Межу між внутрішньою та зовнішньою оболонками визначає зовнішня еластична мембрана. Сама адвентиція представлена рихлою волокнистою сполучною тканиною, яка містить *vasa vasorum*. Просвіти артерій, як правило, чітко округлі або овальні без елементів крові або з дрібними групами агрегованих еритроцитів (рис. 3.5). Вени зазвичай були повністю або частково виповнені кров'ю. Просвіти мали різну конфігурацію і, на відміну від артерій, частіше заповнені кров'ю. Така варіабельність просвітів зумовлена значно меншою товщиною стінок вен, в яких візуалізується менша кількість еластичних мембран та гладком'язових клітин. Останні нерідко розташовані у вигляді тонкого розрізеного прошарку. Зовнішня оболонка має будову аналогічну артеріям (рис. 3.6).



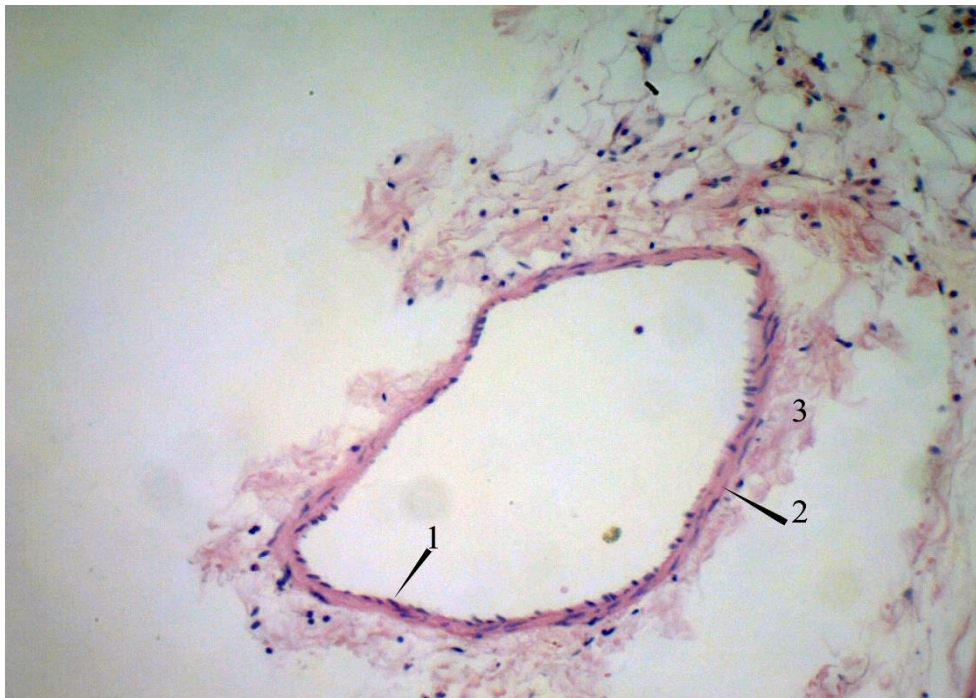
Умовні позначки: 1 – внутрішня еластична мембрана; 2 – зовнішня еластична мембрана.

Рисунок 3.4 – Артерія м'язового типу стегнової ділянки задньої кінцівки щура контрольної групи. Забарвлення за Вейгертом-Хартом. ×400



Умовні позначки: 1 – інтима, вкрита ендотелієм; 2 – середня оболонка-медія; 3 – зовнішня оболонка-адвентиція.

Рисунок 3.5 – Артерія м'язового типу гомілкової ділянки задньої кінцівки щура контрольної групи. Забарвлення гематоксилином і еозином. × 200



Умовні позначки: 1 – внутрішня оболонка; 2 – тонка середня м'язова оболонка; 3 – зовнішня оболонка.

Рисунок 3.6 – вена середнього калібру стегнової ділянки задньої кінцівки щура контрольної групи. Забарвлення гематоксилином і еозином. × 400

Гістологічно шкіра нижніх кінцівок щура представлена двома шарами. Епідерміс виявлявся звивистим, різної товщини, залежно від локалізації – тонший на медіальній поверні. Рогова речовина спостерігалась у вигляді тонкої розрихленої, переривчастої смуги. Зернистий шар епідермісу мав 1-2 ряди клітин ромбовидної форми, розташованих паралельно поверхні шкіри, з ядрами овальної або витягнутої форми. У цитоплазмі містяться зерна кератогіаліну. Частина клітин знаходиться у стані кератинізації.

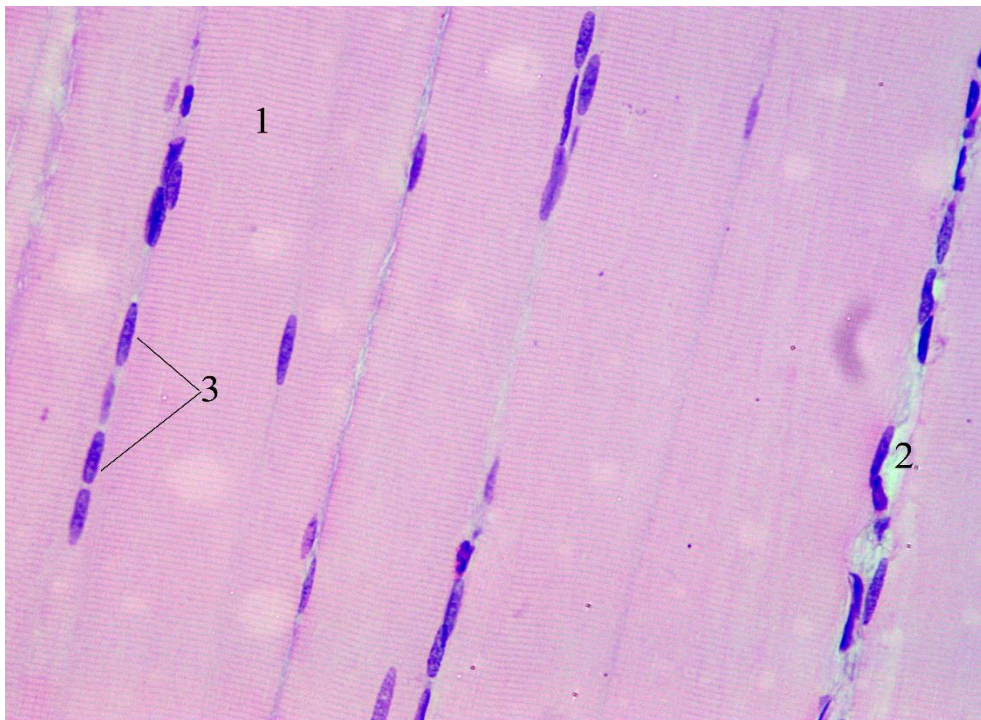
Шипуватий шар представлений клітинами з виростами, розташованими в кілька рядів, які ближче до поверхні шкіри набувають плоского вигляду. Шипуватий шар разом із базальним був глибоко зануреним у дерму. Клітини базального шару вирізнялися мітотичною активністю.

Дерма побудована з колагенових волокон ріної товщини, які сформовані у пучки. В сосочковому шарі пучки колагенових волокон розміщені більш компактно, ніж у нижньому шарі. Також в дермі містилися чисельні волосяні фолікули та потові і сальні залози. Клітинний компонент представлений фібробластами і фіброцитами, у невеликій кількості – гістіоцитами. У нижньому шарі дерми виявлялися м'язові волокна. Судинне русло представлене, в основному, артеріями дрібного калібру та артеріолами, дрібними та середніми венами, венулами і капілярами звичайної гістологічної будови. Підшкірна жирова клітковина в ділянках, які нами досліджувалися, була майже відсутньою (рис. 3.7). Скелетні м'язи на поздовжніх зрізах представлені майже однорідними за товщиною волокнами із поперечною посмугованістю у вигляді прямих і рівномірно розташованих смуг. Однак вона не скрізь чітко прослідковувалася. Саркоплазма була гомогенного світлого еозинофільного відтінку. В окремих волокнах спостерігалась нерівномірність забарвлення та порушення цілісності саркоплазми. Ядра розташовані під сарколемою (рис. 3.8).



Умовні позначки: 1 – епідерміс; 2 – дерма; 3 – зрізи сальних залоз.

Рисунок 3.7 – шкіра задньої кінцівки щура контрольної групи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 200

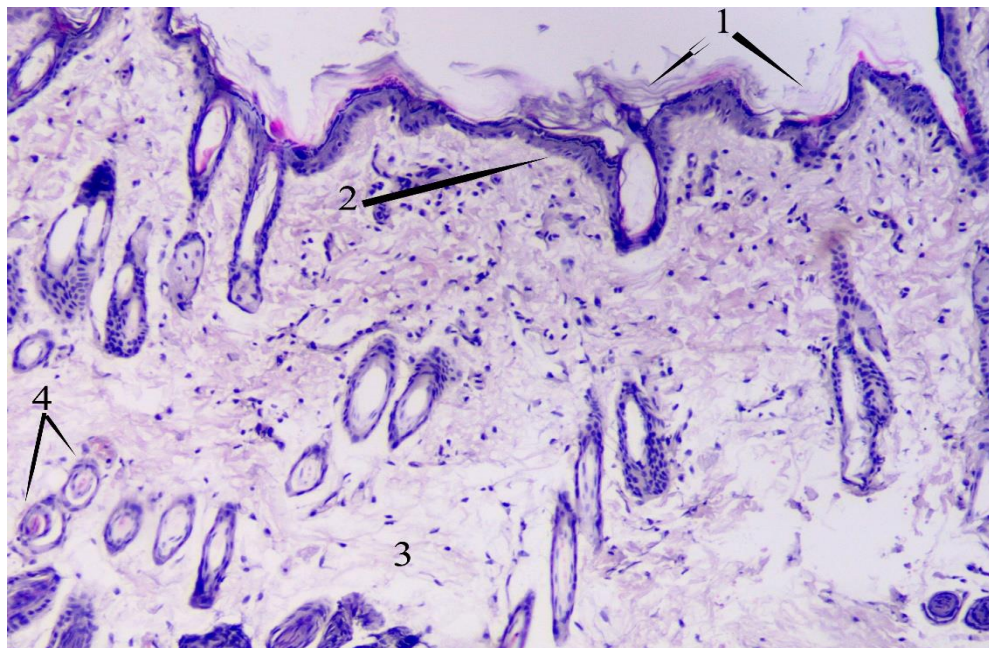


Умовні позначки: 1 – саркоплазма із добре вираженою поперечною посмугованістю; 2 – ендомізій; 3 – ядра міоцитів.

Рисунок 3.8 – Фрагмент скелетного м'язу стегна задньої кінцівки щура контрольної групи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 400

На поперечних зрізах волокна спостерігались округлими або округло-овальними та були розділені пухкою тонковолокнистою сполучною тканиною – ендомізієм, а також об'єднані у пучки, оточені перимізієм. В сполучній тканині у невеликій кількості виявлялись фібробласти та капіляри.

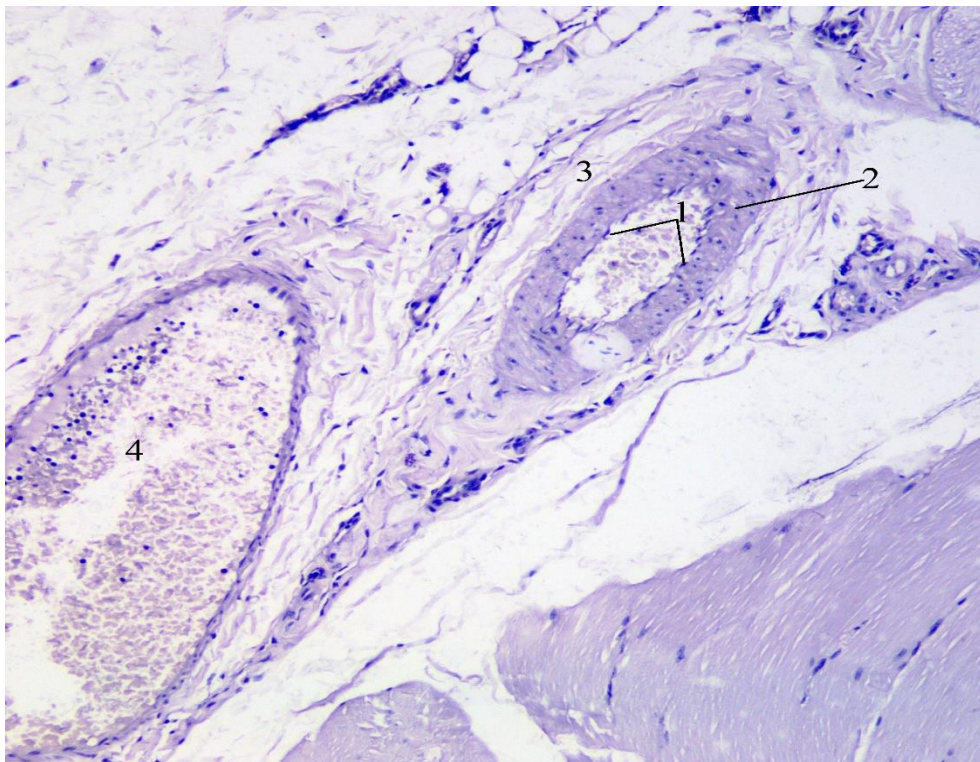
На етапі двогодинної ішемії найбільш виразні зміни шкіри спостерігались у дермі. Колагенові волокна верхніх та нижніх шарів були розрихлені, що надавало їй сітчастого вигляду. Між ними, периваскулярно та навколо придатків шкіри, знаходилися лімфоцити та сполучнотканинні клітини у невеликій кількості. Епідерміс був малозмінений, тільки подекуди мала місце десквамація рогового шару та нерівномірні нашарування кератину на його поверхні. Епітеліальні клітини епідермісу і придатків шкіри з окремими явищами вакуольної дистрофії. Більшість судин мікроциркуляторного русла дерми мали вигляд тонких сполучнотканинних тяжів. В деяких артеріолах і капілярах виявлялися гемореологічні розлади – стаз, складж еритроцитів. В глибоких шарах дерми – набряк (рис. 3.9).



Умовні позначки: 1 – шар кератину на поверхні шкіри; 2 – вакуольна дистрофія епітеліоцитів; 3 – набряк дерми; 4 – складж еритроцитів в просвіті дрібних судин.

Рисунок 3.9 – фрагмент шкіри задньої кінцівки щура через 2 год. ішемії. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$

Малі і середні артерії були різного кровонаповнення, великі артерії – із зяючими порожніми просвітами. Ендотеліоцити розташовувалися нерівномірно, деякі з них злущувалися у незміненому вигляді і вільно флотували над поверхнею інтими, інші – набубнявілі з вакуолізованою цитоплазмою, ставали округлими і пролабували в просвіти судин. Субендотеліальний шар виявлявся розрихленим, що зумовлено трансудацією плазми через «оголені» ділянки інтими. набряк частково поширювався на м'язовий шар та адвентицію. Окремі гладкі міоцити мали вакуолізовану цитоплазму (рис. 3.10).

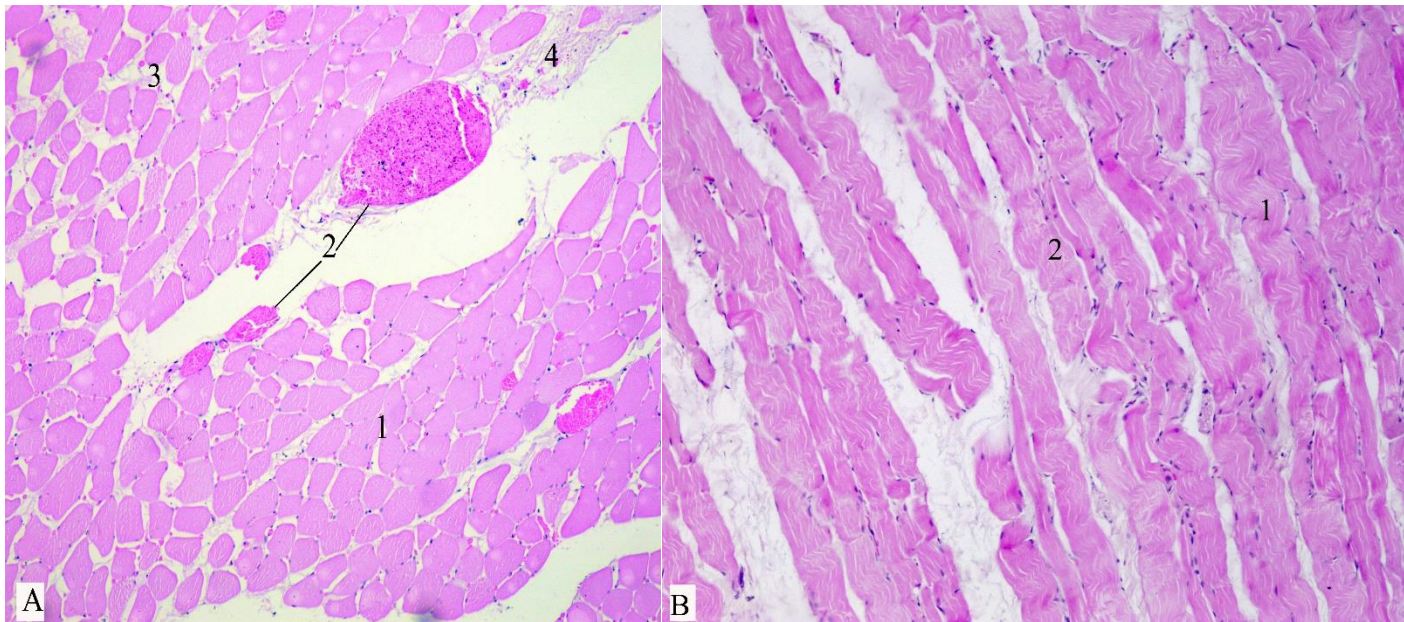


Умовні позначки: 1 – нерівномірне розташування ендотеліоцитів на інтимі артерії, набубнявіння і десквамація частини клітин; 2 – вакуолізовані гладкі міоцити; 3 – набряк адвентиції; 4 – складж, сепарація крові в просвіті вени.

Рисунок 3.10 – артерія і вена середнього калібру стегнової ділянки задньої кінцівки щура через 2 год. ішемії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

Вени частіше були повнокровні. Також мали місце ознаки стазу крові, пристінкова агрегація еритроцитів та помірний набряк стінки судин.

Попережнопосмуговані м'язові волокна на поперечних зрізах зберігали типову структуру – саркоплазма еозинофільна, ядра чітко визначалися під сарколемою. На поздовжніх зрізах поперечна посмугованість нерідко була відсутньою або візуалізується фрагментарно. Констатувалися ділянки розпаду саркоплазми та фрагментації самих волокон та їх деформація. Ядра були розташовані нерівномірно і зміщувалися у напрямку центра волокна. Ендомізій і перимізій розрихлені (рис. 3.11).

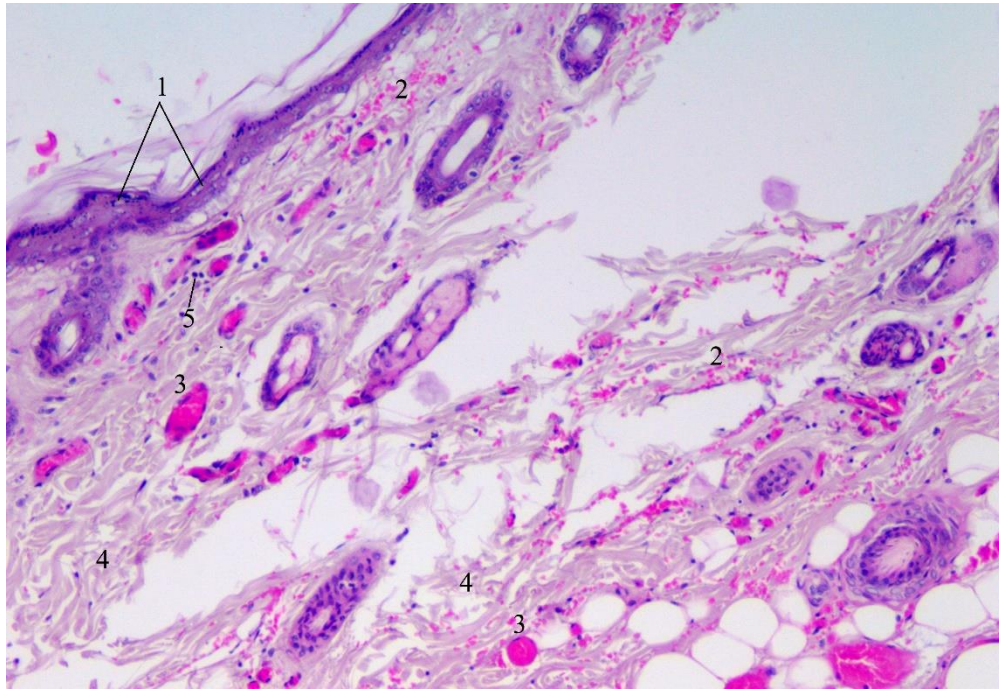


Умовні позначки: А: 1 – поперечний зріз м'язового волокна із сублеммальним розташуванням ядер; 2 – повнокровні венули; набряк ендомізю (3) і перимізю (4). В: 1 – хвилеподібна деформація волокон; 2 – розпад саркоплазми і самого волокна.

Рисунок 3.11 – скелетний м'яз стегнової ділянки задньої кінцівки щура через 2 год. ішемії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Через 2 години реперфузії в шкірі виявляли більш різноманітні зміни порівняно з попереднім терміном. В клітинах зернистого та шипуватого шарів спостерігалися набряк та вакуолізація цитоплазми, що зумовлювало нерівномірне потовщення епідермісу, роговий шар частково десквамований. У дермі і гіподермі і надалі зменшувалася щільність колагенових волокон, що

свідчило про набряк, з'являлися розсіяні лімфоцити. Найбільш виразні зміни спостерігалися на рівні мікроциркуляторного русла. Капіляри, посткапілярні венули були дилатовані і повнокровні зі стазом крові та геморагічними екстравазатами. Прекапілярні артеріоли кровонаповнені нерівномірно. Перивазальні простори розширені набряком (рис. 3.12).



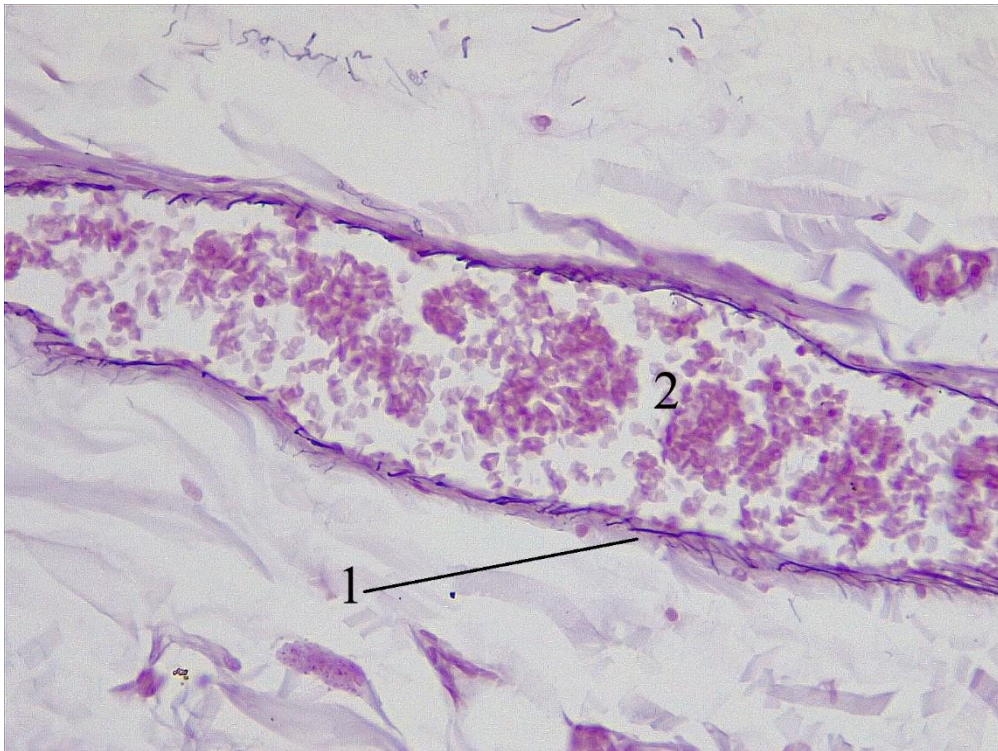
Умовні позначки: 1 – вакуольна дистрофія епітеліоцитів; 2 – крововиливи; 3 – повнокровні венули із стазом крові; 4 – набряк дерми; 5 – лімфоцити.

Рисунок 3.12 – шкіра задньої кінцівки щура через 2 год. реперфузії.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

Артерії великого і середнього калібру спостерігались, як правило, з порожніми просвітами. З'являлося багато видозмінених набубнявілих ендотеліоцитів, які злущувалися в просвіт артерій або легко трималися на поверхні інтими. Внутрішня еластична мембрана втрачала характерну регулярну звивистість, зрідка ставала переривчастою. Незважаючи на те, що просвіт артерій не містив крові, на поверхні інтими були присутні еритроцитарні агрегати. Субендотеліальний простір розширювався внаслідок набряку, гладкі м'язи втрачали компактне розташування, серед них було

немало вакуолізованих клітин. Адвентиція також розволокнувалася. В усіх трьох шарах судинної стінки візуалізувалися лімфоцити (рис. 3.13).



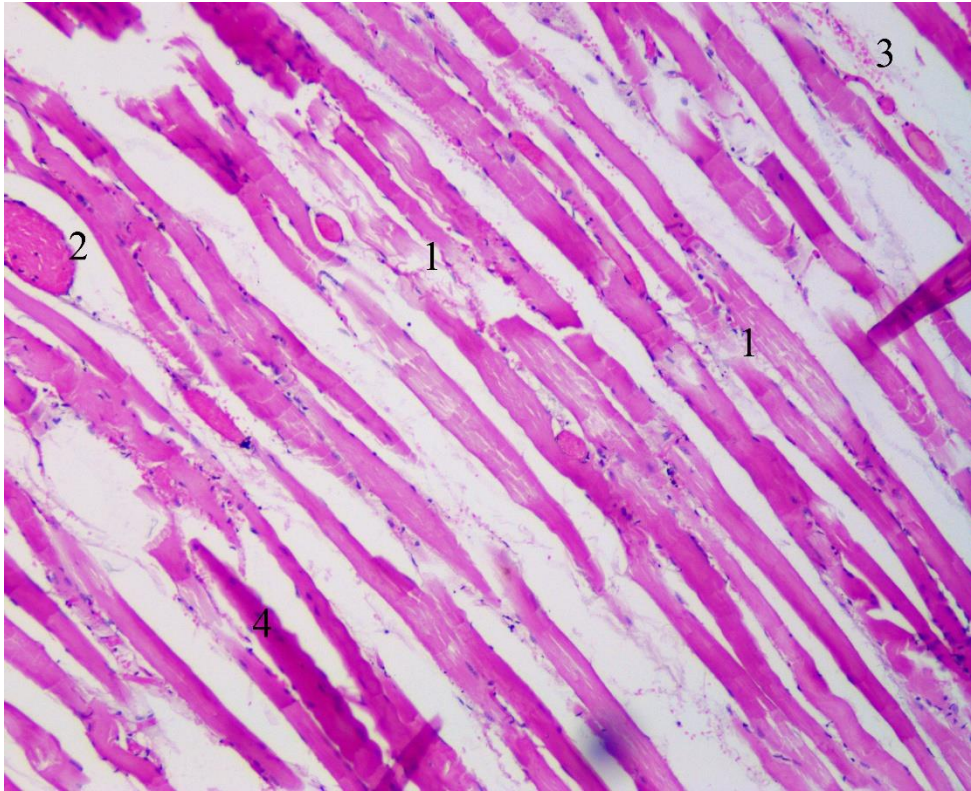
Умовні позначки: 1 – фрагмент еластичної мембрани; 2 – складж еритроцитів в просвіті судини та їх адгезія на поверхні інтими.

Рисунок 3.13 – зріз вени стегнової ділянки задньої кінцівки щура через 2 год. реперфузії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

Великі і середні вени мали овальну або неправильну форму просвітів різного ступеня кровонаповнення. Ендотеліальна вистилка також нерівномірна через злущування ендотеліальних клітин. Перивазальний набряк був незначним.

Скелетні м'язи, порівняно із описаними в попередній підгрупі зазнавали глибших змін. Поряд із явищами дезорганізації м'язових волокон у вигляді їх деформації та втрати компактного розташування мали місце розриви волокон, їх фрагментація, розволокнення міофібрил у товщі деяких волокон та розпад саркоплазми при збереженій цілості самого волокна. Такі м'язові волокна втрачали поперечну посмугованість. Спостерігалася дислокація ядер.

З'являлися осередки міоцитолізу із перифокальними запальними інфільтратами та еозинофільної дегенерації. Прояви гемомікроциркуляторних розладів наростали, що сприяло розвитку набряку у ендомізії і перимізії та перивазальних крововиливів (рис. 3.14).

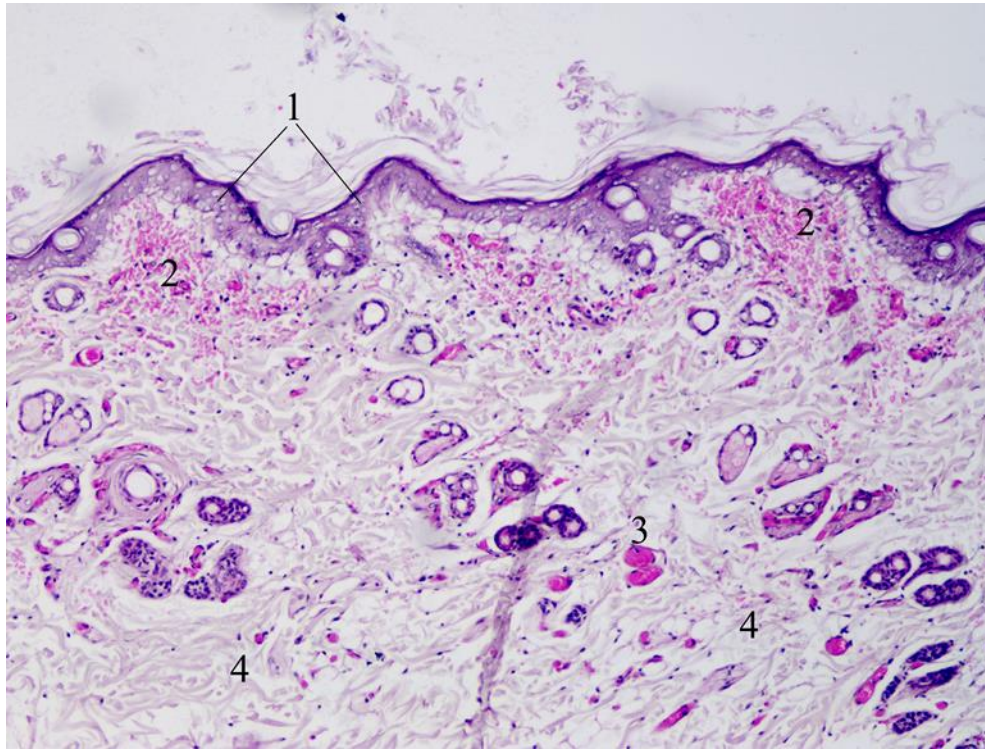


Умовні позначки: 1 - некроз і розпад м'язових волокон; 2 – стаз крові у венулі; 3 – набряк ендомізії з крововиливом; 4 – еозинофільна дегенерація волокон.

Рисунок 3.14 – скелетний м'яз стегна задньої кінцівки щура через 2 години реперфузії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Через 1 добу реперфузії гістологічно ми спостерігали подальшу негативну динаміку. В клітинах епідермісу дистрофічні зміни поширювалися на всі клітинні шари і проявлялися у вигляді вакуольної дистрофії. Також нерідко “розмивалися” їх межі та злущувався роговий і, частково, зернистий шари. В дермі з'являлися оптично порожні простори спричинені розсуванням колагенових волокон набряком. Судини і артеріального і венозного коліна мікроциркуляторного русла повнокровні із стазом крові та агрегацією

еритроцитів. Найчастіше у сосочковому шарі дерми виявлялися крововиливи (рис. 3.15). Артеріоли повнокровні або частково заповнені кров'ю. Ендотеліоцити гетероморфні – частина набубнявілі, інші незмінні і злуцнені в просвіт судин. Субендотеліальний шар потовщений набряком, який поширюється на м'язовий і адвентицію. Гладкі міоцити з явищами вакуолізації і розрізнені. Збільшувалася кількість лімфоцитів в усіх шарах.



Умовні позначки: 1 – вакуольна дистрофія епітеліоцитів; 2 – крововиливи і серед них лімфоцити у невеликій кількості; 3 – повнокровні венули із стазом крові; 4 – набряк дерми.

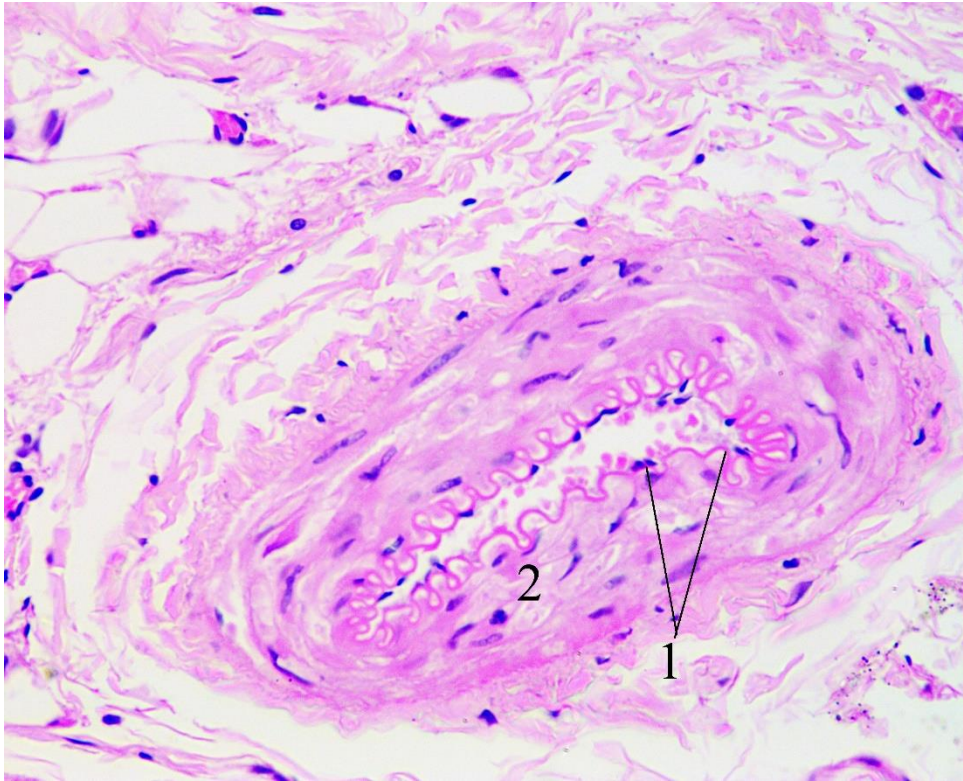
Рисунок 3.15 – шкіра задньої кінцівки щура через 1 добу реперфузії.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Подібні зміни спостерігалися і в артеріях середнього та великого калібрів.

Однак їхні просвіти були безкровні за винятком простінкової адгезії еритроцитів. Вени переважно кровонаповнені, присутні стази та складж еритроцитів. В стінках також виявлявся набряк та дезорганізація їх структурних

компонентів. Перивазальний набряк був більше виражений, ніж навколо артерій (рис. 3.16).

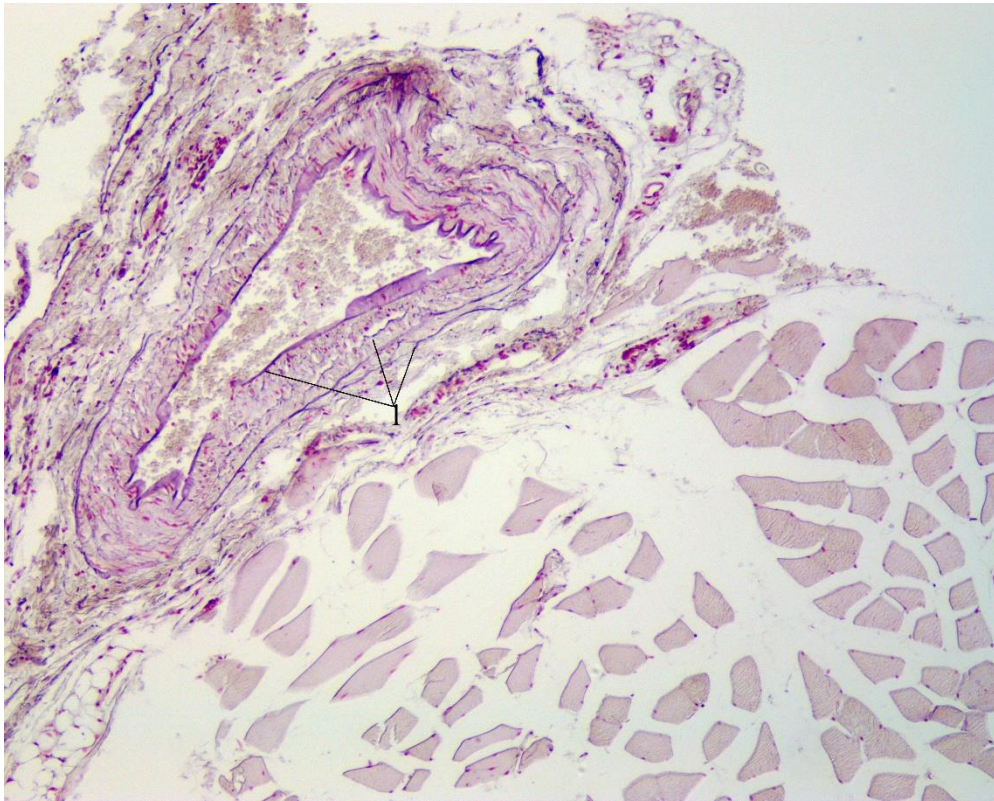


Умовні позначки: 1 – набубнявіння, десквамація ендотелію і «оголення інтими»; 2 – набряк субендотеліального простору та м'язового шару судини.

Рисунок 3.16 – артерія м'язового типу гомілкового сегменту задньої кінцівки щура через 1 добу реперфузії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 200

Еластичні волокна внутрішньої і зовнішньої еластичних мембран зазнавали виразних структурних змін. Характерними були їх мультиплікація, випрямлення та фрагментація (рис. 3.17).

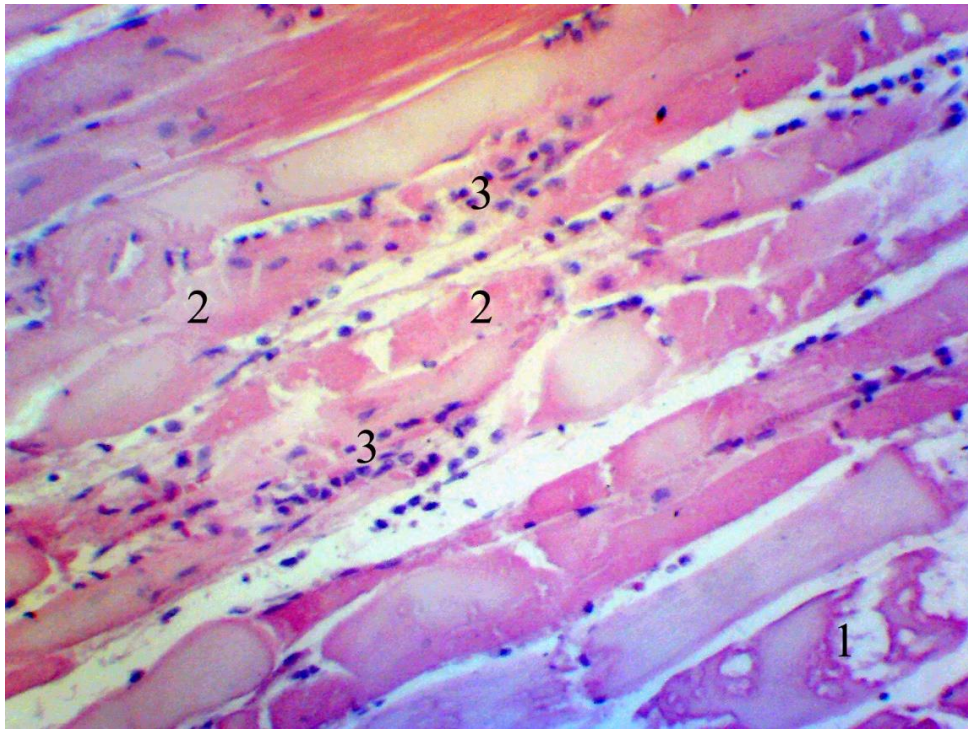
У скелетних м'язах тварин дослідної групи структурні зрушення на зазначеному терміні також наростали: ставали більш інтенсивними за морфологічними проявами, частотою і площею ураження.



Умовні позначки: 1 – еластичні волокна в стінці судини з явищами деструкції.

Рисунок 3.17 – вена стегнової ділянки задньої кінцівки щура через 1 добу реперфузії. Забарвлення за Хартон-Вейгертом. $\times 200$

В м'язових волокнах гістологічно спостерігалися різноманітні зміни, які надавали мозаїчності загальній мікроскопічній картині – деформація нормального лінійного розташування волокон, різна товщина. Також світлооптично відмічена їх вакуолізація, гомогенізація, фрагментація і розпад на глибки. При цьому зникла характерна поперечна посмугованість. Поряд із ознаками розщеплення саркоплазми візуалізувалися ділянки її коагуляції та еозинофілії. Деструктивні зміни супроводжувалися клітинною реакцією: навколо та між фрагментами зруйнованих волокон візуалізувалися скупчення нейтрофілів, лімфоцитів, макрофагів та гістіоцитів (рис. 3.18). Ендомізій і перимізій потовщені, що зумовлено набряком і клітинною інфільтрацією. Тут же присутня геморагічна інфільтрація. В судинах мікроциркуляторного русла констатувалися прояви аналогічні виявленим в шкірі.

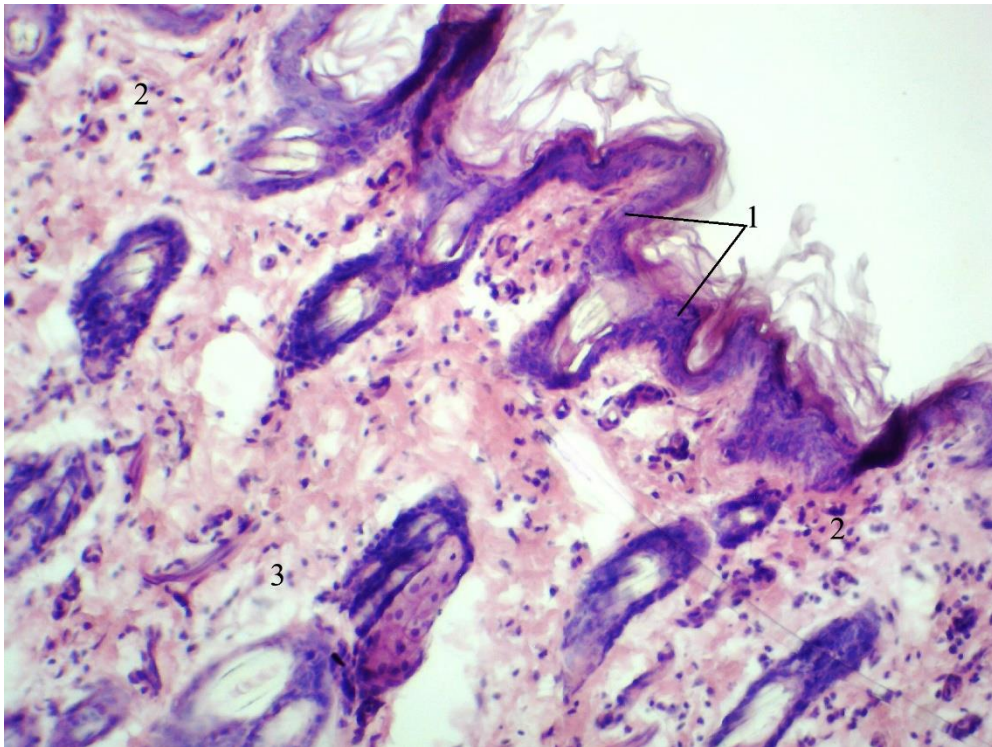


Умовні позначки: 1 – вакуолізація м'язового волокна; 2 - некроз і розпад м'язових волокон; 3 – інфільтрація нейтрофілами навколо осередків некрозу.

Рисунок 3.18 – скелетний м'яз стегна задньої кінцівки щура через 1 добу реперфузії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$

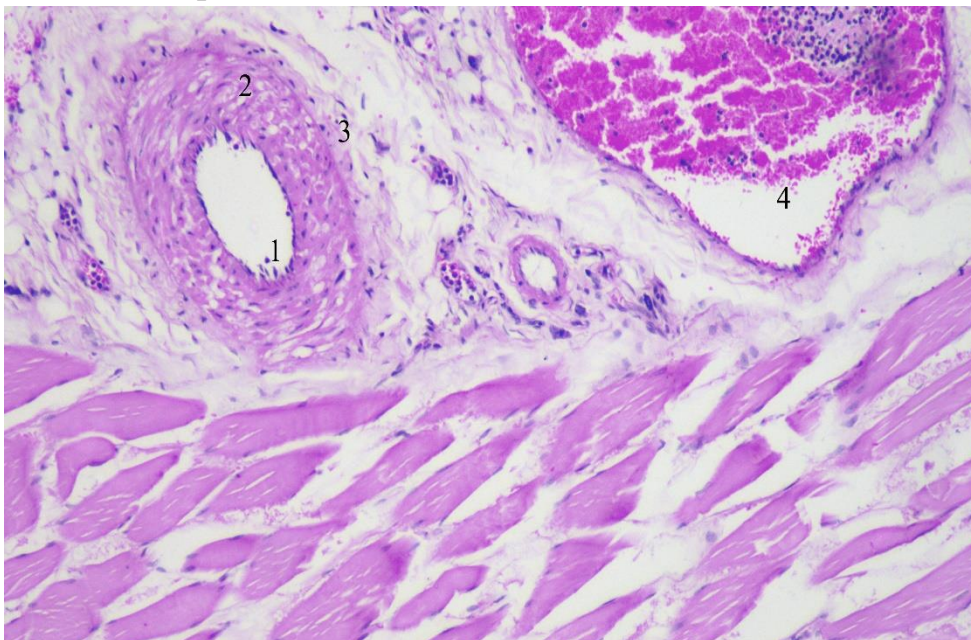
Мікроскопічний аналіз гістопрепаратів через 3 доби реперфузії не показав подальшої негативної динаміки патоморфологічних змін порівняно із першою добою спостереження. В шкірі присутній нерівномірний гіперкератоз поряд із десквамативними змінами різної глибини і протяжності та вакуольною дистрофією епітеліоцитів. В дермі зберігався набряк у верхніх та нижніх шарах. На відміну від попереднього терміну, з'являлися дифузні і вогнищеві клітинні інфільтрати в структурі яких переважали лімфоцити (рис. 3.19).

У великих і середніх судинах стінки потовщені як за рахунок набряку так і за рахунок тонких колагенових волокон, які проліферували в субендотеліальному просторі, між гладкими міоцитами і в зовнішній оболонці. Постійними були клітинні інфільтрати, в яких присутні фібробласти. Ендотеліальний епітелій частково дистрофічно змінений та десквамований. Гладком'язові волокна мають вакуолізовану цитоплазму. Найбільше виражені проліферативні зміни сполучної тканини зазначені нами в адвентиції (рис. 3.20).



Умовні позначки: 1 – вакуольна дистрофія епітеліоцитів; 2 – лімфоцитарні інфільтрати; 3 – набряк дерми.

Рисунок 3.19 – шкіра задньої кінцівки щура через 3 доби реперфузії.
Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 200



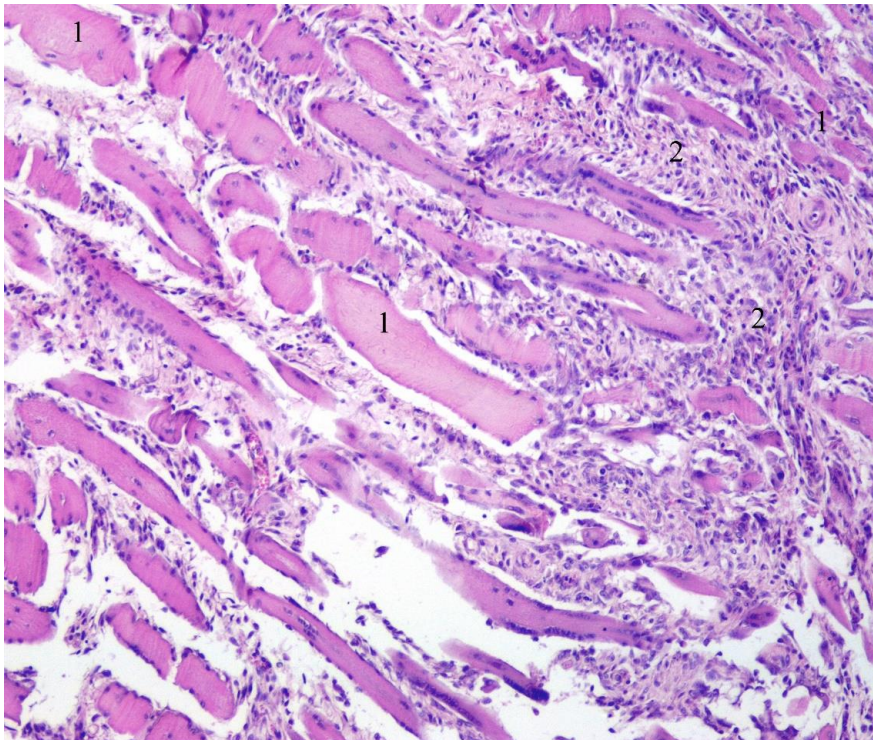
Умовні позначки: 1 – десквамовані ендотеліоцити в просвіті артерії; 2 – вакуольна дистрофія гладких міоцитів; 3 – набряк адвентиції; 4 – складж еритроцитів в просвіті вени.

Рисунок 3.20 – артерія м'язового типу і вена гомілкової ділянки задньої кінцівки щура через 3 доби реперфузії. Забарвлення гематоксиліном і еозином.
× 200

Стінки вен також потовщені через набряк і проліферацію тонких колагенових волокон. Лімфоцитарні інфільтрати незначні. Більшість венозних просторів заповнені кров'ю із уже звичайним стазом крові, складом еритроцитів і їх пристінковою агрегацією.

В мікроциркуляторному руслі на зазначеному терміні наростало кровонаповнення капілярів і посткапілярних венул. Звичними уже були стази крові і склад еритроцитів.

В поперечнопосмугованих м'язах зберігається набряк ендомізю і перимізю, який асоціюється з інтенсивною клітинною інфільтрацією. В клітинному складі переважають лімфоцити і гістіоцити. Макрофаги і полінуклеари у невеликій кількості. Присутні розсіяні гіпохромні еритроцити і фібробласти. Збільшується кількість проліферуючих колагенових волокон. В м'язових волокнах немає чіткої візуалізації поперечної посмугованості, саркоплазма гетерогенна, розпадається на фрагменти різних розмірів. Самі волокна осередково фрагментовані (рис. 3.21).



Умовні позначки: 1 – пошкоджені м'язові волокна; 2 – поліморфноклітинні інфільтрати, серед яких присутні тонкі колагенові волокна.

Рисунок 3.21 – скелетний м'яз стегна задньої кінцівки щура через 3 доби після реперфузії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

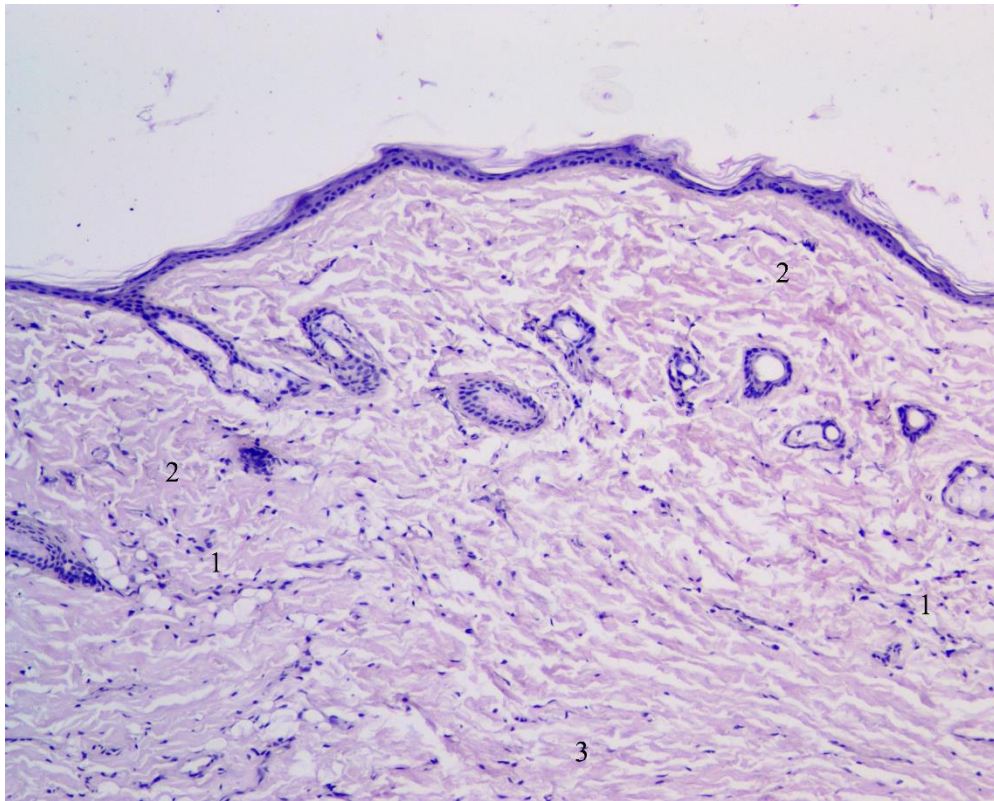
Отже на цьому терміні зміни стосувалися насамперед судинної і клітинної реакції на пошкодження. Клітинна інфільтрація ставала більш інтенсивною. При цьому з'явилися слабо виражені ознаки фіброзоутворення, зумовлені гіпоксичним впливом та змінювався клітинний склад інфільтратів, в яких спостерігалось переважання лімфоцитів і гістіоцитів та фібробластів.

Через сім діб спостереження ми зазначили інший характер морфологічних змін в досліджуваних тканинах. Зменшувалися гострі прояви такі як набряк та запальна відповідь на пошкодження. Натомість з'являлися ознаки відновлення і компенсаторного ремоделювання.

Шкіра мала звичайну гістологічну будову. Епідерміс вкритий нерівномірним шаром кератину, роговий шар має осередки поверхневої десквамації. Рядність клітинних шарів і стратифікація клітин збережена, однак частина клітин була в стані гідропічної дистрофії.

Щільність сосочкового шару дерми наближалася до контрольного. Набрякове розрихлення тканинного масиву спостерігався навколо судин. Щільність клітинних інфільтратів також зменшувалася. В їх структурі переважали лімфоцити, гістіоцити і фібробласти. Ущільнення дерми зумовлювалося не тільки редукцією набряку, а й проліферацією колагенових волокон (рис. 3.22).

В нижніх шарах дерми, як і раніше, присутні розлади гемомікроциркуляції. Кровонаповнення артеріальної ланки нерівномірно зменшене, в просвітах артеріол на інтимі констатувалися адгезія еритроцитів на поверхні інтими та пристінкова агрегація еритроцитів. Цьому сприяли нерівномірне розташування ендотелію на базальній мембрані та злущування дистрофічно змінених клітин. У венозній ланці мікроциркуляторного русла переважали дилатація судин, стаз і сладж-феномен. За таких умов зберігалися передумови для набряку не тільки навколо судин, але й на відстані. Також були присутні розсіяні мононуклеарні клітини – лімфоцити, гістіоцити, фібробласти. Нейтрофіли не виявлялися.

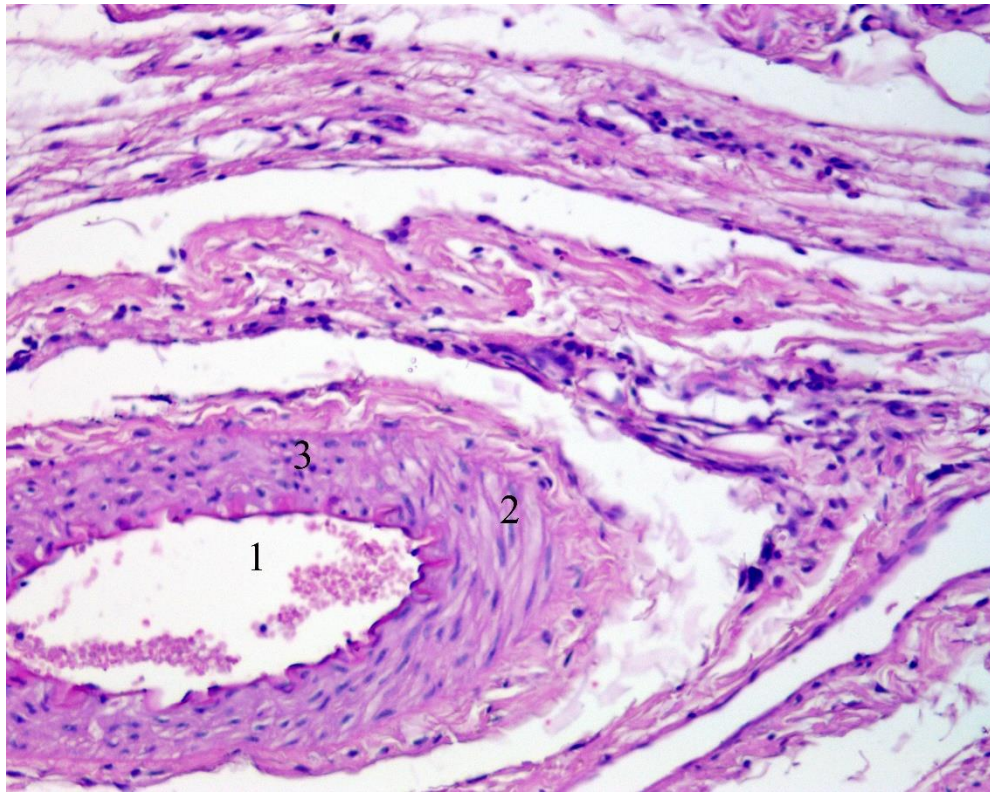


Умовні позначки: 1 – розсіяні гістіо-лімфоцитарні інфільтрати; 2 – колагенові волокна поверхневих (2) і глибоких (3) шарів дерми.

Рисунок 3.22 – шкіра задньої кінцівки щура через 7 днів реперфузії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

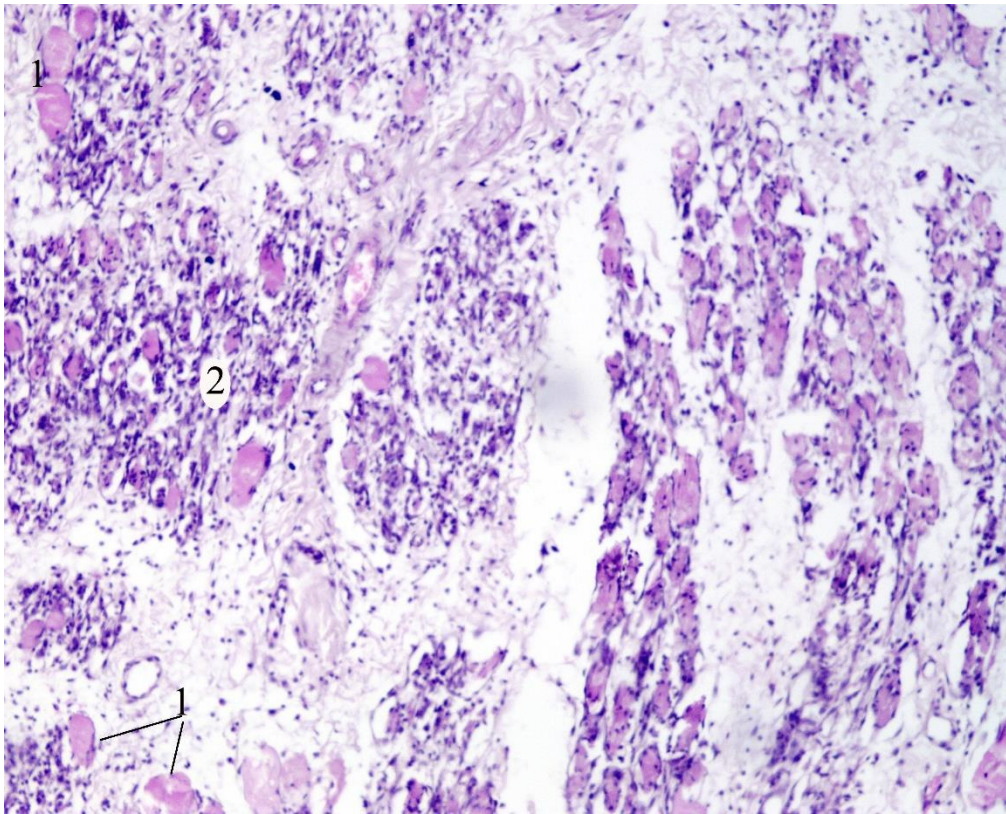
В артеріях великого і середнього калібру збільшувалася площа ендотеліального покриття інтими. Зберігалася частка набубнявілих і злущених у просвіт судин ендотеліоцитів. В субендотеліальному просторі зменшувалися набрякові прояви, але збільшувалася кількість колагенових волокон. Еластичні волокна внутрішньої еластичної мембрани мали компактне розташування. Серед них були присутні без характерної звивистості та осередковою фрагментацією. Подібні зміни виявлялися і в зовнішній еластичній мембрані. Серед незмінених гладких міоцитів виявлялися гідропічно змінені клітини. Міжклітинні простори розширювалися за рахунок тонких колагенових фібрил. Як в товщі стінки, так і в адвентиції зберігалися малоінтенсивні клітинні інфільтрати, переважно лімфоцитарні з домішкою проліферуючих фібробластів

та поодиноких гістіоцитів. Також збільшувалася кількість колагенових волокон. (рис. 3.23). Зміни у венах мали аналогічну тенденцію.



Умовні позначки: 1 – просвіт судини з пристінковими агрегатами еритроцитів; 2 – гіпертрофія внутрішньої оболонки; 3 – клітинні інфільтрати.
Рисунок 3.23 – артерія м'язового типу гомілкової ділянки задньої кінцівки щура через 7 діб реперфузії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 200

В масиві скелетних м'язів виявлялися різноманітні структурні зміни. Частина волокон мала незмінений вигляд із чітко контурованою поперечною посмугованістю. Поряд з ними виявлялися стоншені, атрофовані. Саркоплазма мала гетерогенний вигляд – різна інтенсивність забарвлення, грудкуватість, фрагментарна поперечна посмугованість. Ядра зазвичай зберігали звичайне розташування. Однак в зонах пошкодження спостерігалася їх дислокація до центру волокна або відсутність. В ділянках попередньо утворених некрозів формувалася грануляційна тканина. Інтенсивні крововиливи не спостерігалися. (рис. 3.24).

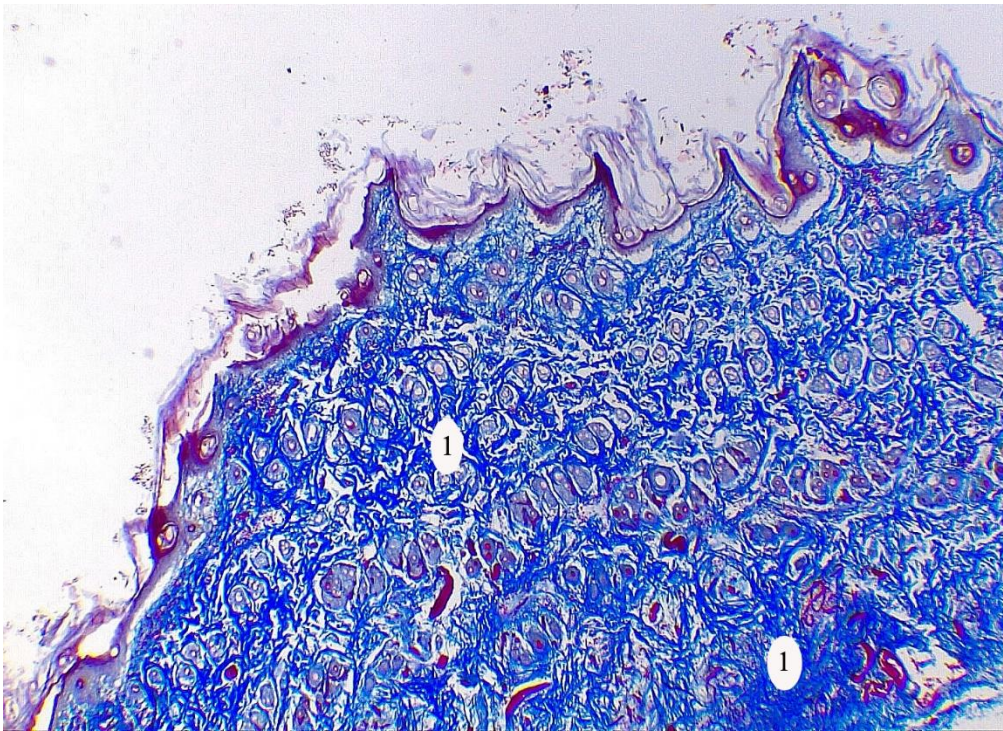


Умовні позначки: 1 – фрагменти м'язових волокон; 2 – грануляційна тканина.

Рисунок 3.24 – скелетний м'яз стегна задньої кінцівки щура через 7 днів після реперфузії. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$

Через 14 днів реперфузії частина досліджених нами структурних компонентів нижньої кінцівки щурів набували вихідного стану.

Епідерміс мав звичайну для цих тварин мікроскопічну будову. В невеликій кількості клітин виявлялася вакуольна дистрофія, що можна розцінювати як ознаку фізіологічного відновлення клітин. Поверхня вкрита нерівномірним шаром розрихленої рогової речовини. В дермі суттєво зменшувався набряк. Завдяки цьому сосочковий шар мав компактний вигляд. Цьому також сприяла проліферація колагенових волокон. В артеріолах, капілярах і венулах кровонаповнення було нерівномірне і як на попередніх термінах переважало венозне повнокров'я. Мали місце стази крові. Крововиливи не спостерігалися (рис. 3.25).



Умовні позначки: 1 – проліферація колагенових волокон дерми.

Рисунок 3.25 – шкіра задньої кінцівки щура через 14 днів реперфузії.

Забарвлення за Масоном. $\times 100$

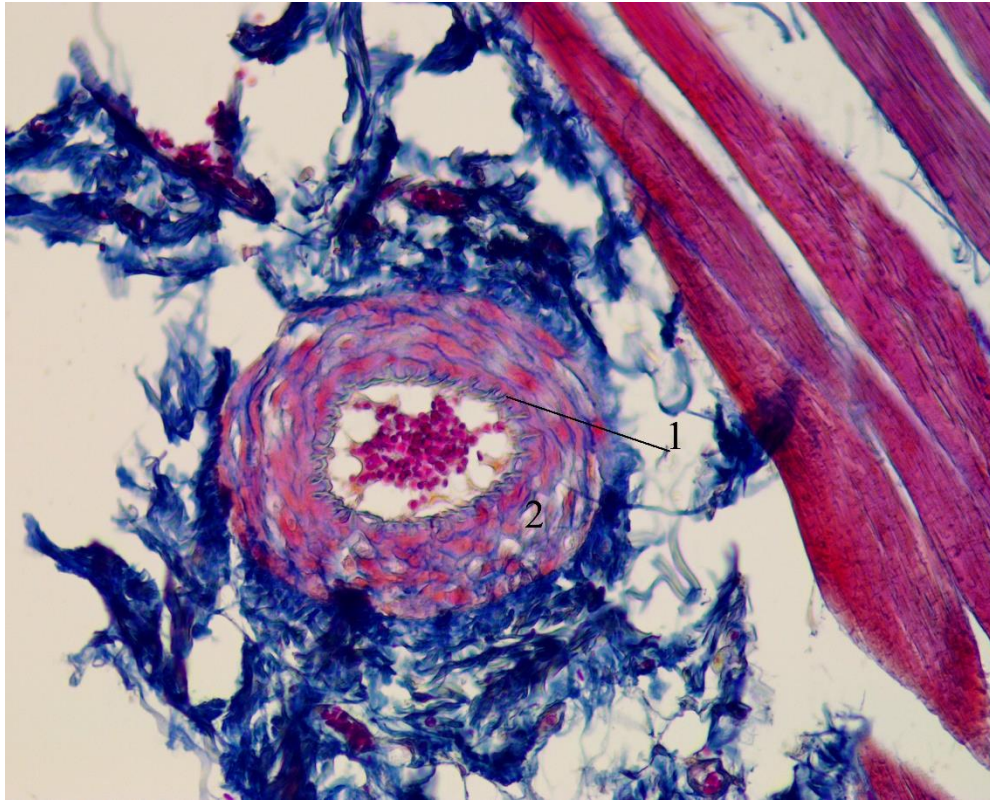
У великих і середніх артеріях стінки потовщувалися і це явище зумовлене збільшенням частки колагенових волокон в усіх трьох оболонках судин. При цьому просвіт суттєво не зменшувався. У медії виявлялися гіпертрофовані і вакуолізовані лейоміоцити. Внутрішня еластична мембрана мала звичайну будову. Проте зовнішня мала нечіткі контури і нерегулярну звивистість (рис. 3.26).

Ендотелій і на цьому терміні не виглядав рівномірно розташованим базальній мембрані. Деякі клітини злущувалися не змінюючи форми, інші набували кулястого вигляду. Це підтримувало субендотеліальний набряк. Також в товщі судинної стінки виявлялася невелика кількість лімфоцитів.

Подібні зміни зазначені нами і у великих та середніх венах.

Скелетні м'язи на цьому терміні мали компактний вигляд. Саркоплазма переважно однорідна з рівномірною поперечною посмугованістю, ядра чітко візуалізуються під сарколеммою. Присутня також невелика частка дистрофічно

змінених волокон. В місцях деструктивних змін, які виникли на попередніх етапах дослідження сформована молода сполучна тканина. Також фіброз розвинувся і навколо судин в перимізії (рис. 3.27).

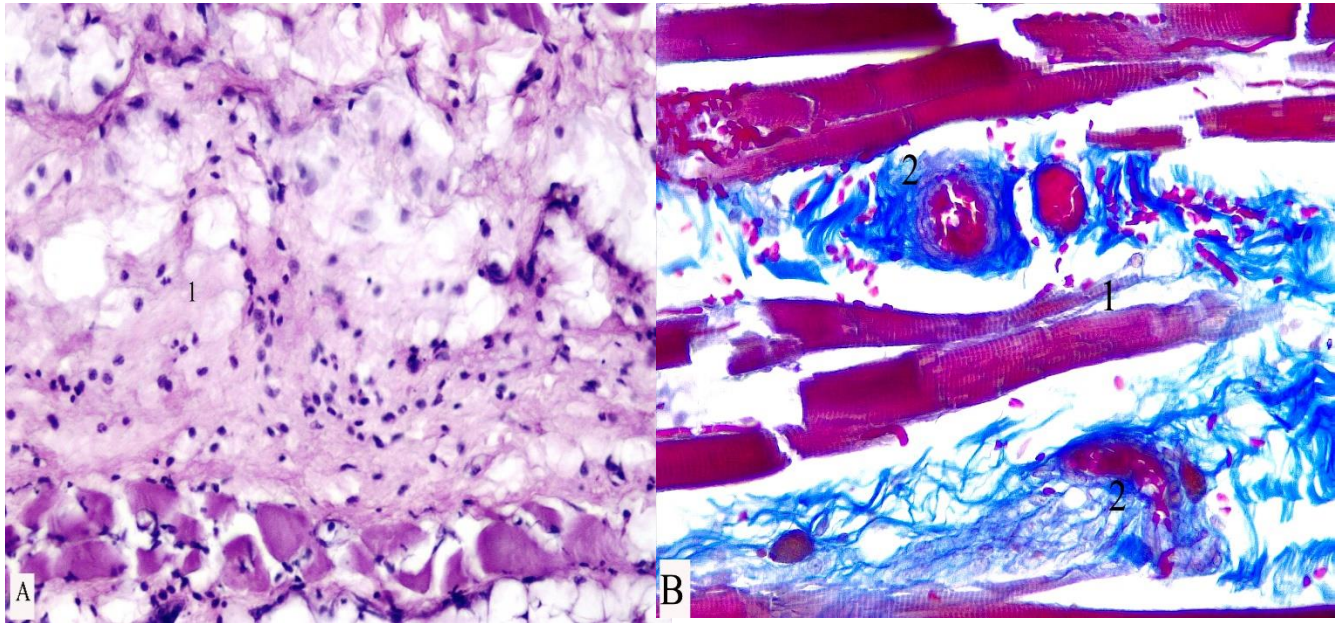


Умовні позначки: 1 – внутрішня еластична мембрана; 2 – потовщення внутрішньої оболонки і проліферація в ній колагенових волокон.

Рисунок 3.26 – артерія м'язового типу гомілкової ділянки задньої кінцівки щура через 14 діб реперфузії. Забарвлення за Масоном. $\times 200$

Ознаки ремоделювання судинного русла виявлено і при морфометричному дослідженні досліджуваних груп експериментальних тварин (табл 3.2). Зокрема, встановлено, що у групі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії (1-а група) показник зовнішнього діаметра судинної стінки стегнової артерії виявлявся на тому ж рівні, що і контрольний показник, перевищуючи його лише на 0,19 % ($p > 0,05$). Через 2 години раннього реперфузійного періоду мало місце збільшення показника зовнішнього діаметра судинної стінки стегнової артерії (на 8,1 %; $p < 0,05$) порівняно з

контрольною групою. Найбільшого значення даний показник досяг через 1-у добу експерименту, перевищивши на 8,38 % аналогічний показник групи контролю ($p < 0,05$). На 3-у добу реперфузії значення зовнішнього діаметра неістотно (на 1,40 %; $p > 0,05$) зменшилося порівняно з попередньою досліджуваною групою, залишаючись статистично достовірно вищим (на 7,03 %; $p < 0,05$) від показника контрольної групи.



Умовні позначки: А: 1 – новоутворена рихла сполучна тканина. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$. В: 1 – м'язові волокна з добре візуалізованою поперечною посмугованістю; 2 – периваскулярний фіброз.
Рисунок 3.27 – скелетний м'яз стегнової ділянки задньої кінцівки щура через 14 діб реперфузії. Забарвлення за Масоном. $\times 200$

У пізньому реперфузійному періоді рівень зазначеного показника продовжував знижуватись. На 7-у та 14-у доби реперфузії значення показника зовнішнього діаметра стегнової артерії статистично незначуще різнилося від контрольного показника, перевищуючи його лише на 2,03 % та 1,08 % ($p > 0,05$).

Таблиця 3.2 – Морфометричні показники зовнішнього діаметра (D_1), внутрішнього діаметра (D_2), товщини стінки (T) та індексу Вогенворта (IV) стегнової артерії та м'язових гілок артерій гомілки задньої кінцівки щурів при ішемії-реперфузії ($M \pm m$)

Артерія	Реперфузія, через	Показник			
		D_1 , мкм	D_2 , мкм	T , мкм	IV
Стегнова	Контроль	586,03 ± 9,00	357,83 ± 6,97	228,19 ± 8,95	168,98 ± 10,42
Стегнова	Без реперфузії	587,12 ± 7,58	354,26 ± 5,67	232,86 ± 7,18	174,80 ± 6,69
Стегнова	2 години	637,65 ± 10,97*	393,77 ± 7,05**	243,88 ± 4,72	162,29 ± 2,70
Стегнова	1 доба	639,61 ± 11,93*	395,06 ± 6,80*	244,55 ± 5,51	162,11 ± 2,24*
Стегнова	3 доби	630,36 ± 12,29*	384,23 ± 6,18*	246,13 ± 18,23	171,23 ± 19,87
Стегнова	7 діб	598,17 ± 12,13	363,54 ± 6,26	234,63 ± 6,32	170,69 ± 3,17
Стегнова	14 діб	592,38 ± 12,09	354,25 ± 7,02	238,13 ± 10,01	180,22 ± 10,59
М'язові гілки	Контроль	41,95 ± 0,74	21,08 ± 0,47	20,87 ± 1,05	299,38 ± 28,13
М'язові гілки	Без реперфузії	42,01 ± 0,95	18,11 ± 0,51**	23,90 ± 0,49*	438,90 ± 10,09**
М'язові гілки	2 години	41,51 ± 1,06	15,90 ± 0,66**/**	25,61 ± 0,89*	588,31 ± 44,38**/**
М'язові гілки	1 доба	41,23 ± 0,85	15,33 ± 0,53**	25,90 ± 1,13*	634,65 ± 65,77**
М'язові гілки	3 доби	42,26 ± 0,97	17,01 ± 0,50**/**	25,25 ± 0,53*	518,34 ± 14,01**
М'язові гілки	7 діб	43,01 ± 1,17	18,68 ± 0,46**/**	24,33 ± 1,39	436,03 ± 46,01*
М'язові гілки	14 діб	43,30 ± 0,92	20,23 ± 1,01	23,07 ± 1,65	371,98 ± 54,75

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю; ** – $p < 0,01$ порівняно з групою контролю; *** – $p < 0,05$ порівняно з попередньою групою.

Спостерігалось неістотне ($p > 0,05$) зниження показника внутрішнього діаметра стегнової артерії (на 1,00 %) у підгрупі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії порівняно з контрольною групою (рис. 3.28). Упродовж

раннього реперфузійного періоду показник внутрішнього діаметра стегнової артерії статистично достовірно збільшувався порівняно з величиною контрольної групи ($p < 0,05$): на 9,13 % ($p < 0,05$) – через 2 години та на 9,42 % ($p < 0,05$) – через 1 добу після відновлення кровообігу, досягнувши таким чином найбільшого значення. Через 3 доби мало місце зниження зазначеного показника, проте він все ще істотно перевищував (на 6,87 %; $p < 0,05$) відповідний контрольний показник. Через 7 діб після декомпресії стегнової артерії встановлено подальше зменшення досліджуваного показника (на 5,38 %; $p > 0,05$) порівняно з попередньою підгрупою. Водночас, він залишався на 1,57 % ($p > 0,05$) вищим порівняно з контрольним. Через 14 діб експерименту значення наближалось до рівня контрольної групи, будучи нижчим аналогічного контрольного показника лише на 0,83 % ($p > 0,05$).

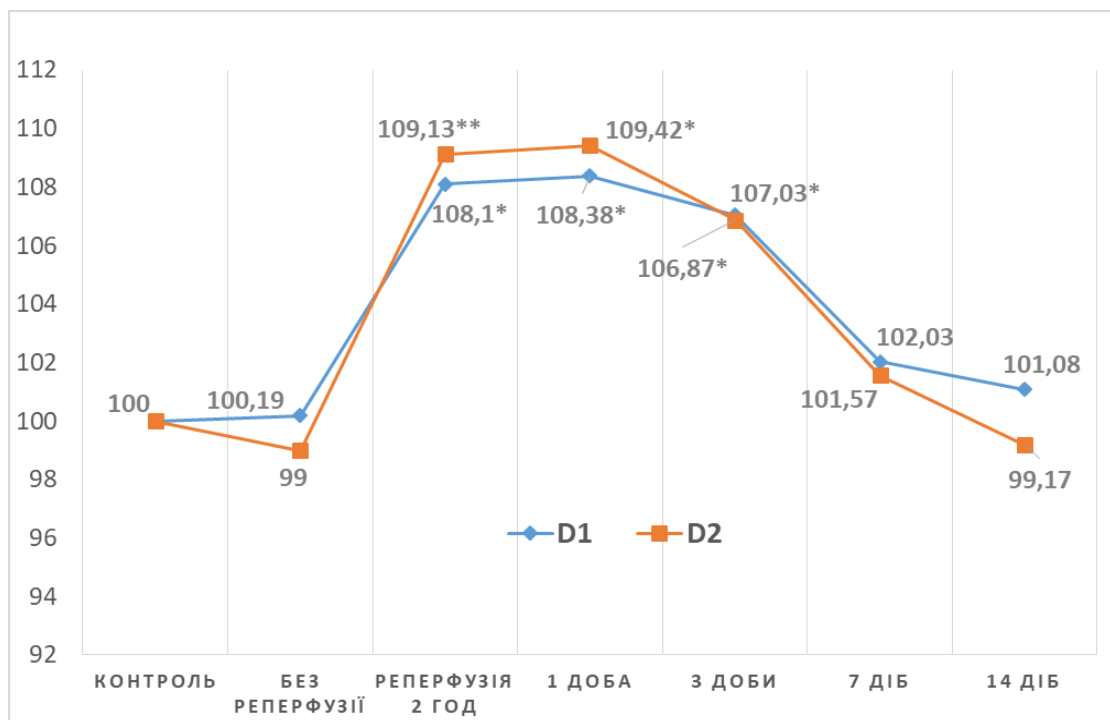


Рисунок 3.28 – Динаміка пересічних зовнішнього (D_1) та внутрішнього (D_2) діаметрів стегнової артерії у досліджуваних групах тварин (у відсотках порівняно з контрольною групою)

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

При морфометричному дослідженні товщини стінки стегнової артерії виявлено тенденцію до незначного збільшення цього показника у першій

досліджуваній групі та усіх групах тварин раннього реперфузійного періоду порівняно із значенням групи контролю, однак відмінності не були статистично значущими ($p > 0,05$). У пізньому реперфузійному періоді мало місце поступове повернення товщини стінки стегнової артерії до рівня контрольної групи.

Показник індексу Вогенворта збільшився на 3,33 % у групі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). Через 2 години та 1-у добу реперфузії зазначені показники залишалися на такому ж рівні, будучи незначно нижчими ($p > 0,05$) за аналогічний показник контрольної групи (на 3,96 % та 4,07 % відповідно). На 3-у добу реперфузії індекс Вогенворта неістотно ($p > 0,05$) перевищував показник попередньої групи та групи контролю (на 5,36 % і 1,31 % відповідно). У пізньому реперфузійному періоді, на 7-у добу, досліджуваний показник знаходився практично на тому ж рівні, що і у попередній групі, будучи лише на 0,61 % нижчим ($p > 0,05$). На 14-у добу зазначений показник зріс та перевищував на 5,29 % відповідний показник попередньої групи і на 6,24 % контрольний, проте статистично значущих відмінностей у порівнянні з попередніми групами та групою контролю виявлено не було ($p > 0,05$).

Як видно з рис. 3.29, при морфометричному дослідженні зовнішнього діаметра м'язових гілок артерій гомілки встановлено, що у групі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії він виявлявся на тому ж рівні, що і в групі контролю, перевищуючи останній лише на 0,99 % ($p > 0,05$). Виявлено статистично незначуще зниження зазначеного показника через 2 години відновлення кровопостачання порівняно з попередньою підгрупою (на 1,19 %; $p > 0,05$) та групою контролю (на 1,05 %; $p > 0,05$). Тенденція до незначного зниження, порівнюючи з попередньою (на 0,67 %; $p > 0,05$) та контрольною (на 1,72 %; $p > 0,05$) групами, зберігалася і через 1-у добу експерименту. Тенденція до підвищення зовнішнього діаметра м'язових гілок мала місце на 3-у добу раннього реперфузійного періоду порівняно із попередньою підгрупою (на 2,44 %) та групою контролю (на 0,73 %), проте статистично достовірних відмінностей не виявлялось ($p > 0,05$). У пізньому реперфузійному періоді

встановлено подальше поступове збільшення зазначеного показника, який перевищував групу контролю на 7-у добу на 2,46 % ($p>0,05$), а на 14-у добу – на 3,12 % ($p>0,05$).

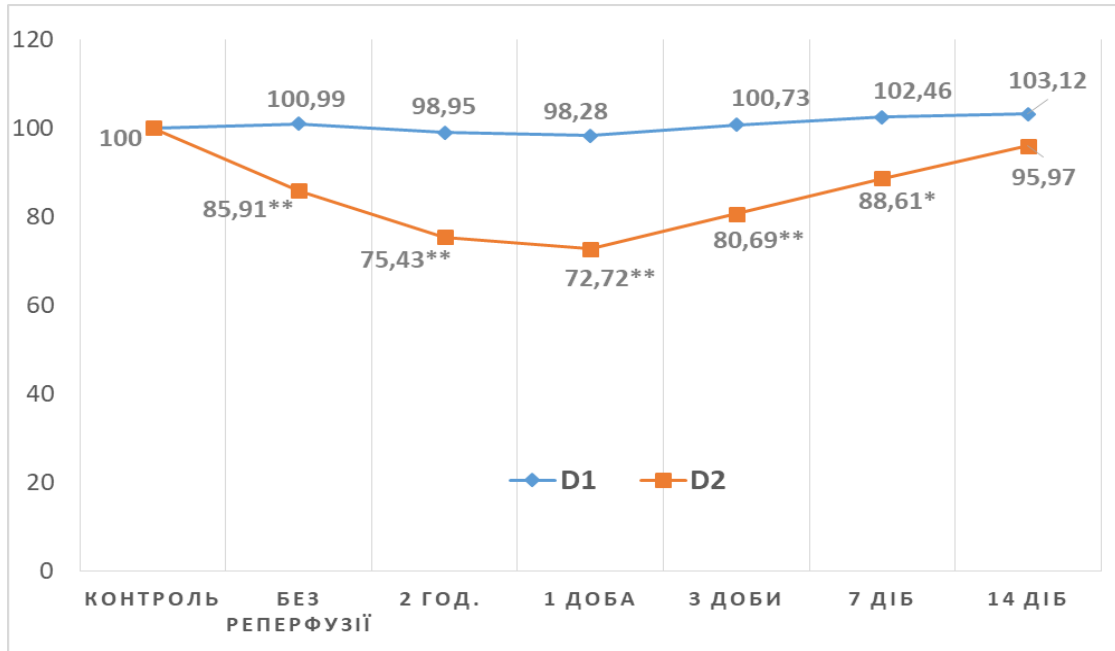


Рисунок 3.29 – Динаміка пересічних зовнішнього (D_1) та внутрішнього (D_2) діаметрів м'язових гілок гомілки у досліджуваних групах тварин (у відсотках порівняно з контрольною групою)

Примітка. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Достовірне зменшення показника просвіту м'язових гілок спостерігалось вже у групі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії. Він виявлявся нижчим на 14,09 % порівняно з групою контролю ($p<0,01$). Виявлено і статистично значуще зниження зазначеного показника через 2 години відновлення кровопостачання порівняно з попередньою групою (на 12,20 %; $p<0,05$) та групою контролю (на 24,57 %; $p<0,01$). Через 1-у добу пересічний внутрішній діаметр м'язових гілок гомілки досяг свого найнижчого рівня, будучи істотно нижчим порівняно із контрольним показником на 27,28 % ($p<0,01$) та незначно нижчим (на 3,58 %; $p>0,05$) порівняно із аналогічним показником попередньої групи тварин. Тенденція до підвищення зазначеного показника спостерігалась лише на 3-у добу раннього реперфузійного періоду.

Він був статистично достовірно вищим порівняно із попередньою групою (на 9,88 %; $p < 0,05$), проте ще залишався істотно нижчим порівняно із групою контролю (на 19,31 %; $p < 0,01$). На 7-у добу пізнього реперфузійного періоду просвіт м'язових гілок був також суттєво вищим порівняно із попередньою підгрупою (на 8,94 %; $p < 0,05$), проте продовжував залишатися істотно нижчим порівняно із групою контролю (на 11,39 %; $p < 0,05$). Лише на 14-у добу зазначений показник повернувся до рівня контрольного, будучи нижчим від нього лише на 4,03 % ($p > 0,05$).

У відповідь на ішемію та реперфузію встановлено збільшення показника товщини стінки м'язових гілок. У першій групі тварин зазначений показник перевищував контрольний на 12,68 % ($p < 0,05$). У другій досліджуваній групі (2 години реперфузії) показник товщини стінки м'язових гілок перевищував попередню групу на 6,68 % ($p > 0,05$) та групу контролю на 18,51 % ($p < 0,05$). Збільшення тривалості реперфузії до кінця 1-ої доби зумовлювало зростання зазначеного показника на 1,12% ($p > 0,05$) стосовно попередньої групи та на 19,42 % ($p < 0,01$) стосовно групи контролю. У цей період товщина стінки м'язових гілок була максимальною. Через 3 доби експерименту виявлено незначне зниження зазначеного показника порівняно з попередньою групою (на 2,51 %; $p > 0,05$), однак він продовжував залишатися істотно вище рівня контрольної групи на 17,35 % ($p < 0,05$).

Через 7 діб експерименту виявлено незначне зменшення значення товщини стінки м'язових гілок (3,64 %; $p > 0,05$) порівняно з попередньою групою, водночас даний показник перевищував контрольний на 14,22 % ($p > 0,05$). Згідно з подальшими морфометричними дослідженнями зазначений показник через 14 діб зменшився на 5,18 % ($p > 0,05$) стосовно попередньої групи та незначно перевищував (на 9,54 %; $p > 0,05$) значення контрольної групи.

Індекс Вогенворта м'язових гілок гомілкових артерій у групі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії виявлявся вищим на 31,74 % порівняно з групою контролю ($p < 0,01$). Через 2 години реперфузії даний показник

перевищував попередню групу на 25,40 % ($p < 0,05$) та групу контролю на 49,11 % ($p < 0,01$). До кінця 1-ої доби індекс Вогенворта продовжив зростати, досягнувши свого максимального значення, перевищуючи на 7,30 % ($p > 0,05$) попередню групу тварин та на 52,83 % ($p < 0,01$) групу контролю. Через 3 доби експерименту виявлено зниження зазначеного показника порівняно з попередньою групою (на 18,33 %; $p > 0,05$), хоча він залишався істотно вище групи інтактних тварин (на 42,24 %; $p < 0,01$).

У пізньому реперфузійному періоді індекс Вогенворта продовжував знижуватись. Через 7 діб експерименту встановлено його зменшення (на 15,88 %; $p > 0,05$) порівняно з попередньою групою, водночас даний показник все ще істотно перевищував контрольний (на 31,36 %; $p < 0,05$). Через 14 діб зазначений показник зменшився ще на 14,69 % ($p > 0,05$) стосовно попередньої групи та статистично незначуще перевищував аналогічний показник контрольної групи (на 19,54 %; $p > 0,05$).

При дослідженні пересічного діаметра м'язового волокна (табл. 3.3) виявилась тенденція до його збільшення вже у групі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії порівняно з групою контролю (на 2,03 %), проте статистично достовірної вдмінності не спостерігалось ($p > 0,05$). Через 2 години цей показник зріс ще істотніше (рис. 3.30), дещо перевищивши аналогічний попередньої групи (на 2,22 %; $p > 0,05$) та статистично достовірно – групи контролю (4,20 %; $p < 0,05$). На кінець 1-ї експериментальної доби пересічний діаметр м'язового волокна вже на 5,11 % переважав контрольний показник ($p < 0,01$), досягши найвищого значення серед усіх досліджуваних груп експериментальних тварин. Через 3 доби зазначений показник дещо знизився порівняно з попередньою групою тварин (3,06 %; $p > 0,05$), хоча й продовжував статистично незначуще перевищувати відповідний показник інтактних тварин (2,12 %; $p > 0,05$). Збільшення тривалості реперфузійного періоду супроводжувалося зменшенням досліджуваного показника ще більше. На 7-у добу пізнього реперфузійного періоду пересічний діаметр м'язового волокна

на 1,17 % переважав аналогічний контрольний показник ($p>0,05$), а на 14-у добу – лише на 0,49 % ($p>0,05$).

Таблиця 3.3 – Зміни показників пересічного діаметру (d), площі (s_s) та площі ядер (s_n) м'язових волокон, а також ядерно-цитоплазматичного співвідношення (s_n/s_s) на стегні щурів у різні періоди ішемії реперфузії ($M \pm m$)

Показник	Конт- роль	Без репер- фузії	Репер- фузія 2 год	1 доба	3 доби	7 діб	14 діб
d , мкм	40,63± 0,24	41,47± 0,55	42,41 ± 0,56*	42,82± 0,44**	41,51± 0,53	41,11± 0,45	40,87± 0,46
s_s , мкм ²	1296,67± 15,08	1351,71± 35,59	1413,41 ± 37,45*	1440,69± 29,43**	1354,15± 34,78	1327,74 ± 29,51	1312,43 ± 29,64
s_n , мкм ²	62,36± 0,11	62,66± 0,26	62,80± 0,23	63,21± 0,25*	63,00± 0,22*	62,78± 0,29*	62,70± 0,16
s_n/s_s	0,048± 0,001	0,046± 0,001	0,045± 0,001*	0,044± 0,001*	0,047± 0,001	0,047 ± 0,001	0,048± 0,001
Примітка. * – $p<0,05$ порівняно з групою контролю; ** – $p<0,01$ порівняно з групою контролю.							

Мало місце відповідно і збільшення площі поперечного перерізу м'язового волокна у всіх досліджуваних групах. Так, у групі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії зазначений показник на 2,03 % перевищував контрольний, проте статистично достовірної вдмінності не спостерігалось ($p>0,05$). Через 2 години зазначений показник зріс істотніше, незначно перевищивши відповідний показник попередньої групи (на 2,22 %; $p>0,05$), проте статистично значуще – контрольної групи тварин (на 4,20 %; $p<0,05$). На кінець 1-ї експериментальної доби пересічна площа поперечного перерізу м'язового волокна на 5,11 % виявлялась більшою за контрольний показник ($p<0,01$), досягши найвищого значення серед усіх досліджуваних груп. На 3-у добу зазначений показник дещо знизився порівняно з попередньою групою тварин (на 3,06 %; $p>0,05$), хоча й продовжував неістотно переважати

відповідний показник контрольної групи (на 2,12 %; $p>0,05$). У пізньому реперфузійному періоду мало місце подальше зниження рівня досліджуваного показника. Через сім діб пересічний діаметр м'язового волокна наблизився до значення групи інтактних тварин. Він на 1,17 % переважав аналогічний контрольний показник, а на 14-у добу – лише на 0,59 %, без статистично значущих відмінностей ($p>0,05$).

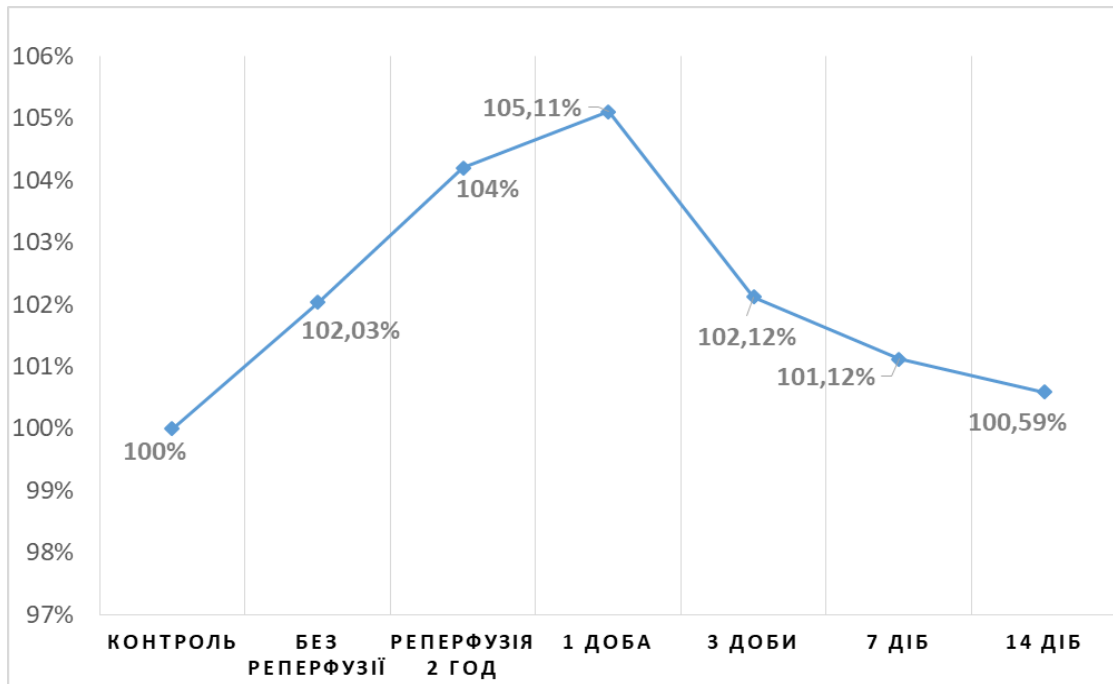


Рисунок 3.30 – Динаміка пересічного діаметру м'язових волокон щурів у різні періоди реперфузії (у відсотках порівняно з контрольною групою)

Виявлено незначне збільшення показника площі ядер м'язових волокон у групі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії, у якій зазначений показник на 4,17 % перевищував контрольний, проте статистично достовірної відмінності не спостерігалось ($p>0,05$). У групі тварин через 2 години після зняття турнікету пересічна площа ядер м'язових волокон зросла істотно – на 8,26 % ($p>0,05$). Через 1 добу реперфузії спостерігалось найвагомніше зростанням зазначеного показника – на 0,96 % ($p>0,05$) порівняно з передньою групою та на 10,0 % ($p<0,05$) – стосовно контрольної групи. Через 3 доби реперфузії мало місце зниження пересічної площі ядер м'язових волокон (на

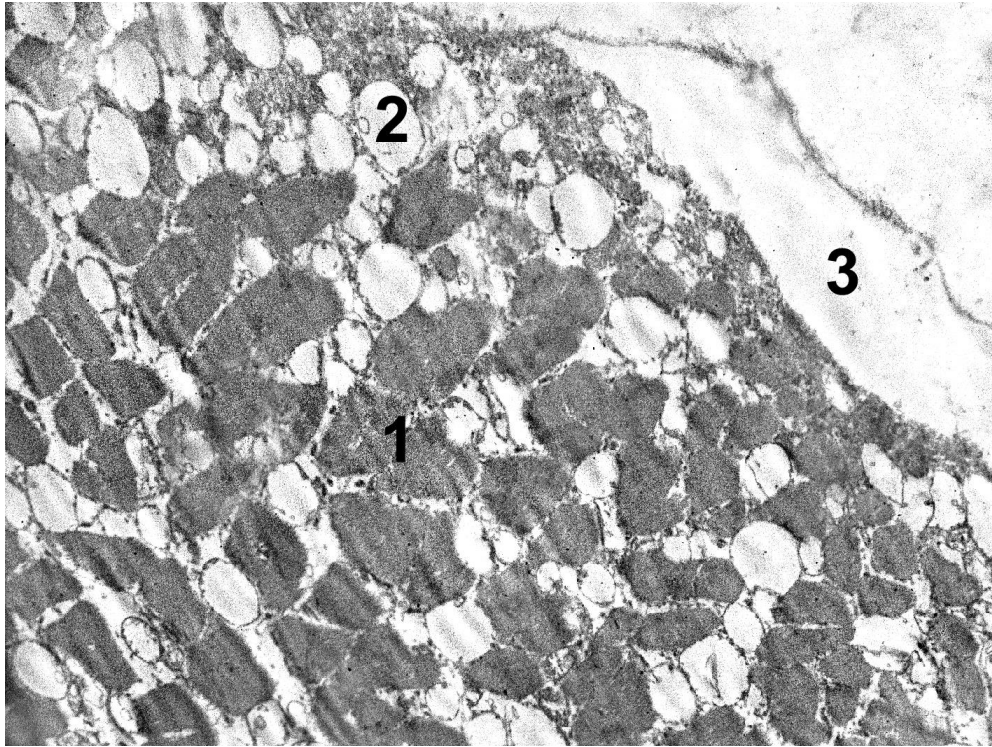
6,01 %; $p > 0,05$) порівняно з передньою групою, водночас зазначений показник залишався вищим порівняно з групою контролю (4,24 %; $p > 0,05$). Упродовж пізнього реперфузійного виявлено подальше зменшення пересічного показника площі ядер м'язових волокон. Через 7 діб він виявлявся вищим від контрольного на 2,34 % ($p > 0,05$), а через 14 діб лише на 1,2 % перевищував відповідний показник контрольної групи тварин ($p > 0,05$).

Тенденція до зменшення показника ядерно-цитоплазматичного співвідношення виявлялась вже у групі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії, у якій зазначений показник на 4,17 % був нижчим від контрольного, проте статистично достовірної вдмінності не спостерігалось ($p > 0,05$). У групі тварин через 2 години реперфузії ядерно-цитоплазматичне співвідношення знизилось істотно – на 6,25 % ($p < 0,05$). Через 1 добу після зняття турнікета спостерігалось найістотніше зниження зазначеного показника порівняно з контрольною групою тварин (на 8,33 %; $p < 0,05$). Через 3 доби реперфузії показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення зріс на 6,38 % порівняно з попередньою досліджуваною групою ($p > 0,05$) та був нижчим від контрольного на 2,08 % ($p < 0,05$). На 7-у добу пізнього реперфузійного періоду зазначений показник виявлявся на тому ж рівні, що й у попередній групі експериментальних тварин, а на 14-у добу зрівнявся з аналогічним показником групи контролю.

3.3 Субмікроскопічні зміни гемомікроциркуляторного русла та м'яких тканин задніх кінцівок щурів при ішемії-реперфузії

Проведене ультраструктурне вивчення скелетних м'язів та судин задніх кінцівок білих лабораторних щурів через 2 години після змодельованої ішемії показало значний набряк м'язових волокон, інтра- та периваскулярний набряк. Судини мікроциркуляторного русла розширені, помірно кровонаповнені. Для ендотелію характерний інтрацелюлярний набряк із вакуолізацією мембранних органел та зменшенням числа мікропіноцитозних міхурців. На люменальній

поверхні виявлялися поодинокі, невисокі мікрворсинки. Еухроматинові ядра клітин мали округло-овальну форму, з неглибокими інвагінаціями каріолеми. В міосимпластах визначався поширений інтрам'язовий набряк, особливо субсарколемальний (рис. 3.31).



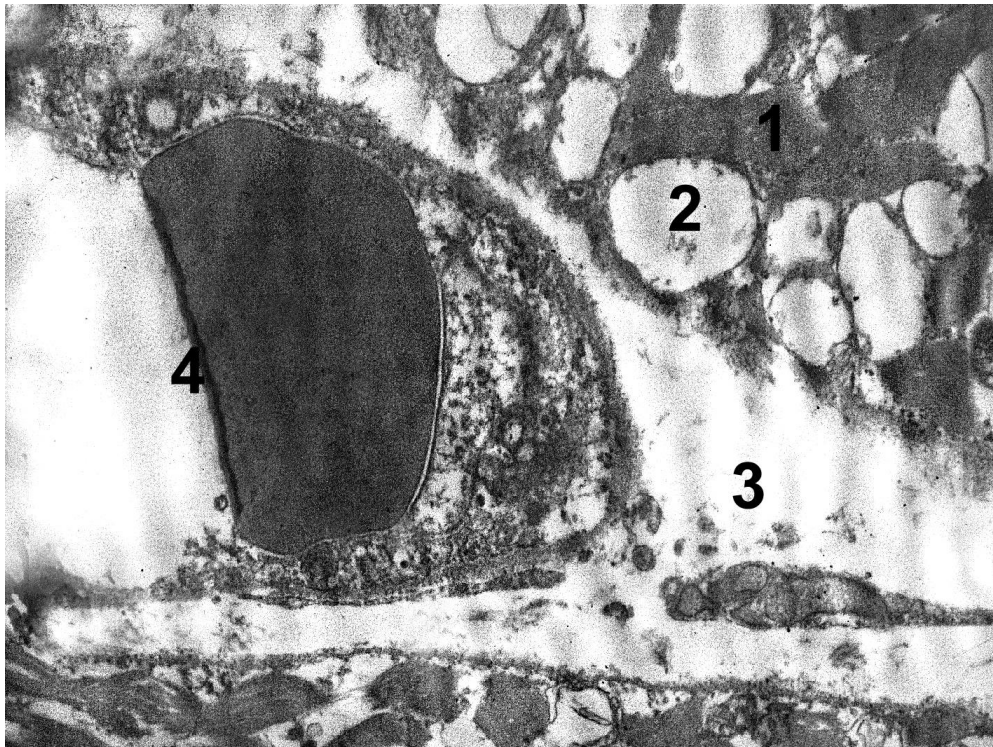
Умовні позначки: 1 – міофібрили; 2 - вакуолізовані мітохондрії, 3 – субсарколемальний набряк.

Рисунок 3.31 – Ультраструктура гемокапіляра та м'язових волокон стегнової ділянки через 2 години після змодельованої ішемії. Електроннограма.

Збільшення: x 15 000

Міофіламенти в складі міофібрил переважно мали рівномірне розміщення, проте розшаровані, також виявлялося їх різнонаправлене розміщення, мітохондрії набряклі, вакуолізовані із редуцією частини крист. Ядра міосимпластів локалізовані субсарколемально, округлої форми. Їх каріоплазма містила переважно світлі еухроматинові ділянки, проте визначалися осміофільні, великі грудки гетерохроматину, ядерця візуалізувались рідко.

Через 2 години реперфузії виявлялись переважно розширені повнокровні просвіти гемокапілярів (рис. 3.32).



Умовні позначки: 1 – міофібрили; 2 – мітохондрії; 3 – периваскулярний набряк; 4 – еритроцит в просвіті розширеного капіляра.

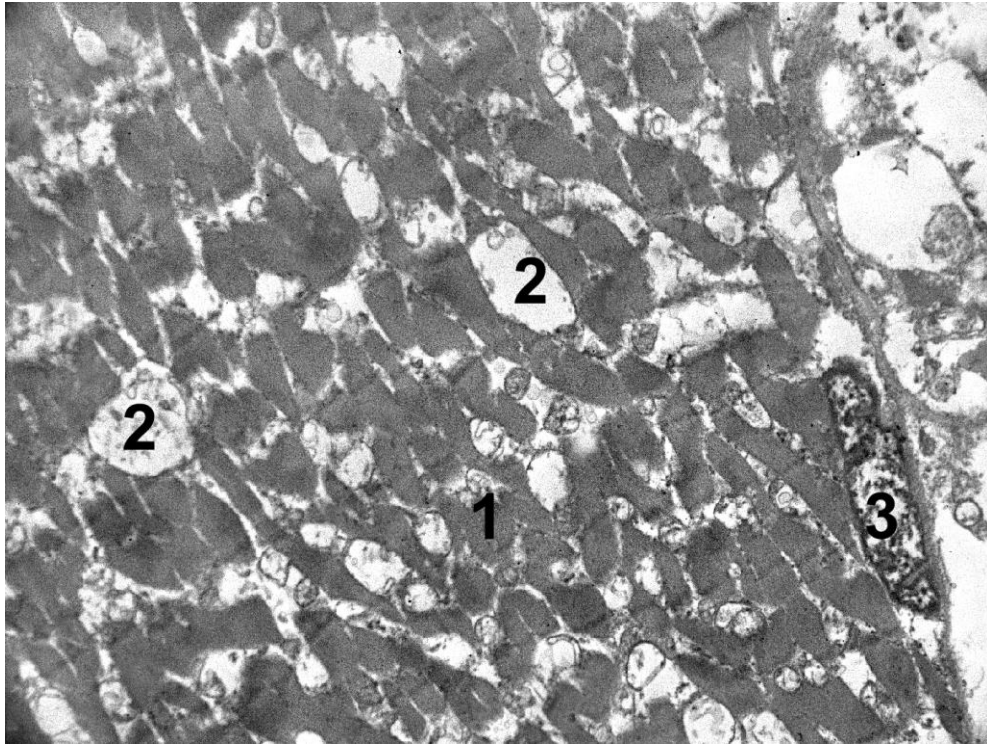
Рисунок 3.32 – Ультраструктура гемокапіляра та м'язових волокон стегнової ділянки через 2 години після відновлення кровопостачання. Електронограма.

Збільшення: x 15 000

Для ендотеліоцитів характерними були набряк цитоплазми, частково деструктуризовані органели, зменшення числа мікропіноцитозних міхурців та вакуолей. Еухроматинові ядра мали округло-овальну форму, з маргінальним розміщенням великих грудок гетерохроматину. Базальна мембрана нерівномірно потовщена. Виявлявся значний периваскулярний набряк. Ультраструктура скелетних м'язів у цей термін спостереження характеризувалася набряком саркоплазми, порушенням впорядкованості розташування актинових та міозинових мікрофіламентів у складі саркомерів міофібрил

м'язових волокон. Поміж міофібрилами та біля сарколеми визначалися вакуолізовані мітохондрії із частково редукованими кристами (див. рис. 3.32).

Ультраструктурне вивчення скелетних м'язів через добу після змодельованої реперфузії показало значний ступінь їх деструкції, що проявлялося фрагментацією та розволокненням міофіламентів міофібрил (рис. 3.33).



Умовні позначки: 1 – деструктуризовані міофібрили; 2 – вакуолеподібні мітохондрії; 3 – ядро міосимпласту.

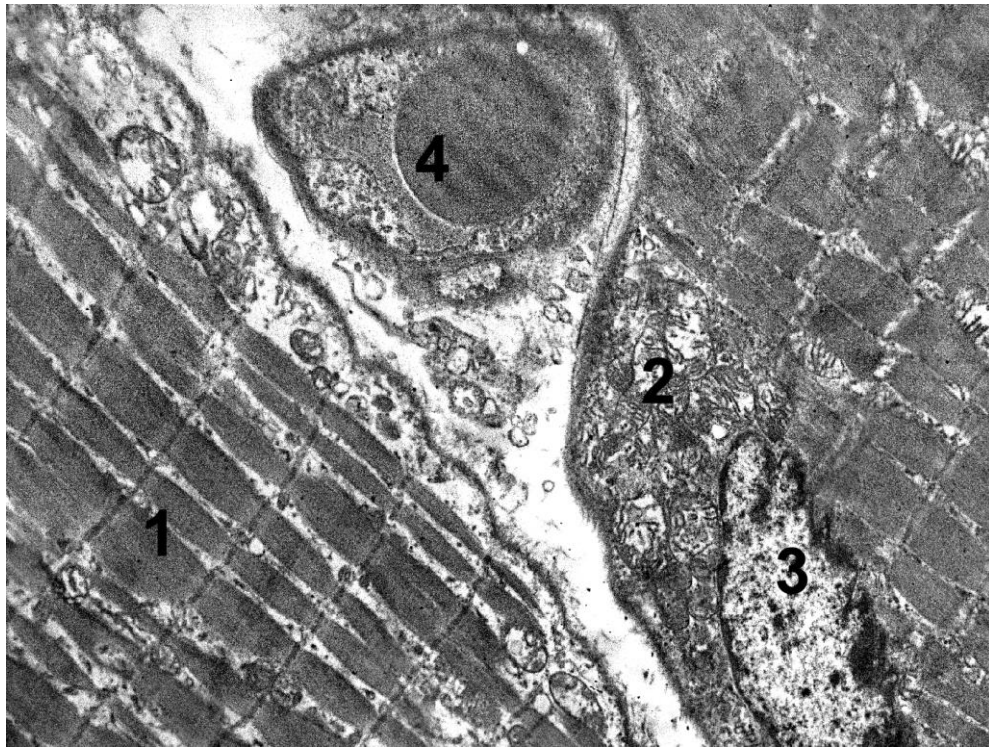
Рисунок 3.33 – Ультраструктура гемокапіляра та м'язових волокон стегнової ділянки через 1 добу після відновлення кровопостачання. Електронограма.

Збільшення: x 12 000

На деяких ділянках спостерігалися ділянки лізису міофібрил. Канальці ендоплазматичної сітки розширені, вакуолізовані. Мітохондрії локалізувались переважно субсарколемально, вакуолізовані, їх кристи були редуковані. Виявлялися і пошкодження зовнішньої мембрани. Для гемокапілярів у цей термін спостереження характерним був також периваскулярний набряк. Стінка

виявлялась деформованою, в просвіті розміщувались переважно еритроцити, поодинокі лімфоцити. Ендотеліоцити містили осміофільне, електроннощільне ядро, в якому переважав гетерохроматин, каріолема утворювала інвагінації. Цитоплазма була набряклою, з поодинокими вакуолізованими мембранними органелами, нечисельними мікропіноцитозними міхирцями та везикулами. Люменальна частина плазмолемі ендотеліоцитів виявлялась локально пошкодженою, нечіткою (див. рис. 3.33).

Субмікроскопічне вивчення м'язових волокон та мікросудин через 3 доби після змодельованої реперфузії виявляло зміни, подібні як і у попередній термін спостереження, проте їх вираженість була відносно меншою (рис. 3.34).



Умовні позначки: 1 – міофібрили; 2 – мітохондрії; 3 – ядро міосимпласту; 4 – еритроцит в просвіті капіляра.

Рисунок 3.34 – Ультраструктура гемокапіляра та м'язових волокон стегнової ділянки через 3 доби після відновлення кровопостачання. Електронограма.

Збільшення: x 11 000

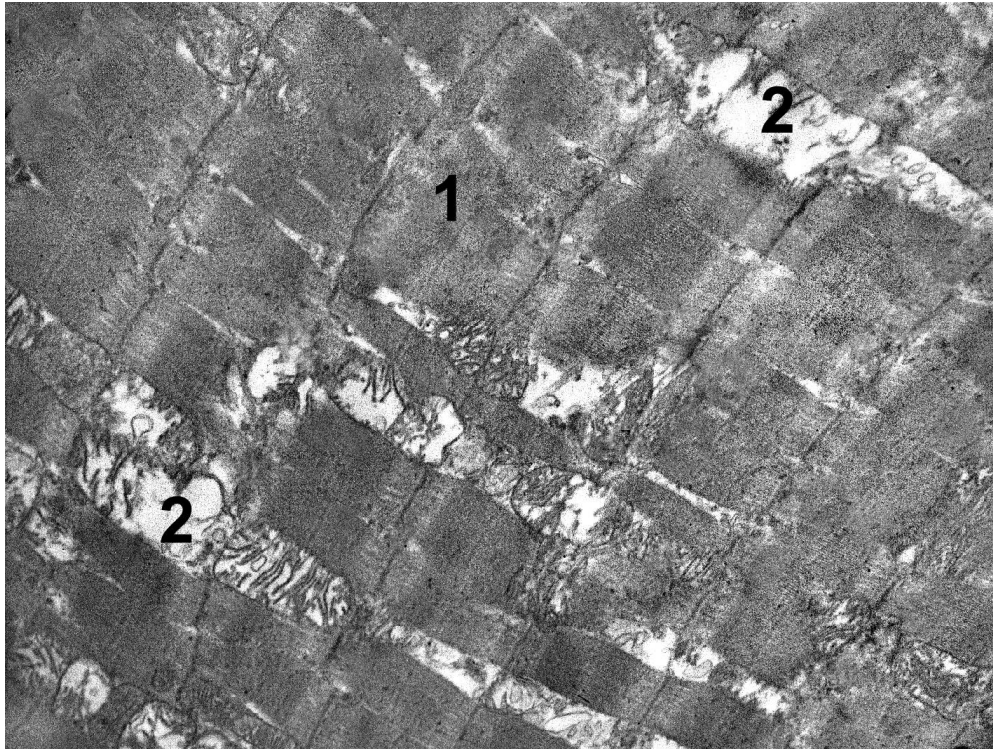
Капіляри визначались повнокровними з неширокими просвітами. Цитоплазма ендотеліоцитів помірно набрякла, на люменальній поверхні виявлялися невисокі мікрворсинки, в цитоплазмі органели загального призначення були розвинені слабо, вакуолізовані, локалізувалися в парануклеарному просторі. У периферичних ділянках виявлялася помірна кількість мікропіноцитозних міхурців та везикул, що забезпечують трансендотеліальний обмін. Міофібрили м'язових волокон деформовані, виявляються ознаки перескорочення, саркомери мали частково відновлену ультраструктуру, Z лінії осміюфільні, чітко контуровані. Мітохондрії локалізовані між міофібрилами, переважно субсарколемально, вакуолеподібно змінені з деструкцією крист та просвітленим матриксом (див. рис. 3.34).

Дослідження м'язів та гемокапілярів через 7 діб після змодельованої реперфузії показало часткове відновлення їх ультраструктури. Виявлялися гемокапіляри, які мали як спазмований, щілиноподібний просвіт, так і розширений, повнокровний із сладж ефектом еритроцитів. Для ендотеліоцитів у цей термін експерименту характерним було зменшення інтрацелюлярного набряку, проте деструкція органел зберігалася. Ядра ендотеліоцитів мали відносно чіткі мембрани каріолеми, без глибоких інвагінацій, зростало число ядерних пор.

Субмікроскопічно у м'язових волокнах виявлявся помірний набряк. Деструкція та розмолочення міофіламентів міофібрил також зменшувалася, проте на деяких ділянках виявлялися зони перескорочення. Структурованість саркомерів відновлювалася. Мітохондрії мали переважно субсарколемальну локалізацію, подекуди групами. Деструкція їх зовнішніх і внутрішніх мембран була помірною, частина крист спотсерігалась фрагментованою, проте набряк був незначним (рис. 3.35).

Ультраструктурно через 14 діб змодельованої реперфузії визначено, що зміни деструктивного характеру гемокапілярів та м'язових волокон мали найменший ступінь вираженості. Кроносні капіляри були помірно кровонаповнені з дещо розширеними просвітами. Ендотеліальні клітини мали округло-овальні ядра з чіткими мембранами каріолеми, в каріоплазмі

переважав еухроматин, проте були наявні маргінально локалізовані грудки гетерохроматину, виявлялися ядерця. Базальна мембрана візуалізувалась із чіткими контурами, без виражених ознак набряку. Периваскулярний простір спостерігався із помірною гідратацією (рис. 3.36).



Умовні позначки: 1 – міофібрили; 2 – гіпертрофовані мітохондрії.

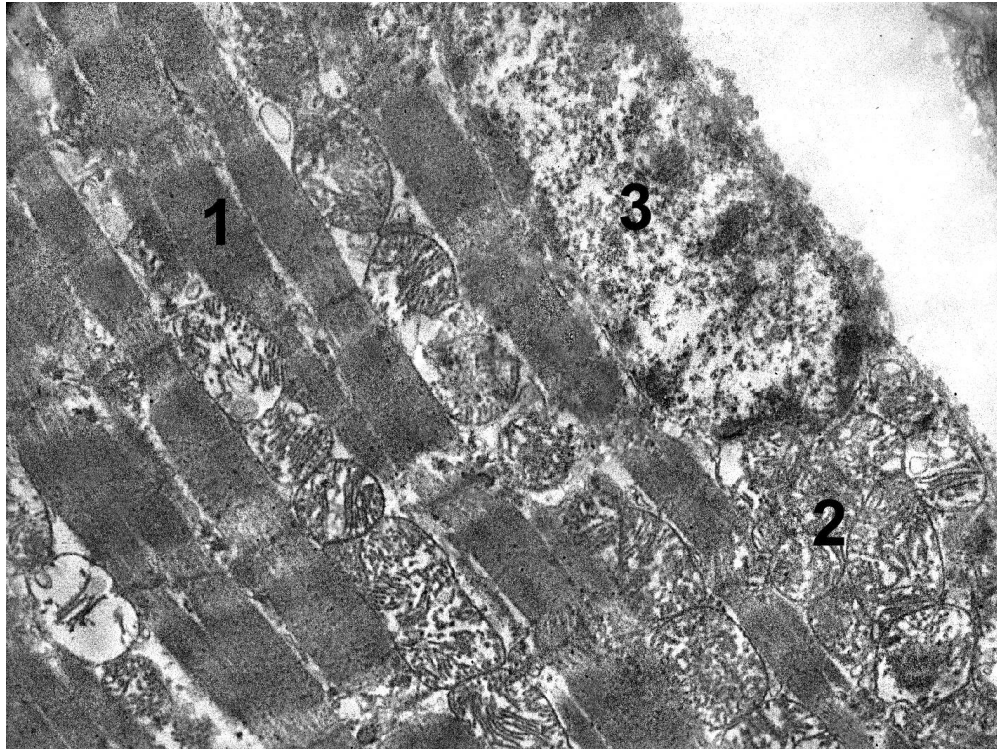
Рисунок 3.35 – Ультраструктура м'язових волокон стегнової ділянки через 7 діб після відновлення кровопостачання. Електронограма.

Збільшення: x 16 000

Набряк м'язових волокон також зменшувався, структуризація міофібрил відновлювалася, міофіламенти в складі міофібрил мали чітке, впорядковане розміщення, баз виражених ознак розволокнення, відповідно і структурованість саркомерів була добре вираженою.

Канальці ендоплазматичної сітки помірно розширені. Мітохондрії також зберігали переважно субсарколемальне розміщення, проте деструкція їх була незначною. У частини мітохондрій виявлялися фрагментовані кристи, проте цілісність зовнішньої мембрани збережена. Ядра м'язових волокон мали

овальну форму із відносно чіткими мембранами каріолеми без глибоких інвагінацій, розміщувалися субсарколемально. Каріоплазма містила переважно ехуроматин, грудки осміофільного гетерохроматину були невеликі та локалізувались під каріолемою.



Умовні позначки: 1 – міофібрили; 2 – мітохондрії; 3 – ядро міосимпласта.

Рисунок 3.36 – Ультраструктура гемокапіляра та м'язових волокон стегнової ділянки через 14 діб після відновлення кровопостачання. Електронограма.

Збільшення: x 15 000

Таким чином, на основі зазначеного вище можна зробити попередні висновки:

– модельована ішемія-реперфузія супроводжувалася структурно-просторовою реорганізацією артерій задніх кінцівок щурів усіх калібрів у стегновій, підколінній та гомілковій ділянках із дилатацією основних судинних стовбурів та редукцією ангіоархітектоніки дрібних судин;

– морфометричними критеріями вказаних змін було збільшення показників діаметра основного судинного стовбура, товстішої та тоншої гілок

судинного трійника із найвиразнішими змінами через 1 добу після відновлення кровопостачання порівняно з контрольною групою: у стегновій ділянці збільшення діаметра основного стовбура становило 18,18 % ($p < 0,05$), товстішої гілки – 14,63 %, ($p < 0,05$) та тоншої гілки – 23,44 %, ($p < 0,01$); у гомілковій ділянці збільшення діаметра основного стовбура становило 21,43 % ($p < 0,05$), товстішої гілки – 15,56 %, ($p < 0,05$) і тоншої гілки – 24,39 %, ($p < 0,01$);

– показник асиметрії у стегновій ділянці найбільше (на 13,1 %) зріс на кінець першої доби, а у гомілковій ділянці (на 16,38 %) – через дві години реперфузії, проте статистично значущої відмінності із контрольною групою не виявлялося ($p > 0,05$);

– у пізньому реперфузійному періоді відбувається поступове повернення досліджуваних показників до рівня контрольної групи через 14 діб;

– ішемія та реперфузія зумовлює структурні зміни судин як еластичного, так і м'язового типу, з більш вираженим набряком судинної стінки в останніх;

– при гістологічному дослідженні у ранньому реперфузійному періоді ремоделювання судинного русла включало дистрофічно-дегенеративні та запальні зміни, початок яких можна пов'язати із ішемічним ураженням ендотелію та наступною ендотеліальною дисфункцією;

– в умовах компресійної ішемії у структурних компонентах м'яких тканин нижніх кінцівок піддослідних тварин виникали типові неспецифічні морфологічні зміни у вигляді розладів мікроциркуляції з порушенням реогемодинаміки, ендотеліальної дисфункції і дистрофічно-деструктивних змін м'язового компоненту;

– у ранньому реперфузійному періоді структурні зміни проявлялися набряковим синдромом, дистрофічно-дегенеративними та деструктивними змінами в судинах, скелетних м'язах і фібрилярних структурах із запальною відповіддю на пошкодження з їх стабілізацією до кінця третьої доби експерименту;

– пізній реперфузійний період характеризувався редукцією гострих проявів і ознаками ремоделювання структурних компонентів із частковим

поверненням їх до вихідного стану, збільшенням сполучнотканинного матриксу в стінках судин різних розмірів, перивазально та ділянках деструктивних змін м'язів;

– у ранньому реперфузійному періоді морфометрично виявлено збільшення зовнішнього та внутрішнього діаметрів стегнової артерії з найвищими рівнем показника порівняно з контрольним на 1-у добу реперфузії (на 8,38 % та на 9,42 % відповідно ($p < 0,05$)) та статистично незначуще потовщення судинної стінки у цей період ($p > 0,05$);

– у артеріях м'язових гілок гомілки також на 1-у добу реперфузії мало місце максимальне зменшення зовнішнього та внутрішнього судинних діаметрів (на 1,72 % ($p > 0,05$) та на 27,28 % ($p < 0,01$) відповідно), а також встановлено збільшення товщини судинної стінки (на 19,42 %; $p < 0,01$) у цей період;

– через 1-у добу після відновлення кровопостачання виявлено і максимальне зменшення індексу Вогенворта у стегновій артерії (на 4,07 %; $p < 0,05$) та істотне підвищення зазначеного показника у артеріях м'язових гілок гомілки (на 52,83%; $p < 0,01$);

– ішемічно-реперфузійне ураження відзначено поступовим збільшенням діаметра м'язового волокна до найвищих значень на кінець 1-ої реперфузійної доби порівняно з контрольною групою тварин (на 5,11 %; $p < 0,05$);

– у період двогодинної ішемії та упродовж раннього реперфузійного періоду виявлено незначне збільшення площі ядра, при цьому через 1 добу реперфузії спостерігалось найвагомніше зростання зазначеного показника (на 10,0 %; $p < 0,05$) стосовно контрольної групи, а починаючи з 3-ої доби мало місце поступове зниження даного показника з поверненням до рівня контрольного показника у пізньому періоді реперфузії;

– упродовж раннього реперфузійного періоду спостерігалось і поступове зниження показника ядерно-цитоплазматичного співвідношення з найістотнішою відмінністю порівняно з аналогічним показником інтактної групи тварин на 1-у добу (на 8,33 %; $p < 0,05$);

– зазначені зміни основних морфометричних показників повертались до рівня контрольної групи через 14 діб після відновлення кровопостачання.

– виявлено наростання ультраструктурних порушень м'язових волокон та гемомікроциркуляторного русла упродовж вже перших годин ішемії та реперфузії, які набували найбільшої вираженості через добу раннього реперфузійного періоду;

– через добу реперфузії судинах гемомікроциркуляторного русла відмічено ознаки повнокрів'я та стазу, в ядрах ендотеліоцитів виявлено переважання гетерохроматину та інвагінація каріолеми; спостерігалися явища міолізу та деструкції міофібрил з вакуолізацією та руйнуванням мітохондріальних мембран;

– до кінця 14 доби переважна більшість ультраструктурних змін відновлювались до рівня контрольної групи.

Результати даного розділу опубліковані у наукових працях автора [44, 45, 47, 53].

РОЗДІЛ 4

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ КРОВОНОСНИХ СУДИН ТА М'ЯКИХ ТКАНИН ЗАДНІХ КІНЦІВОК ЩУРІВ ПРИ ІШЕМІЇ- РЕПЕРФУЗІЇ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ

4.1 Аніографічний аналіз структурно-просторової реорганізації артерій задніх кінцівок при ішемії-реперфузії на тлі гострої крововтрати

Порівняльний аналіз ангіограм виявив ремоделювання структурно-просторової організації магістральних артерій та артеріальних гілок I і II порядків у стегновій, підколінній та гомілковій ділянках. Досліджуючи рентгенконтрасні ангіограми тварин із гострою крововтратою, виявлено, що явища судинної дилатації основних стовбурів судинних трійників та збіднення ангіоархітектоніки судинного малюнка ураженої кінцівки були більшої інтенсивності порівняно з групою тварин, в якій моделювання крововтрати не проводили. При цьому найбільш виразні порушення мали місце у тварин із реперфузійним терміном через 1 добу (рис. 4.1), а у моделі тварин пізнього реперфузійного періоду вищевказані зміни поступово зменшувалися. Як видно з наведених у табл. 4.1 досліджуваних стереопараметричних параметрів, результати візуального огляду підтверджувалися морфометрично. Вже наприкінці двогодинного періоду ішемії встановлено незначне збільшення пересічного діаметра основного стовбура судинного трійника у стегновій ділянці порівняно з групою контролю (на 3,57 %; $p > 0,05$). Упродовж раннього періоду реперфузії цей показник продовжував зростати і через 2 години реперфузії перевищував контрольний на 3,83 %, а через одну добу – істотно, на 19,80 % (найвище значення). Через 3 доби він був ще істотно вищим за контрольний – на 18,18 % ($p < 0,05$). Через 7 діб діаметра основного стовбура зменшився, проте залишався вищим (на 6,90 %; $p > 0,05$) від контрольного показника. Через два тижні після відновлення кровообігу зазначений показник

майже наблизився до значення групи інтактних тварин, перевищуючи його лише на 2,41 % ($p>0,05$).



Рисунок 4.1 – Рентгенангіограма задніх кінцівок щурів через 1 добу після відновлення кровопостачання за умов гострої крововтрати. Виражене розширення магістральних артерій та збіднення судинового рисунку у периферійних ділянках правої кінцівки, переважно у стегновій та підколінній ділянках

При аналізі динаміки діаметрів товстішої та тоншої гілок трійника стегнової ділянки встановлено незначне підвищення даних показників (на 1,41 % та 5,77 % відповідно) наприкінці 2 годин ішемії без реперфузії ($p>0,05$). Упродовж раннього реперфузійного періоду показник товстішої гілки продовжував зростати та через 2 години реперфузії перевищував контрольний на 10,26 % ($p>0,05$), а через одну добу – на 16,67 % (найвище значення, $p<0,05$). Через 3 доби він також статистично значуще перевищував контрольний (на 14,63 %; $p>0,05$).

Таблиця 4.1 – Зміни показників діаметрів основного стовбура (D_0), товстішої (D_1) та тоншої (D_2) гілок судинного трійника, коефіцієнта асиметрії (H_2) білих щурів у різні періоди ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати ($M \pm m$)

Ділянка кінцівки	Реперфузія, через:	Параметри			
		D_0 , мм	D_1 , мм	D_2 , мм	H_2
Стегнова	Контроль	$0,81 \pm 0,06$	$0,70 \pm 0,05$	$0,49 \pm 0,03$	$32,96 \pm 3,64$
	Без реперфузії	$0,85 \pm 0,06$	$0,73 \pm 0,03$	$0,54 \pm 0,04$	$35,51 \pm 3,73$
	+ крововтрата	$0,84 \pm 0,05$	$0,71 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,04$	$36,10 \pm 3,33$
	2 години	$0,93 \pm 0,05^*$	$0,77 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,03^*$	$37,40 \pm 3,39$
	+ крововтарта	$0,94 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,03$	$0,59 \pm 0,02^*$	$36,97 \pm 3,36$
	1 добу	$0,99 \pm 0,03^*$	$0,82 \pm 0,03^*$	$0,64 \pm 0,02^{**}$	$37,93 \pm 2,91$
	+ крововтрата	$1,01 \pm 0,03^*$	$0,84 \pm 0,03^*$	$0,64 \pm 0,02^*$	$37,06 \pm 2,81$
	3 доби	$0,97 \pm 0,05^*$	$0,81 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,02^*$	$37,23 \pm 3,45$
	+ крововтрата	$0,99 \pm 0,04^*$	$0,82 \pm 0,03^*$	$0,63 \pm 0,03^*$	$37,15 \pm 3,14$
	7 діб	$0,86 \pm 0,04$	$0,73 \pm 0,02$	$0,55 \pm 0,03$	$36,06 \pm 3,23$
	+ крововтрата	$0,87 \pm 0,05$	$0,74 \pm 0,05$	$0,56 \pm 0,02$	$36,43 \pm 3,69$
	14 діб	$0,82 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,04$	$35,02 \pm 3,56$
	+ крововтрата	$0,83 \pm 0,06$	$0,72 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,03$	$37,35 \pm 4,40$
	Гомілквова	Контроль	$0,55 \pm 0,05$	$0,38 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$
Без реперфузії		$0,56 \pm 0,05$	$0,36 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,04$	$42,58 \pm 4,33$
+ крововтрата		$0,55 \pm 0,05$	$0,35 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,04$	$44,06 \pm 5,64$
2 години		$0,66 \pm 0,03^*$	$0,41 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,03^*$	$46,96 \pm 4,97$
+ крововтрата		$0,67 \pm 0,03^*$	$0,42 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,03^*$	$46,26 \pm 5,43$
1 добу		$0,70 \pm 0,04^*$	$0,45 \pm 0,02^*$	$0,41 \pm 0,03^*$	$44,99 \pm 1,03$
+ крововтрата		$0,71 \pm 0,04^*$	$0,46 \pm 0,02^*$	$0,42 \pm 0,03^*$	$44,52 \pm 4,39$
3 доби		$0,69 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,03^*$	$46,85 \pm 6,83$
+ крововтрата		$0,70 \pm 0,04^*$	$0,45 \pm 0,04$	$0,41 \pm 0,03^*$	$46,12 \pm 7,21$
7 діб		$0,57 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,02$	$46,02 \pm 4,27$
+ крововтрата		$0,58 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,02$	$45,66 \pm 4,15$
14 діб		$0,56 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,02$	$41,48 \pm 2,35$
+ крововтрата		$0,57 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,02$	$42,32 \pm 4,31$

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи; ** – $p < 0,01$ відносно контрольної групи.

Показник тоншої гілки також продовжував зростати і через 2 години реперфузії вже статистично значуще перевищував контрольний (на 16,95 %; $p < 0,05$), а через одну добу – на 23,44 % (найвище значення, $p < 0,05$). Через 3 доби він все ще істотно перевищував контрольний (на 20,97 %; $p < 0,05$). Через 7 діб значення діаметр тоншої гілки трійника стегнової ділянки виявлявся істотно ($p < 0,05$) нижчими за відповідний показник попередньої підгрупи (на 9,68 % відповідно). У цей період діаметри обох гілок все ще перевищували контрольний показник (на 5,41 % та 12,50 % відповідно; $p > 0,05$). Через два тижні після відновлення кровообігу зазначені показники майже наблизилися до значення групи інтактних тварин, перевищуючи його на 2,78 % та 10,91 % відповідно ($p > 0,05$).

При порівнянні морфометричних даних обох груп через 1 добу реперфузії відмічено незначне підвищення показника діаметра основного стовбура даного трійника на 1,98 % ($p > 0,05$), товстішої гілки – на 2,38 % ($p > 0,05$) у тварин з моделюванням гострої крововтрати порівняно з підгрупою без крововтрати.

Коефіцієнт асиметрії також зростав упродовж раннього реперфузійного періоду у групі тварин з моделюванням гострої крововтрати. Так, на кінець першої доби реперфузії він на 11,06 % перевищував контрольний, а через три доби – на 11,28 % ($p > 0,05$). При цьому, на відміну від групи тварин без моделювання крововтрати, тенденція до підвищення мала місце і у пізньому реперфузійному періоді і навіть через два тижні після відновлення кровообігу зазначений показник все ще перевищував контрольний на 11,75 % ($p > 0,05$). Тенденція до більшої відмінності з контрольними значеннями наприкінці пізнього періоду реперфузії виявлялась і стосовно інших морфометричних показників цього трійника.

Аналіз динаміки пересічного діаметра основного стовбура судинного трійника підколінної артерії показав, що наприкінці двогодинної ішемії без реперфузії він спостерігався на рівні контрольного значення ($p > 0,05$). Упродовж раннього періоду реперфузії зазначений показник продовжував зростати і через 2 години відновлення кровопостачання перевищував

контрольний на 17,91 % ($p < 0,05$), а через одну добу (найвищий рівень) – на 22,54 % ($p < 0,05$). Через 3 доби діаметр основного стовбура виявлявся на 21,43 % ($p < 0,05$) вищим за контрольний показник. Через 7 діб реперфузії мала місце тенденція до істотного зменшення діаметра основного стовбура порівняно з попередньою підгрупою (на 17,14 %; $p < 0,05$), проте він залишався вищим (на 5,17 %; $p > 0,05$) від контрольного. Через два тижні після відновлення кровообігу зазначений показник незначно перевищував показник групи інтактних тварин (на 3,51 %; $p > 0,05$).

При аналізі динаміки діаметрів гілок підколінної артерії у судинному трійнику виявлено неістотне підвищення показника тоншої гілки (на 3,12 %) наприкінці двогодинного ішемічного періоду ($p > 0,05$). Водночас, зазначений показник товстішої гілки спостерігався дещо нижче контрольного (на 7,89 %; $p > 0,05$). Упродовж раннього періоду реперфузії показник товстішої гілки продовжував зростати, перевищуючи контрольний через 2 години реперфузії на 9,52 % ($p > 0,05$), а через одну добу – істотно, на 17,39 % (найвище значення, $p < 0,05$). Через 3 доби він перевищував контрольний показник на 15,56 % ($p > 0,05$). При цьому показник тоншої гілки зростав інтенсивніше і через 2 години реперфузії вже перевищував статистично значуще контрольний на 20,51 % ($p < 0,05$), а через одну добу – на 26,19 % (найвище значення, $p < 0,05$). Через 3 доби він перевищував показник контрольної групи на 24,39 % ($p < 0,05$). На 7-му добу діаметр товстішої гілки трійника підколінної артерії перевищував контрольне значення лише на 2,56 % ($p > 0,05$), а наприкінці двотижневого періоду зрівнявся із відповідним показником інтактних тварин. Діаметр тоншої гілки через 7 та 14 діб статистично незначуще перевищував контрольний показник (на 11,43 % та 6,06 % відповідно; $p > 0,05$).

Коефіцієнт асиметрії судинного трійника у гомілковій ділянці також зростав упродовж раннього реперфузійного періоду та наблизився до контрольного значення до кінця двотижневого терміну реперфузії. Найвиразніша тенденція до підвищення мала місце через 2 години реперфузії,

коли зазначений показник перевищив групу контролю на 15,11 % проте статистично значущої різниці не виявлялося ($p>0,05$).

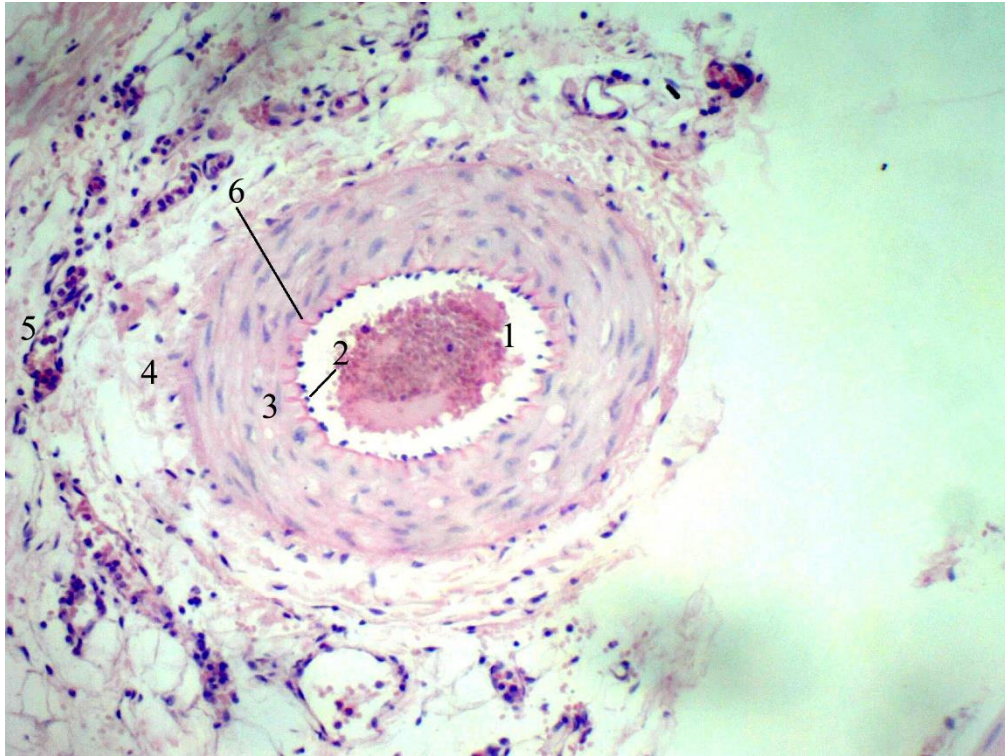
При порівнянні морфометричних даних через 1 добу реперфузії (найбільш виражені зміни у обох групах) у тварин з моделюванням гострої крововтрати порівняно з тваринами без крововтрати відмічено тенденцію до підвищення показника діаметра основного стовбура трійника підколінної артерії на 1,41 % ($p>0,05$), товстішої гілки – на 2,17 % ($p>0,05$) та тоншої гілки – на 2,38 % ($p>0,05$). Коефіцієнт асиметрії при цьому знаходився на тому ж рівні, будучи навіть незначно нижчим – на 1,05 % ($p>0,05$). Вартує також зазначити, що наприкінці двотижневого періоду у тварин із моделюванням гострої крововтрати мала місце тенденція до більшої відмінності із контрольними показниками діаметрів основного стовбура підколінної артерії та тоншої гілки трійника порівняно із підгрупою без крововтрати.

4.2 Гістологічні та субмікроскопічні зміни судин та м'яких тканин задніх кінцівок щурів при ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати

Проведені морфологічні дослідження судинного русла показали, що в період ішемії протягом 2 год на тлі крововтрати суттєвих структурних порушень у стінках магістральних судин не спостерігалось. Просвіти артерій формених елементів крові не містили. Тільки зрідка виявлялися дрібні еритроцитарні агрегати. Також в цей період збільшувалася кількість злущених та видозмінених ендотеліоцитів. Частина клітин ставала округлою за рахунок гідратації та вакуолізації цитоплазми. Внутрішня еластична мембрана зберігала цілісність, але звивистість ставала нарівномірною. Гладкі міоцити середньої оболонки подекуди втрачали компактне розташування, серед них з'являлися клітини із вакуолізованою цитоплазмою. Адвентиція розрихлена набряком, судини судин з явищами лейкостазу (рис. 4.2).

Вени нерівномірно зниженого кровонаповнення, частина судин має порожні просвіти. В стінках судин теж мали місце ознаки набряку з

dezінтеграцією їх структурних компонентів (рис. 4.3). Звичними були порушення реологічних властивостей крові у вигляді стазу, сладжу, пристінкової агрегації та налипання на інтимі.

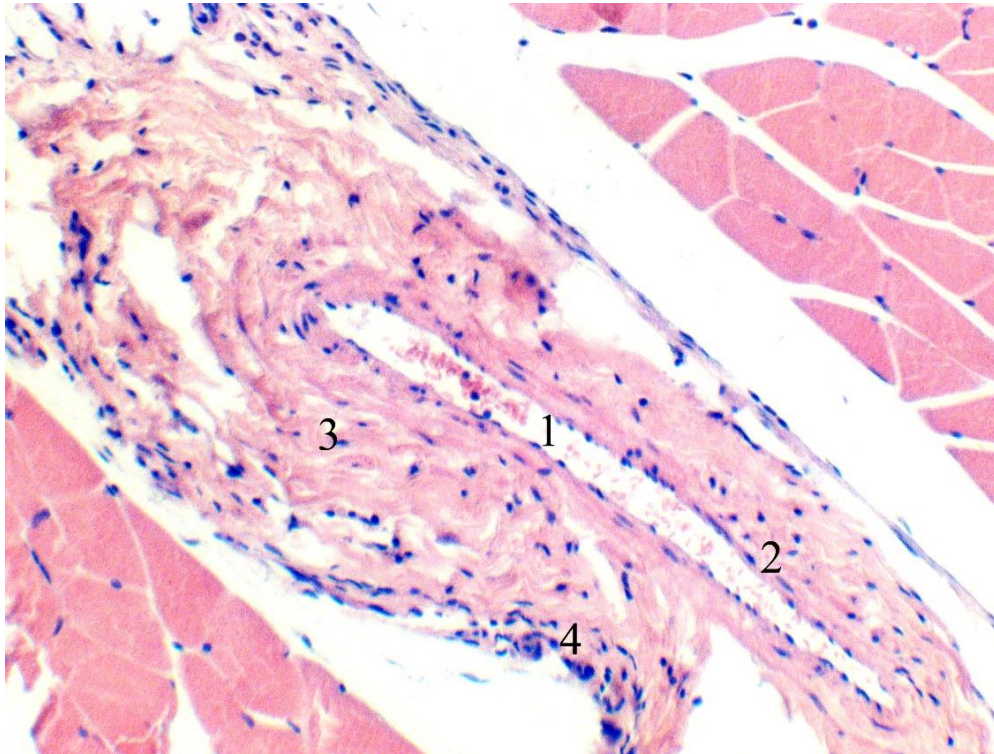


Умовні позначки: 1 – сладж еритроцитів в просвіті артерії; 2 – набубнявіння і десквамація ендотеліоцитів; 3 – вакуолізація гладких міоцитів середньої оболонки; 4 – набряк адвентиції; 5 – лейкостази у vasa vasorum; 6 – внутрішня еластична мембрана.

Рисунок 4.2 – артерія м'язового типу стегнової ділянки задньої кінцівки щура через 2 год ішемії на тлі крововтрати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×

400

Мікроскопічне дослідження шкіри показало найбільш виражені зміни в дермі і проявлялися вони набряком поверхневих шарів дерми. При цьому епідерміс залишався інтактним порівняно із тваринами контрольної групи. Пучки колагенових волокон дерми розрихлені. Між ними, периваскулярно та навколо придатків шкіри знаходились сполучнотканинні клітини у невеликій кількості та еритроцити (рис. 4.4).



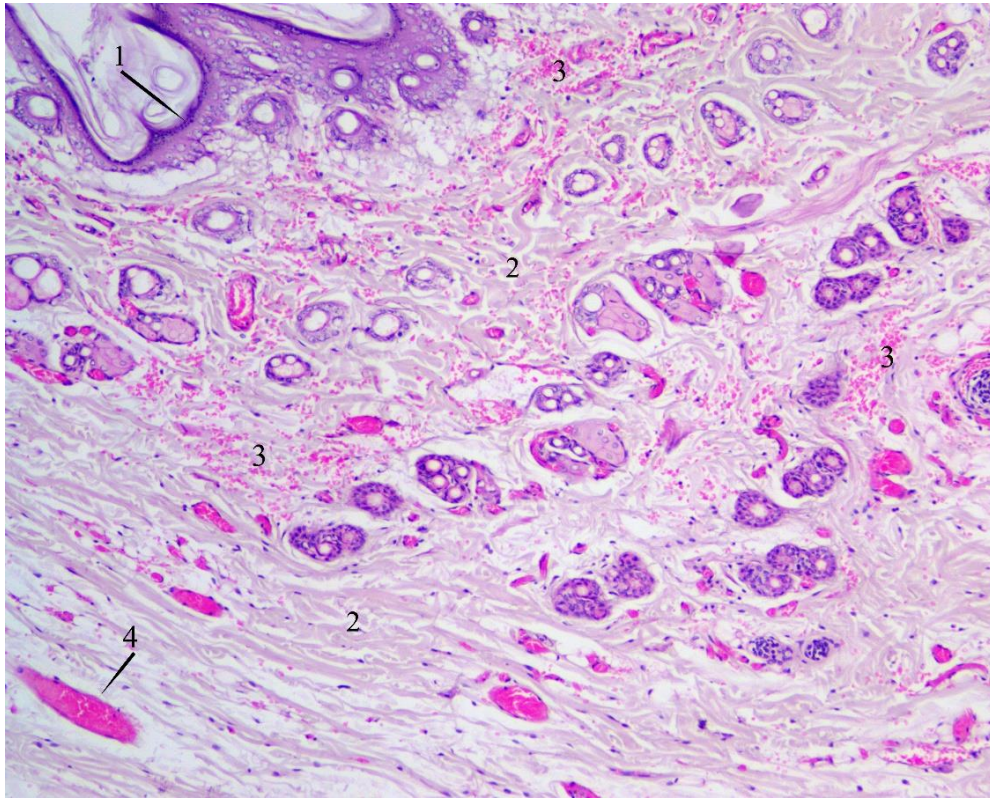
Умовні позначки: 1 – просвіт вени із невеликою кількістю еритроцитів; 2 - набряк середньої оболонки; 3 - набряк адвентиції; 4 – дрібні клітинні інфільтрати.

Рисунок 4.3 – вена великого калібру стегна задньої кінцівки щура через 2 год ішемії на тлі крововтрати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

Скелетні м'язи мали всі ознаки ішемічних впливів. Серед малозмінених м'язових волокон виявлялися фібрили із неоднорідною слабоеозинофільною саркоплазмою та пікнозом ядер, їх доцентровим зміщенням. Поперечна посмугованість на поздовжніх зрізах часто слабо візуалізувалася. Також констатувалися ділянки розпаду саркоплазми та фрагментації самих волокон. Ендомізій значно розрихлений, колагенові волокна дезінтегровані. Клітинних елементів мало і вони представлені фібробластами, гістіоцитами, поодинокими лімфоцитами (рис. 4.5).

Мікроциркуляторне русло найкраще представлене в дермі та перимізії. Артеріоли повнокровні із чіткими округлими обрисами, венули – здебільшого також повнокровні. Їхні просвіти різної конфігурації. Капіляри шкіри часто

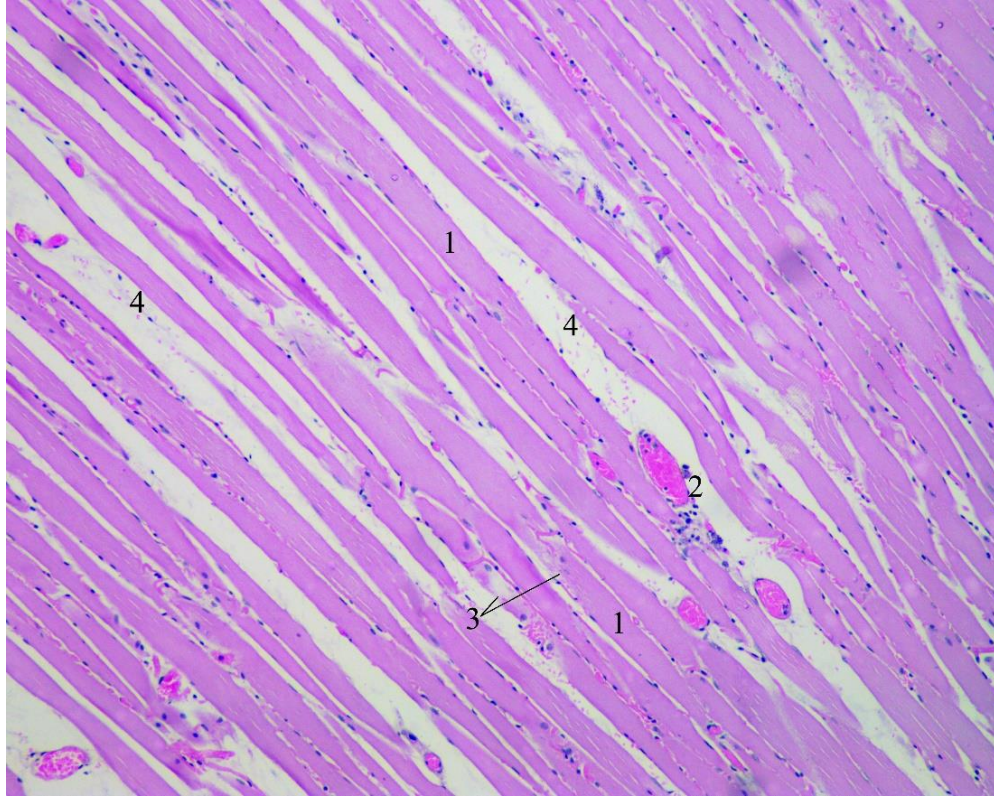
здавлені і мають вигляд сполучнотканинних тяжів. Капіляри м'язового масиву повнокровні, що розцінювалося нами як ознака централізації кровообігу в умовах крововтрати. Одночасно спостерігалися розлади гемодинаміки – стаз, складжування і гемоліз еритроцитів. Стінки дрібних судин розрихлені, явища внутрішньо- та позасудинної плазморагії і діapedез еритроцитів (рис. 4.6)



Умовні позначки: 1 – епідерміс; 2 – набряк дерми; 3 – крововиливи; 4 – стаз крові у венулі.

Рисунок 4.4 – шкіра задньої кінцівки щура через 2 год ішемії на тлі крововтрати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Ендотеліоцити розташовувалися нерівномірно, деякі злущувалися у незміненому вигляді, інші – ставали округлими і пролабували в порожні просвіти судин. В стінках окремих судин мали місце дрібні круглоклітинні, переважно лімфоцитарні інфільтрати. Перивазальні простори розширені, строма розрихлена скупченням серозної набрякової рідини з домішкою невеликої кількості клітин сполучної тканини та лімфоцитів.

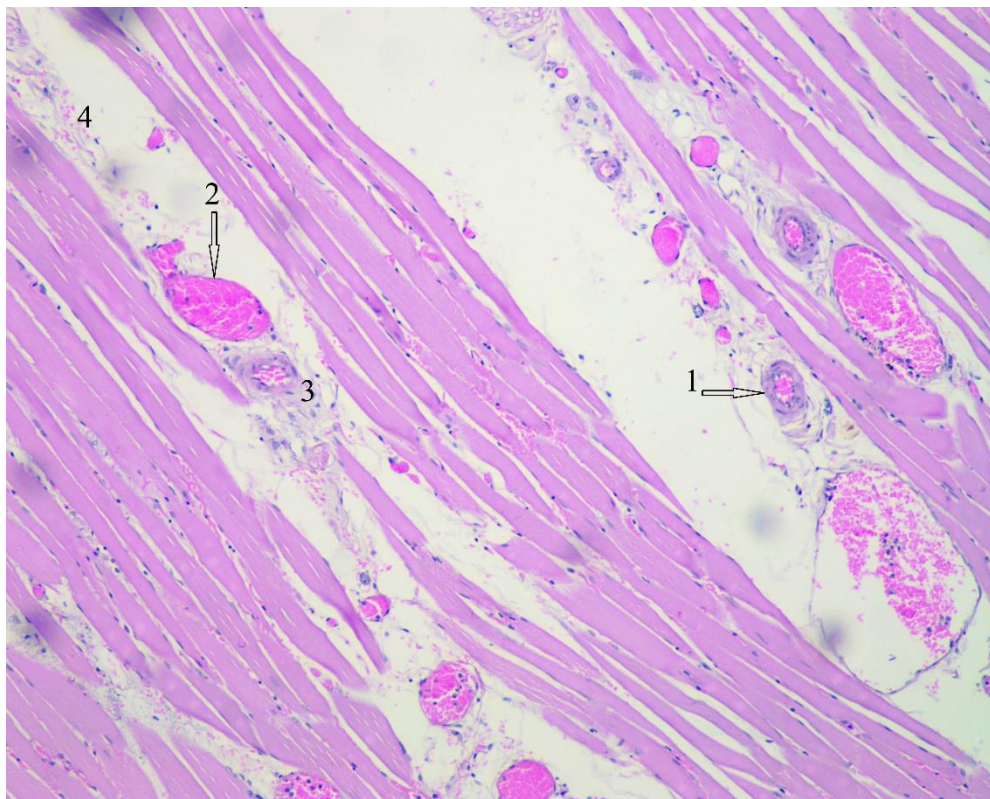


Умовні позначки: 1 – м'язове волокно без поперечної посмугованості; 2 – повнокровна венула із стазом крові та лейкостазом, периваскулярний клітинний інфільтрат; 3 – осередки розпаду м'язових волокон; 4 – набряк ендомізію, позасудинні еритроцити.

Рисунок 4.5 – скелетний м'яз стегна задньої кінцівки щура через 2 год ішемії на тлі крововтрати. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$

Через 2 години реперфузії ми констатували негативну динаміку патоморфологічних змін в усіх досліджених тканинах. При подібності із змінами на попередньому терміні негативні прояви набували системного характеру. Просвіти артерій безкровні і подекуди втрачали чіткі округлі обриси. Кількість пошкоджених ендотеліоцитів на цьому терміні зростала. Клітини ставала округлими внаслідок набряку цитоплазми, ядра пікнотичні. Більшість таких клітин злушувалася, оголюючи базальну мембрану. На цих ділянках мала місце адгезія еритроцитів, що створювало передумови до внутрішньостінкових плазморагій. В субендотеліальному просторі виникав

набряк. Інтима потовщувалася, втрачала зв'язок із внутрішньою оболонкою, випинаючись в просвіт судин. артерій були вільні, але зрідка були присутні невеликі агрегати еритроцитів. Внутрішня еластична мембрана нерідко розщеплювалася, фібрили фрагментувалися і випрямлялися, звивистість ставала нерівномірною. В медії наростали явища набряку та дистрофічних змін гладких міоцитів. Зовнішня оболонка також розволокнювалася і потовщувалася. Між її волокнами накопичувався слабоеозинофільний трансудат та лімфоцити (рис. 4.7).

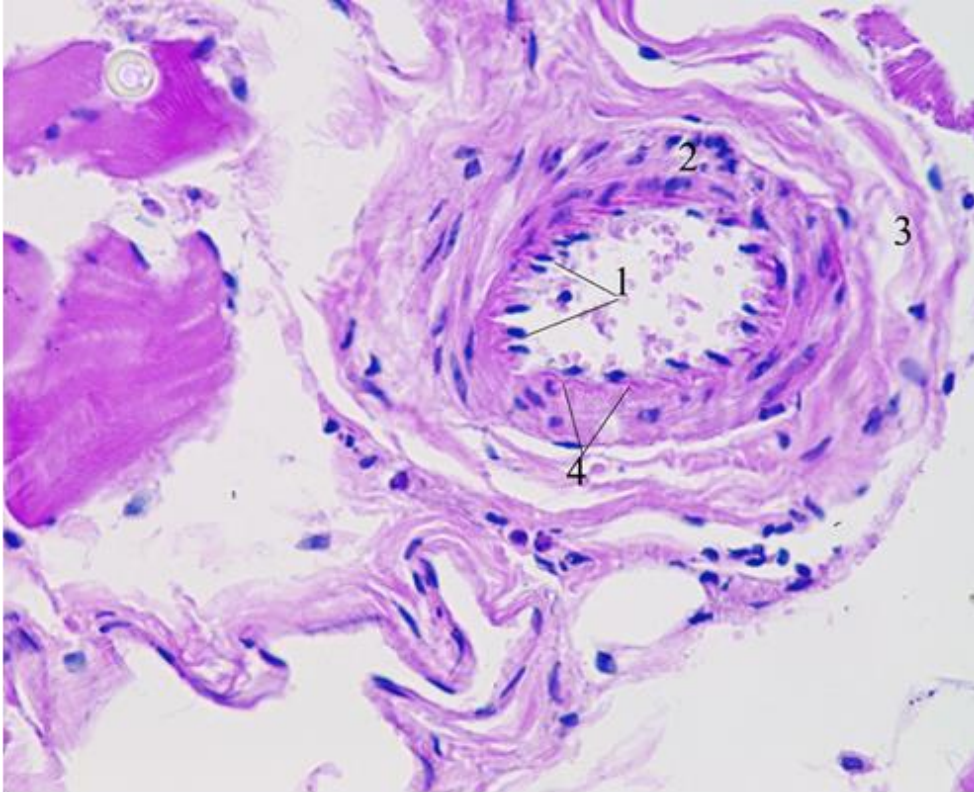


Умовні позначки: 1 – артеріола, агрегація еритроцитів в просвіті; 2 – дилатована дрібна вена із стазом крові та складжем еритроцитів; периваскулярний набряк; 4 – набряк строми, дифузні крововиливи.

Рисунок 4.6 – розлади мікроциркуляції в скелетному м'язі через 2 год ішемії на тлі крововтрати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Просвіти вен були або порожніми, або в них виявлялися невеликі скупчення складжених еритроцитів. В стінках вен також мав місце набряк з

дезорганізацією їх структурних компонентів. Перивазальний набряк був більше виражений, ніж навколо артерій. Просвіти лімфатичних капілярів розширювалися.

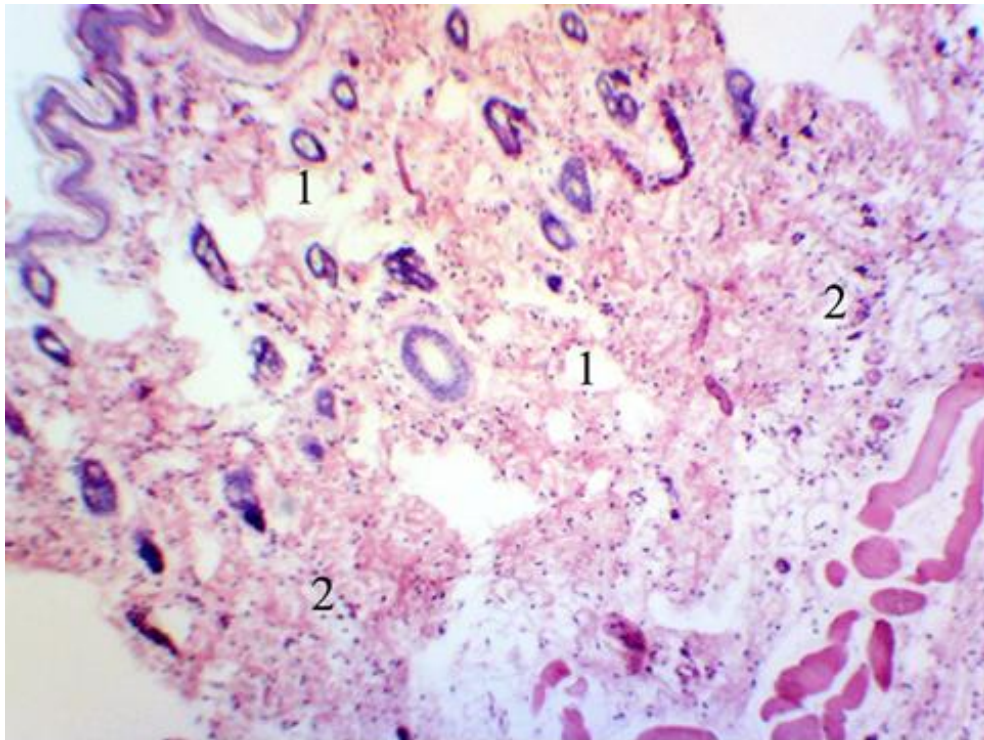


Умовні позначки: 1 – набубнявілий ендотелій пролабує в просвіт судини; 2 – набряк та клітинний інфільтрат в медії; 3 – набряк адвентиції; 4 – фрагментація внутрішньої еластичної мембрани.

Рисунок 4.7 – артерія м'язового типу стегнової ділянки задньої кінцівки щура через 2 години реперфузії за умов гострої крововтрати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

В шкірі негативні прояви також поглиблювалися. При збереженій рядності та диференціації в епітеліальній вистилці ми спостерігали стоншення епідермісу та збільшення клітин з явищами вакуольної дегенерації. Найбільш інтенсивним набряк дерми і гіподерми спостерігався навколо судин і мав тенденцію до поширення. Колагенові волокна в таких ділянках набухали і

втрачали компактне розташування. З'являлися дрібні осередкові і розсіяні круглоклітинні інфільтрати. Серед клітин переважали лімфоцити (рис. 4.8).



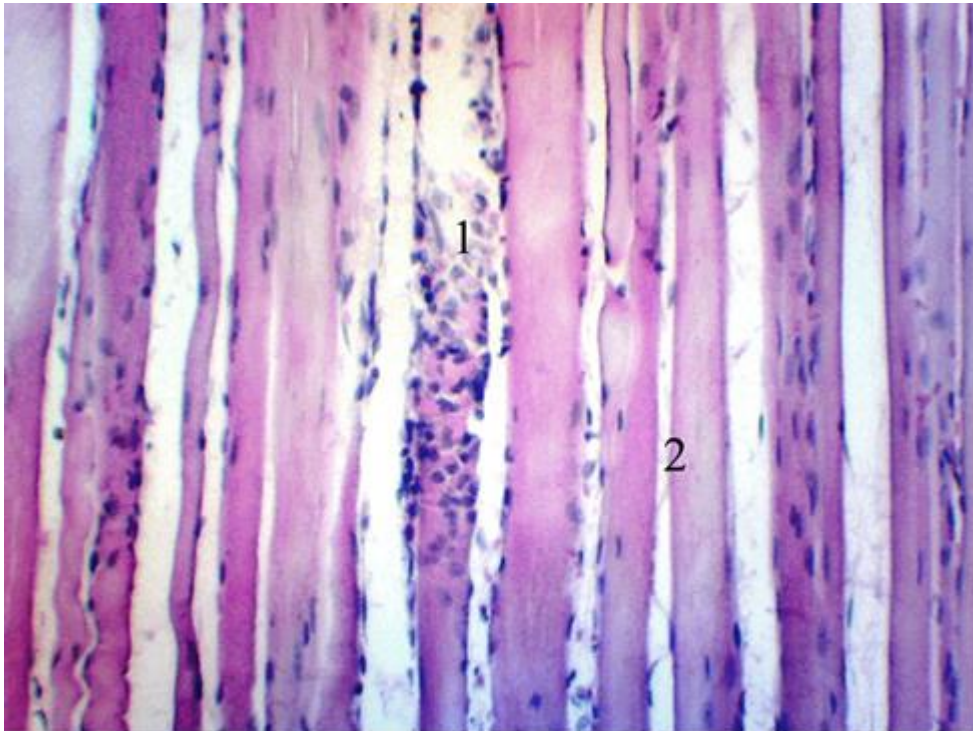
Умовні позначки: 1 – набряк дерми; 2 – дифузна лімфоцитарна інфільтрація нижнього шару дерми.

Рисунок 4.8 – шкіра задньої кінцівки щура через 2 год реперфузії на тлі крововтрати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

В скелетних м'язах відмічена гомогенізація м'язових волокон, порушення їх звичайного прямолінійного розташування, набухання, розпад та зникнення характерної посмугованості. Такі структурні зміни супроводжувалися клітинною інфільтрацією як між фрагментами зруйнованих волокон так і перифокально. В складі клітинних інфільтратів візуалізувалися скупчення лімфоцитів, макрофагів, гістіоцитів (рис. 4.9).

В судинах мікроциркуляторного русла дерми м'язів кровонаповнення збільшувалося порівняно із попереднім терміном, але було недостатнім по відношенню до контрольних тварин. Кровонаповнення венозного сегмента

було більше вираженим. Розлади кровонаповнення супроводжувалося дистонією судин та ознаками стазу, особливо у дрібних венах.

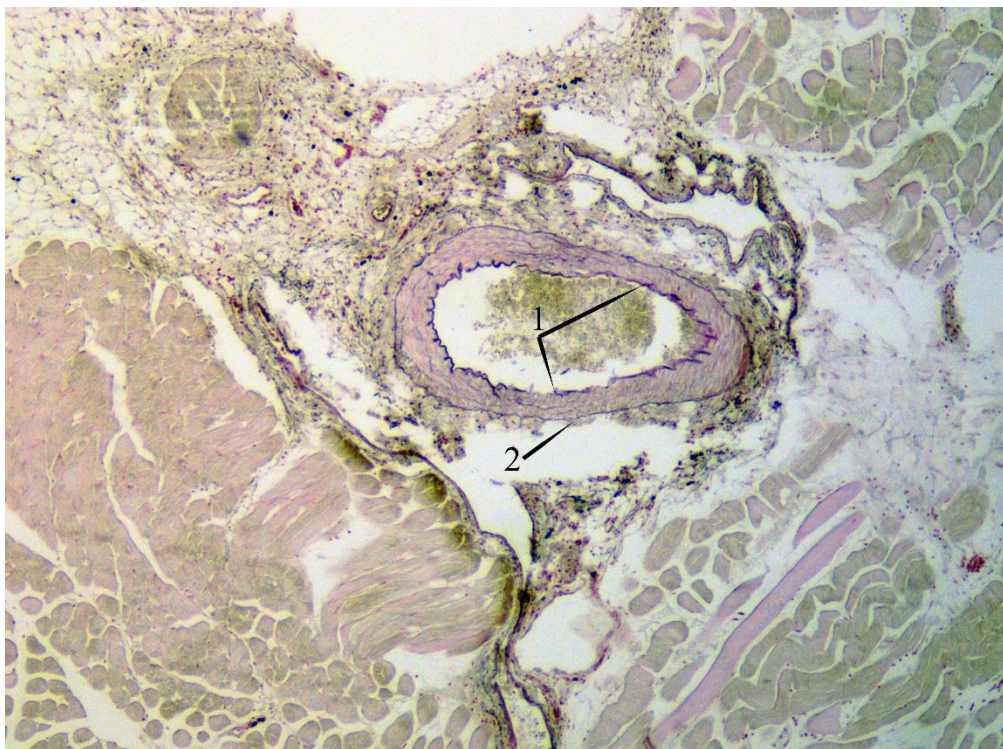


Умовні позначки: 1 – клітинний інфільтрат в місці розпаду м'язового волокна; 2 – м'язові волокна без поперечної посиюваності.

Рисунок 4.9 – скелетний м'яз стегна задньої кінцівки щура через 2 год реперфузії на тлі крововтрати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

Через 1 добу реперфузії на тлі крововтрати структурні зміни ставали максимально вираженими і системними в усіх тканинах. Гістологічне дослідження виявило, що просвіти артерій м'язового типу, як і раніше, малокровні. Тільки в місцях злушення ендотеліоцитів спостерігалася адгезія еритроцитів. Видозмінені набубнявілі або зморщені і деформовані ендотеліоцити вільно флотували в просвіті судин над інтимою. Потовщення судинних стінок зумовлювалося набряком, переважно у субендотеліальних просторах та адвентиції. Еластичні фібрили внутрішньої і зовнішньої еластичних мембран частково вирівнювалися, місцями розривалися, подекуди набуваючи вигляду дрібних грудочок різного розміру та лізувалися (рис. 4.10).

Гладкі міоцити втрачали компактне розташування частково через набряк, а частково через збільшення кількості колагенових фібрил між ними. В цитоплазмі міоцитів мала місце вакуольна дистрофія. Нерідко спостерігався фокальний і тотальний цитоліз. В субендотеліальному просторі, медії та адвентиції з'являлися клітинні інфільтрати, в яких переважали лімфоцити. За таких змін чітка пошарова структура стінок артерій стиралася. Набряк набував тотального характеру і мав тенденцію до поширення на перивазальні простори і скелетні м'язи.



Умовні позначки: 1 – внутрішня еластична мембрана з ділянками випрямлення та руйнування; 2 – осередок деструкції зовнішньої еластичної мембрани.

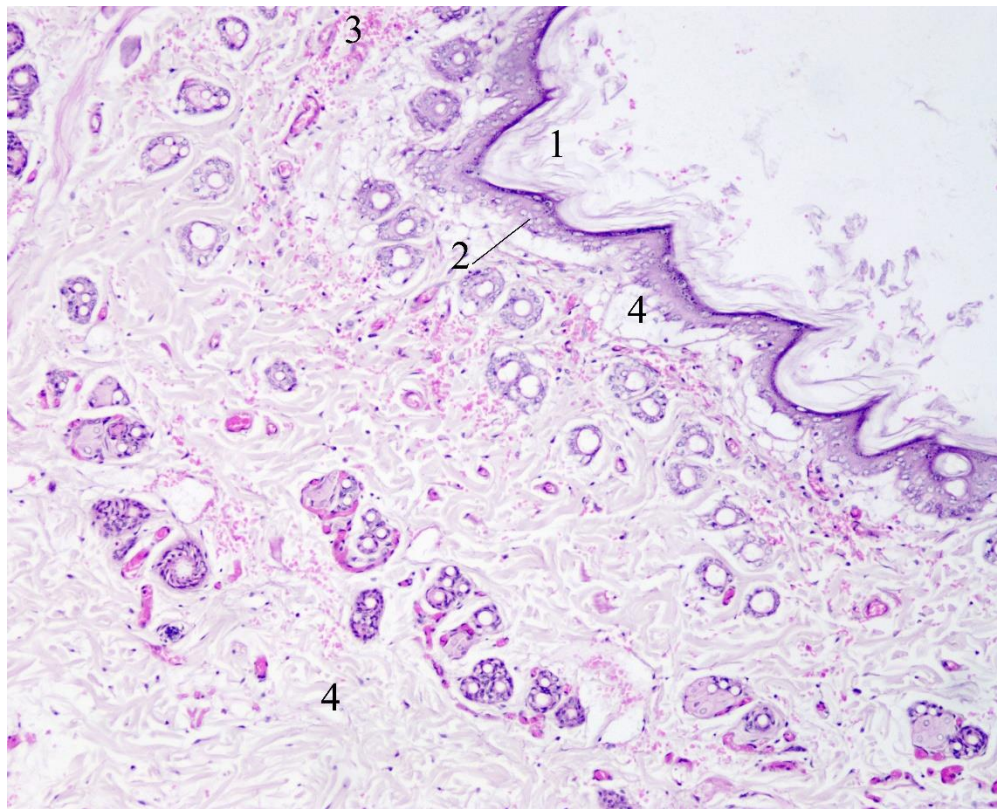
Рисунок 4.10 – артерія м'язового типу стегна задньої кінцівки щура через 1 добу реперфузії за умов гострої крововтрати. Забарвлення за Вейгертом-Хартом.

× 100

У венах великого і середнього калібру кровонаповнення дещо збільшувалося, супроводжувалося стазом крові та сепарацією формених

елементів в центрах судинних просторів. В стінках вен звичайним був набряк, часткове руйнування еластичних волокон. Навколо вен спостерігались набряк та розсіяні незмінені еритроцити. Прилеглі лімфатичні капіляри були нерівномірно заповнені набряковою рідиною.

У шкірі через 1 добу наростали явища гіперкератозу та поверхневої десквамації дегенеративно зміненого епітелію. У поверхневих шарах значно збільшувалася кількість вакуолізованих епітеліоцитів. Колагенові волокна в усіх шарах дерми надзвичайно розрихлювалися набряком. Самі волокна набухали, частково ставали гомогенними і подекуди втрачали цілісність. Периваскулярно і між колагеновими фібрилами збільшувалася кількість сполучнотканинних клітин та з'являлися макрофаги, лімфоцити та еритроцити (рис. 4.11).



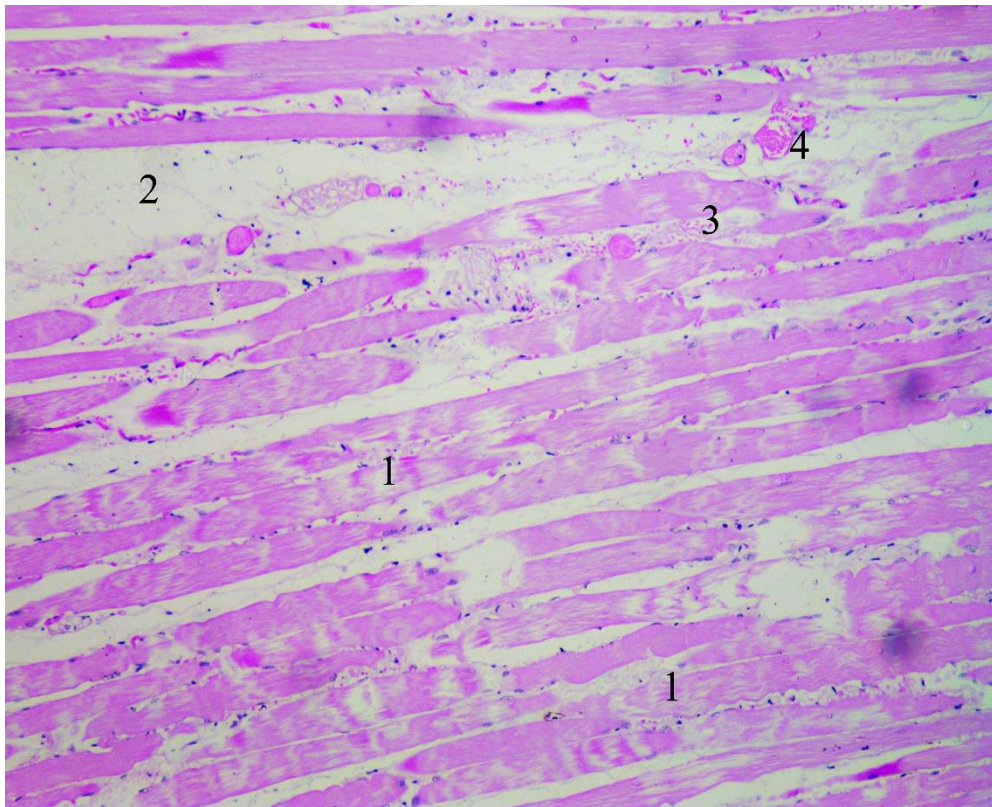
Умовні позначки: 1 – потовщений і розрихлений роговий шар; 2 – вакуольна дистрофія епітеліоцитів; 3 – крововилив; 4 – набряк у верхніх і нижніх шарах дерми.

Рисунок 4.11 – шкіра задньої кінцівки щура через 1 добу реперфузії.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Мікроскопічний аналіз скелетних м'язів показав увесь комплекс можливих структурних змін. На поздовжніх зрізах м'язові волокна мали різну товщину, причому вона варіювала в межах одного волокна. Поперечна посмугованість прослідковувалася фрагментарно. Ядра втрачали своє лінійне розташування, частина виштовхувалася за межі волокна. Звичайними ставали ділянки деформації, фрагментації та розпаду волокон.

Восковидна дегенерація змінювалася вакульною дистрофією та міолізом. Характерними на цьому терміні були круглоклітинні запальні інфільтрати і крововиливи навколо та в товщі ділянок міолізу у поєднанні з проліферацією сполучнотканинних волокон (рис.4.12). На поперечних зрізах м'язові волокна мали вигляд слабоеозинофільних гомогенних округлих структур або некротизованих елементів, розділених набряклим ендомізієм.



Умовні позначки: 1 – некроз і розпад м'язових волокон; 2 – набряк перимізію; 3 – крововиливи та дрібні круглоклітинні інфільтрати в стромі; 4 – повнокровна венула.

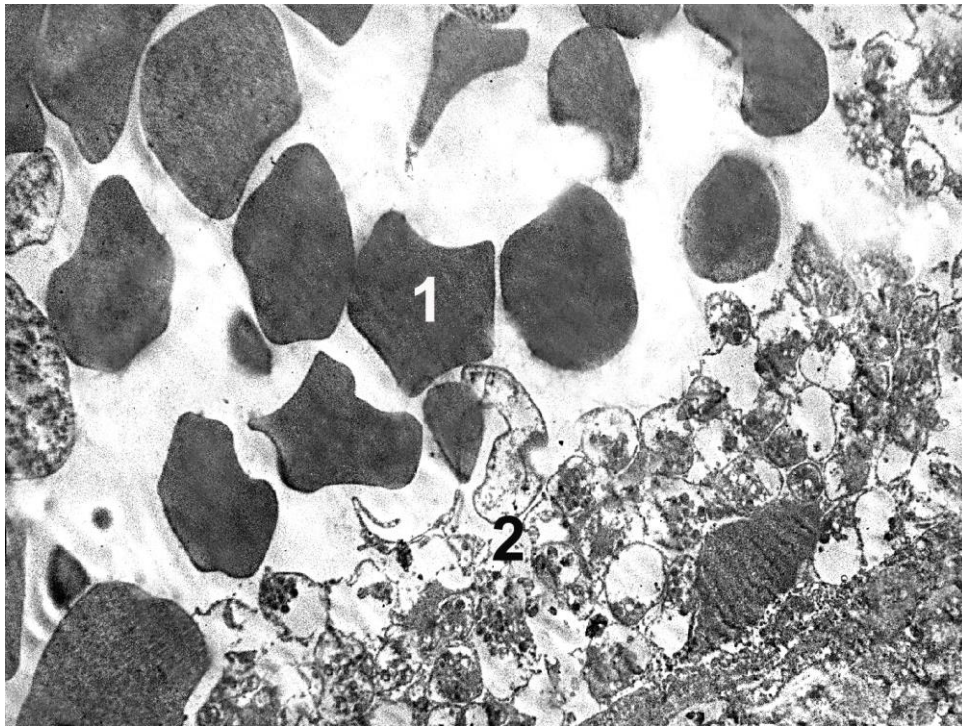
Рисунок 4.12 – скелетний м'яз стегна задньої кінцівки щура через 1 добу реперфузії. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$

У мікроциркуляторному руслі наростало більш виражене повнокрів'я, що відрізняло його від дрібних судин і капілярів на попередніх термінах дослідження. Спостерігалися стаз крові та сладж еритроцитів.

Через одну добу ультраструктурні порушення визначалися також найбільш значними порівняно із всіма експериментальними підгрупами. При цьому зміни у тварин з гострою крововтратою у цей термін були більш вираженими порівняно із тваринами без моделювання гострої крововтрати. Виявлялись значний підсарколемний набряк м'язових волокон, міоцитоліз, фрагментація та лізис міофіламентів міофібрил, втрата цілісності сарколеми. У значно набряклій саркоплазмі визначалися вакуолеподібні мітохондрії із редукованими кристами та електронносвітлим матриксом. Снінка мікросудин була також значно деструктивно змінена, на деяких локаціях нечітка з порушенням цілісності та формуванням дрібних геморагій. Ендотелій набряклий, люменальна частина плазмолемі ендотеліоцитів на деяких ділянках пошкоджена, їх ядра були осміофільними з глибокими інвагінаціями каріолеми. Базальна мембрана спостерігалась нечітка. У периваскулярному просторі виявлялися форменні елементи крові (рис. 4.13).

Аналіз мікроскопічного дослідження через 3 доби реперфузії показав деяку стабілізацію патоморфологічних змін, виявлених через 1 добу, але із особливостями, які стосувалися судинної і тканинної реакції на пошкодження. Гістологічно стінки магістральних артерій виглядали потовщеними у зв'язку із набряком та проліферацією колагенових волокон в субендотеліальному просторі, а також у середній і зовнішній оболонках. Потовщенню сприяла також присутність клітинних інфільтратів. Ендотеліальна вистилка нерівномірна: частина дистрофічно змінених і набубнявілих клітин втратила зв'язок із базальною мембраною, а інші, незмінені, зберігали свою звичайну локацію. В субендотеліальному просторі мали місце набряк і невеликі клітинні інфільтрати. Ідентичні інфільтрати присутні в середній оболонці. У міжклітинних просторах – проліферація сполучної тканини. Міоцити

дистрофічно змінені. В адвентиції найбільше виражені проліферативні зміни сполучної тканини були асоційовані із клітинною інфільтрацією.

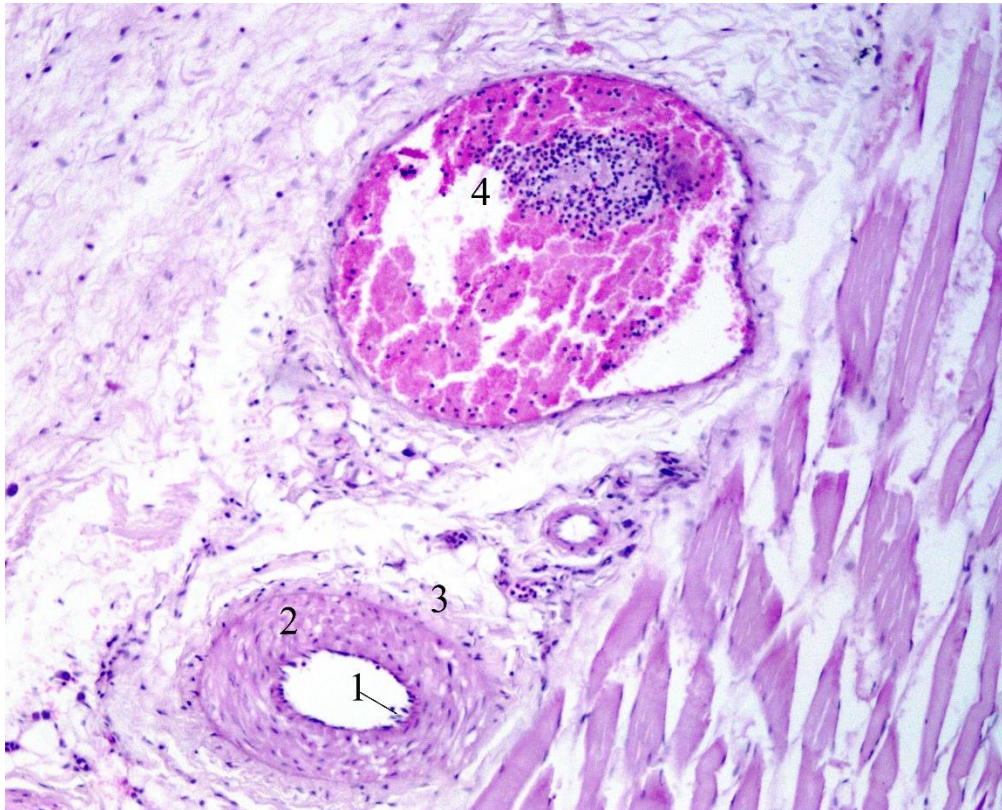


Умовні позначки: 1 – еритроцити в ділянці крововиливу; 2 – цитоплазма із деструкцією органел зруйнованого м'язового волокна.

Рисунок 4.13 – Ультраструктура м'язових волокон та гемомікроциркуляторного русла стегнової ділянки через одну добу реперфузії за умови гострої крововтрати. Електронограма. Збільшення: x 17 000

Стінки вен також потовщені через набряк і новоутворену сполучну тканину. Клітинні інфільтрати відсутні або незначні. Кровонаповнення нерівномірне. Як і в інших досліджених випадках характерні стази крові, складж еритроцитів, їх пристінкові агрегації (рис. 4.14).

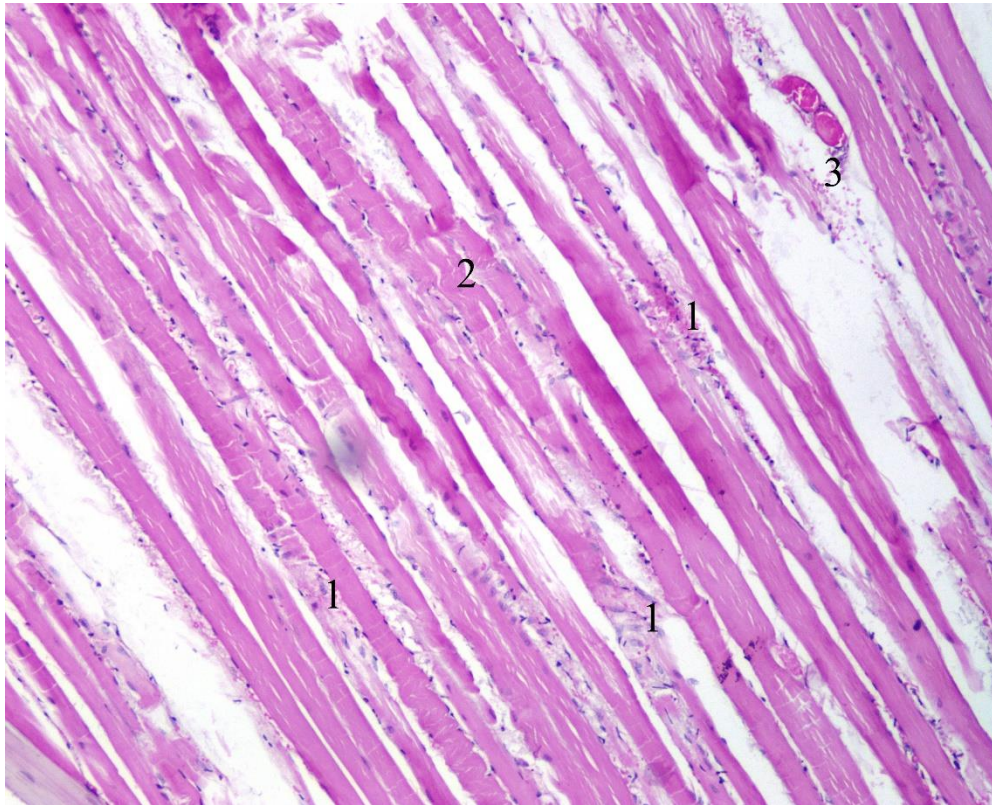
Шкіра реагувала нерівномірним гіперкератозом та дистрофічними змінами поверхневих шарів епідермісу, як правило, у вигляді вакуольної дистрофії. В дермі сростерігались дифузні і вогнищеві клітинні інфільтрати, крововиливи. Набряк зберігався у верхніх та нижніх шарах дерми.



Умовні позначки: 1 – ендотелій, що злущується; 2 – набряк медії та вакуольна дистрофія гладких міоцитів; 3 – адвентиція; 4 – складж крові та лейкоцитів в просвіті вени.

Рисунок 4.14 – артерія м'язового типу та вена стегнової ділянки задньої кінцівки щура через 3 доби реперфузії за гострої крововтрати. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

Пучки поперечнопосмугованих м'язових волокон були дезінтегровані набряклою стромою, в якій присутні клітинні інфільтрати з переважанням лімфоцитів, макрофагів та невеликої кількості полінуклеарів. Мала місце збільшена кількість проліферуючих колагенових волокон. Нерідко зустрічалися дифузні скупчення незмінених або слабовилужених еритроцитів. М'язові волокна без чіткої візуалізації поперечної посмугованості, саркоплазма гетерогенна, розпадається на фрагменти різних розмірів. Самі волокна також були деформовані та втрачали цілісність (рис. 4.15).



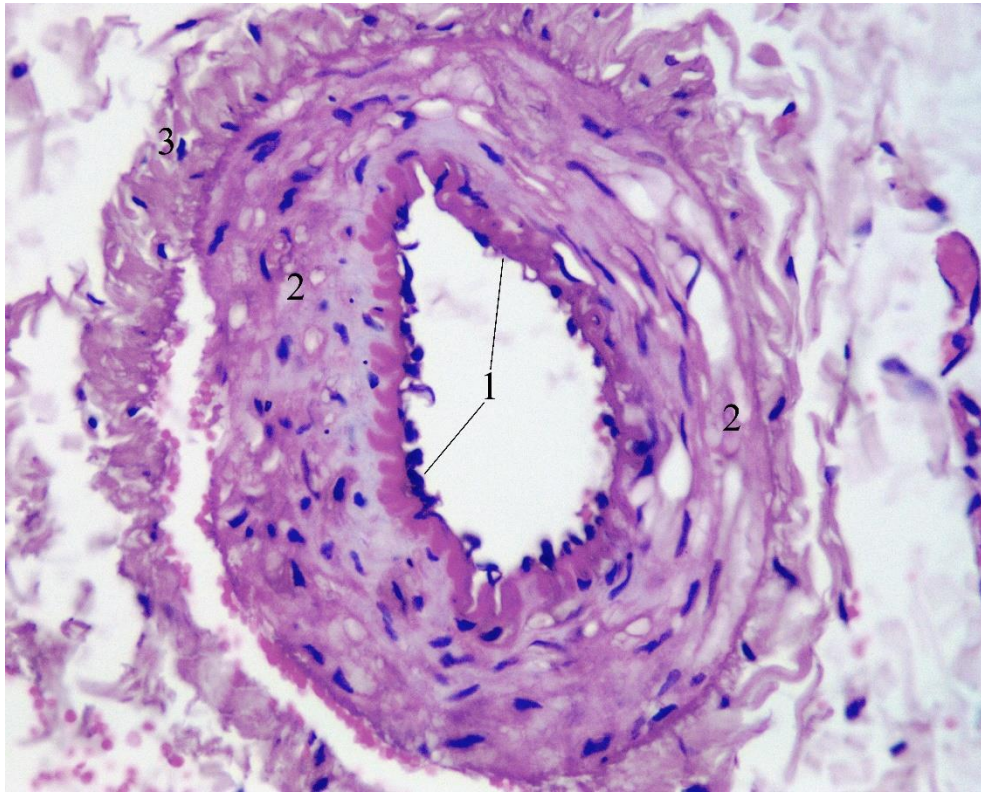
Умовні позначки: 1 – осередки деструкції м'язових волокон і формування клітинних інфільтратів; 2 – деформація волокон; 3 – повнокрів'я венул, периваскулярний крововилив.

Рисунок 4.15 – скелетний м'яз стегнової ділянки задньої кінцівки щура через 3 доби реперфузії за умов гострої крововтрати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Мікроциркуляторне русло на зазначеному терміні характеризувалося наростанням кровонаповнення, особливо капілярів і посткапілярних венул. Звичними були стази крові і складж еритроцитів.

Мікроскопічне дослідження магістральних судин та м'яких тканин після 7 діб експерименту показало загалом слабо виражену позитивну динаміку порівняно із спостереженням через 3 доби. Слід зазначити, що не всі досліджені тканини і їх структурні компоненти мали однакову динаміку відновлення. набряк судинних стінок магістральних артерій зменшувався. Це пов'язано із зменшенням площі десквамації ендотеліоцитів. Ендотеліальний епітелій проліферував у місцях його збереження і наповзав на “оголені”

ділянки. Субендотеліальний простір залишався потовщеним, колагеноутворення прогресувало. Серед міоцитів, як і раніше, нерідко виявлялися дистрофічно змінені клітини. Міжклітинні простори залишалися розширеними через набряк і проліферацію колагенових фібрил. Подібна картина спостерігалася також і в зовнішній оболонці (рис. 4.16).



Умовні позначки: 1 – нерівномірна ендотеліальна вистилка з осередками проліферації та “оголення” інтими; 2 – медія із явищами набряку та вакуольної дистрофії гладких міоцитів; 3 – адвентиція.

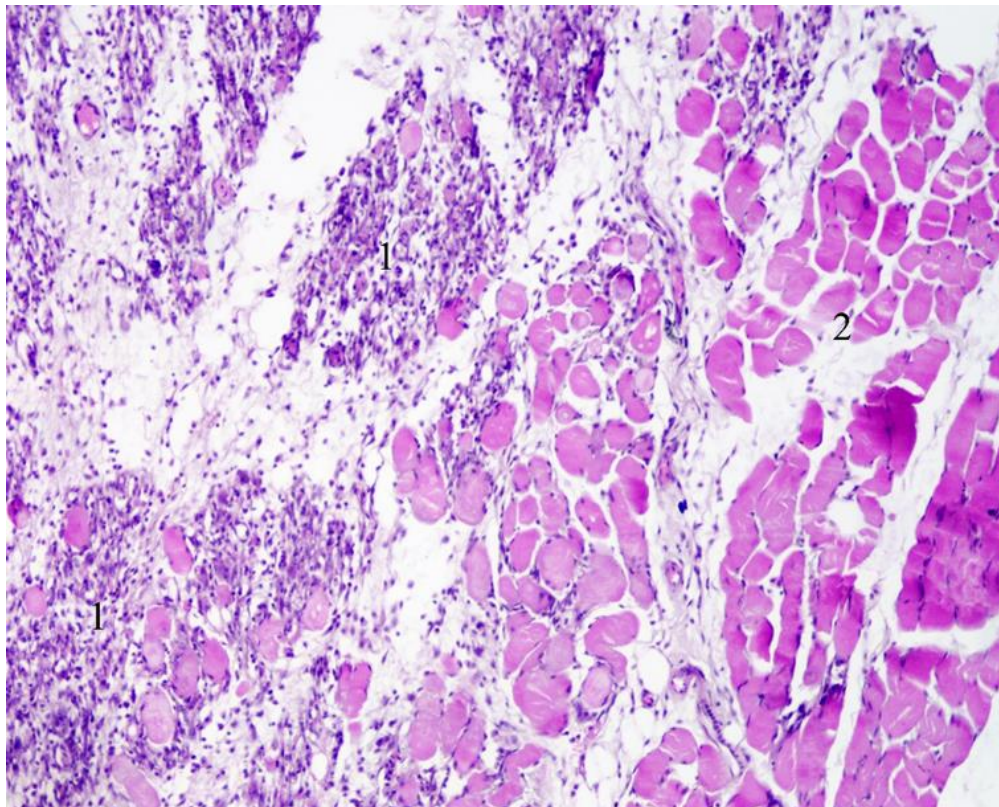
Рисунок 4.16 – артерія м'язового типу гомілкового сегменту задньої кінцівки щура через 7 діб реперфузії на тлі крововтрати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

Як в товщі стінки, так і в адвентиції зберігалися малоінтенсивні клітинні інфільтрати, переважно ліфоцитарні з домішкою проліферуючих фібробластів та поодиноких гістіоцитів. Цілістність еластичних мембран загалом зберігалася. Подекуди виявляли гіперплазію еластичних фібрил. Проте випрямлення, фрагментація та лізис еластичних фібрил теж не були рідкістю.

У венах зміни мали подібну тенденцію. набряково-дистрофічні і запальні процеси змінювалися на проліферативно-склеротичні.

Шкіра спотерігалась звичайної гістологічної структури – епідерміс із збереженням рядності та стратифікації епітеліоцитів, які подекуди були в стані гідропічної дистрофії. Сосочковий шар дерми зберігав щільність за винятком периваскулярних ділянок. Тут же спостерігалось найбільше скупчення гістіоцитарних клітин, серед яких виявлялися поодинокі лімфоцити. В гіподермі зберігався набряк.

Скелетні м'язи гістологічно виглядали неоднорідно. Частка некротично змінених волокон зменшувалася, натомість маніфестувала проліферація фібробластів і колагенових волокон у ендо- і перимізії у місцях попередньо некротизованих м'язових волокон. У цих ділянках виявлялась сформована грануляційна тканина (рис. 4.17).

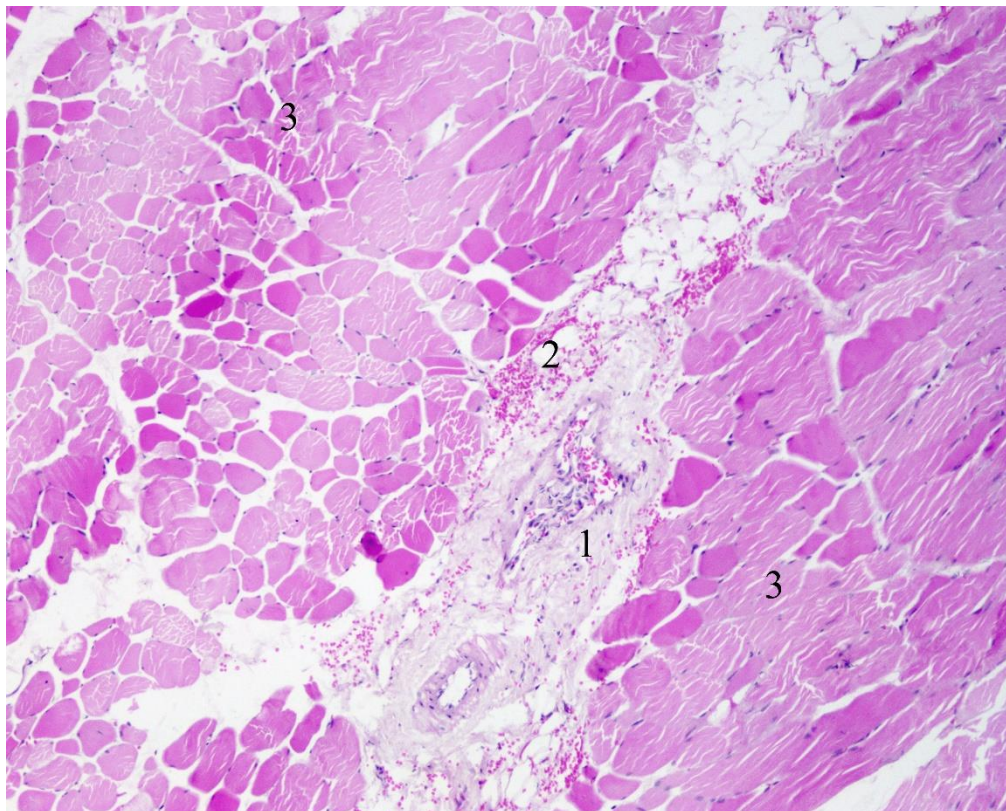


Умовні позначки: 1 – грануляційна тканина; 2 – збережені м'язові пучки.

Рисунок 4.17 – скелетний м'яз стегнової ділянки задньої кінцівки щура через 7 діб реперфузії на тлі крововтрати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Набряк сполучної тканини ставав менш інтенсивним. Судини мікроциркуляторного русла нерівномірно кровонаповнені – переважало повнокров'я венозного сегмента із стазом крові та лейкостазами. Поряд із незміненими виявлялися волокна із нерівномірно забарвленою саркоплазмою, що розпадається. Збільшувалася частка атрофованих фібрил. Поперечна посмугованість візуалізувалася нерівномірно і частково. Також спостерігалися осередки цитолізу із перифокальною круглоклітинною інфільтрацією.

У потовщених стінках артеріол і венул поряд з їх набряком зростала частка сполучнотканинного компоненту. Гладкі міоцити були вакуолізованими. Периваскулярно формувалися фіброзні муфти (рис. 4.18).



Умовні позначки: 1 – периваскулярна проліферація колагенових волокон; 2 – перивазальний крововилив; 3 – дистрофічно і некротично змінені м'язові волокна.

Рисунок 4.18 – скелетний м'яз стегна задньої кінцівки щура із фрагментом мікроциркуляторного русла через 7 діб реперфузії на тлі крововтрати.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

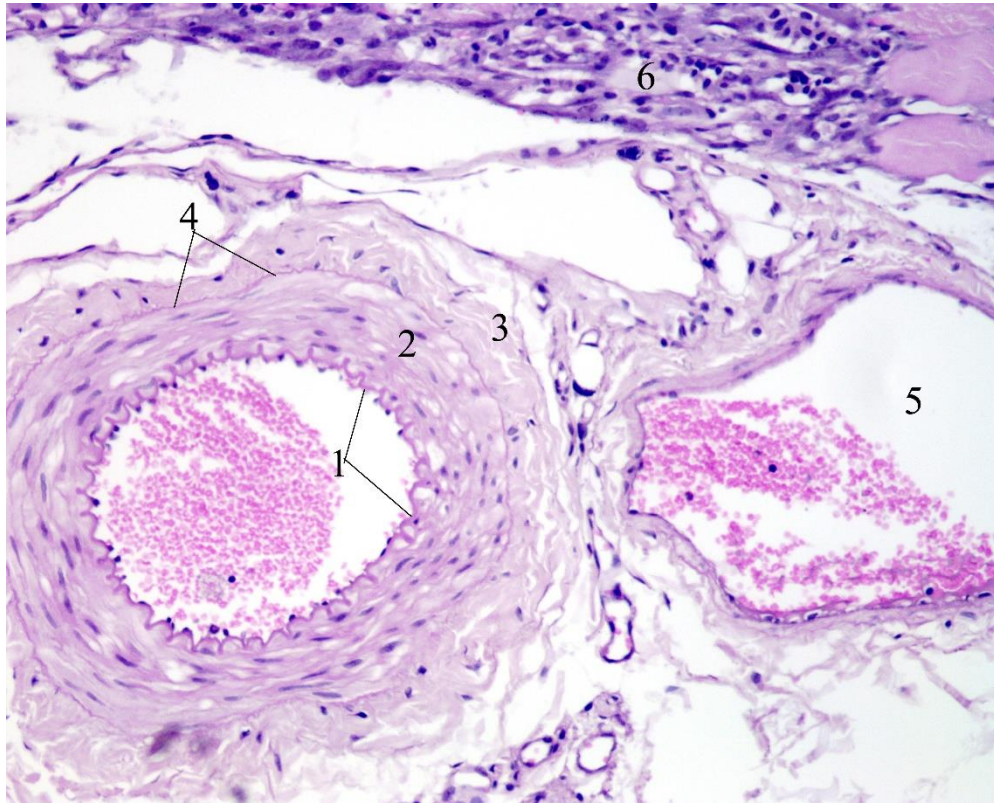
Фіброзні зміни супроводжувалися периваскулярним набряком. Як і в попередніх дослідженнях достатньо виразними були порушення мікрогемореології. Артеріоли здебільшого спостерігались малокровними, але подекуди мали місце пристінкова агрегація еритроцитів та їх адгезія, десквамація ендотелію. Артеріальні і венозні капіляри, посткапілярні венули зазвичай були повнокровними.

На завершальному етапі експерименту (14-а доба) спостерігалася подальша позитивна динаміка відновлення структурних компонентів магістральних судин і м'яких тканин задніх кінцівок щурів. Епітелій шкіри та ендотелій були максимально наближені до описаних у контрольній групі тварин.

Зміни в артеріях полягали у збільшенні кількості колагенових волокон у субендотеліальному просторі. У потовщеній медії спостерігалася гіпертрофія лейоміоцитів та збільшувалася частка сполучнотканинного компоненту. Еластичні волокна зберігали цілістність, хоча звивистість була нерівномірною, зустрічалися ділянки їх випрямлення. Зовнішня еластична мембрана місцями переривчаста за рахунок заміни її колагеновими волокнами (рис. 4.19).

Стінки судин потовщувалися без суттєвого зменшення їх просвіту. Зберігався набряк, який теж підтримував незначне потовщення стінок артерій. Окремі ендотеліоцити мали округлі обриси, пролабували в судинний просвіт і злущувалися. Деякі злущувалися, не змінюючи форми. Ядра в них були пікнотичними. У медії подекуди виявлялися вакуолізовані міоцити. Інтенсивність лімфогістіоцитарної інфільтрації в усіх шарах стінки суттєво зменшувалася. Натомість у зовнішній оболонці і перивазально розросталася сполучна тканина (рис. 4.20).

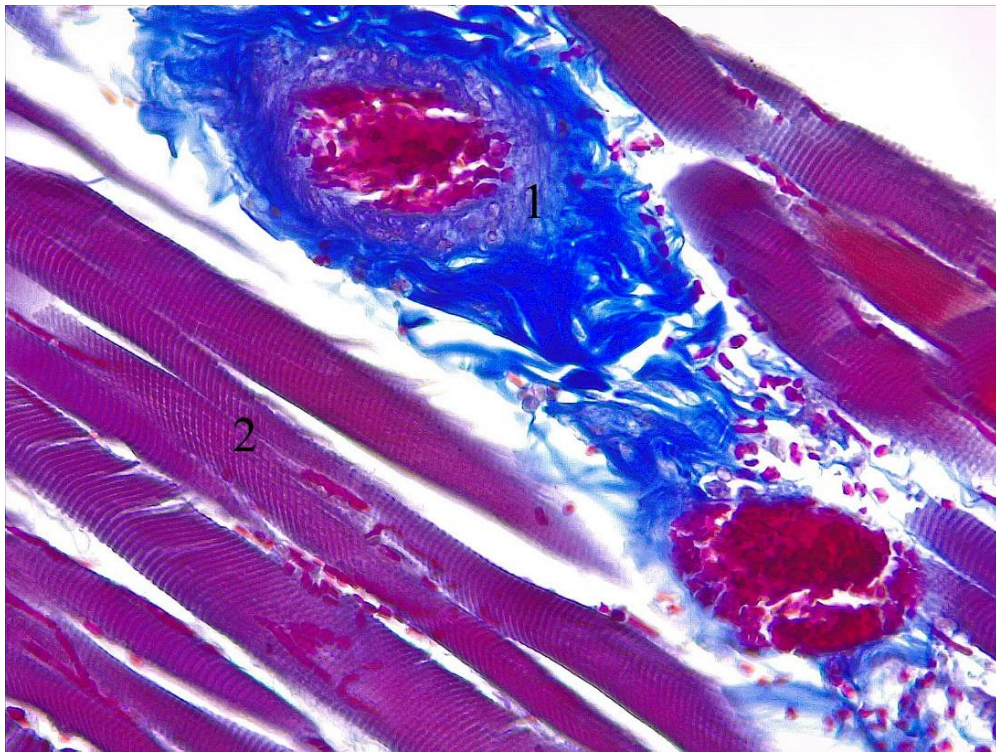
Аналогічні зміни мали місце у венах. Їх просвіти були переважно овальної і неправильно округлої конфігурації, як правило мало місце повнокрів'я. Злущувалася невелика кількість ендотеліоцитів.



Умовні позначки: 1 – внутрішня еластична мембрана; 2 – середня оболонка; 3 – ущільнена зовнішня оболонка; 4 – зовнішня еластична мембрана; 5 – просвіт вени; 6 – грануляційна тканина в ділянці деструкції скелетного м'яза.

Рисунок 4.19 – артерія м'язового типу та вена гомілкової ділянки задньої кінцівки щура через 14 діб реперфузії на тлі крововтрати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

Структурно шкіра мало відрізнялася від описаної у тварин контрольної групи. Різниця полягала у більшій кількості дистрофічно змінених епітеліоцитів зернистого шару. На його поверхні виявлялися пласти розрихленої рогової речовини. набряк дерми суттєво зменшувався. Сосочковий шар і гіподерма виглядали більш компактними не тільки внаслідок зменшеного набряку, а також через новоутворену сполучну тканину, що не впливало на потовщення шкіри в цілому (рис. 4.21).

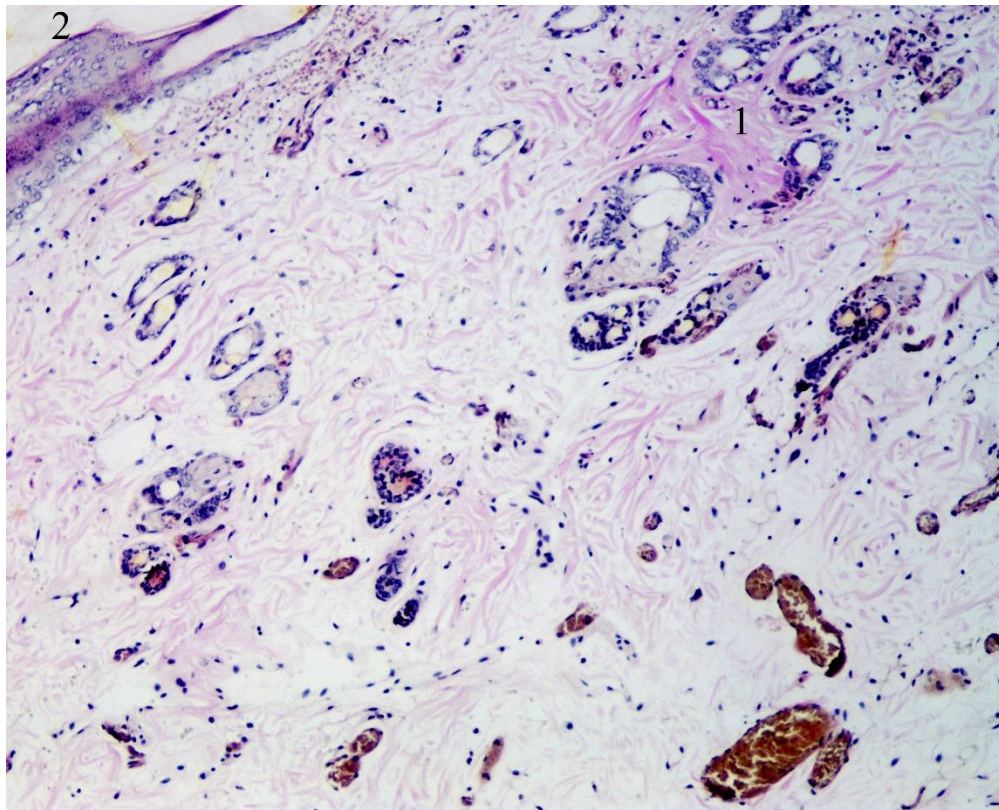


Умовні позначки: 1 – розростання сполучної тканини навколо середньої артерії і в стінці судини; 2 – м'язове волокно з добре контурованою поперечною посмугованістю.

Рисунок 4.20 – судини і м'язи стегна задньої кінцівки щура через 14 днів реперфузії на тлі крововтрати. Забарвлення за Масоном. × 200

М'язовий масив гістологічно виглядав більш компактним і однорідним, порівняно із попередніми термінами. Саркоплазма за рідким виключенням однорідна, ядра чітко контуровані і лінійно розташовані під сарколемою. Поперечна посмугованість спостерігалася нерегулярно. Грануляційна тканина ремодульована в зрілу сполучну. Периваскулярно – сформовані сполучнотканинні муфти.

Основною тенденцією гемомікроциркуляторних змін була нормалізація кровотоку. Проте ішемізація судинного русла на цьому рівні нерідко змінювалася вираженим повнокров'ям з дилатацією, стазом крові та діapedезом еритроцитів. Розширення перивазальних просторів зумовлене набряком, що частково зберігався, та розростанням сполучної тканини (рис. 4.22).



Умовні позначки: 1 – фіброз навколо придатків шкіри; 2 – вакуольна дистрофія клітин епідермісу.

Рисунок 4.21 – шкіра задньої кінцівки щура через 14 діб реперфузії на тлі крововтрати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

М'язовий масив гістологічно виглядав більш компактним і однорідним, порівняно із попередніми термінами. Саркоплазма за рідким виключенням однорідна, ядра чітко контуровані і лінійно розташовані під сарколемою. Поперечна посмугованість спостерігалася нерегулярно. Грануляційна тканина ремодульована в зрілу сполучну. Периваскулярно – сформовані сполучнотканинні муфти.

Основною тенденцією гемомікроциркуляторних змін була нормалізація кровотоку. Проте ішемізація судинного русла на цьому рівні нерідко змінювалася вираженим повнокров'ям з дилатацією, стазом крові та діapedезом еритроцитів. Розширення перивазальних просторів зумовлене набряком, що частково зберігався, та розростанням сполучної тканини (рис. 4.22).

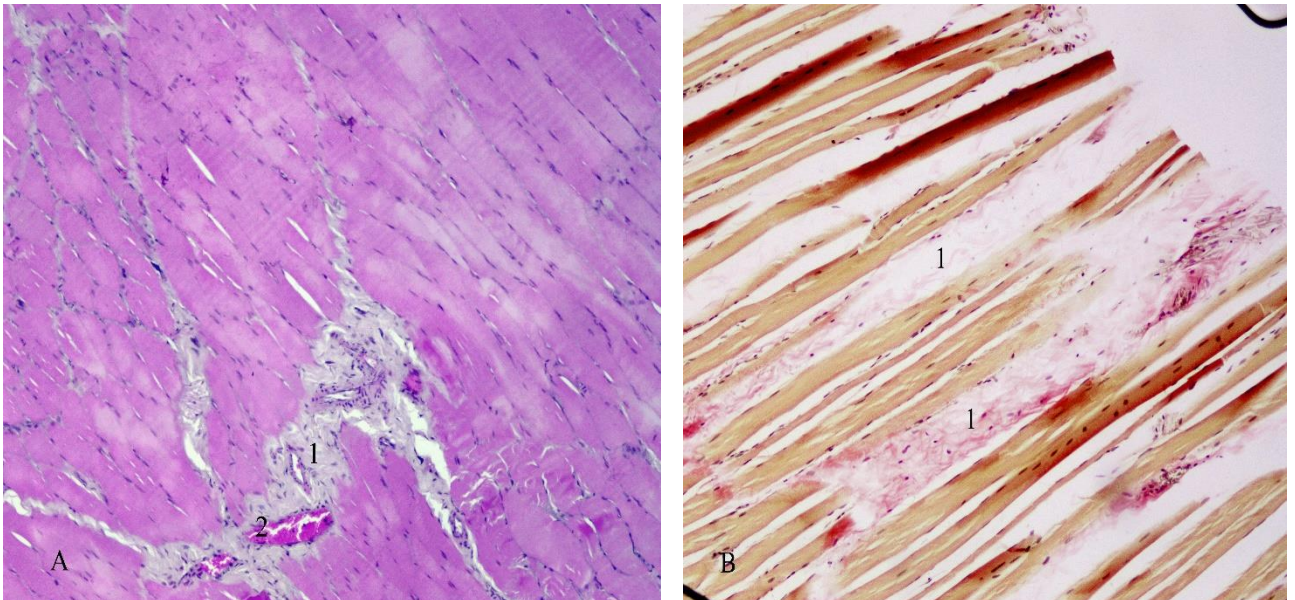
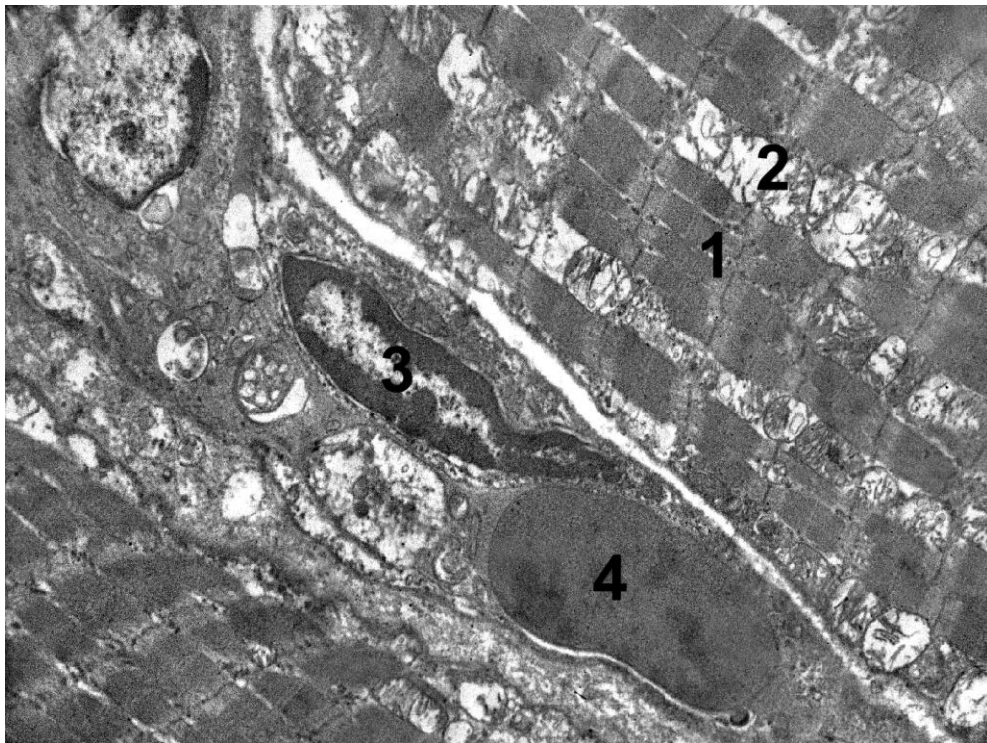


Рисунок 4.22 – скелетні м'язи стегна задньої кінцівки щура через 14 діб реперфузії на тлі крововтрати. А – периваскулярний фіброз (1) та повнокров'я венул (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$. В – замісний фіброз м'язів. Забарвлення гематоксиліном і еозином та за ван Гізон. $\times 100$

Субмікроскопічно через 14 діб після змодельованої реперфузії, ускладненої кровотечею, у м'язах та гемокапілярах встановлено відновлення їх ультраструктури, проте у меншій мірі порівняно з аналогічним терміном спостереження у експериментальних тварин без крововтрати. набряк м'язових волокон, а також інтра- та периваскулярний набряк був помірним, на деяких ділянках – незначним. Відновлювалася структурованість міофібрил, ділянки міоцитолізу практично не виявлялася. Саркомери в їх складі відновлювали свою структурованість, Z-лінії були чіткими осміюфільними. Мітохондрії переважно спостерігались гіпертрофовані, відновлювалася чіткість їх крист, матрикс мав помірну осміюфільність. Ядра міосимпластів містили чітко контуровану каріолему, в каріоплазмі переважав еухроматин, виявлялися невеликі грудки осміюфільного гетерохроматину. Ядерця при цьому визначались рідко. Інтра- та периваскулярний набряк був незначним. Просвіти гемокапілярів помірно повнокровні, ядра ендотеліальних клітин мали округло-овальну форму, мембрани каріолеми були переважно чітко контурованими. В

каріоплазмі переважав дрібнодисперсний, електронноsvітлий еухроматин. Грудки гетохроматину були невеликими та мали переважно маргінальну локалізацію. У периферичних ділянках цитоплазми ендотеліальних клітин визначалося зростання числа мікропіноцитозних міхурців, що свідчить про значне відновлення транскапілярного обміну. Базальна мембрана на переважному протязі мала чіткі контури і лише на невеликих ділянках була набряклою та нечіткою (рис. 4.23).



Умовні позначки: 1 – міофібрили; 2 – мітохондрії; 3 – ядро ендотеліоцита; 4 – еритроцит в просвіті капіляра.

Рисунок 4.23 – Ультраструктура гемокапіляра та м'язових волокон стегнової ділянки через 14 діб після реперфузії ускладненої кровотокою.

Електронограма. Збільшення: $\times 11\ 000$

Ознаки ремоделювання судинного русла виявлено і при морфометричному дослідженні досліджуваних підгруп експериментальних тварин (табл 4.2). Зокрема, встановлено, що у підгрупі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії (1-а група) за умов гострої крововтрати

зовнішній діаметр судинної стінки стегнової артерії спостерігався на тому ж рівні, що і в групі експериментальних тварин (нижче на 0,86 %; $p > 0,05$).

Таблиця 4.2 – Морфометричні показники зовнішнього діаметра (D_1), внутрішнього діаметра (D_2), товщини стінки (T) та індексу Вогенворта (IV) стегнової артерії задньої кінцівки щурів при ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати ($M \pm m$)

Артерія	Реперфузія, через	Показник			
		D_1 , мкм	D_2 , мкм	T , мкм	IV
Стегнова	Контроль	586,03 ± 9,00	357,83 ± 6,97	228,19 ± 8,95	168,98 ± 10,42
Стегнова	Без реперфузії	587,12 ± 7,58	354,26 ± 5,67	232,86 ± 7,18	174,80 ± 6,69
	+ крововтрата	581,01 ± 10,54	353,08 ± 5,57	227,93 ± 8,67	171,15 ± 8,75
Стегнова	2 години	637,65 ± 10,97*	393,77 ± 7,05**	243,88 ± 4,72	162,29 ± 2,70
	+ крововтрата	638,95 ± 9,11**/****	395,47 ± 5,74**/****	243,49 ± 12,79	162,01 ± 12,12
Стегнова	1 доба	639,61 ± 11,93*	395,06 ± 6,80*	244,55 ± 5,51	162,11 ± 2,24*
	+ крововтрата	651,35 ± 8,24**	403,87 ± 6,47**	247,49 ± 11,10	160,94 ± 11,04
Стегнова	3 доби	630,36 ± 12,29*	384,23 ± 6,18*	246,13 ± 18,23	171,23 ± 19,87
	+ крововтрата	641,77 ± 11,68*	395,26 ± 6,47*	246,51 ± 16,61	165,19 ± 15,99
Стегнова	7 діб	598,17 ± 12,13	363,54 ± 6,26	234,63 ± 6,32	170,69 ± 3,17
	+ крововтрата	611,76 ± 10,57	367,73 ± 7,01***	244,03 ± 4,53	176,88 ± 3,45
Стегнова	14 діб	592,38 ± 12,09	354,25 ± 7,02	238,13 ± 10,01	180,22 ± 10,59
	+ крововтрата	596,49 ± 13,67	360,68 ± 6,94	235,81 ± 13,45	174,50 ± 14,11

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю; ** – $p < 0,01$ порівняно з групою контролю; *** – $p < 0,05$ порівняно з попередньою підгрупою; **** – $p < 0,01$ порівняно з попередньою підгрупою.

Через 2 години раннього реперфузійного періоду спостерігалось істотне збільшення показника зовнішнього діаметра судинної стінки стегнової артерії (на 8,28 %; $p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. Найбільшого значення даний показник досяг через 1-у добу експерименту, перевищивши на 10,03 % аналогічний показник групи контролю ($p < 0,01$). На 3-у добу реперфузії значення зовнішнього діаметра неістотно (на 1,47 %; $p > 0,05$) зменшилося порівняно з попередньою досліджуваною підгрупою, залишаючись статистично достовірно вищим (на 8,69 %; $p < 0,05$) від показника контрольної групи.

У пізньому реперфузійному періоді рівень зазначеного показника продовжував знижуватись. На 7-у та 14-у доби реперфузії значення показника зовнішнього діаметра стегнової артерії статистично незначуще різнилося від контрольного показника, перевищуючи його лише на 4,21 % та 1,75 % ($p > 0,05$).

Порівнюючи дослідні групи (з та без гострої крововтрати) між собою з'ясовано, що через 2 години ішемії зазначений показник у групі тварин без крововтрати виявлявся на 1,04 % вищим ($p > 0,05$). У ранньому реперфузійному періоді відмінності між аналогічними показниками також не були суттєвими. Найбільше підвищення зовнішнього діаметру за умов крововтрати порівняно із відповідним показником без крововтрати мало місце через 1 добу реперфузії (на 1,80 %; $p > 0,05$). У пізньому реперфузійному періоді досліджуваний показник у групі тварин з модельованою гострою крововтратою перевищував аналогічний у групі без крововтрати на 2,22 % через 7 діб ($p > 0,05$) та лише на 0,69 % – через 14 діб ($p > 0,05$) після відновлення кровообігу.

Спостерігалось статистично незначуще ($p > 0,05$) зниження показника внутрішнього діаметра стегнової артерії (на 1,33 %) у підгрупі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії порівняно з контрольною групою. Упродовж 2 годин раннього реперфузійного періоду показник внутрішнього діаметра стегнової артерії збільшився на 9,52 % порівняно з контрольним показником ($p < 0,01$). Статистично значуще збільшення даного показника спостерігалось порівняно з величиною контрольної групи через 1 добу після відновлення кровообігу (на 11,40 %; $p < 0,05$), досягнувши таким чином найбільшого

значення. Через 3 доби мало місце зниження зазначеного показника, проте він все ще статистично значуще перевищував (на 9,47 %; $p < 0,05$) відповідний контрольний показник. Через 7 діб після декомпресії стегнової артерії встановлено подальше зменшення досліджуваного показника (на 6,97 %; $p < 0,05$) порівняно з попередньою підгрупою. Водночас, він залишався на 2,69 % ($p > 0,05$) вищим порівняно з контрольним. Через 14 діб експерименту значення наближалось до рівня контрольної групи, будучи нижчим аналогічного контрольного показника лише на 0,79 % ($p > 0,05$).

У процесі порівняння обох груп між собою встановлено, що у тварин з моделюванням гострої крововтрати показник просвіту судини був нижчим на 0,33 % ($p > 0,05$) через 2 години ішемії та вищим на 0,58 % ($p > 0,05$) – через 2 години реперфузії, на 2,05 % ($p > 0,05$) – через 1 добу, на 2,79 % ($p > 0,05$) – через 3 доби, на 1,14 % ($p > 0,05$) – через 7 діб та на 1,78 % ($p > 0,05$) – через 14 діб після відновлення кровообігу відносно аналогічних показників підгруп тварин без гострої крововтрати.

При морфометричному дослідженні товщини стінки стегнової артерії встановлено, що у першій досліджуваній підгрупі та усіх підгрупах тварин раннього реперфузійного періоду порівняно із значенням групи контролю мала місце тенденція до зниження зазначеного показника, однак відмінності не були статистично значущими ($p > 0,05$). Відмінності між групами із та без модельованої гострої крововтрати також не були істотними ($p > 0,05$). У пізньому реперфузійному періоді у всіх підгрупах мало місце поступове повернення товщини стінки стегнової артерії до рівня контрольної групи.

Показник індексу Вогенворта збільшився на 1,27 % у підгрупі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії за умов гострої крововтрати порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). Через 2 години та 1-у добу реперфузії зазначені показники залишалися на такому ж рівні, будучи незначно нижчими ($p > 0,05$) за аналогічний показник контрольної групи (на 4,12 % та 4,76 % відповідно). На 3-у добу реперфузії індекс Вогенворта спостерігався на тому ж рівні і був неістотно ($p > 0,05$) нижчим за показник групи контролю (на 2,24 %).

У пізньому реперфузійному періоді, на 7-у добу, досліджуваний показник підвищився порівняно з попередньою підгрупою (на 6,66 %; $p>0,05$) та виявлявся дещо вищим за контрольний показник (на 4,47 %; $p>0,05$). На 14-у добу зазначений показник зріс та перевищував на 3,16 % відповідний показник попередньої підгрупи і був на 1,35 % нижчим за контрольний, проте статистично значущих відмінностей виявлено не було ($p>0,05$).

У процесі порівняння обох груп між собою встановлено, що у тварин з моделюванням гострої крововтрати індекс Вогенворта спостерігався нижчим на 2,09 % ($p>0,05$) через 2 години ішемії, на 0,17 % ($p>0,05$) – через 2 години реперфузії, на 0,72 % ($p>0,05$) – через 1 добу та на 3,53 % ($p>0,05$) – через 3 доби після відновлення кровообігу відносно аналогічних показників підгруп тварин без гострої крововтрати. На 7-му добу у тварин з моделюванням гострої крововтрати мала місце тенденція до підвищення зазначеного показника (на 3,50 %; $p>0,05$), а через 14 діб реперфузії знову спостерігалось підвищення на 3,17 % ($p>0,05$) порівняно з аналогічними термінами без крововтрати.

Як видно з табл. 4.3, при морфометричному дослідженні зовнішнього діаметра м'язових гілок артерій гомілки встановлено, що у підгрупі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії за умов гострої крововтрати він виявлявся практично на тому ж рівні, що і в групі контролю (нижче на 0,93 %; $p>0,05$). Виявлено статистично незначуще підвищення зазначеного показника через 2 години відновлення кровопостачання порівняно з попередньою підгрупою (на 1,09 %; $p>0,05$) та групою контролю (на 0,19 %; $p>0,05$). На 1-у добу досліджуваний показник знаходився практично на тому ж рівні, перевищуючи лише на 0,01 % ($p>0,05$) попередньою та на 0,29 %; ($p>0,05$) контрольну групи. Незначне підвищення зовнішнього діаметра м'язових гілок мала місце і на 3-у добу раннього реперфузійного періоду порівняно із попередньою підгрупою (на 0,31 %) та групою контролю (на 0,59 %), проте статистично достовірних відмінностей не виявлялось ($p>0,05$). У пізньому реперфузійному періоді встановлено подальше поступове збільшення

зазначеного показника, який перевищував групу контролю на 7-у добу на 1,6 % ($p > 0,05$), а на 14-у добу – на 3,78 % ($p > 0,05$).

Таблиця 4.3 – Морфометричні показники зовнішнього діаметра (D_1), внутрішнього діаметра (D_2), товщини стінки (T) та індексу Вогенворта (IV) м'язових гілок артерій гомілки задньої кінцівки щурів при ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати ($M \pm m$)

Артерія	Реперфузія, через	Показник			
		D_1 , мкм	D_2 , мкм	T , мкм	IV
М'язові гілки	Контроль	41,95 ± 0,74	21,08 ± 0,47	20,87 ± 1,05	299,38 ± 28,13
М'язові гілки	Без реперфузії	42,01 ± 0,95	18,11 ± 0,51**	23,90 ± 0,49*	438,90 ± 10,09**
	+ кровотеча	41,57 ± 0,99	17,95 ± 0,40**	23,61 ± 1,12	439,82 ± 36,49*
М'язові гілки	2 години	41,51 ± 1,06	15,90 ± 0,66**/**	25,61 ± 0,89*	588,31 ± 44,38**/**
	+ кровотеча	42,03 ± 1,03	15,33 ± 0,59**/**	26,70 ± 0,56**/**	655,19 ± 28,88**/**
М'язові гілки	1 доба	41,23 ± 0,85	15,33 ± 0,53**	25,90 ± 1,13*	634,65 ± 65,77**
	+ кровотеча	42,07 ± 1,01	13,73 ± 0,51**/**	28,34 ± 0,62**	843,66 ± 42,00**/**
М'язові гілки	3 доби	42,26 ± 0,97	17,01 ± 0,50**/**	25,25 ± 0,53*	518,34 ± 14,01**
	+ кровотеча	42,20 ± 0,97	16,55 ± 0,66**/**	25,65 ± 0,66**/**	555,62 ± 35,08**/**
М'язові гілки	7 діб	43,01 ± 1,17	18,68 ± 0,46**/**	24,33 ± 1,39	436,03 ± 46,01*
	+ кровотеча	42,63 ± 0,96	17,68 ± 0,71*	24,95 ± 1,52*	496,45 ± 69,76*
М'язові гілки	14 діб	43,30 ± 0,92	20,23 ± 1,01	23,07 ± 1,65	371,98 ± 54,75
	+ кровотеча	43,60 ± 1,08	19,61 ± 0,74	23,99 ± 1,67	406,53 ± 61,36

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю; ** – $p < 0,01$ порівняно з групою контролю; *** – $p < 0,05$ порівняно з попередньою підгрупою; **** – $p < 0,01$ порівняно з попередньою підгрупою.

Порівнюючи групи між собою встановлено, що у тварин із гострою крововтратою показники зовнішнього діаметру незначно перевищували аналогічні у підгрупах тварин без моделювання крововтрати з найбільшою відмінністю через 1 добу експерименту, де переважання складало 2,00 %, проте статистично значущою різниці не виявлялось ($p>0,05$). У пізньому реперфузійному періоді мало місце, навпаки, незначне зниження показників без статистично значущої відмінності ($p>0,05$).

Достовірне зменшення показника просвіту м'язових гілок за умов гострої крововтрати виявлялося вже у групі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії. Він спостерігався нижчим на 14,85 % порівняно з групою контролю ($p<0,01$). Виявлено і статистично значуще зниження зазначеного показника через 2 години відновлення кровопостачання порівняно з попередньою підгрупою (на 14,60 %; $p<0,05$) та групою контролю (на 27,28 %; $p<0,01$). Через 1-у добу пересічний внутрішній діаметр м'язових гілок гомілки досяг свого найнижчого рівня, будучи істотно нижчим порівняно із контрольним показником (на 34,87 %; $p<0,01$) та статистично значуще нижчим (на 10,44 %; $p<0,05$) порівняно із аналогічним показником попередньої підгрупи тварин. Підвищення зазначеного показника спостерігалось лише на 3-у добу раннього реперфузійного періоду. Він був значуще вищим порівняно із попередньою підгрупою (на 17,04 %; $p<0,05$), проте ще залишався істотно нижчим порівняно із групою контролю (на 21,49 %; $p<0,05$).

На 7-у добу пізнього реперфузійного періоду просвіт м'язових гілок був вищим порівняно із попередньою підгрупою (на 6,39 %; $p>0,05$), проте продовжував залишатися істотно нижчим порівняно із групою контролю (на 16,13 %; $p<0,05$). Лише на 14-у добу зазначений показник повернувся до рівня контрольного, будучи нижчим від нього на 6,97 % ($p>0,05$).

У процесі порівняння обох груп між собою встановлено, що у тварин з моделюванням гострої крововтрати показник просвіту судини був меншим на 0,88 % ($p>0,05$) – через 2 години ішемії, на 3,58 % ($p>0,05$) – через 2 години реперфузії, на 13,24 % ($p<0,05$) – через 1 добу реперфузії та на 2,7 % ($p>0,05$) –

через 3 доби після відновлення кровообігу. Через 7 та через 14 діб експерименту переважання показника у групі без крововтрати становило 5,35 % ($p>0,05$) та 3,06 % ($p>0,05$) відносно аналогічних показників підгруп тварин з гострою крововтратою.

У відповідь на ішемію та реперфузію за умов гострої крововтрати встановлено збільшення показника товщини стінки м'язових гілок. У першій підгрупі тварин зазначений показник перевищував контрольний на 11,61 % ($p>0,05$). У другій досліджуваній підгрупі (2 години реперфузії) показник товщини стінки м'язових гілок перевищував попередню підгрупу на 11,57 % ($p<0,05$) та групу контролю на 21,84 % ($p<0,01$). Збільшення тривалості реперфузії до кінця 1-ої доби зумовлювало зростання зазначеного показника на 5,79 % ($p>0,05$) стосовно попередньої підгрупи та на 26,36 % ($p<0,01$) стосовно групи контролю. У цей період товщина стінки м'язових гілок була максимальною. Через 3 доби експерименту виявлено істотне зниження зазначеного показника порівняно з попередньою підгрупою (на 9,49 %; $p<0,05$), однак він продовжував залишатися істотно вище рівня контрольної групи на 18,64 % ($p<0,01$).

Через 7 діб експерименту виявлено незначне зменшення значення товщини стінки м'язових гілок (2,73 %; $p>0,05$) порівняно з попередньою підгрупою, водночас даний показник все ще перевищував контрольний на 16,35 % ($p>0,05$). Згідно з подальшими морфометричними дослідженнями зазначений показник через 14 діб зменшився на 3,85 % ($p>0,05$) стосовно попередньої підгрупи та статистично незначуще перевищував (на 13,01 %; $p>0,05$) значення контрольної групи.

При порівнянні обох груп встановлено, що у тварин із моделюванням гострої крововтрати товщина стінки судини через 2 години ішемії була незначно меншою (на 1,21 %; $p>0,05$) порівняно з відповідною підгрупою без крововтрати. Водночас, цей показник був на 4,08 % ($p>0,05$) вишим через 2 години реперфузії, на 8,61 % ($p>0,05$) – через 1 добу реперфузії (найбільша тенденція) та на 1,56 % ($p>0,05$) – через 3 доби після відновлення кровообігу.

Через 7 та через 14 діб експерименту переважання показника у групі із гострою крововтратою становило 2,48 % ($p>0,05$) та 3,83 % ($p>0,05$) відносно аналогічних показників груп тварин без гострої крововтрати.

Індекс Вогенворта м'язових гілок гомілкових артерій у групі тварин після двогодинної ішемії без реперфузії на тлі гострої крововтрати виявлявся вищим на 31,93 % порівняно з групою контролю ($p<0,05$). Через 2 години реперфузії даний показник перевищував попередню підгрупу на 32,87 % ($p<0,01$) та групу контролю на 54,31 % ($p<0,01$). До кінця 1-ої доби індекс Вогенворта продовжив зростати, досягнувши свого максимального значення, перевищуючи на 22,34 % ($p<0,05$) попередню підгрупу тварин та на 64,51 % ($p<0,01$) групу контролю. Через 3 доби експерименту виявлено істотне зниження зазначеного показника порівняно з попередньою підгрупою (на 34,14 %; $p<0,01$), хоча він залишався статистично значуще вище групи інтактних тварин (на 46,12 %; $p<0,05$).

У пізньому реперфузійному періоді індекс Вогенворта продовжував знижуватись. Через 7 діб експерименту встановлено його зменшення (на 10,65 %; $p>0,05$) порівняно з попередньою підгрупою, водночас даний показник все ще істотно перевищував контрольний (на 40,70 %; $p<0,05$). Через 14 діб зазначений показник зменшився ще на 18,11 % ($p>0,05$) стосовно попередньої підгрупи та статистично незначуще перевищував аналогічний показник контрольної групи (на 26,36 %; $p>0,05$).

Встановлено, що у групі тварин із крововтратою порівняно із досліджуваною групою без гострої крововтрати мало місце підвищення індексу Вогенворта на всіх термінах: на 0,21 % ($p>0,05$) – через 2 години ішемії, на 10,21 % ($p>0,05$) – через 2 години реперфузії, на 24,77 % – через 1 добу ($p<0,05$), на 6,71 % – через 3 доби ($p>0,05$), на 12,17 % – через 7 діб ($p>0,05$) та на 8,50 % – через 14 діб після зняття турнікету ($p>0,05$).

Ішемічний набряк м'язових волокон нарастив від перших годин до кінця першої доби (табл. 4.4). Пересічний діаметр поперечного перерізу м'язових волокон у підгрупі тварин (1-а група) без реперфузії ((41,11 ± 0,34) мкм)

незначно, на 1,17 %, перевищував відповідний показник контрольної групи ((40,63 ± 0,24) мкм) (p>0,05).

Таблиця 4.4 – Зміни пересічних діаметру (d), площі (s_s) м'язових волокон, пересічних площі їх ядер (s_n) та ядерно-цитоплазматичного співвідношення (s_n/s_s) у ділянці стегна білих щурів у різні періоди після зняття турнікету за умов гострої крововтрати (M±m)

Показник	Конт- роль	Без репер- фузії	Репер- фузія, 2 год	Репер- фузія, 1 доба	Репер- фузія, 3 доби	Репер- фузія, 7 діб	Репер- фузія, 14 діб
d, мкм	40,63 ± 0,24	41,11 ± 0,34	41,97 ± 0,25 ^{****}	43,66 ± 0,60 ^{** ****}	42,36 ± 0,28 ^{**}	41,60 ± 0,37 [*]	40,83 ± 0,36 ^{**}
d, мкм +крово- теча	40,63 ± 0,24	41,47 ± 0,55	42,41 ± 0,56 [*]	42,82 ± 0,44 ^{**}	41,51 ± 0,53	41,11 ± 0,45	40,87 ± 0,46
s _s , мкм ²	1296,67 ± 15,08	1351,71 ± 35,59	1413,41 ± 37,45 [*]	1440,69 ± 29,43 ^{**}	1354,15 ± 34,78	1327,74 ± 29,51	1312,43 ± 29,64
s _s , мкм ² +крово- теча	1296,7 ± 15,08	1327,9± 21,9	1383,8 ± 16,1 ^{****}	1498,0 ± 42,4 ^{** ****}	1409,5 ± 18,4 ^{**}	1359,5 ± 24,2 [*]	1309,6 ± 22,9
s _n , мкм ²	62,36 ± 0,11	62,66 ± 0,26	62,80 ± 0,23	63,21 ± 0,25 [*]	63,00 ± 0,22 [*]	62,78 ± 0,29 [*]	62,70 ± 0,16
s _n , мкм ² +крово- теча	62,36 ± 0,11	62,68 ± 0,13	63,09 ± 0,18 [*]	63,34 ± 0,15 ^{**}	63,18 ± 0,14 ^{**}	62,85 ± 0,16 [*]	62,56 ± 0,14
s _n /s _s	0,048 ± 0,001	0,046 ± 0,001	0,045 ± 0,001 [*]	0,044 ± 0,001 [*]	0,047 ± 0,001	0,047 ± 0,001	0,048 ± 0,001
s _n /s _s +крово- теча	0,048 ± 0,001	0,047 ± 0,001	0,046 ± 0,001 [*]	0,042 ± 0,001 ^{** ****}	0,045 ± 0,001 ^{**}	0,046 ± 0,001	0,048 ± 0,001

Примітка. * – p < 0,05 порівняно з групою контролю; ** – p < 0,01 порівняно з групою контролю; *** – p < 0,05 порівняно з попередньою підгрупою.

Через 2 години після зняття турнікету (2-а група) пересічний діаметр м'язових волокон ((41,97 ± 0,25 мкм) суттєво перевищував на 2,05 %

аналогічний показник першої підгрупи ($p < 0,05$) та на 3,19 % – відповідний показник групи контролю ($p < 0,05$). Найбільш значний набряк м'язової тканини мав місце на 1-у добу (3-а група щурів). Пересічний діаметр м'язових волокон ((43,66±0,60) мкм) у зазначеній підгрупі істотно перевищував, на 3,87%, аналогічний показник попередньої (другої) підгрупи ($p < 0,05$), на 5,84 % – відповідний показник першої підгрупи ($p < 0,05$) та на 6,94 % – показник контрольної групи ($p < 0,05$).

На 3-у добу (4-а група) спостерігалась тенденція до зменшення пересічного діаметру м'язових волокон. Пересічний діаметр м'язових волокон у цій підгрупі тварин ((42,36±0,28) мкм) був незначно нижчим порівняно з попередньою (третьою) підгрупою тварин ($p > 0,05$), проте все ще перевищував на 0,92 % відповідний показник другої підгрупи ($p > 0,05$), на 2,95 % – аналогічний показник першої підгрупи ($p < 0,05$) та на 4,08 % – показник контрольної групи ($p < 0,01$)

На 7-ому добу (5-а група) тенденція до зменшення пересічного діаметру м'язових волокон ((41,60 ± 0,37) мкм) зберігалась. Цей показник був на 1,79 % нижчим порівняно з аналогічним показником 4-ої підгрупи ($p > 0,05$), на 4,72 % – із відповідним показником 3-ої підгрупи ($p < 0,05$) та на 0,88 % – із аналогічним показником 2-ої підгрупи ($p > 0,05$), проте виявлявся на 1,18 % більшим порівняно з відповідним показником 1-ої підгрупи ($p > 0,05$) та на 2,33 % – із показником групи контролю ($p < 0,05$). На 14-ту добу після зняття турнікету пересічний діаметр м'язових волокон ((40,83±0,36) мкм) суттєво не різнився із відповідним показником групи контролю ($p > 0,05$), проте був суттєво нижчим (на 6,49 %) порівняно з аналогічним показником третьої підгрупи ($p < 0,05$). Аналогічні закономірності та тенденції виявлялись і при дослідженні змін у різні періоди ішемії-реперфузії пересічної площі м'язових волокон.

При порівнянні динаміки пересічного діаметру м'язових волокон у групі тварин з ішемічно-реперфузійним ураженням без гострої крововтрати та за умов гострої крововтрати з'ясовано, що найвиразніше відмінності виявлялись через 1 та 3 доби після відновлення кровообігу. При цьому мала місце

тенденція до підвищення даного показника у зазначених підгрупах тварин з кровотечею на 1,92 % ($p > 0,05$) та 2,01 % ($p > 0,05$) відповідно порівняно із аналогічними підгрупами тварин без моделювання гострої крововтрати. У інших дослідних підгрупах відмінності були менш значними.

Набряк ядер м'язових волокон був відносно менше вираженим. Пересічна площа ядер м'язових волокон у 1-ій досліджуваній підгрупі ($(62,68 \pm 0,13)$ мкм²) несуттєво ($p > 0,05$) різнилася від аналогічного показника контрольної групи ($(62,36 \pm 0,11)$ мкм²). Найвищий пересічний показник у період реперфузії спостерігався на 1-у добу спостереження (3-а підгрупа). Пересічна площа ядер зазначеної підгрупи ($63,34 \pm 0,15$) мкм²) була більшою порівняно із відповідним показником другої підгрупи ($(63,09 \pm 0,18)$ мкм, $p > 0,05$) та аналогічним показником контрольної групи ($p < 0,01$). У 4-ій підгрупі дослідження цей показник ($(63,18 \pm 0,14)$ мкм²) несуттєво різнився порівняно з аналогічним показником 3-ої підгрупи ($p > 0,05$) та залишався статистично достовірно вищим порівняно з аналогічними показниками 1-ої підгрупи та групи контролю ($p < 0,05$).

На 7-у добу після зняття турнікету (5-а досліджувана група) пересічна площа ядер м'язових волокон ($(62,85 \pm 0,16)$ мкм²) виявлялась незначно нижчою порівняно з попередньою підгрупою ($p > 0,05$) та суттєво нижчою порівняно із 3-ою підгрупою ($p < 0,05$). Тенденція до зменшення даного показника мала місце і на 14-у добу пізнього реперфузійного періоду (6-а підгрупа), проте пересічна площа ядер м'язових волокон ($(62,56 \pm 0,14)$ мкм²) виявлялась неістотно нижчою порівняно з попередньою підгрупою ($p > 0,05$).

Порівнюючи величини площі між групами за термінами дослідження зясували, що мало місце тенденція до збільшення показника у підгрупі тварин із гострою кровотратою на 0,03 % – через 2 годин ішемії, на 0,44 % – через 2 години реперфузії, на 0,05 % – через 1 добу, на 0,28 % – через 3 доби, на 0,11 % – через 7 діб та зменшення на 0,22 % – через 14 діб експерименту порівняно з показниками групи тварин з ішемією-реперфузією без

моделювання гострої крововтрати, однак це не мало статистичної значущості ($p > 0,05$).

Спостерігалось зменшення показника ядерно-цитоплазматичного співвідношення у другій ($0,046 \pm 0,001$; $p < 0,05$), третій ($0,042 \pm 0,001$; $p < 0,01$) та четвертій ($0,045 \pm 0,001$; $p < 0,01$) підгрупах щурів порівняно з відповідним показником групи контролю ($0,048 \pm 0,001$). Виявлялось також статистично достовірне збільшення показника ядерно-цитоплазматичного співвідношення у п'ятій ($0,046 \pm 0,001$; $p < 0,05$) та шостій ($0,048 \pm 0,001$; $p < 0,01$) підгрупах порівняно із третьою підгрупою дослідження.

Порівнюючи динаміку змін ядерно-цитоплазматичного співвідношення між дослідними групами з та без гострої крововтрати за термінами ішемії-реперфузії встановлено, що через 2 години ішемії та через 2 години реперфузії за умов гострої крововтрати зазначений показник виявлявся дещо нижчим порівняно із аналогічним у той же період без крововтрати (на 2,13 % та на 2,17 % відповідно; $p > 0,05$). Через 1 добу, 3 доби та 7 діб реперфузії він, навпаки, був дещо нижчим на тлі гострої крововтрати порівняно з підгрупами без моделювання крововтрати (на 4,55 %, 4,26 % та 2,13 % відповідно; $p > 0,05$). Різниці між обома групами через 14 діб експерименту не спостерігалось.

Підсумовуючи зазначене вище можна зробити такі висновки:

– на основі аналізу рентгенконтрасних ангиограм тварин із гострою крововтратою встановлено, що явища судинної дилатації основних стовбурів судинних трійників та збіднення ангиоархітекtonіки судинного малюнка ураженої кінцівки були дещо більшої інтенсивності порівняно з групою тварин, у якій моделювання крововтрати не проводили;

– при порівнянні морфометричних даних через 1 добу реперфузії (нааибільш виражені зміни у обох групах) у тварин з моделюванням гострої крововтрати на відміну від тварин без крововтрати відмічено незначне підвищення показника діаметра основного стовбура трійника стегнової артерії на 1,98 % ($p > 0,05$) та його товстішої гілки – на 2,38 % ($p > 0,05$);

– через 1 добу реперфузії у тварин з моделюванням гострої крововтрати порівняно з підгрупою без крововтрати відмічено і тенденцію до підвищення показника діаметра основного стовбура трійника підколінної артерії на 1,41 % ($p>0,05$), товстішої гілки – на 2,17 % ($p>0,05$) та тоншої гілки – на 2,38 % ($p>0,05$);

– коефіцієнти асиметрії у трійниках також мали тенденцію до зростання упродовж раннього реперфузійного періоду та зниження упродовж пізнього, проте на відміну від групи тварин без моделювання крововтрати, тенденція до підвищення у трійнику стегнової артерії мала місце й у пізньому реперфузійному періоді і навіть через два тижні після відновлення кровообігу зазначений показник все ще перевищував контрольний на 11,75 % ($p>0,05$);

– тенденція до більшої відмінності з контрольними значеннями в сторону підвищення наприкінці пізнього періоду реперфузії виявлялась стосовно усіх морфометричних показників трійників стегнової та підколінної артерій у тварин з моделюванням гострої крововтрати порівняно з тваринами без крововтрати, за виключенням діаметра товстішої гілки трійника підколінної артерії, який спостерігався на рівні групи інтактних тварин.

– у результаті мікроскопічного дослідження магістральних судин і м'яких тканин нижніх кінцівок встановлено, що в умовах компресійної ішемії та наступної реперфузії на тлі крововтрати (~ 25%) в динаміці виникає комплекс типових неспецифічних структурних змін;

– на етапі ішемії структурні зміни судин та м'яких тканин за умов гострої крововтрати були аналогічними як і у групі тварин без крововтрати і виявлялися ішемією та набряком судинних стінок, поперечна посмугованість м'язових волокон на поздовжніх зрізах слабо візуалізувалася, констатувалися і ділянки розпаду саркоплазми та фрагментації самих волокон;

– на ранніх термінах реперфузії структурні зміни проявлялися набряковим синдромом, розладами мікрогемодинаміки, дистрофічно-дегенеративними та деструктивними змінами в судинах, скелетних м'язах і фібрилярних структурах із запальною відповіддю на пошкодження. При цьому

через 2 години реперфузії без та за умов гострої крововтрати морфологічні зміни були подібними, а до кінця 1-ої виявлялась більш виражена негативна динаміка з частковою стабілізацією процесу через 3 доби експерименту;

– упродовж пізнього періоду реперфузії фіксувалися морфологічні вияви репаративного рабдоміогістогенезу, проте за умов крововтрати склеротичні зміни в стінках судин, периваскулярно, скелетних м'язів і дермі були більш обширними порівняно з відповідними групами тварин без кровотечі. При цьому на завершальному терміні дослідження жоден досліджений об'єкт не досягнув вихідного стану, описаного в тварин контрольної групи;

– морфометрично в умовах гострої крововтрати на рівні стегнової артерії та м'язових гілок великогомілкової артерії найвиразніші зміни виявляються через одну добу після відновлення кровопостачання. Мало місце статистично достовірне збільшення зовнішнього (на 8,38 %; $p < 0,05$) та внутрішнього діаметру (на 10,07 %; $p < 0,05$), в той же час з практично відсутньою зміною товщини судинної стінки стегнової артерії у цей експериментальний період порівняно з групою інтактних тварин. На рівні м'язових гілок краніальної великогомілкової артерії порівняно з групою інтактних тварин встановлено достовірне зменшення просвіту судини на 27,28 % ($p < 0,01$) та зростанням товщини судинної стінки на 19,42 % ($p < 0,01$), а також індексу Вогенворта – на 52,83 % ($p < 0,01$);

– при порівнянні морфометричних показників стегнової артерії у групі тварин з моделюванням гострої крововтрати найбільша відмінність у сторону підвищення показника зовнішнього діаметра (на 1,80 %; $p > 0,05$) спостерігалася на кінець першої доби реперфузії, внутрішнього діаметра (на 2,79 %; $p > 0,05$) та індексу Вогенворта (на 3,53 % ($p > 0,05$)) – через три доби порівняно із відповідними показниками тварин без крововтрати;

– порівнюючи обидві групи на рівні м'язових гілок, у тварин з модельованою гострою крововтратою через одну добу реперфузії встановлено статистично значуще менше значення просвіту судин (на 13,24 %; $p < 0,05$) та підвищення індексу Вогенворта (на 24,77 %; $p < 0,05$) порівняно з відповідною

підгрупою без крововтрати. Морфометричні показники артерій у групах тварин за ішемії-реперфузії без та із модельованою гострою крововтратою повертаються до значень, близьких до інтактної групи, через два тижні дослідження, проте на тлі крововтрати мала місце тенденція до більшої різниці із контрольними показниками;

– пересічний діаметр м'язових волокон ($(43,66 \pm 0,60)$ мкм) на кінець першої доби реперфузії на тлі крововтрати перевищував на 6,94 % відповідний показник ($(40,63 \pm 0,24)$ мкм) контрольної групи ($P < 0,01$). Пересічна площа ядер м'язових волокон ($(63,34 \pm 0,15)$ мкм²) у цей період також істотно перевищувала відповідний показник ($(62,36 \pm 0,11)$ мкм²) групи контролю ($P < 0,01$);

– при порівнянні динаміки морфометричних показників м'язових волокон у групі тварин з ішемічно-реперфузійним ураженням без гострої крововтрати та за умов гострої крововтрати з'ясовано, що найвиразніше відмінності виявлялись через одну та три доби після відновлення кровообігу. При цьому мала місце тенденція до підвищення даного показника у зазначених підгрупах тварин із кровотечею на 1,92 % ($p > 0,05$) та 2,01 % ($p > 0,05$) відповідно порівняно із аналогічними підгрупами тварин без моделювання гострої крововтрати. Відмінності величини пересічної площі м'язового волокна між групами були незначними та не перевищували 1 %;

– виявлене зменшення показника ядерно-цитоплазматичного у другій ($0,046 \pm 0,001$; $p < 0,05$), третій ($0,042 \pm 0,001$; $p < 0,01$) та четвертій ($0,045 \pm 0,001$; $p < 0,01$) підгрупах щурів на тлі крововтрати порівняно з відповідним показником групи контролю ($0,048 \pm 0,001$). Через одну добу (третя підгрупа) та три доби (четверта підгрупа) реперфузії ядерно-цитоплазматичне співвідношення на тлі гострої крововтрати було найнижчим порівняно з підгрупами без моделювання крововтрати (на 4,55 % та 4,26 % відповідно; $p > 0,05$);

– ультраструктурні порушення у тварин з гострою крововтратою на першу добу були більш вираженими порівняно із тваринами без моделювання гострої крововтрати, зокрема виявлялися значний набряк ендотелію,

деструктивні зміни стінки мікросудин, підсарколемний набряк м'язових волокон, міоцитоліз, фрагментація та лізис міофіламентів міофібрил із втратою цілісності сарколеми;

– субмікроскопічно через два тижні реперфузії, ускладненої кровотечею, у м'язах та гемокапілярах встановлено відновлення їх ультраструктури, проте у меншій мірі порівняно з аналогічним терміном спостереження у експериментальних тварин без крововтрати.

Результати даного розділу опубліковані у наукових працях автора [28, 29, 30].

РОЗДІЛ 5

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СУДИН ТА М'ЯКИХ ТКАНИН ЗАДНІХ КІНЦІВОК ЩУРІВ ІЗ БІОХІМІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ НА СИСТЕМНОМУ РІВНІ ПРИ ГОСТРІЙ ІШЕМІЇ- РЕПЕРФУЗІЇ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ

5.1 Порівняльний аналіз змін біохімічних показників сироватки крові зі ступенем ремоделювання судинного русла і м'яких тканин задніх кінцівок щурів із застосуванням інформаційних методик

Проведено порівняльний аналіз показників вмісту у сироватці крові загального білка, креатиніну, загального білірубіну, активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) та тригліцеридів у шести досліджуваних підгрупах білих щурів і групі контролю. Результати досліджень представлено у таблиці 5.1.

Рівень загального білка у сироватці крові експериментальних тварин через 2 години оклюзії без реперфузії (1-а підгрупа) був достовірно нижчим (на 7,60 %) порівняно з відповідним показником контрольної групи ($p < 0,05$). Через 2 години після зняття джгута (2-а підгрупа) зазначений показник спостерігався незначно нижчим (на 3,13 %) у порівнянні з аналогічним показником першої підгрупи ($p > 0,05$) та суттєво нижчим (на 10,96 %) порівняно з відповідним показником групи контролю ($p < 0,05$). Найнижчих значень у тварин моделі раннього постішемічного періоду вміст загального білка досяг через одну (3-а підгрупа) та три (4-а підгрупа) доби реперфузії, будучи відповідно на 23,21 % та 26,63 % нижчим відповідного показника контрольної групи ($p < 0,01$). При цьому показник загального білка у 3-ій підгрупі виявлявся істотно нижчим також порівняно з аналогічним показником 2-ої досліджуваної підгрупи (на 11,04 %; $p < 0,05$), проте між 3-ою і 4-ою підгрупами експериментальних тварин рівні загального білка суттєво не різнилися ($p > 0,05$).

Таблиця 5.1 – Зміни біохімічних показників у сироватці крові білих щурів у різні періоди постішемічного періоду за умов гострої крововтрати ($M \pm m$)

Показник	Конт- роль	Без репер- фузії	Репер- фузія, 2 год	Репер- фузія, 1 доба	Репер- фузія, 3 доби	Репер- фузія, 7 діб	Репер- фузія, 14 діб
Зага- льний білок, г/л	54,68 ± 1,50	50,82 ± 0,72*	49,28 ± 1,08*	44,38 ± 1,11** ****	43,18 ± 1,19***	49,22 ± 1,16** **	48,21 ± 1,41*
Тригліце- риди	0,65 ± 0,04	0,62 ± 0,03	0,58 ± 0,04	0,69 ± 0,04**	0,75 ± 0,06	1,02 ± 0,05* ****	0,73 ± 0,03****
Креати- нін, мкмоль/л	46,54 ± 1,27	52,28 ± 1,29*	49,84 ± 1,37	59,60 ± 1,66*** ****	61,94 ± 1,87***	53,46 ± 1,30** **	50,91 ± 1,10*
Зага- льний білірубін, мкмоль/л	4,23 ± 0,33	4,10 ± 0,59	3,60 ± 0,12	3,17 ± 0,33*	3,42 ± 0,51	4,10 ± 0,52	3,81 ± 0,38
АлАТ, од/л	61,30 ± 7,25	62,26 ± 6,97	80,10 ± 7,30	146,82 ± 12,18*** ****	117,42 ± 7,54** ****	122,26 ± 12,73***	101,16 ± 10,39*
АсАТ, од/л	90,38 ± 7,92	96,20 ± 7,45	127,50 ± 10,32** **	210,0 ± 16,73*** ****	246,60 ± 13,89***	158,90 ± 11,76** ****	127,08 ± 13,98*
ЛФ, од/л	123,28 ± 21,02	132,10 ± 21,69	108,09 ± 13,0	299,78 ± 24,53*** ****	335,8 ± 20,0***	282,2 ± 18,07***	232,02 ± 21,23*
Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю; ** – $p < 0,05$ порівняно з попередньою підгрупою; *** – $p < 0,01$ порівняно з групою контролю; **** – $p < 0,01$ порівняно з попередньою підгрупою.							

У підгрупах тварин моделі пізнього постішемічного періоду вміст загального білка залишався статистично достовірно нижчим порівняно з показником підгрупи контролю ($p < 0,05$). При цьому, через сім діб експериментальної реперфузії (5-а підгрупа) спостерігалось значуще зростання зазначеного показника (на 12,27 %) порівняно з попередньою, 4-ою підгрупою ($p < 0,05$). Водночас, рівні загального білка у сироватці крові експериментальних

тварин через сім (5-а підгрупа) та чотирнадцять (6-а підгрупа) діб істотно не різнилися ($p>0,05$).

Через 14 діб після декомпресії стегнової артерії вміст загального білка в сироватці крові істотно не відрізнявся від аналогічного показника першої та третьої підгруп тварин і був на 11,66 % нижчим порівняно з відповідним показником групи контролю, проте дана відмінність не виявилася статистично значущою ($p>0,05$).

Рівень тригліцеридів у сироватці крові експериментальних тварин через 2 години оклюзії без реперфузії (1-а підгрупа) виявлявся незначно нижчим (на 4,84 %) порівняно з відповідним показником контрольної групи ($p>0,05$). Через 2 години після зняття джгута (2-а підгрупа) зазначений показник спостерігався нижчим у порівнянні з аналогічним показником першої підгрупи та контрольної групи (на 6,90 % та на 12,07 % відповідно), проте статистично достовірної відмінності не виявлялось ($p>0,05$). У 3-ій підгрупі тварин моделі раннього реперфузійного періоду відмічено статистично достовірне підвищення вмісту тригліцеридів у сироватці крові порівняно із попередньою підгрупою (на 18,97 %; $p<0,05$). Аналогічно мало місце підвищення даного показника й у 4-ій підгрупі дослідження порівняно із попередньою підгрупою (на 8,70 %), проте статистично достовірної відмінності не спостерігалось ($p>0,05$).

Через 7 діб реперфузії показник рівня тригліцеридів у сироватці крові щурів (5-а підгрупа) досяг максимального рівня і був на 36,0 % вищим порівняно з відповідним показником попередньої підгрупи ($p<0,05$) та на 56,92 % вищим відповідного показника контрольної групи ($p<0,01$). Через 14 діб (6-підгрупа) вміст тригліцеридів істотно зменшився відносно попередньої підгрупи (на 39,7 %; $p<0,01$), проте залишався незначно вищим (на 12,31 %) порівняно з аналогічним показником контрольної групи ($p>0,05$).

Виявлялось істотне збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові у першій підгрупі щурів (на 12,33 %; $p < 0,05$) порівняно з тваринами групи контролю (рис. 5.1). У другій підгрупі рівень креатиніну залишався на тому ж рівні ($p > 0,05$). У третій підгрупі тварин вміст креатиніну збільшився на 19,58 % у порівнянні з попередньою підгрупою та на 28,06 % більше у порівнянні з групою контролю ($p < 0,01$). Вміст креатиніну продовжував збільшуватися у тварин моделі раннього реперфузійного періоду та у четвертій підгрупі досяг свого максимуму, перевищуючи групу контролю на 33,09 % ($p < 0,01$). Упродовж пізнього реперфузійного періоду рівень даного показника поступово зменшувався, хоч і перевищував у тварин п'ятої та шостої підгруп аналогічний показник контрольної групи на 14,87 % та 9,39 % відповідно ($p < 0,05$).

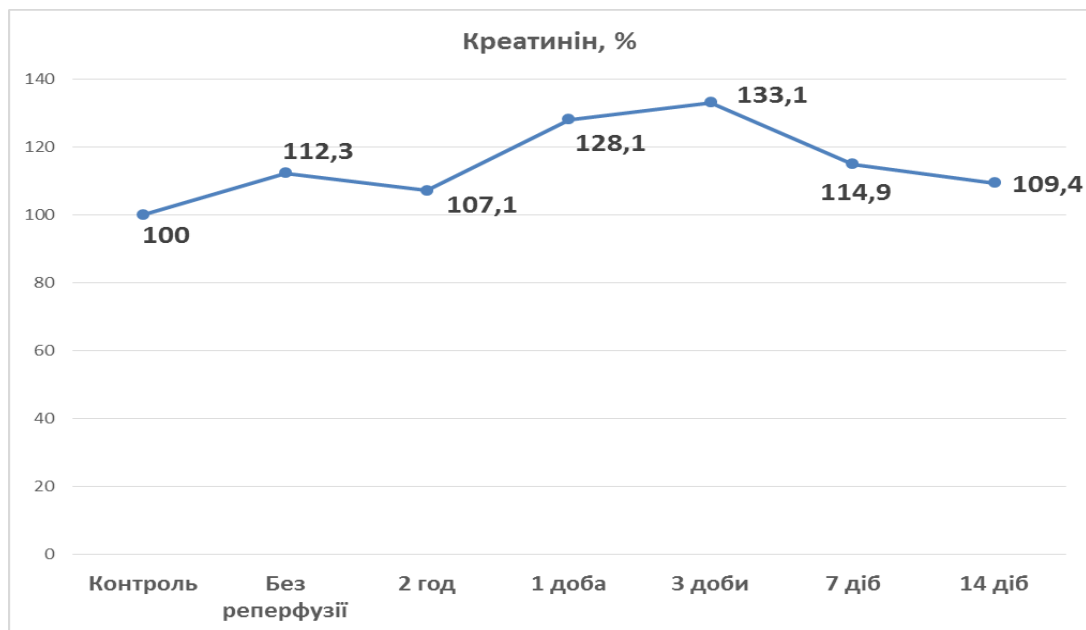


Рисунок 5.1 – Динаміка показників вмісту креатиніну в сироватці крові у різні періоди реперфузії за умов гострої крововтрати (у відсотках порівняно з контрольною групою)

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Відмічено зниження рівня загального білірубіну у перших трьох підгрупах експериментальних тварин (рис. 5.2). Так, у першій підгрупі значення даного показника виявлялося нижчим на 3,07 % ($p > 0,05$), у другій – на

14,89 % ($p>0,05$), а у третій – на 25,06 % ($p<0,05$), порівняно із значенням групи контролю. Через три доби (4-а підгрупа) мало місце зростання даного показника (на 7,89 % вище порівняно із попередньою підгрупою), проте він все ще був нижчим аналогічного показника контрольної групи на 19,15 % ($p>0,05$). На сьому добу у тварин моделі пізнього реперфузійного періоду (5-а підгрупа) спостерігалась така ж тенденція – зростання рівня загального білірубіну (на 19,88 % вище порівняно із попередньою підгрупою), проте він залишався нижчим аналогічного показника контрольної групи на 3,07 % ($p>0,05$). Через 14 діб (6-а група) показник загального білірубіну незначно знизився порівняно із аналогічним показником попередньої досліджуваної підгрупи (на 7,61 %) без статистично достовірної відмінності ($p>0,05$).

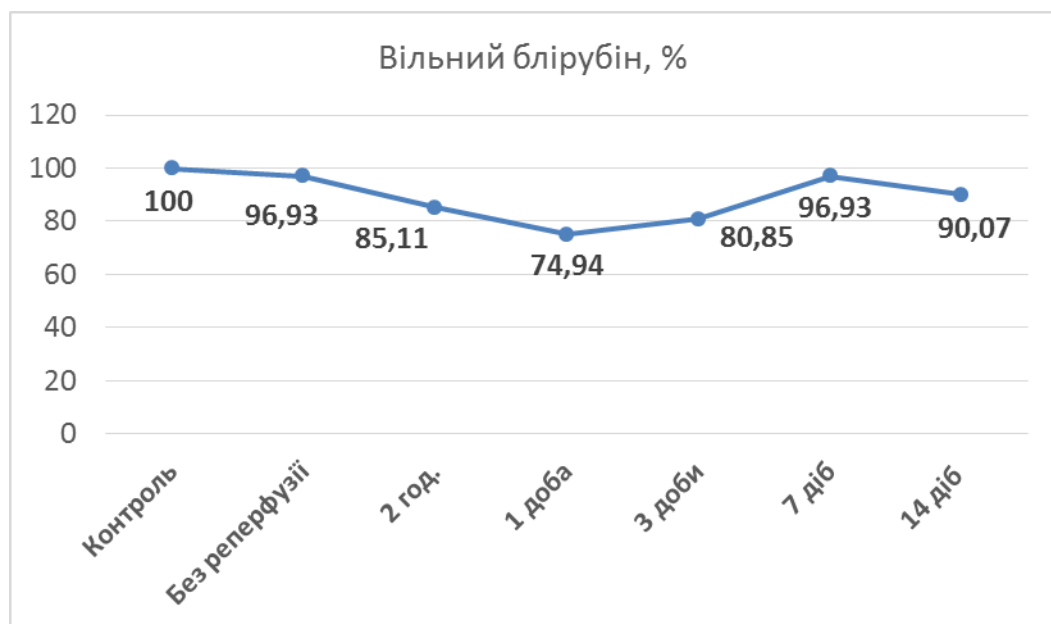


Рисунок 5.2 – Динаміка показників вмісту загального білірубіну в сироватці крові щурів у різні періоди реперфузії за умов гострої крововтрати (у відсотках порівняно з контрольною групою)

Примітка. * – $p<0,05$.

Мало місце зростання показника активності АлАТ у перших трьох досліджуваних підгрупах експериментальних тварин (рис. 5.3). При цьому, у першій підгрупі (без реперфузії) значення даного показника лише на 1,57 %

перевищувало відповідне значення групи контролю ($p>0,05$), проте вже через 2 години реперфузії (2-а підгрупа) рівень АлАТ перевищував аналогічний у контрольній групі на 30,67 % ($p>0,05$).

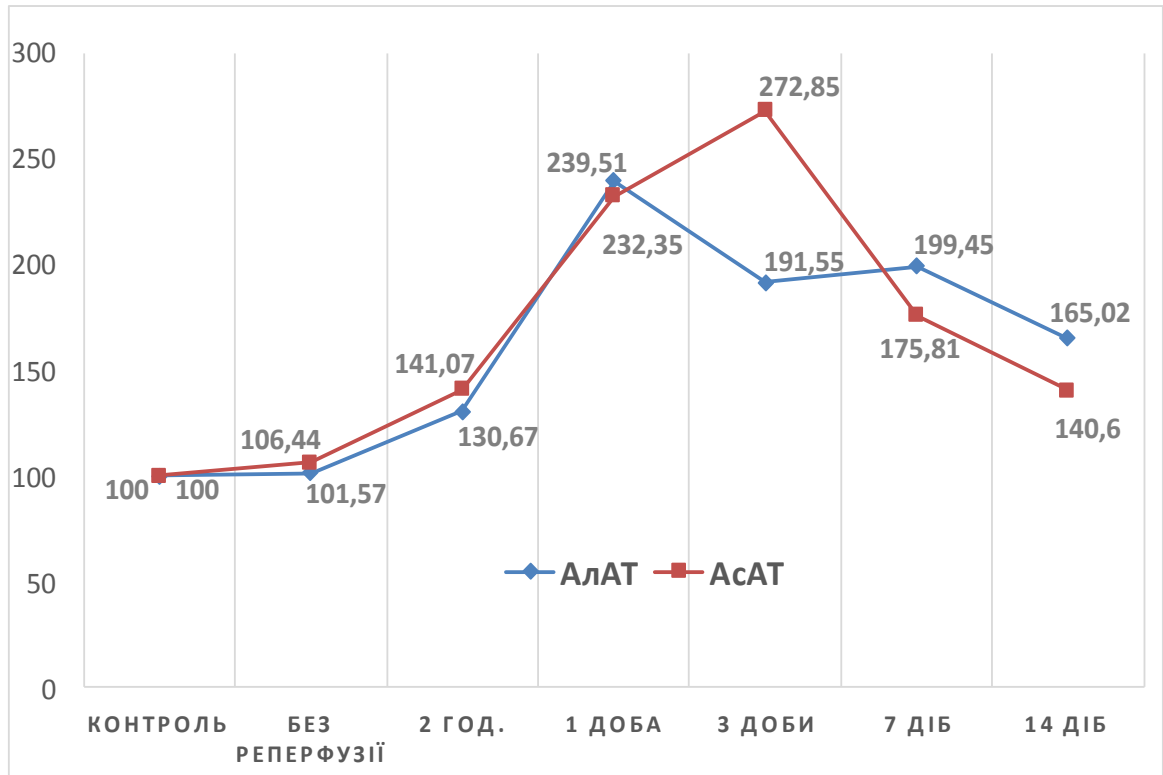


Рисунок 5.3 – Динаміка показників вмісту трансаміназ (АлАТ і АсАТ) в сироватці крові в різні періоди реперфузії за умов гострої крововтрати (у відсотках порівняно з контрольною групою).

Примітка. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Максимального значення показник активності АлАТ досяг у третій підгрупі тварин раннього реперфузійного періоду (реперфузія через 1 добу), що було на 101,68 % вищим аналогічного показників другої підгрупи та на 130,78 % – групи контролю ($p<0,01$). У четвертій досліджуваній підгрупі рівень АлАТ суттєво знизився порівняно з попередньою підгрупою (на 40,8 %; $p<0,05$), проте все ж залишався статистично достовірно вищим порівняно із групою контролю (на 89,98 %; $p<0,01$). В пізньому реперфузійному періоді даний показник через

7 діб реперфузії залишався на тому ж рівні, перевищуючи аналогічний показник підгрупи контролю на 99,45 % ($p < 0,01$). На 14-у добу у тварин шостої підгрупи показник АлАТ дещо знизився у порівнянні з попередньою підгрупою (на 20,86 %; $p > 0,05$), проте все ще істотно перевищував рівень показника контрольної групи щурів (на 65,02 %; $p < 0,05$).

У ранньому реперфузійному періоді у перших чотирьох досліджуваних підгрупах щурів мало місце зростання активності АсАТ (рис. 5.3) у першій підгрупі (без реперфузії) значення даного показника перевищувало відповідне значення групи контролю на 6,44 % ($p > 0,05$), через 2 години реперфузії (2-а підгрупа) – на 41,07 % ($p < 0,05$), а через 1 добу реперфузії (3-а підгрупа) – на 132,35 % ($p < 0,01$). Рівень АсАТ продовжував підвищуватися у тварин моделі раннього реперфузійного періоду та у четвертій підгрупі досяг свого максимуму, перевищуючи групу контролю на 172,85 % ($p < 0,01$).

В пізньому реперфузійному періоді даний показник через 7 діб реперфузії суттєво знизився, порівняно із попередньою досліджуваною підгрупою (на 55,19 %; $p < 0,05$), проте продовжував істотно перевищувати аналогічний показник групи контролю (на 75,81 %; $p < 0,01$). У тварин шостої підгрупи рівень АсАТ дещо знизився у порівнянні з попередньою підгрупою (на 25,04 %; $p > 0,05$), проте все ще залишався значно вище показника контрольної групи щурів (на 40,60 %; $p < 0,05$).

Показник активності ЛФ у першій та другій досліджуваних підгрупах спостерігався на рівні контрольної групи дослідних тварин ($p > 0,05$). На першу добу реперфузії (3-а підгрупа) виявлено статистично значуще підвищення активності ЛФ, рівень якої був на 177,34 % вищим порівняно з аналогічним показником попередньої підгрупи та на 143,17 % вищим у порівнянні з групою контролю ($p < 0,01$). Максимальна активність ЛФ мала місце у четвертій досліджуваній підгрупі з реперфузією 3 доби. Зазначений показник спостерігався на 12,02 % вищим порівняно з аналогічним показником попередньої підгрупи ($p > 0,05$) та на 172,39 % вищим порівняно з відповідним показником групи контролю ($p < 0,01$). У п'ятій підгрупі дослідних тварин

рівень активності ЛФ незначно знизився порівняно з показником попередньої підгрупи (на 19,07 %; $p > 0,05$), проте на 128,91 % залишався вищим порівняно з аналогічним показником групи контролю ($p < 0,01$). У шостій підгрупі дослідних тварин рівень активності ЛФ продовжив знижуватись порівняно з показником попередньої підгрупи (на 21,63 %; $p > 0,05$), проте все ще залишався суттєво вищим порівняно з аналогічним показником групи контролю (на 88,21 %; $p < 0,05$).

Дослідження кореляційного зв'язку між біохімічними показниками сироватки крові білих щурів досліджуваних підгруп (табл. 5.2) встановило позитивну сильну кореляцію між значеннями тригліцеридів та ЛФ (+0,71), АлАТ та ЛФ (+0,71), креатиніну та ЛФ (+0,71), а також позитивну середню кореляцію між значеннями загального білка та загального білірубіну (+0,66), тригліцеридів та креатиніну (+0,67), тригліцеридів та АлАТ (+0,60), тригліцеридів та АсАТ (+0,50), креатиніну та АлАТ (+0,60), креатиніну та АсАТ (+0,50), АлАТ та АсАТ (+0,50). Виявлялась негативна сильна кореляція між значеннями загального білка та тАлАТ (-0,71), загального білка та АсАТ (-0,83), загального білка та ЛФ (-0,89), загального білка та креатиніну (-0,79), загального білірубіну та АсАТ (-0,74), а також негативна середня кореляція між значеннями загального білка та тригліцеридів (-0,54), загального білірубіну та АлАТ (-0,50), загального білірубіну та ЛФ (-0,50). Мала місце і негативна помірна кореляція між рівнями креатиніну та загального білірубіну (-0,42). Кореляція між іншими показниками була дуже слабкою.

З метою встановлення значення поєднаних змін тих чи інших параметрів для прогнозування розвитку ішемічно-реперфузійних пошкоджень було здійснено нейромережеву кластеризацію результатів біохімічного аналізу (рис. 5.4) на основі показників сироватки крові білих щурів у різні періоди гострої ішемії-реперфузії: загальний білок (1), креатинін (2), лужна фосфатаза (3), АсАТ (4), АлАТ (5), загальний білірубін (6), тригліцериди (7) та S (8) – тяжкість, вираженість морфологічних порушень у різні періоди після зняття турнікету. При цьому значення S визначалося щодо кожної піддослідної

тварини 1-ої підгрупи як “1”, 2-ої – “2”, 3-ої (найбільш виражені морфологічні порушення) – “3” та 4-ої – “2”.

Таблиця 5.2 – Коефіцієнти кореляції між біохімічними показниками сироватки крові білих щурів досліджуваних підгруп (за Спірменом)

	Загальний білок	Тригліцериди	Креатинін	Загальний білірубін	АлАТ	АсАТ	ЛФ
Загальний білок	–	-0,54	-0,79	+0,66	-0,71	-0,83	-0,89
Тригліцериди	-0,54	–	+0,67	+0,17	+0,60	+0,50	+0,71
Креатинін	-0,79	+0,67	–	-0,42	+0,67	+0,73	+0,98
Загальний білірубін	+0,66	+0,17	-0,42	–	-0,50	-0,74	-0,50
АлАТ	-0,71	+0,60	+0,67	-0,50	–	+0,77	+0,77
АсАТ	-0,83	+0,50	+0,73	-0,74	+0,77	–	+0,82
ЛФ	-0,89	+0,71	+0,98	-0,50	+0,77	+0,82	–

Для алгоритму нейромережевої кластеризації обрано параметри, запропоновані програмою, та кількість кластерів, рівну трьом. На рисунку 5.4 а, б наведено результати виконання програмою кластеризації показників дослідження тварин різних підгруп. До першого кластеру віднесено 50,0 % піддослідних тварин, до другого – 10,0 %, а до третього – 40,0 % тварин.

Як вказано на рисунку 5.4, вище значення показника вираженості морфологічних змін у задніх кінцівках щурів при розвитку ішемії-реперфузії (S) виявлялося у другому та третьому кластерах.

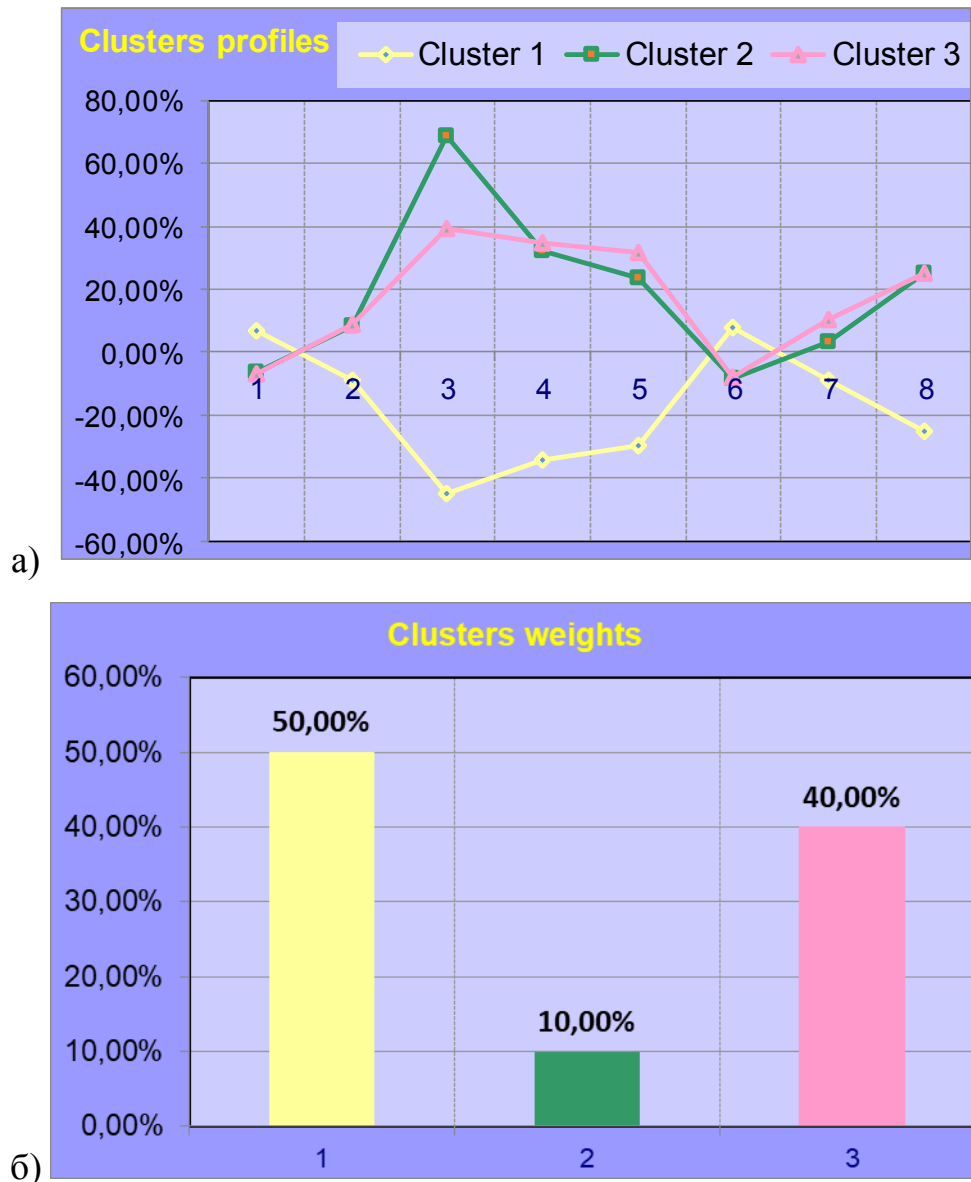


Рисунок 5.4 – Результати кластеризації біохімічних показників сироватки крові піддослідних тварин у різні періоди розвитку ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати: а) кластерний портрет – значення параметрів, включно із біохімічними показниками та показником вираженості морфологічних змін у різні періоди після зняття турнікету; б) частки кластерів – відсотки піддослідних тварин, які потрапили у певний кластер

При цьому за допомогою кластерного портрета можна визначити, що на другий і третій кластери припали і вищі показники креатиніну (8,38 % та 8,76 % відповідно), лужної фосфатази (68,52 % та 39,31 % відповідно), АсАТ (32,29 % та 34,72 % відповідно), АлАТ (23,82 % та 31,52 % відповідно) та тригліцеридів

(3,03 % та 10,61 % відповідно), а також нижчі – загального білка (- 6,53 % та - 6,72 % відповідно) і білірубину (- 8,3 % та - 7,67 % відповідно) у порівнянні з аналогічними показниками у першому кластері.

5.2 Порівняльний аналіз змін показників пероксидного окиснення ліпідів й антиоксидантного захисту сироватки крові зі ступенем морфологічних порушень судинного русла і м'яких тканин задніх кінцівок щурів із використанням інформаційних методик

Проводили порівняльний аналіз вмісту продуктів ПОЛ і АОЗ в сироватці крові усіх досліджуваних підгруп піддослідних тварин. Отримані значення показників ПОЛ та АОЗ, а саме дієнових кон'югатів (ДК), трієнових кон'югатів (ТК), ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), супероксиддисмутази (СОД) та каталази в сироватці крові представлені в таблиці 5.3.

Через 2 години оклюзії без реперфузії (1-а підгрупа) рівень ДК виявлявся статистично незначуще нижчим (на 6,36 %; $p > 0,05$) порівняно з відповідним показником контрольної групи (рис. 5.5). Через 2 години ішемії (2-а підгрупа) спостерігалось статистично незначуще збільшення вмісту ДК у сироватці крові щурів (на 20,29 %; $p > 0,05$) у порівнянні з попередньою підгрупою та істотне (на 33,33 %; $p < 0,05$) – порівняно з групою контролю. Максимального значення показник ДК досяг в третій підгрупі (реперфузія 1 доба) і був на 26,60 % вищим показника попередньої підгрупи ($p < 0,05$) та на 51,06 % – контрольної групи щурів ($p > 0,05$). Через 3 доби (4-а досліджувана підгрупа) рівень кон'югат зменшився на 5,32 % порівняно з попередньою підгрупою тварин ($p > 0,05$), проте все ще був на 48,31 % вищим за контрольний показник ($p < 0,05$). Через 7 діб рівень кон'югат зменшився на 30,34 % порівняно з попередньою підгрупою ($p < 0,05$) та був статистично незначуще (на 25,81 %) вищим за контрольний показник ($p > 0,05$). Через 14 діб даний показник зменшився ще більше і лише на 13,21 % перевищував аналогічний показник

групи інтактних тварин, проте виявлені відмінності не були статистично значущими ($p > 0,05$).

Таблиця 5.3 – Показники ПОЛ і АОЗ у сироватці крові щурів у різні періоди ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати ($M \pm m$)

Показник	Конт- роль	Без реперфу- зії	Репер- фузія, 2 год	Репер- фузія, 1 доба	Репер- фузія, 3 доби	Репер- фузія, 7 діб	Репер- фузія, 14 діб
ДК, ум.од./мл	0,46 $\pm 0,08$	0,55 $\pm 0,07$	0,69 $\pm 0,08^*$	0,94 $\pm 0,09^*$ ***	0,89 $\pm 0,10^*$	0,62 $\pm 0,08^{***}$	0,53 $\pm 0,06$
ТК, ум.од./мл	0,43 $\pm 0,05$	0,64 $\pm 0,08^*$	0,81 $\pm 0,09^*$	1,03 $\pm 0,12^{**}$	1,01 $\pm 0,12^{**}$	0,74 $\pm 0,10^*$	0,58 $\pm 0,10$
ТБК-АП, ммоль/л	5,30 $\pm 0,33$	7,47 $\pm 0,49^*$	10,50 $\pm 0,46^{****}$ *****	18,30 $\pm 0,39^{****}$ *****	17,48 $\pm 0,31^{***}$ *****	15,82 $\pm 0,46^{***}$ *****	11,06 $\pm 0,44^{****}$ *****
СОД, ум.од./л	44,26 $\pm 1,27$	41,52 $\pm 2,03$	34,47 $\pm 1,60^{**}$ ***	30,48 $\pm 1,22^{**}$	30,44 $\pm 1,56^{**}$	29,01 $\pm 1,58^{**}$	26,5 $\pm 1,32^{**}$
Каталаза, кат/л	39,78 $\pm 1,20$	33,40 $\pm 1,26^*$	30,13 $\pm 1,26^{**}$	14,32 $\pm 0,72^{****}$ *****	13,62 $\pm 0,70$ *****	17,58 $\pm 0,62^{***}$ *****	17,14 $\pm 0,78^{****}$
Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю; ** – $p < 0,01$ порівняно з групою контролю; *** – $p < 0,05$ порівняно з попередньою групою; **** – $p < 0,01$ порівняно з попередньою групою; ***** – $p < 0,005$ порівняно з групою контролю.							

Виявлено значне збільшення вмісту ТК в сироватці крові першої підгрупи щурів (на 32,1 %; $p < 0,05$) відносно групи контролю (рис. 5.5). Через 2 години реперфузії показник ТК був вищим на 20,99 % за показник попередньої підгрупи ($p > 0,05$) та на 46,91 % вищим за показник групи контролю ($p < 0,05$). Через 1 добу (3-а група) вміст ТК продовжив зростати, досягнувши свого максимуму, і був на 21,36 % вищим за показник попередньої (2-ої) підгрупи ($p > 0,05$) та у 1,61 раза вищим за контрольний ($p < 0,01$). Через 3 доби показник незначно зменшився відносно попередньої підгрупи на 1,94 % ($p > 0,05$), проте все ще істотно (на 26,09 %) перевищував показник групи контролю ($p < 0,01$).

Через 7 діб показник зменшився відносно попередньої підгрупи на 30,84 % ($p>0,05$) і на 26,09 % перевищував показник групи контролю ($p<0,05$). Через 14 діб зниження рівня даного показника все ще продовжувалося і вміст ТК виявлявся на 21,62 % меншим у порівнянні з попередньою групою ($p>0,05$), проте це значення не відрізнялося статистично значуще відносно контрольного показника ($p>0,05$).

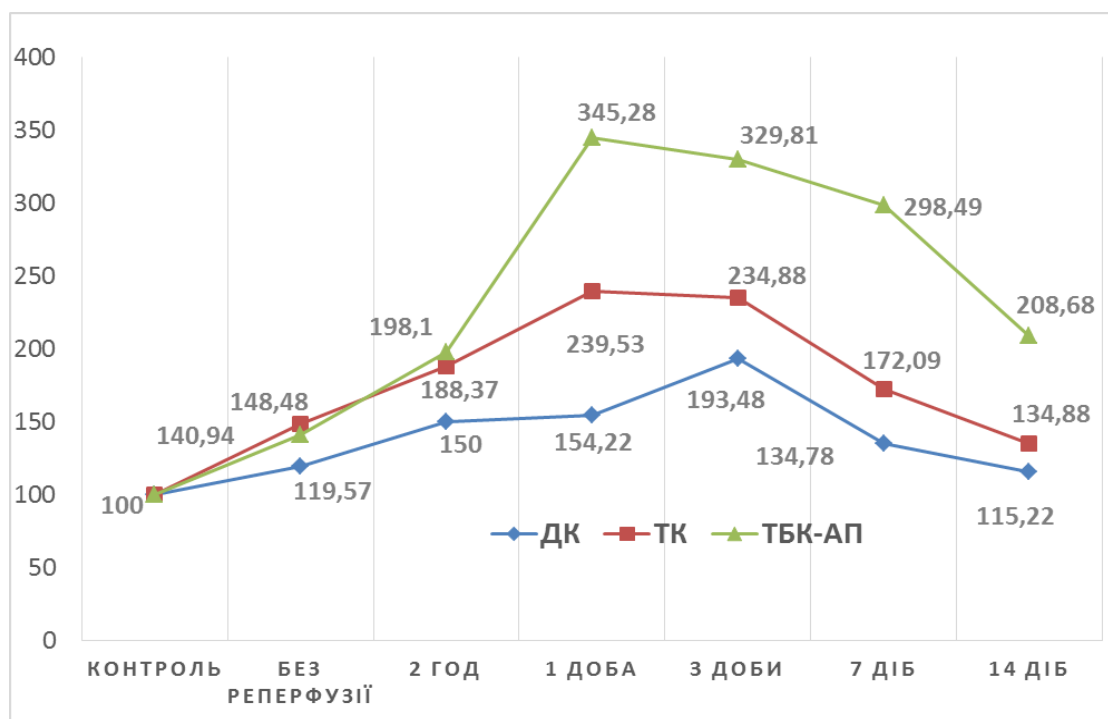


Рисунок 5.5 – Динаміка показників ПОЛ (ДК, ТК і ТБК-АП) в сироватці крові щурів у різні періоди ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати (у відсотках порівняно з контрольною групою)

При визначенні ТБК-АП (рис. 5.5) у першій підгрупі (без реперфузії) їх вміст значуще (на 29,05 %) перевищував контрольний показник ($p<0,05$). У всіх досліджуваних підгрупах з реперфузією рівень ТБК-АП істотно перевищував аналогічний показник в контрольній групі тварин ($p<0,005$). У тварин з реперфузією 2 години (2-а група) він виявлявся вищим на 29,86 % і у порівнянні з відповідним показником попередньої (першої підгрупи) ($p<0,01$). Через 1 добу показник досяг свого максимального значення і перевищував аналогічний показник попередньої підгрупи на 42,62 % ($p<0,01$). Тенденція до

зниження вмісту ТБК-АП мала місце через 3 доби (4-а група) після зняття турнікета. Рівень ТБК-АП у цій підгрупі виявлявся незначно (на 7,01 %) нижчим у порівнянні з аналогічним показником попередньої підгрупи ($p > 0,05$). Через 7 діб зазначений показник вже виявлявся значуще нижчим (на 9,50 %) у порівнянні з попередньою (4-ою) підгрупою ($p < 0,05$). Мінімального значення показник ТБК-АП досяг через 14 діб реперфузійного ураження та був істотно нижчим (на 30,09 %) у порівнянні з попередньою (5-ою) підгрупою ($p < 0,01$). При цьому даний показник все ще залишався статистично значуще (на 52,08 %) вищим за контрольний ($p < 0,005$).

При аналізі вмісту в сироватці крові ферментів АОЗ активність СОД у першій досліджуваній підгрупі (без реперфузії) знаходилась на тому ж рівні, що й у підгрупі контролю. Активність ферменту була лише незначно (на 6,20 %; $p > 0,05$) нижчою (рис. 5.6). Проте, вже у підгрупі щурів з двогодинною реперфузією мало місце істотне зменшення значення даного показника у порівнянні із попередньою (на 17,98 %; $p < 0,05$) та контрольною (на 22,12 %; $p < 0,01$) групами. У всіх інших досліджуваних групах тварин раннього та пізнього реперфузійного періоду активність СОД продовжувала знижуватись та виявлялась статистично значуще нижчою у порівнянні з групою контролю ($p < 0,01$). Навіть через 14 діб реперфузії (6-а підгрупа) вона все ще на 40,05 % була нижчою за контрольний показник ($p < 0,01$).

Вже у першій підгрупі тварин (без реперфузії) рівень активності каталази статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи тварин та виявлявся нижчим на 6,04 % (рис. 5.6). Аналогічно з динамікою СОД, при аналізі каталазної активності зафіксовано зниження активності ферменту у двох наступних підгрупах тварин раннього реперфузійного періоду. Так, у другій підгрупі щурів зниження активності складало 9,79 % у порівнянні із попередньою досліджуваною підгрупою ($p > 0,05$) та 24,26 % порівняно із групою контролю ($p < 0,01$). У тварин з реперфузією 1 доба (3-а група) показник знизився ще істотніше і був у 2,1 раза нижчим за аналогічний показник попередньої підгрупи ($p < 0,01$) та у 2,8 раза

нижчим за відповідний контрольний показник ($p < 0,005$). Через 3 доби реперфузії показник неістотно зменшився порівняно із попередньою підгрупою (на 4,89 %; $p > 0,05$) та був статистично достовірно нижчим у порівнянні із контрольним показником (на 65,76 %; $p < 0,005$). Через 7 діб реперфузії показник істотно підвищився порівняно із попередньою (4-ою) підгрупою (на 22,53 %; $p < 0,05$), залишаючись статистично достовірно нижчим у порівнянні з контрольним (на 55,81 %; $p < 0,005$). Через 14 діб реперфузії каталазна активність дещо знизилася, проте порівняно із 5-ою досліджуваною підгрупою відмінність між показниками була незначною ($p > 0,05$). Водночас, зазначений показник залишався статистично достовірно нижчим у порівнянні з контрольною підгрупою тварин (на 58,91 %; $p < 0,005$).

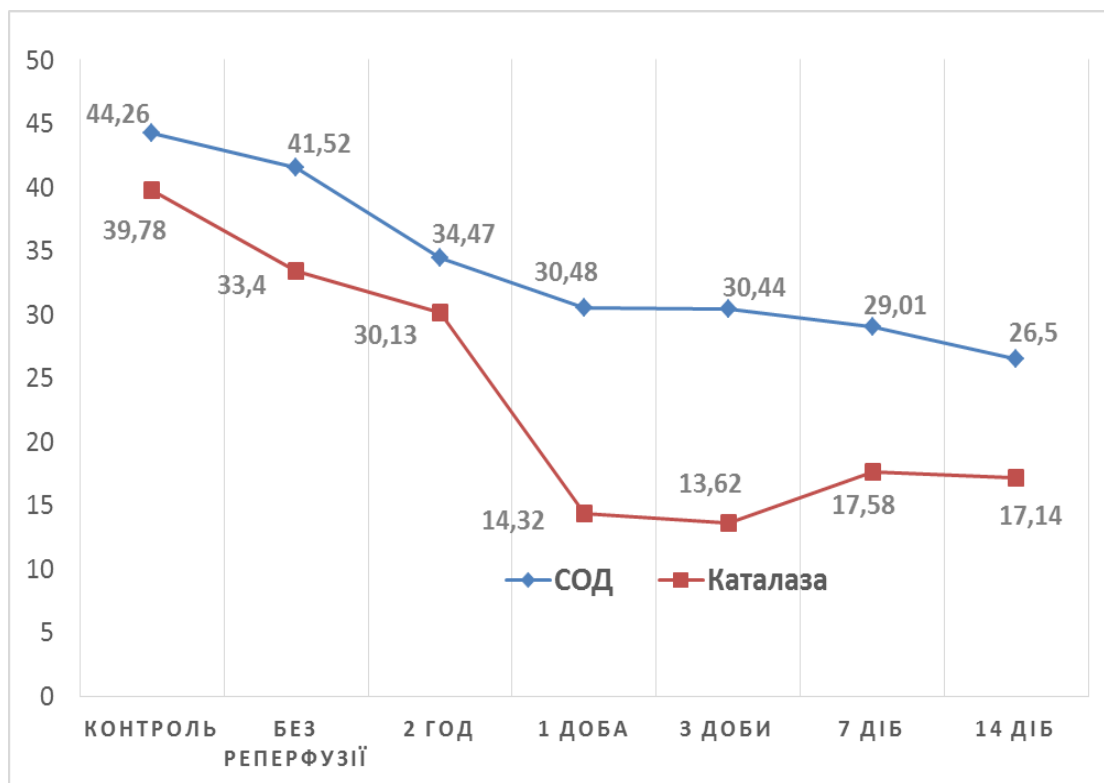


Рисунок 5.6 – Динаміка показників АОЗ (СОД та каталаза) у сироватці крові щурів у різні періоди ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати (у відсотках порівняно з контрольною групою)

При аналізі було виявлено істотне зниження показника АПІ в сироватці крові щурів усіх досліджуваних груп. Так, у першій підгрупі тварин (без

реперфузії) показник індексу ($4,54 \pm 0,39$) знизився на 40,18 % порівняно із контрольним показником ($7,59 \pm 0,44$; $p < 0,005$). Через 2 години реперфузії (2-а підгрупа) показник індексу ($2,87 \pm 0,07$) знизився на 62,18 % у порівнянні із контрольною групою ($p < 0,005$). Через добу реперфузії (3-а підгрупа) зазначений показник ($0,78 \pm 0,03$) був уже у 3,68 раза нижче за відповідний показник попередньої підгрупи та у 9,73 раза нижче за аналогічний показник групи контролю ($p < 0,005$). Через 3 доби реперфузії АПІ ($0,78 \pm 0,03$) спостерігався на тому ж низькому рівні, що і в попередній підгрупі ($p > 0,05$). Через 7 діб (5-а підгрупа) мало місце суттєве підвищення значення зазначеного показника ($1,11 \pm 0,06$) порівняно із попередньою підгрупою (на 31,58 %; $p < 0,01$). Через 14 діб (6-а підгрупа тварин) АПІ ($1,55 \pm 0,05$) спостерігався вищим у порівнянні із аналогічним показником попередньої досліджуваної підгрупи (на 26,05 %; $p < 0,01$), проте ще залишався істотно нижчим порівняно з контрольним показником ($p < 0,005$).

На основі отриманих результатів проведено також кореляційний аналіз між показниками ПОЛ та АОЗ в сироватці крові досліджуваних тварин (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Кореляційний аналіз показників ПОЛ та АОЗ в сироватці крові щурів

Показник	ДК	ТК	ТБК-АП	СОД	Каталаза
ДК	–	+0,98	+0,71	+0,13	-0,69
ТК	+0,98	–	+0,79	+0,03	-0,77
ТБК-АП	+0,71	+0,79	–	-0,52	-0,92
СОД	+0,13	+0,03	-0,52	–	+0,48
Каталаза	-0,69	-0,77	-0,92	+0,48	–

Дослідження кореляційного зв'язку встановило позитивну сильну кореляцію між значеннями ДК та ТК (+0,98), ДК та ТБК-АП (+0,71), ТК та ТБК-АП (+0,79), а також позитивну помірну кореляцію між рівнями СОД та

каталази (+0,48). Виявлялась негативна сильна кореляція між значеннями ТК та каталази (-0,77), ТБК-АП та каталази (-0,92) і негативна середня кореляція між значеннями ДК та каталази (-0,69), ТБК-АП та СОД (-0,52). Кореляція між іншими показниками була дуже слабкою.

З метою встановлення значення поєднаних порушень тих чи інших параметрів для прогнозування розвитку ішемічно-реперфузійних змін за умов гострої крововтрати було проведено нейромережеву кластеризацію на основі низки показників ПОЛ та АОЗ сироватки крові білих щурів у різні терміни раннього реперфузійного періоду: ДК (1), ТК (2), ТБК-АП (3), СОД (4), каталаза (5). При цьому кластеризації підлягав також показник тяжкості, вираженості морфологічних змін у різні періоди після зняття турнікету – S (6), який визначалося щодо кожної піддослідної тварини 1-ої підгрупи як “1”, 2-ої – “2”, 3-ої (найбільш виражені морфологічні порушення) – “3” та 4-ої – “2”.

Для алгоритму нейромережевої кластеризації обрано параметри, запропоновані програмою, та кількість кластерів, рівну трьом. На рисунку 5.7 а, б наведено результати виконання програмою кластеризації показників дослідження тварин різних груп. До першого кластеру належить 50,0 % піддослідних тварин, до другого кластеру – 25,0 %, а до третього – 25,0 % тварин.

Як вказано на рисунку 5.7, найвище значення показника вираженості морфологічних змін у задніх кінцівках щурів при розвитку ішемії-реперфузії (S) виявлялося у третьому кластері (40,0 %). При цьому за допомогою кластерного портрета можна визначити, що на третій кластер припали і найвищі показники ДК (25,42 %), ТК (21,42 %), ТБК-активних продуктів (34,55 %) та найнижчі – СОД (-13,04 %) і каталази (-39,19 %) у порівнянні з аналогічними показниками у першому та другому кластерах.

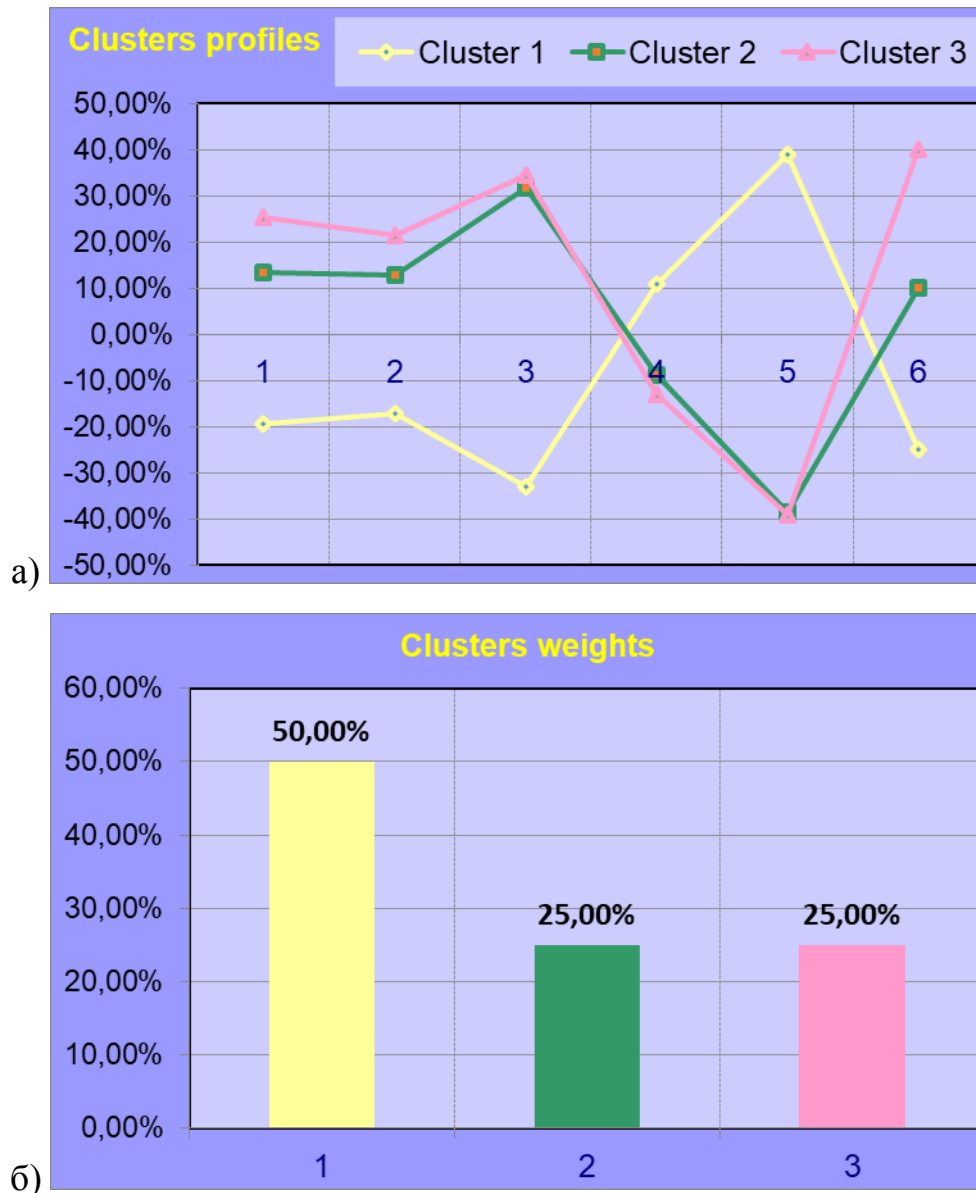


Рисунок 5.7 – Результати кластеризації показників ПОЛ і АОЗ сироватки крові піддослідних тварин у різні періоди розвитку ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати: а) кластерний портрет – значення параметрів, включно із показниками ПОЛ, АОЗ та показником вираженості морфологічних змін у різні періоди після зняття турнікета; б) частки кластерів – відсотки піддослідних тварин, які потрапили у певний кластер

На підставі результатів досліджень можна сформулювати такі висновки:

- зміни біохімічних показників сироватки крові були найбільш виражені в третій та четвертій підгрупах тварин моделі раннього періоду ішемічного ураження з термінами реперфузії 1 доба та 3 доби;

– виявлено достовірне підвищення вмісту креатиніну у четвертій досліджуваній підгрупі, який у цей період (на третю добу) досяг свого максимуму, перевищуючи групу контролю на 33,09 % ($p < 0,01$);

– встановлено зниження рівня загального білірубіну у перших трьох підгрупах експериментальних тварин: у першій підгрупі значення даного показника виявлялося нижчим на 3,07 % ($p > 0,05$), у другій – на 14,89 % ($p > 0,05$), а у третій – на 25,06 % ($p < 0,05$), порівняно із значенням підгрупи контролю.;

– виявлено статистично значуще підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові щурів усіх досліджуваних підгруп. Максимального значення показник активності АлАТ досяг у третій підгрупі тварин раннього реперфузійного періоду (1 доба), що було на 130,78 % вище підгрупи контролю ($p < 0,01$), а рівень АсАТ спостерігався найвищим у четвертій підгрупі (3 доби), перевищуючи групу контролю на 172,85 % ($p < 0,01$);

– у тварин моделі пізнього постішемічного періоду (п'ята і шоста підгрупи з терміном реперфузії 7 та 14 діб) спостерігалася тенденція до поступового повернення більшості біохімічних показників сироватки крові до контрольних рівнів, проте лише вміст тригліцеридів та загального білірубіну повністю зрівнявся із значенням групи контролю ($p > 0,05$);

– дослідження кореляційного зв'язку між біохімічними показниками сироватки крові білих щурів досліджуваних підгруп встановило позитивну сильну кореляцію між значеннями тригліцеридів та ЛФ (+0,71), АлАТ та ЛФ (+0,71), креатиніну та ЛФ (+0,71), а також позитивну середню кореляцію між значеннями загального білка та загального білірубіну (+0,66), тригліцеридів та креатиніну (+0,67), тригліцеридів та АлАТ (+0,60), тригліцеридів та АсАТ (+0,50), креатиніну та АлАТ (+0,60), креатиніну та АсАТ (+0,50), АлАТ та АсАТ (+0,50), що вказує на значимість поєднаних змін пар зазначених показників для прогнозування важкості ішемічно-реперфузійного ураження;

– аналіз кластерних портретів при проведенні нейромережевої кластеризації на основі біохімічних показників сироватки крові білих щурів у

поєднанні з показником вираженості морфологічних порушень у різні періоди ішемії-реперфузії при гострій крововтраті виявив, що при прогнозуванні прогресування структурних змін судинного русла та м'яких тканин кінцівок при розвитку ішемічно-реперфузійних уражень найсуттєвіше значення мають поєднані зміни підвищення рівня креатиніну, лужної фосфатази, АсАТ, АлАТ та тригліцеридів, а також зниження – загального білка і білірубіну. При цьому найвагомніше значення має поєднане підвищення рівнів лужної фосфатази, АсАт та АлАТ.

– виявлено зростання вмісту продуктів ПОЛ у сироватці крові усіх досліджуваних підгруп раннього реперфузійного періоду. Показник ДК досяг найвищого значення у третій підгрупі (реперфузія 1 доба) і був на 26,60 % вищим показника попередньої підгрупи ($p < 0,05$) та на 51,06 % – контрольної групи щурів ($p > 0,05$). Вміст ТК також досягнув свого максимуму через 1 добу і був на 21,36 % вищим за показник попередньої (2-ої) підгрупи ($p > 0,05$) та у 1,61 раза вищим за контрольний ($p < 0,01$). У цей період спостерігалася і максимальне значення показника ТБК-АП, який перевищував аналогічний показник попередньої підгрупи на 42,62 % ($p < 0,01$);

– у тварин моделі пізнього постішемічного періоду (п'ята і шоста підгрупи з терміном реперфузії 7 та 14 діб) спостерігалася тенденція до поступового повернення показників ТК та ДК сироватки крові до контрольних рівнів, проте вміст ТБК-АП і на 14-ту добу істотно перевищував контрольний показник ($p < 0,005$);

– виявлено зниження активності СОД і каталази в сироватці крові в усіх досліджуваних підгрупах. Показник каталазної активності досяг свого найнижчого значення у порівнянні із контрольним (на 65,76 %; $p < 0,005$) через 3 доби реперфузії, а показник СОД продовжував знижуватися і у пізньому реперфузійному періоді. При цьому на 14 добу рівні активності СОД та каталази все ще виявлялися статистично достовірно нижчими порівняно із контрольною групою тварин (на 40,05 % ($p < 0,01$) та на 58,91 % ($p < 0,005$) відповідно);

– виявлено істотне зниження АПІ в сироватці крові щурів усіх досліджуваних підгруп раннього реперфузійного періоду ($p < 0,005$). У експериментальних тварин пізнього реперфузійного періоду спостерігалось поступове підвищення зазначеного показника, проте АПІ все ж був істотно нижчим у порівнянні із контрольним ($p < 0,005$);

– дослідження кореляційного зв'язку між показниками ПОЛ та АОС сироватки крові білих щурів досліджуваних підгруп встановило позитивну сильну кореляцію між значеннями ДК та ТК (+0,98), ДК та ТБК-АП (+0,71), ТК та ТБК-АП (+0,79), а також позитивну помірну кореляцію між рівнями СОД та каталази (+0,48), що вказує на значимість поєднаних змін пар даних показників для прогнозування важкості ішемічно-реперфузійного ураження;

– аналіз кластерних портретів при проведенні нейромережевої кластеризації на основі показників ПОЛ та АОЗ сироватки крові білих щурів у різні періоди після зняття турнікета у поєднанні з показником вираженості морфологічних порушень у різні періоди ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати виявив, що при прогнозуванні розвитку морфологічних порушень при ішемії-реперфузії найсуттєвіше значення мають поєднані зміни рівнів ДК, ТК і ТБК-АП та СОД і каталази, серед яких найвагомніше значення мають поєднані зміни рівня ТБК-активних продуктів та каталази.

Результати досліджень, описані в даному розділі, опубліковані в працях автора [27, 29, 47].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ішемічно-реперфузійне пошкодження тканин на локальному та системному рівнях розвивається при відновленні артеріального кровообігу в умовах ішемії [2, 12, 13, 26]. При цьому морфо-функціональні ураження субклітинних структур, клітин, тканин та органів істотно посилюється за умов травм на тлі крововтрати [66, 82, 179, 180, 208]. Застосований нами комплексний підхід дав можливість виявити низку нових закономірностей механізмів розвитку ішемічного та реперфузійного ураження на різних термінах за умов гострої крововтрати, які розширюють теоретичні уявлення про пато- і морфогенез, а також є важливими для подальших клінічних досліджень покращення діагностики та ефективності лікування зазначеного патологічного процесу.

Проведене ангиографічне дослідження дозволило встановити структурно-просторове ремоделювання артерій у різні періоди ішемії, а також раннього і пізнього реперфузійних періодів. Модельована ішемія-реперфузія супроводжувалась дилатацією основних судинних стовбурів у стегновій, підколінній та гомілковій ділянках та редукцією ангиоархітектоніки дрібних судин. Морфометрично встановлено збільшення показників діаметра основного судинного стовбура, товстішої та тоншої гілок судинних трійників із найвиразнішими змінами через 1 добу після відновлення кровопостачання порівняно з контрольною групою: у стегновій ділянці збільшення діаметра основного стовбура становило 18,18 % ($p < 0,05$), товстішої гілки – 14,63 %, ($p < 0,05$) та тоншої гілки – 23,44 %, ($p < 0,01$); у гомілковій ділянці збільшення діаметра основного стовбура становило 21,43 % ($p < 0,05$), товстішої гілки – 15,56 %, ($p < 0,05$) і тоншої гілки – 24,39 %, ($p < 0,01$). Показник асиметрії у стегновій ділянці найбільше (на 13,1 %) зріс на кінець першої доби, а у гомілковій ділянці (на 16,38 %) – через дві години реперфузії, проте статистично значущої відмінності із контрольною групою не виявлялося.

($p > 0,05$). Слід зазначити, що динаміка зростання діаметру у дочірніх гілках тоншого діаметру більше виражена у зазначеному періоді дослідження, що вказує на їх більшу реактивність у відповідь на реперфузію. Це підтверджує і аналіз динаміки показника асиметрії, який у стеговій ділянці найбільше (на 13,1 %) зріс на кінець першої доби, а у гомілковій ділянці (на 16,38 %) – через дві години реперфузії ($p > 0,05$). Зазначені зміни свідчать про компенсаторну реакцію судин еластичного типу у відповідь на спазм судин м'язового типу та мікроциркуляторного русла при реперфузії, що висвітлено і у роботах Атамана О. В., Мальченко О. А. та ін. [22, 51].

Встановлені результати підтверджують і дані щодо посиленого кровонаповнення артерій еластичного типу упродовж різних термінів раннього реперфузійного періоду, отримані науковцями Мальченко О. А., Вересюком Т. О. [22, 46, 48]. У пізньому реперфузійному періоді відбувається поступове повернення досліджуваних показників до рівня контрольної групи через 14 діб.

При морфометричному дослідженні стегової артерії через 2 години ішемії показники зовнішнього та внутрішнього діаметрів судини, а також індекс Вогенворта визначалися на рівні контрольних показників ($p > 0,05$) із тенденцією до потовщення судинної стінки (на 2,02 %; $p > 0,05$). Водночас, у артеріях м'язових гілок гомілкових артерій встановлено зменшення внутрішнього судинного діаметру (на 14,01 %; $p < 0,01$), збільшення індексу Вогенворта (на 31,79 %; $p < 0,01$) зі збільшенням товщини судинної стінки на 12,68 % ($p < 0,05$). Слід зазначити, що зовнішній діаметер зазначених артерій не різнився значуще від контрольного показника. Такі зміни у першій досліджуваній підгрупі свідчать, на нашу думку, про початок набряку у судинних стінках та вазоконстрикції артерій малого калібру.

У ранньому реперфузійному періоді після відновлення кровопостачання тенденція до збільшення товщини судинної стінки зберігалась у артеріях еластичного типу із істотним підвищенням показників зовнішнього та внутрішнього діаметрів, а також незначним ростом індексу Вогенворта. При

цьому у артеріях м'язового типу спостерігалася тенденція до зниження показника зовнішнього діаметра та істотне зменшення у динаміці судинного просвіту зі статистично значущим збільшенням товщини судинної стінки та ростом індексу Вогенворта. Найбільш виразні зміни мали місце через 1-у добу реперфузії. При морфометричному дослідженні стегнової артерії встановлено збільшення зовнішнього (на 8,38 %; $p < 0,05$) та внутрішнього (на 9,42 %; $p < 0,05$) діаметрів судини, а також тенденцію до зменшення індексу Вогенворта (на 4,07 %; $p > 0,05$) зі статистично незначущим потовщенням судинної стінки (на 6,69 %; $p > 0,05$), що підтверджує результати профеденої ангиографії та свідчить, на нашу думку, про компенсаторне розтягнення судин еластичного типу у відповідь на спазм та набряк стінки судин малого калібру та гемомікроциркуляторного русла зі зниженням пропускної спроможності. Підтвердженням останнього є тенденція до зменшення зовнішнього й істотне зменшення внутрішнього діаметрів (на 1,72 % ($p > 0,05$) та на 27,28 % ($p < 0,01$) відповідно), а також зниження пропускної спроможності артерій м'язового типу (на 52,83%; $p < 0,01$) зі збільшенням товщини їх стінки на 19,42 % ($p < 0,01$) у цей же період, що свідчить про виражену вазоконстрикцію артерій малого калібру. Аналогічні зміни в усіх структурних елементах судинної стінки з особливо вираженими виявами ремоделювання у артеріях дрібного калібру, де мали місце вазоконстрикція та порушення мікроангіорхітекtonіки виявляли й інші науковці [46, 51, 54].

На нашу думку, виявлені зміни пов'язані, насамперед, із наростаючим набряком тканин упродовж ішемічного та раннього реперфузійного періоду. Ще одним чинником можна вважати переважанням частки гладких міоцитів у судинах меншого калібру, які більш тропні до набрякових процесів, та меншої частки еластичних компонентів у порівнянні із судинами більшого калібру. Це підтверджується дослідженнями Радченко О. М., і Будінова О.В., які встановили переважну локацію біохімічних і морфологічних реперфузійних порушень саме на рівні дрібних судин [39, 43]. У свою чергу ендотеліальна дисфункція, морфологічне вираження якої у гемомікроциркуляторному руслі

спостерігалось упродовж усіх періодів ранньої реперфузії у вигляді дистрофії та десквамації ендотелію, також запускає низку біохімічних каскадів та посилює вище вказані порушення [24, 55, 61, 110]. Виявлені нами порушення реологічних властивостей крові у вигляді стазу, сладжу, пристінкової агрегації та налипання на інтимі судин гемомікроциркуляторного русла також доводять значимість ремодилування мікросудин у серії наступних каскадних змін, що підтверджується й іншими дослідниками [22, 74, 115, 156]. Отримані експериментальні результати за умов реперфузії узгоджуються із морфологічними виявами ремоделюванням судинового русла в інших анатомічних ділянках [15], зокрема й після дозованої компресії сім'яного канатика [5].

Упродовж пізнього реперфузійного періоду зовнішній та внутрішній діаметри стегнової артерії зменшувалися, а просвіт артерій м'язових гілок гомілки навпаки збільшувався, що у свою чергу супроводжувалося відповідними змінами індексу Вогенворта. Так, на 14-у добу зазначений показник стегнової артерії знаходився практично на рівні контрольного, незначно перевищуючи його (на 6,24 %; $p > 0,05$). Індекс Вогенворта у артеріях м'язового типу також наблизився до відповідного показника інтактних тварин і статистично незначуще його перевищував (на 19,54 %; $p > 0,05$). Такі зміни вказують на майже повне відновлення пропускної спроможності судин усіх типів упродовж двох тижнів пізнього реперфузійного періоду, що відповідає аналогічним даним, отриманими іншими авторами [46, 52].

Гістологічні зміни у стінках судин найвиразнішими були також до кінця першої доби. Вони виявлялися дистрофічно-дегенеративними та запальними змінами. Пізній реперфузійний період характеризувався редукцією гострих проявів і ознаками ремоделюванням структурних компонентів із частковим поверненням їх до вихідного стану, що супроводжувалося збільшенням сполучнотканинного матриксу.

При морфологічному дослідженні скелетних м'язів вже у перші дві години ішемії ми виявляли фрагменти без посмугованості. Констатувалися

ділянки розпаду саркоплазми, фрагментації та деформації м'язових волокон. При цьому ядра розташовувались нерівномірно. Мали місце розрихлення ендодіперимізію. Упродовж раннього реперфузійного періоду структурні зміни проявлялися набряковим синдромом, дистрофічно-дегенеративними та деструктивними процесами із запальною відповіддю на пошкодження зі стабілізацією до кінця третьої доби експерименту. На кінець 1-ої доби зазначені зміни були найбільш вираженими. Через 7 діб спостереження зменшувалися такі гострі прояви як набряк та запальна відповідь на пошкодження. Натомість з'являлися ознаки відновлення і компенсаторного ремоделювання. Через 14 діб реперфузії переважна частина структурних компонентів скелетних м'язів нижньої кінцівки набували вихідного стану з проліферацією волокнистої сполучної тканини уміццях деструкції.

Ішемічно-реперфузійне ураження відзначено поступовим збільшенням діаметра м'язового волокна до найвищих значень на кінець 1-ої реперфузійної доби у порівнянні з контрольною групою тварин (на 5,11 %; $p < 0,05$). У період двогодинної ішемії та упродовж раннього реперфузійного періоду виявлено незначне збільшення площі ядра, при цьому через 1 добу реперфузії спостерігалось найвагомніше зростання зазначеного показника (на 1,34 %; $p < 0,05$) стосовно контрольної групи, а починаючи з 3-ої доби мало місце поступове зниження даного показника з поверненням до рівня контрольного показника у пізньому періоді реперфузії. Упродовж раннього реперфузійного періоду спостерігалось і поступове зниження показника ядерно-цитоплазматичного співвідношення з найістотнішою відмінністю порівняно з аналогічним показником інтактної групи тварин на 1-у добу (на 8,33 %; $p < 0,05$), що може бути, на нашу думку, маркером зниження ядерної активності саме у цей період. Зазначені зміни основних морфометричних показників повертались до рівня контрольної групи через 14 діб після відновлення кровопостачання.

Аналогічні морфофункціональні особливості ремоделювання м'язової тканини із превалюючими набряком та некротично-деструктивними порушеннями описані у роботах багатьох дослідників [22, 46, 49, 55].

При субмікроскопічному дослідженні виявлено наростання ультраструктурних змін м'язових волокон та гемомікроциркуляторного русла упродовж вже перших годин ішемії та реперфузії, які набували найбільшої вираженості через 1 добу раннього реперфузійного періоду. Спостерігалися спостерігалися явища міолізу та деструкції міофібрил. Мали місце і вакуолізація та руйнування мітохондріальних мембран. Схожі порушення, зокрема системне пошкодження міофібрил контрактурного типу можна знайти у низці наукових праць [15, 20]. У судинах гемомікроциркуляторного русла відмічали виявлялись ознаки повнокрів'я та стазу. В ядрах ендотеліоцитів виявлено переважання гетерохроматину та інвагінація каріолеми. Поступово до кінця 14 доби переважна більшість ультраструктурних змін відновлювались до рівня контрольної групи.

При гістологічному дослідженні мікропрепаратів м'язких тканин спостерігали їх ремоделювання вже у період двогодинної ішемії. Спостерігалось менша щільність колагенових волокон дерми та гіподерми внаслідок набряку. Через 1 добу структурні зміни ставали найбільш вираженими. У шкірі наростали явища гіперкератозу та поверхневої десквамації дегенеративно зміненого епітелію. У поверхневих шарах значно збільшувалася кількість вакуолізованих епітеліоцитів. Колагенові волокна в усіх шарах дерми виражено розрихлювалися набряком. Спостерігались також розлади геіомікроциркуляції з порушенням реогемодинаміки та ендотеліальної дисфункції. У пізньому реперфузійному періоді виявляли ознаки проліферації колагенових волокон із частковим збереженням набряку у нижніх шарах дерми. При цьому до кінця експерименту констатували найменш виражені структурні зміни і загалом переважна більшість з них поверталася до вихідного стану. Виявлені нами морфофункціональні особливості ремоделювання м'язів та шкіри спричиняє, очевидно, зниження перфузії і оксигенації тканин, які у

кінцевому підсумку визначаються швидкістю капілярного кровотоку і щільністю функціонуючих капілярів, тобто їх загальною метаболічною поверхнею, що істотно погіршується за умов наростаючого набряку у гемомікроциркуляторному руслі при реперфузії [110, 119, 154, 193].

Аналіз рентгенконтрастних ангіограм тварин із гострою крововтратою показав, що явища судинної дилатації основних стовбурів судинних трійників та збіднення ангіоархітектоніки судинного малюнка ураженої кінцівки були більшої інтенсивності у всіх анатомічних ділянках. Структурно-просторова реорганізація артерій за умов гострої крововтрати найвиразніше виявляється через 1 добу реперфузії та, порівняно із тваринами без крововтрати, характеризувалася тенденцією до підвищення показника діаметра основного стовбура трійника у стегновій ділянці на 1,98 % та його товстішої гілки – на 2,38 % ($p > 0,05$), а також підвищення показника діаметра основного стовбура трійника у гомілковій ділянці на 1,41 %, товстішої гілки – на 2,17 %, а тоншої гілки – на 2,38 % ($p > 0,05$). Коефіцієнти асиметрії у трійниках мали тенденцію до зростання упродовж раннього реперфузійного періоду та зниження упродовж пізнього, проте на відміну від підгрупи тварин без моделювання крововтрати, тенденція до підвищення у стегновій ділянці мала місце й у пізньому реперфузійному періоді; через два тижні після відновлення кровообігу зазначений показник все ще перевищував контрольний на 11,75 % ($p > 0,05$). Тенденція до більшої відмінності з контрольними значеннями в сторону підвищення наприкінці пізнього періоду реперфузії виявлялась стосовно усіх морфометричних показників трійників артерій у стегновій та гомілковій ділянках у тварин з моделюванням гострої крововтрати у порівнянні з тваринами без крововтрати, за виключенням діаметра товстішої гілки трійника підколінної артерії, який знаходився на тому ж рівні. На нашу думку, показники, отримані за допомогою контрастного агіографічного дослідження, підтверджують збільшення кровонаповнення великих артеріальних судин у ранньому реперфузійному періоді за умов моделювання гострої крововтрати. При цьому відбувається повернення сновних параметрів до рівня контрольної

групи до кінця двотижневого періоду реперфузії за більш вираженої відмінності з інтактними тваринами порівняно із підгрупою тварин без крововтрати.

При аналізі морфометричних показників стегнової артерії у тварин із гострою крововтратою відзначено аналогічні зміни, як і в дослідній підгрупі без моделювання крововтрати: збільшення зовнішнього та внутрішнього діаметрів артерії, а також зменшення індексу Вогенворта із тенденцією до потовщення стінки судини порівняно із контрольною групою тварин. При порівнянні морфометричних показників стегнової артерії у підгрупі тварин з моделюванням гострої крововтрати найбільша відмінність у сторону підвищення показника зовнішнього діаметра (на 1,80 %; $p > 0,05$) спостерігалася на через добу реперфузії, а внутрішнього діаметра (на 2,79 %; $p > 0,05$) та індексу Вогенворта (на 3,53 % ($p > 0,05$)) – через три доби у порівнянні із відповідними показниками тварин без крововтрати. Таким чином зазначені зміни виявляють ті ж закономірності і тенденції, які отримані за допомогою контрастного агіографічного дослідження стегнової артерії та її гілок, і підтверджують збільшення кровонаповнення великих артеріальних судин у ранньому реперфузійному періоді. Порівнюючи обидві підгрупи на рівні м'язових гілок, у тварин з модельованою гострою крововтратою найістотніші відмінності виявлялись на кінець першої доби відновлення кровообігу. Встановлено достовірно менше значення просвіту судин (на 13,24 %; $p < 0,05$) та підвищення індексу Вогенворта (на 24,77 %; $p < 0,05$) у порівнянні з відповідною підгрупою без крововтрати (рис. 6.1), що свідчить про більш виражений спазм, набряк судинної стінки і периваскулярного простору, а також істотне зменшення пропускної здатності судин. Морфометричні показники артерій у підгрупах тварин за ішемії-реперфузії без та із модельованою гострою крововтратою повертаються до значень, близьких до інтактної групи, через 14 діб дослідження, проте на тлі крововтрати мала місце тенденція до порівняно більшої відмінності із контрольними показниками.

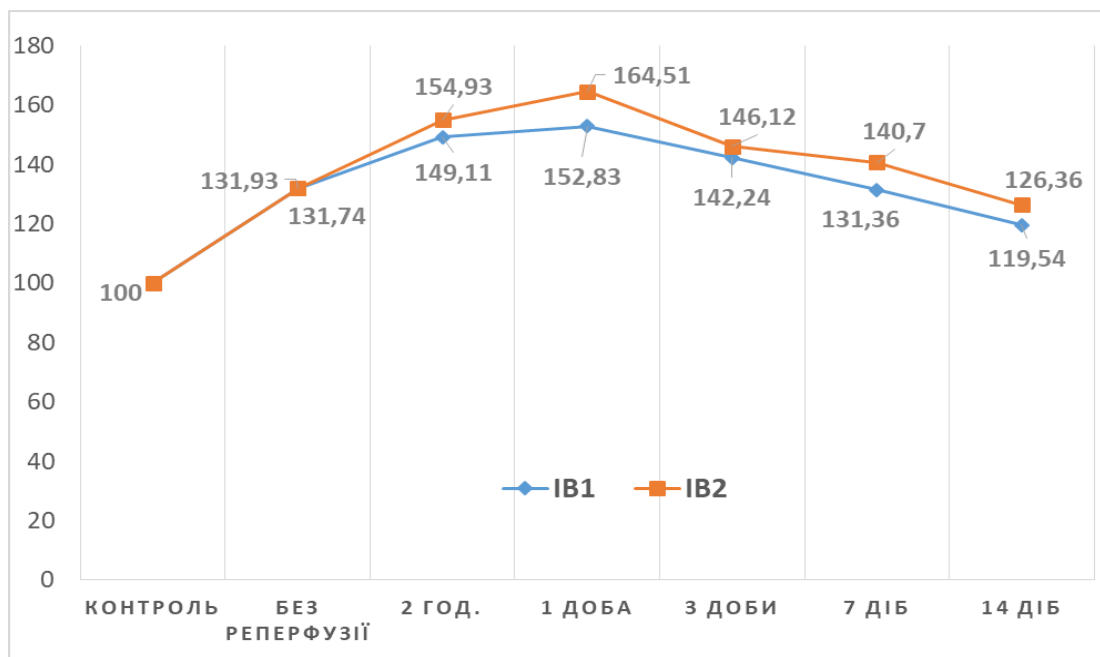


Рисунок 6.1 – Динаміка індексу Вогенворта м'язових гілок гомілки у досліджуваних підгрупах тварин без (IB₁) та з (IB₂) моделюванням гострої крововтрати (у відсотках порівняно з контрольною групою)

Також зазначимо, що спільним для усіх факторів регуляції судинного тону є механізм функціонування за принципом негативного зворотного зв'язку: відхилення будь-якого параметра гомеостазу (наприклад, зниження pO_2 в тканинах) запускає ланцюжок-каскад реакцій, спрямованих на повернення відхиленого параметра до його початкових значень. Гіперперфузія тканинної області призводить до зниження pO_2 і накопичення продуктів обміну речовин в цьому регіоні, які мають судинно-розширюючу дію, що посилюється за умов крововтрати та дефіциту O_2 [178, 203, 169, 184]. Саме цим, на нашу думку, поряд із розвитком набряку, можна пояснити і більш виразне ремоделювання судин за умов гострої крововтрати. Слід зазначити, що у пізньому реперфузійному періоді морфометричні показники не поверталися повністю до рівня інтактної групи у підгрупі тварин із гострою крововтратою.

Гістологічне дослідження судин у ранньому періоді реперфузійного ураження тварин на тлі гострої крововтрати показало структурні зміни вже упродовж перших двох годин ішемії. Внутрішня еластична мембрана зберігала цілісність, проте із нерівномірною звивистістю. Гладкі міоцити середньої

оболонки подекуди втрачали компактне розташування, з'являлися клітини із вакуолізованою цитоплазмою. Адвентиція була розрихлена набряком, судини судин з явищами лейкостазу що наявні в усіх оболонках судинної стінки з посиленням дистально в напрямку гомілки. Через 2 години реперфузії ми констатували негативну динаміку патоморфологічних змін в усіх досліджених судинах усіх типів. При подібності із змінами на попередньому терміні негативні прояви набували системного характеру. На кінець першої доби ремоделювання у відповідь на реперфузію досягло свого піку. Потовщення судинних стінок зумовлювалося набряком, переважно у субендотеліальних просторах та адвентиції. Еластичні фібрили внутрішньої і зовнішньої еластичних мембран частково вирівнювалися, місцями розривалися. Морфометрично виявлялися більш істотніші порушення структури судинних стінок у порівнянні з підгрупою тварин без гострої крововтрати. Аналіз мікроскопічного дослідження через 3 доби реперфузії показав лише деяку стабілізацію патоморфологічних змін на відміну від підгрупи тварин без гострої крововтрати, де позитивна динаміка наростала швидше. Необхідно зазначити, що стінки вен у цей період були ще також істотно потовщені через набряк і новоутворену сполучну тканину. Дані, отримані в результаті морфологічного дослідження та за результатами морфометрії співпадають з описами змін у стінках стінок судин, виявлених іншими дослідниками [4, 39].

Як об'єкт для вивчення змін мікроциркуляції при гострій крововтраті часто використовують скелетні м'язи, особливо що стосується вивчення вазомотів. При значній крововтраті кровопостачання м'язів значно знижується, не зважаючи на добре розвинену метаболічну авторегуляцію кровотоку при фізичних навантаженнях. При цьому має місце і звуження артеріол та сфінктерів [89]. На етапі ішемії у нашому дослідженні структурні зміни судин та м'яких тканин за умов гострої крововтрати у нашому дослідженні були аналогічними як і у підгрупі тварин без крововтрати та виявлялися набряком судинних стінок і м'яких тканин, зокрема поперечна посмугованість м'язових волокон на поздовжніх зрізах слабо візуалізувалася, констатувалися і ділянки

розпаду саркоплазми та фрагментації самих волокон. На ранніх термінах реперфузії структурні зміни проявлялися вираженим набряковим синдромом, розладами мікрогемодинаміки, дистрофічно-дегенеративними та деструктивними змінами в судинах, скелетних м'язах і фібрилярних структурах із запальною відповіддю на пошкодження. При цьому через 2 години реперфузії без та за умов гострої крововтрати структурні зміни були подібними, а до кінця 1-ої виявлялась більш виражена негативна динаміка з лише частковою стабілізацією процесу через 3 доби експерименту. Найбільш значний набряк м'язової тканини спостерігався на першу добу у третій підгрупі щурів (рис. 6.2). Пересічний діаметр м'язових волокон ($(43,66 \pm 0,60)$ мкм) у цій підгрупі перевищував на 6,94 % відповідний показник ($(40,63 \pm 0,24)$ мкм) контрольної групи ($P < 0,01$). Пересічна площа ядер м'язових волокон ($63,34 \pm 0,15$ мкм²) у зазначеній підгрупі також істотно перевищувала відповідний показник ($(62,36 \pm 0,11)$ мкм²) групи контролю ($P < 0,01$). Виявлене зменшення показника ядерно-цитоплазматичного співвідношення через дві години ($0,046 \pm 0,001$; $p < 0,05$), добу ($0,042 \pm 0,001$; $p < 0,01$) та три доби ($0,045 \pm 0,001$; $p < 0,01$) у порівнянні з відповідним показником групи контролю ($0,048 \pm 0,001$) свідчить, на нашу думку, про зменшення ядерної активності клітин у результаті ішемічного пошкодження на тлі крововтрати, яке при тому було значно більше виражене на 1-у добу реперфузії, аніж у підгрупі експериментальних тварин без гострої крововтрати. При порівнянні динаміки морфометричних показників м'язових волокон у підгрупі тварин з ішемічно-реперфузійним ураженням без гострої крововтрати та за умов гострої крововтрати з'ясовано, що найвиразніше відмінності виявлялись через 1 та 3 доби після відновлення кровообігу. При цьому мала місце тенденція до підвищення даного показника у зазначених підгрупах тварин із кровотечею на 1,92 % ($p > 0,05$) та 2,01 % ($p > 0,05$) відповідно у порівнянні із аналогічними підгрупами тварин без моделювання гострої крововтрати. Відмінності величини пересічної площі м'язового волокна між підгрупами були незначними та не перевищували 1 %. Через 1 добу та 3 доби реперфузії ядерно-

цитоплазматичне співвідношення було дещо нижчим на тлі гострої крововтрати у порівнянні з підгрупами без моделювання крововтрати (на 4,55 % та 4,26 % відповідно; $p > 0,05$). Інтенсивність порушень м'язових волокон зменшувалась до кінця першого тижня, а через два тижні структура м'язової тканини майже повністю відновилась, про що свідчила однорідна структура м'язових волокон та чітка візуалізація ядер із орієнтацією довгих осей паралельно сарколемі.

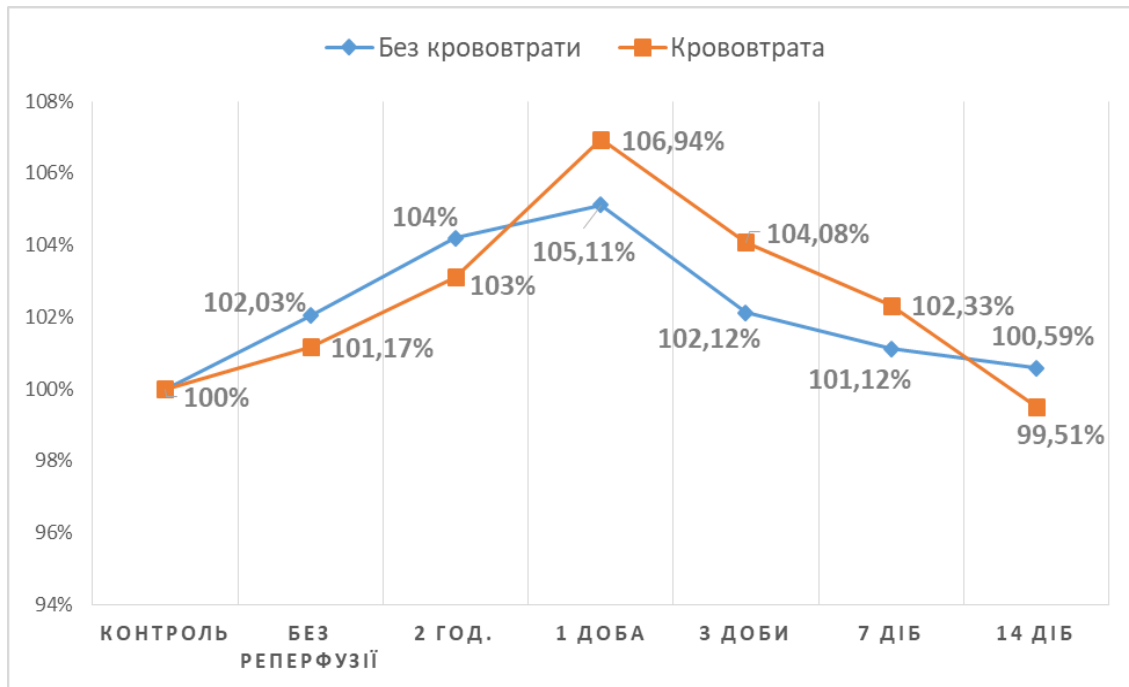


Рисунок 6.2 – Динаміка пересічного діаметру м'язових волокон щурів у різні періоди реперфузії без та за умов гострої крововтрати (у відсотках порівняно з контрольною групою)

Упродовж пізнього періоду реперфузії фіксувалися морфологічні вияви репаративного рабдоміогістогенезу, проте за умов крововтрати склеротичні зміни в стінках судин, периваскулярно, скелетних м'язах і дермі були більш обширними у порівнянні з відповідними підгрупами тварин без кровотечі. При цьому на завершальному терміні дослідження, на відміну від підгрупи тварин без модельованої гострої крововтрати жоден досліджений об'єкт не досягнув вихідного стану, описаного в тварин контрольної групи.

Результати досліджень вказують на те, що активні кисневі метаболіти відіграють важливу роль при мікроваскулярному та паренхіматозному ураженні скелетної мускулатури за ішемії та реперфузії. Ця точка зору базується, головним чином, на спостереженні, що введення засобів, які попереджають утворення вільних кисневих радикалів, або речовин, що ефективно зв'язують ці сполуки, знижує мікросудинні та паренхіматозні ураження, які виникають внаслідок ішемії та реперфузії [31, 99, 190]. Зазначені дослідження показали, що об'єм м'язового некрозу значно знижується у результаті впливу молекулярного кисню під час реперфузії, проте реперфузія ішемічного й аноксичного м'яза гіпоксемічною кров'ю незначною мірою змінює проникність капілярів і судинну опірність, лише подальша перфузія оксигенованою кров'ю значно збільшує проникність капілярів і судинну опірність. Це, на нашу думку, може бути одним із патогенетичних чинників більш вираженого пошкодження структурних компонентів м'яких тканин за умов гострої крововтрати і, відповідно, супровідної гіпоксемії.

Через 1 добу реперфузії субмікроскопічні зміни у підгрупі тварин з гострою крововтратою були найбільшими. Ультраструктурні порушення у тварин з гострою крововтратою на першу добу були більш вираженими у порівнянні із тваринами без моделювання гострої крововтрати, зокрема виявлялися значний набряк ендотелію, деструктивні зміни стінки мікросудин, підсарколемний набряк м'язових волокон, міоцитоліз, фрагментація та лізис міофіламентів міофібрил із втратою цілісності сарколеми. Субмікроскопічно через два тижні реперфузії, ускладненої кровотечею, у м'язах та гемокапілярах встановлено відновлення їх ультраструктури, проте у меншій мірі порівняно з аналогічним терміном спостереження у експериментальних тварин без крововтрати.

Отримані морфологічні дані дозволяють стверджувати, що на етапах постішемічної реперфузії за умови гострої крововтрати відбувається більш виразне ремоделювання м'яких тканин. Якщо упродовж періоду ішемії та у перші дві години реперфузії структурні зміни були подібними, то на подальших етапах ми констатували негативну динаміку динаміку зі стабілізацією процесу

на третю добу. Лише через три доби прояви набряку дерми дещо зменшувалися. Проте, на цьому терміні дослідження ми спостерігали ще деструктивні зміни. Позитивна динаміка відмічалася і лише через 7 діб експерименту, досягаючи максимально наближеного до контрольної групи стану до кінця 14-ої доби, із все ж неповним поверненням до нормальних показників.

У низці досліджень встановлено, що в умовах ішемії тканин порушується їх метаболізм, погіршуються можливості тканинного дихання з накопиченням недоокислених та токсичних продуктів обміну, що веде до розвитку ацидозу і, як наслідок до деструктивно-некротичних змін, що, очікувано посилюється на тді гіпоксемії за умов крововтрати [19, 36, 40]. У результаті проведених нами досліджень ми виявили значні зміни біохімічних показників вже безпосередньо у перші години після ішемії та відновлення кровообігу, проте зміни біохімічних показників сироватки крові були найбільш виражені у третій та четвертій підгрупах тварин моделі раннього періоду ішемічного ураження з термінами реперфузії 1 доба та 3 доби. Виявлено достовірне підвищення вмісту креатиніну у четвертій досліджуваній підгрупі, який у цей період (на третю добу) досяг свого максимуму, перевищуючи групу контролю на 33,09 % ($p < 0,01$), що підтверджує пошкодження м'язової тканин. Встановлено зниження рівня загального білірубіну у перших трьох підгрупах експериментальних тварин: у першій підгрупі значення даного показника виявлялося нижчим на 3,07 % ($p > 0,05$), у другій – на 14,89 % ($p > 0,05$), а у третій – на 25,06 % ($p < 0,05$), порівняно із значенням групи контролю, є, на нашу думку, прямим наслідком істотної крововтрати. Виявлено і статистично значуще підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові щурів усіх досліджуваних підгруп. Максимального значення показник активності АлАТ досяг у третій підгрупі тварин раннього реперфузійного періоду (1 доба), що було на 130,78 % вище групи контролю ($p < 0,01$), а рівень АсАТ спостерігався найвищим у четвертій підгрупі (3 доби), перевищуючи групу контролю на 172,85 % ($p < 0,01$). Це зумовлено, на нашу думку, перш за все також

пошкодженням м'язової тканини, та свідчить про системну реакцію на травму на локальному рівні. Зростання ж рівня АлАт, яке було не настільки вираженим, може слугувати неспецифічним маркером ураження печінки. У тварин моделі пізнього постішемичного періоду (п'ята і шоста підгрупи з терміном реперфузії 7 та 14 діб) спостерігалася тенденція до поступового повернення більшості біохімічних показників сироватки крові до контрольних рівнів, проте лише вміст тригліцеридів та загального білірубіну повністю зрівнявся із значенням групи контролю.

Дослідження кореляційного зв'язку між біохімічними показниками сироватки крові білих щурів досліджуваних підгруп встановило позитивну сильну кореляцію між значеннями тригліцеридів та ЛФ (+0,71), АлАТ та ЛФ (+0,71), креатиніну та ЛФ (+0,71), що вказує на значимість поєднаних змін пар зазначених показників для прогнозування важкості ішемічно-реперфузійного ураження. З метою встановлення значення поєднаних змін тих чи інших параметрів для прогнозування розвитку ішемічно-реперфузійних пошкоджень було здійснено нейромережеву кластеризацію результатів біохімічного аналізу. Аналіз кластерних портретів при проведенні нейромережевої кластеризації на основі біохімічних показників сироватки крові білих щурів у поєднанні з показником вираженості морфологічних порушень у різні періоди ішемії-реперфузії при гострій крововтраті виявив, що при прогнозуванні прогресування структурних змін судинного русла та м'яких тканин кінцівок при розвитку ішемічно-реперфузійних уражень найсуттєвіше значення мають поєднані зміни підвищення рівня креатиніну, лужної фосфатази, АсАТ, АлАТ та тригліцеридів, а також зниження – загального білка і білірубіну. При цьому найвагомніше значення має поєднане підвищення рівнів лужної фосфатази, АсАт та АлАТ.

В умовах ішемії-реперфузії утворюються токсичні продукти в результаті порушення ПОЛ [136, 189, 222], що є одним із ключових механізмів впливу, як місцевого ураження тканин так і системних порушень [2, 22, 24]. В організмі накопичуються проміжні продукти ліпопероксидації, які ослабляють бар'єрну

функцію клітини і збільшують проникність мембран, викликають пошкоджуючу дію на білки [17, 23]. При ішемічно-реперфузійному ураженні на тлі гострої крововтрати падіння ОЦК викликає активацію симпатичної нервової та ендокринної систем, з подальшою централізацією кровообігу, розладом периферичного кровотоку та мікроциркуляції, ішемічним ураженням та розвитком гіпоксії тканин та органів [57, 107]. Порушення мікроциркуляції призводить до уповільнення кровотоку аж до розвитку стазів, альтерації ендотеліоцитів та підвищення в'язкості крові. Утворення агрегатів із формених елементів крові, її застій у капілярах, плазматичне просочування інтерстицію призводить до зростання щільності крові та запускає каскад реакцій зсідання з розвитком внутрішньокапілярного мікротромбозу, і, як наслідок, ДВЗ синдрому [72, 116]. Такий дисбаланс між антикоагулянтними та прокоагулянтними механізмами на користь останніх призводить до серйозних порушень у мікроциркуляторному руслі та неспроможності тканинної перфузії. Кровообіг централізується одночасно з різким падінням периферичного кровотоку, в органах та тканинах розвивається ішемічне ушкодження, що є одним із головних факторів, що також активують ПОЛ. Гіперкатехоламінемія, своєю чергою, також стимулює ПОЛ [128, 184, 197]. Під час реперфузії підвищені концентрації цитозольного кальцію призводять до протеолітичної конверсії ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу. Встановлено, що скелетний м'яз може бути уражений не лише ішемічною міопатією при здавлюванні, але й розтягненням м'язових волокон. Досліджено, що на мембранному рівні розтягнення збільшує саркоплазматичний приплив натрію, хлориду, води та кальцію за електрохімічним градієнтом. Енергозалежні виштовхуючі насоси не в змозі справитись із підвищеним навантаженням і, як наслідок, виникає набряк і збільшується саркоплазматична і мітохондріальна концентрація кальцію, активуючи автолітичні деструктивні процеси і порушуючи клітинне дихання [24, 31, 42]. Таким чином, дослідження стану пероксидного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у взаємозв'язку із місцевим ремоделюванням м'язової тканини дає можливість дослідити прогностичні

маркери прогресування морфологічних порушень. Позаяк, реперфузійний синдром розвивається в результаті системного гіпоксичного і токсичного пошкодження клітин, органів і тканин, а при гострій крововтраті гіпоксичний чинник суттєво посилюється, то такий взаємозв'язок бачиться особливо вираженим.

У нашому дослідженні виявлено зростання вмісту продуктів ПОЛ у сироватці крові усіх досліджуваних підгруп раннього реперфузійного періоду. Показник ДК досяг найвищого значення у третій підгрупі (реперфузія 1 доба) і був на 26,60 % вищим показника попередньої підгрупи ($p < 0,05$) та на 51,06 % – контрольної групи щурів ($p > 0,05$). Вміст ТК також досягнув свого максимуму через 1 добу і був на 21,36 % вищим за показник попередньої підгрупи ($p > 0,05$) та у 1,61 раза вищим за контрольний ($p < 0,01$). У цей період спостерігалось і максимальне значення показника ТБК-АП, який перевищував аналогічний показник попередньої підгрупи на 42,62 % ($p < 0,01$). У тварин моделі пізнього постішемічного періоду (п'ята і шоста підгрупи з терміном реперфузії 7 та 14 діб) спостерігалася тенденція до поступового повернення показників ТК та ДК сироватки крові до контрольних рівнів, проте вміст ТБК-АП і на 14-ту добу істотно перевищував контрольний показник ($p < 0,005$). Виявлено зниження активності СОД і каталази в сироватці крові в усіх досліджуваних групах. Показник каталазної активності досяг свого найнижчого значення у порівнянні із контрольним (на 65,76 %; $p < 0,005$) через 3 доби реперфузії, а показник СОД продовжував знижуватися і у пізньому реперфузійному періоді. При цьому на 14 добу рівні активності СОД та каталази все ще виявлялися статистично достовірно нижчими порівняно із контрольною групою тварин (на 40,05 % ($p < 0,01$) та на 58,91 % ($p < 0,005$) відповідно). Виявлено й істотне зниження АПІ в сироватці крові щурів усіх досліджуваних підгруп раннього реперфузійного періоду ($p < 0,005$). У експериментальних тварин пізнього реперфузійного періоду спостерігалось поступове підвищення зазначеного показника, проте АПІ все ж був істотно нижчим у порівнянні із контрольним ($p < 0,005$).

Аналіз кореляційного зв'язку між показниками ПОЛ та АОС сироватки крові білих щурів досліджуваних підгруп встановив позитивну сильну кореляцію між значеннями ДК та ТК (+0,98), ДК та ТБК-АП (+0,71), ТК та ТБК-АП (+0,79), а також позитивну помірну кореляцію між рівнями СОД та каталази (+0,48), що вказує на значимість поєднаних змін пар даних показників для прогнозування важкості ішемічно-реперфузійного ураження. Аналіз кластерних портретів при проведенні нейромережевої кластеризації на основі показників ПОЛ та АОС сироватки крові білих щурів у різні періоди після зняття турнікета у поєднанні з показником вираженості морфологічних порушень у різні періоди ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати виявив, що при прогнозуванні розвитку морфологічних порушень при ішемії-реперфузії найсуттєвіше значення мають поєднані зміни рівнів ТБК-активних продуктів та каталази.

Отже, як показав аналіз результатів дослідження із комплексним застосуванням морфологічних, біохімічних методів, морфометричних та інформаційних методик, при ішемічно-реперфузійному пошкодженні за умов гострої крововтрати встановлені суттєвіші зміни біохімічних показників та посилена активація вільнорадикального окиснення, пригнічення антиоксидантного потенціалу та компенсаторних можливостей системи гомеостазу, більш виражене ремоделювання судин еластичного та м'язового типів, гемомікроциркуляції і м'яких із неповним поверненням до вихідного стану. Таким чином, вищезазначене обґрунтовує прикладне значення результатів нашого дослідження для практичної медицини стосовно прогнозування структурних змін тканин кінцівок на різних термінах ішемічно-реперфузійного ураження на тлі гострої крововтрати і важливість подальших клінічних досліджень щодо ранньої діагностики та медикаментозної корекції порушень на локальному і системному рівнях.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання щодо встановлення закономірностей ремоделювання судин еластичного та м'язового типів, гемомікроциркуляторного русла і м'язких тканин задніх кінцівок щурів при експериментальній компресійній оклюзії стегнової артерії та її декомпресії на тлі гострої крововтрати.

1. Гостра компресійна оклюзія стегнової артерії з її наступною декомпресією спричиняє дилатацію основних судинних стовбурів і редукцію ангіоархітектоніки судинного малюнка у стегновій, підколінній та гомілковій ділянках. Встановлено найвиразніші зміни у судинних трійниках через одну добу реперфузії порівняно з контрольною групою: у стегновій ділянці збільшення діаметра основного стовбура становило 18,18 % ($p < 0,05$), товстішої гілки – 14,63 %, ($p < 0,05$) та тоншої гілки – 23,44 %, ($p < 0,01$); у гомілковій ділянці збільшення діаметра основного стовбура становило 21,43 % ($p < 0,05$), товстішої гілки – 15,56 %, ($p < 0,05$) і тоншої гілки – 24,39 %, ($p < 0,01$).

2. Ішемія та реперфузія зумовлює структурні зміни судин як еластичного, так і м'язового типу, з більш вираженим набряком та дистрофічно-дегенеративними змінами судинної стінки в останніх. Найбільш виразні зміни у стегновій артерії мали місце через одну добу реперфузії, що морфометрично виявлялося збільшенням зовнішнього (на 8,38 %; $p < 0,05$) та внутрішнього (на 9,42 %; $p < 0,05$) діаметрів судини порівняно з групою контролю. При цьому у цей же термін мало місце зменшення пропускної спроможності артерій м'язового типу зі зростанням індексу Вогенворта (на 52,83 %; $p < 0,01$) та товщини їх стінки (на 19,42 %; $p < 0,01$). Такі зміни свідчать про компенсаторне розтягнення судин еластичного типу у відповідь на спазм та набряк стінки судин малого калібру.

3. В умовах компресійної ішемії у ранньому реперфузійному періоді спостерігався набряковий синдром, мали місце дистрофічно-дегенеративні та

деструктивні зміни в гемомікроциркуляторному руслі, скелетних м'язах і фібрилярних структурах із найбільшою вираженістю до кінця 1-ої доби та стабілізацією на третю добу реперфузії. При субмікроскопічному дослідженні мали місце явища міолізу з деструкцією міофібрил, вакуолізація та руйнування мітохондріальних мембран. Пересічний діаметр м'язових волокон через одну добу також виявлявся максимально збільшеним (на 5,11 %; $p < 0,05$), а ядерно-цитоплазматичне співвідношення – зниженим (на 8,33 %; $p < 0,05$) у порівнянні з контрольними показниками. Пізній реперфузійний період характеризувався редукцією гострих проявів, збільшенням частки сполучнотканинного матриксу в стінках судин, перивазально та у ділянках деструктивних змін м'язів.

4. Аналіз ангиограм тварин із гострою крововтратою показав, що явища судинної дилатації основних стовбурів судинних трійників та збіднення ангиоархітектоніки судинного малюнка були більшої інтенсивності у всіх анатомічних ділянках. Порівняно із тваринами без крововтрати на 1-шу добу спостерігалась тенденція до підвищення показника діаметра основного стовбура трійника у стеговій ділянці на 1,98 % та його товстішої гілки – на 2,38 % ($p > 0,05$), а також показника діаметра основного стовбура трійника у гомілковій ділянці на 1,41 %, товстішої гілки – на 2,17 %, а тоншої гілки – на 2,38 % ($p > 0,05$). Коефіцієнт асиметрії трійників мав тенденцію до зростання упродовж раннього реперфузійного періоду та зниження упродовж пізнього, проте у стеговій ділянці через два тижні після відновлення кровообігу зазначений показник все ще перевищував контрольний на 11,75 % ($p > 0,05$).

5. Ремоделювання судин у ранньому реперфузійному періоді за умов гостої крововтрати виявлялося більш вираженими явищами набряку стінки та дегенеративно-деструктивними змінами еластичного каркасу. Через одну добу встановлено достовірно менше значення просвіту судин м'язових гілок (на 13,24 %; $p < 0,05$) та підвищення індексу Вогенворта (на 24,77 %; $p < 0,05$) порівняно з відповідною підгрупою без крововтрати, що свідчить про більш виражену вазоконстрикцію у артеріях м'язового типу.

Спостерігався стаз крові у гемомікроциркуляторному руслі, набряк дерми, м'язових волокон, міоліз та лейкоцитарна інфільтрація ендо- і перимізію. Мала місце тенденція до підвищення пересічного діаметра м'язових волокон у підгрупах тварин з кровотечею через 1 та 3 доби (на 1,92 % ($p>0,05$) та 2,01 % ($p>0,05$) відповідно) порівняно із підгрупами тварин без гострої крововтрати. При цьому, у пізньому реперфузійному періоді ремоделювання структурних компонентів характеризувалося лише частковим поверненням до вихідного стану.

6. Біохімічні зміни у сироватці крові тварин за умов ішемії-реперфузії на тлі крововтрати були найбільше вираженими на кінець 1-ої і 3-ої діб реперфузії. Порівняно з групою інтактних тварин виявлено достовірне підвищення вмісту креатиніну на 3-тю добу на 33,09 % ($p<0,01$), рівня загального білірубіну на кінець 1-ої доби – на 25,06 % ($p<0,05$), АлАТ на 1-шу добу – на 130,78 % ($p<0,01$) та АсАТ через 3 доби – на 172,85 % ($p<0,01$). Встановлено позитивну сильну кореляцію між значеннями тригліцеридів та ЛФ (+0,71), АлАТ та ЛФ (+0,71), креатиніну та ЛФ (+0,71). Аналіз кластерних портретів при проведенні нейромережевої кластеризації виявив, що при прогнозуванні прогресування структурних порушень найвагомніше значення має поєднане підвищення рівнів лужної фосфатази, АсАт та АлАТ.

7. За умов крововтрати через одну добу виявлено достовірне підвищення вмісту продуктів ПОЛ у сироватці крові, а саме ДК на 51,06 % ($p<0,05$) та ТК – у 1,61 раза ($p<0,01$) порівняно з контрольними показниками. Показник каталазної активності досяг свого найнижчого значення (на 65,76 %; $p<0,005$) через 3 доби реперфузії, а показник СОД продовжував знижуватися й у пізньому періоді реперфузії. Виявлено також істотне зниження АПІ в сироватці крові щурів усіх досліджуваних груп раннього та пізнього реперфузійного періоду ($p<0,005$). Встановлена позитивна сильна кореляція між значеннями ДК та ТК (+0,98), ДК та ТБК-АП (+0,71), ТК та ТБК-АП (+0,79). Аналіз кластерних портретів виявив значимість поєднаних зміни рівнів ТБК-активних продуктів та каталази при прогнозуванні розвитку морфологічних порушень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Волотовська НВ, Гудима АА. Роль гемічної гіпоксії в патогенезі порушень утворення та виділення жовчі печінкою в ранньому післятравматичному періоді. Досягнення в клінічній та експериментальній медицині. 2011; 2(15):31-33.
2. Генік СМ, Симчич АВ. Реперфузійний синдром після реваскуляризації ішемії нижніх кінцівок. Серце і судини. 2016;3:104-108.
3. Герасимчук ПО, Дейкало ІМ, Запорожан СЙ, Кісіль ПВ. Порушення мікроциркуляції нижніх кінцівок у хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому діабетичної стопи. Науковий вісник Ужгородського університету. 2012;3(45):19-23.
4. Герасимюк ІЄ, Вацик МО. Особливості ремоделювання кровоносних судин легень щурів при застосуванні різних методів регідратації після загального зневоднення. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(2):272–276.
5. Герасимюк ІЄ, Стравський ТЯ, Гантімуров АВ. Особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин яєчка щурів після дозованої компресії сім'яного канатика. Вісник проблем біології та медицини. 2015;4(2):241-246.
6. Горбань І. Динаміка цитолітичного синдрому за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки та його корекція. У: Матеріали ХХІV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 2020 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. с. 180.
7. Горбань ІІ, Гудима АА, Максимів РВ. Динаміка показників цитолізу за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та їх корекція карбацетамом. Медична та клінічна хімія. 2020;2:23-30.
8. Горбань ІІ, Гудима АА. Поглинально-видільна функція печінки за умов ішемії-реперфузії кінцівки, гострої крововтрати та їх корекції. У: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю "Галицькі читання" Сучасні уявлення щодо

патогенезу запалення: місцеві та системні механізми; 2019 верес. 19-20; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2019. с. 6-7.

9. Горбань П. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та його корекція карбацетамом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;2:93-100.

10. Гудима АА, Кашак ТВ, Шепітько КВ. Антиоксидантно-прооксидантний та цитокіновий баланс у пізній період комбінованої травми в експерименті. Світ медицини та біології. 2019;1(67):42-47.

11. Жукова ГО. Реакція показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантів при розвитку експериментального реперфузійного синдрому, ускладненого крововтратою. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2012;1:179-180.

12. Зарудний ОА, Иванова ЮВ, Гилев БВ. Влияние модифицированной управляемой реперфузии на системный воспалительный ответ при острой ишемии конечности. Клінічна хірургія. 2019;86(8):21-26.

13. Зозуля ІС, Шлапак ІП, Худошин ВК та інші. Надання спеціалізованої медичної допомоги на догоспітальному етапі при синдромі тривалого здавлення тканин. Український медичний часопис. 2001;6(26):120-124.

14. Ковальчук ЛЯ, Вадзюк СН, Зарудний ОМ та ін. Системна запальна відповідь при атеросклеротичній оклюзії стегнопідколінного сегмента у стадії хронічної критичної ішемії. Шпитальна хірургія. 2012;1:5-10.

15. Ковальчук ЛЯ, Венгер ІК, Боднар ПЯ, Вайда АР. Ремоделювання великої підшкірної вени при критичній ішемії нижніх кінцівок. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2007;2:94-96.

16. Козак ДВ. Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в умовах політравми. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2011;2:50-52.

17. Козак ДВ. Динаміка показників пероксидного окислення ліпідів в умовах раннього і пізнього періодів політравми. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2012;2(17):183.

18. Козак ДВ. Динаміка показників цитолізу в умовах політравми. Шпитальна хірургія. 2012;2:50-52.

19. Копитчак ІР. Клініко-морфологічні особливості та лікування переломів гомілки у постраждалих з політравмою [автореф. дисертації]. К.: Держ. установа "Ін-т травматології та ортопедії Нац. акад. мед. наук України"; 2011. 20 с.

20. Кравець ОВ, Клигуненко ОМ, Єхалов ВВ, Гашинова, КЮ, Станін ДМ, Зозуля ОО, та ін. Синдром тривалого стискання: навчально-методичний посібник для лікарів-інтернів різних спеціальностей. Львів: Видавництво «Новий Світ - 2000»; 2021. 194 с.

21. Криворучко ІА, Гоні С-КТ, Лодяна ІМ. Результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок. Науковий вісник Ужгородського університету. 2014;1(49):115-117.

22. Кубишкін АВ, Мальченко ОА, Мандрик ЮВ. Зміна активності неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів у гомогенатах м'язів щурів при реперфузійному синдромі нижньої кінцівки за умов комбінованої дії кверцетину, аprotиніну та альпростану. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2013;4:12-19.

23. Кузьмінський ІВ. Активність глутатіонпероксидазної системи в тканині печінки в моделі поєднаної травми органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та реперфузії кінцівки. Екстрена медицина: від науки до практики. 2018;3(29):4-14.

24. Кузьмінський ІВ. Вплив ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівок на відхилення показників цитолітичного синдрому. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;3(35):176-181.

25. Кузьмінський ІВ. Вплив ішемічно-реперфузійного синдрому на активацію системи перекисного окиснення ліпідів у тканині печінки. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;4 (66):53-59.

26. Луцик В, Пастернак С. Поняттєво-дефінітивний аналіз ішемії-реперфузії. В: Матеріали XXVII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених Майбутнє за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль Тернопіль: Укрмедкнига; 2023. с. 281.

27. Луцик ВІ, Сельський ПР. Динаміка показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в сироватці крові щурів при ішемії-реперфузії на тлі гострої крововтрати. В: Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції «Modern problems of science, education and society» 08-10.11.2023; Київ. Київ; 2023. с. 44-48.

28. Луцик ВІ, Сельський ПР. Поняттєво-дефінітивний аналіз гострої крововтрати та її наслідків. В: Матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2022 жовт. 26-28; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 40-41.

29. Луцик ВІ, Сельський ПР. Порівняльний аналіз морфологічних порушень гемомікроциркуляторного русла та скелетних м'язів задніх кінцівок щурів із біохімічними змінами на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;(3): с. 22-31.

30. Луцик ВІ, Сельський ПР. Структурні зміни м'язів задніх кінцівок щурів при гострій ішемії за умов гострої крововтрати. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023;(4):49-55.

31. Марущак МІ, Худобяк ММ, Габор ГГ, Мялюк ОП. Мітохондріальні механізми апоптозу при поєднаній травмі грудної клітки і стегон та обґрунтування застосування антиоксидантів в експерименті. Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. 2017;21(1):204-210.

32. Марущак МІ. Мітохондріальні механізми апоптозу при гострому ушкодженні легень в експерименті. Вісник наукових досліджень. 2017;1(86):121-124.

33. Марценюк ВП, Сельський ПР, Творко ВМ. Аналіз результатів обстеження пацієнтів з гіпертензією на основі кореляційних показників та багатопараметричної нейромережевої кластеризації з метою оптимізації прогнозування перебігу захворювання на первинному рівні. Медична інформатика та інженерія. 2013;2:55-60.

34. Мінцер ОП, Заліський ВМ. Трансформування знань з атерогенезу: використання наноасоційованих біотехнологій і мережевого аналізу. Медична інформатика та інженерія. 2019;1:4-24.

35. Павлова ТМ, Березка НІ, Івченко ДВ. Методика ранньої електродіагностики та прогнозування життєздатності кісткової тканини при відкритих переломах кінцівок. Сучасна медицина: актуальні питання. 2015;(10-11):70-82.

36. Патоморфологія. Ред. Мурковський ВД, Туманський ВО. Київ: Медицина; 2015. 936 с.

37. Патофізіологія: п'яте видання, виправлене. Ред. Зайка МН, Биця ЮВ, Кришталь МВ. Київ: ВСВ "Медицина"; 2015. 752 с.

38. Пера-Васильченко АВ. Деструктивні та адаптаційні зміни мікроциркуляторного русла інтракраніального відділу зорового нерва при доброякісному та злоякісному перебігу гіпертонічної хвороби. Вістник проблем біології і медицини. 2011;4(90):220-222.

39. Поляченко ЮВ, Салютін РВ, Домбровський ДБ, Мартиненко СІ. Стан судинного ендотелію та гістологічні зміни м'язової тканини у хворих при хронічній ішемії кінцівок. Клінічна хірургія. 2011;(3):41-44.

40. Перша долікарська допомога: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівня акредитації. В: Фомін ПД, Никула ТД, Мойсеєнко ВО, Іванчов ПВ, ред. Синдром тривалого здавлення

м'яких тканин. Обсяг першої долікарської допомоги. Київ: Майстер Книг; 2014. 656 с.

41. Путьонний ФВ, Пархотнік ІА. Використання комплексних реабілітаційних заходів при облітеруючому атеросклерозі артерій нижніх кінцівок у спортсменів. Молода спортивна наука України. 2015;3:120-125.

42. П'ятницький ЮС, Підручна СР, Кравчук ЛО. Вплив кріоксенодерми на показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи за умов алергічного дерматиту. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2014;2(60):117-120.

43. Радченко ОМ, Кондратюк МО. Синдром ендогенної інтоксикації в клініці внутрішніх хвороб (огляд літератури та власні спостереження). Медична гідрологія та реабілітація. 2009;7(3):25-32.

44. Сельський П, Луцик В, Вересюк Т. Порівняльний аналіз морфологічних порушень м'язової тканини задніх кінцівок та біохімічних показників сироватки крові щурів у ранньому реперфузійному періоді (експериментальне дослідження). В: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2023. с. 138-139.

45. Сельський П, Телев'як А, Вересюк Т, Сельський Б, Луцик В. Порівняльний аналіз морфологічних порушень та змін в прооксидантно-антиоксидантній системі при гострій експериментальній ішемії-реперфузії із застосуванням нейромережевої кластеризації. Медична інформатика та інженерія. 2022;(1-2):70-76.

46. Сельський ПР, Вересюк ТО, Телев'як АТ. Порівняльний аналіз морфологічних змін скелетних м'язів задніх кінцівок та біохімічних показників сироватки крові щурів при гострій ішемії (експериментальне дослідження). В: Матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присвяченої 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського, Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Тернопіль; 2019. с. 20.

47. Сельський ПР, Луцик ВІ, Вересюк ТО. Порівняльний аналіз біохімічних змін на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії із морфологічними порушеннями м'язих тканин задніх кінцівок щурів із застосуванням нейромережевої кластеризації. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2022;(3):49-55.

48. Сельський ПР, Телев'як АТ, Вересюк ТО, Боймиструк ІІ. Морфологічні зміни м'язової тканини і мікроциркуляторного русла при гострій ішемії задніх кінцівок щурів. В: Матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2018 черв. 07; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018. с. 262-263.

49. Сельський ПР, Телев'як АТ, Вересюк ТО. Зміни морфологічної структури та антиоксидантного захисту м'язової тканини при гострій експериментальній ішемії. В: Матеріали 4-ї міжнар. молодіжної конф. Перспективи науки і освіти; 2018 серп. 23. Нью-Йорк; 2018. с. 517-525.

50. Страфун СС, Долгополов ОВ, Ткач АВ. Остеосинтез кісток кінцівок у пацієнтів з післятравматичною ішемією в різні періоди ішемічного процесу. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2013;4:21-29

51. Телев'як АТ, Вересюк ТО, Сельський ПР, Боймиструк ІІ, Кузів ОЄ. Структурно-просторова реорганізація артерій задніх кінцівок щурів при гострій ішемії-реперфузії. У: Матеріали науково-практичної конференції Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень; 2019 жовт. 10-11; Тернопіль. Тернопіль; 2019. с. 20.

52. Телев'як АТ, Вересюк ТО, Сельський ПР. Порівняльний аналіз структурних порушень м'язів задніх кінцівок та біохімічних показників сироватки крові щурів при гострій ішемії. Вісник наукових досліджень. 2018;3:114-120.

53. Телев'як АТ, Сельський ПР, Боймиструк ІІ, Луцик ВІ. Зміни показників антиоксидантного захисту м'язової тканини щурів при гострій ішемії-реперфузії. Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної

конференція Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 черв. 9; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 262-263.

54. Телев'як АТ, Сельський ПР, Вересюк ТО та ін. Структурні зміни в артеріях задніх кінцівок щурів у ранньому реперфузійному періоді при гострій ішемії, викликаній накладанням артеріального турнікету. Вісник наукових досліджень. 2019;1(94):120-126.

55. Телев'як АТ, Сельський ПР, Вересюк ТО, Головата ТК, Боймиструк П, Стравський ТЯ. Структурні зміни в артеріях задніх кінцівок щурів у ранньому реперфузійному періоді при гострій ішемії, викликаній накладанням артеріального турнікету. Вісник наукових досліджень. 2019;1 (94):120-126.

56. Телев'як АТ. Морфологічні зміни судин гемомікроциркуляторного русла м'язів кінцівок щурів при розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому (експериментальне дослідження). У: Зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології. Тернопіль; 2018. с. 138-140.

57. Хоменко ІП, Король СО, Матвійчук БВ. Клінічно-організаційні особливості надання травматологічної допомоги пораненим із дефектами м'яких тканин при вогнепальних та мінно-вибухових ушкодженнях кінцівок. Травма. 2018;19(5):125-129.

58. Царьов ОО. Закономірності змін гемомікроциркуляторного русла м'язів задніх кінцівок щурів при пошкодженні стегнового і сідничного нервів [автореф. дисертації]. Харків: Харківський національний медичний університет;. 2013. 15 с.

59. Цимбалюк ГЮ, Кузьмінський ІВ, Федосєєва ОВ. Вплив ішемічно-реперфузійного синдрому на ферментативну ланку антиоксидантного захисту нирок при поєднаній травмі органів черевної порожнини в експерименті.: В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Актуальні проблеми екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, 2018 лют. 22-25; Тернопіль. Тернопіль; 2018. с. 30-33.

60. Цимбалюк ГЮ. Стан добового діурезу нирок в умовах ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівок, травми органів черевної порожнини, ускладненої гіповолемічним шоком, та їх поєднання у ранньому періоді травматичної хвороби. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;(3):163-169.

61. Цимбалюк ГЮ. Динаміка змін в антиоксидантно-прооксидантній системі в тканинах нирок при травмі органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та синдрому ішемії-реперфузії. Шпитальна хірургія. Журнал ім. І. Я. Ковальчука. 2018;3:63-69.

62. Цимбалюк ГЮ. Особливості транспорту іонів натрію в умовах ішемії-реперфузії нижніх кінцівок, травм органів черевної порожнини та гіповолемічного шоку. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2018;4(54):156-167.

63. Ящеріцин ЄВ. Аналіз людських втрат України під час гібридної війни Росії проти України у контексті безпечної життєдіяльності. В: Зб. доп. 12-ї Міжнар. наук.-метод. конф. та 144-ї Міжнар. наук. конф. Європ. Асоц. наук з безпеки (EAS) Безпека людини у сучасних умовах; 2020 груд. 3-4; Харків. Харків; 2020. с 59-61

64. Abdulhannan P, Russell DA, Homer-Vanniasinkam S. Peripheral arterial disease: a literature review. Br Med Bull. 2012;104:21-39.

65. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763-816.

66. Anderson G, White H, Wilson J. Hemorrhagic Complications in Lower Extremity Reperfusion after Ischemia: A Prospective European Study. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;53(6):1457-1465.

67. Antoniades C, Shirodaria C, Leeson P. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: Implications for endothelial function in human atherosclerosis. Eur Heart J. 2009;30(9):1142-1150.

68. Aranyi P, Turoczi Z, Garbaisz D. Postconditioning in major vascular surgery: prevention of renal failure. *J Transl Med.* 2015;13(21).
69. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2014;60(6):1565-1571.
70. Baines Ch. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011;16(3-4):239-243.
71. Balasubramanian S, Reddy S, Zhang X. A nonpeptidyl mimic of superoxide dismutase with therapeutic activity in rats. *Science.* 1998;282(5394):1698-1700.
72. Baril DT, Ghosh K, Rosen AB. Trends in the incidence, treatment, and outcomes of acute lower extremity ischemia in the United States Medicare population. *J Vasc Surg.* 2014;60(3):669-677.
73. Baril DT, Patel VI, Judelson DR. Outcomes of lower extremity bypass performed for acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2013;58(4):949-956.
74. Beard J. A New Understanding of Factors Regulating Collateral Blood Flow during Ischaemic Stroke: Elevated Intracranial Pressure is a Potential Cause of Collateral Failure in Patients with Stroke-in-Progression: A Thesis by Publication Submitted for the Degree of Doctor of Philosophy (Human Physiology). University of Newcastle. 2015;201 pages.
75. Beard JA. A New Understanding of Factors Regulating Collateral Blood Flow during Ischaemic Stroke: Elevated Intracranial Pressure is a Potential Cause of Collateral Failure in Patients with Stroke-in-Progression: A Thesis by Publication Submitted for the Degree of Doctor of Philosophy (Human Physiology). University of Newcastle. 2015. 201 p.
76. Beekley AC, Sebesta JA, Blackbourne LH. Prehospital tourniquet use in Operation Iraqi Freedom: effect on hemorrhage control and outcomes. *J Trauma.* 2008; Vol. 64, № 2 Supl: S28-S37.

77. Bertolotti L, Quenot JP, Thuong M. Terlipressin as a rescue therapy for intractable hypotension during neonatal weaning from cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2013;111(3):476-478.

78. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg.* 2002;10(6):620-630.

79. Bosch X, Poch E, Grau JM. Crush injury and rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2009;361(10):1022-1031.

80. Branca JJV, Gulisano M, Nicoletti C, Fuxe K, Carnazza ML. A role for CX3CL1/CX3CR1 system in in vitro hippocampal slices exposed to oxygen-glucose deprivation: Delayed microglial activation and internalization of GluR2/3 receptors. *BioMed Res Int.* 2014;2014:161396.

81. Braune SA, Germann G, Knapp J. Prehospital medical support of the Bundeswehr Joint Medical Service: analysis of 685 missions. *Mil Med Res.* 2016;3(1):14.

82. Brown A, Smith J, Wilson T. Reperfusion Injury in Lower Limb Ischemia with Hemorrhagic Complications: Pathophysiology and Management Strategies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(1):22-31.

83. Brown D, Johnson E, Miller F. Reperfusion Strategies in Lower Limb Ischemia Complicated by Bleeding: A Comparative Study. *J Vasc Surg.* 2019;68(4):1021-1028.

84. Brown JM, Grosso MA, Terada LS, Whitman GJR. The effect of amrinone on canine renal function and on ischemia-reperfusion injury in the kidney. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;257(2):609-614.

85. Butler FK Jr, Blackburne LH. Battlefield trauma care then and now: a decade of Tactical Combat Casualty Care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73:395-402.

86. Butler FK, Holcomb JB, Giebner SD. Tactical Combat Casualty Care 2019: Evolving concepts and battlefield experience. *Mil Med.* 2019;184(Suppl 1):1-14.

87. Butler FK. Tactical Combat Casualty Care: update 2009. *J Trauma*. 2010;69:10-13.
88. Campos W, Rossi LA, Furtado MCM. First-aid techniques applied by soldiers in the battlefield: A systematic review. *Int Emerg Nurs*. 2020;50:100784.
89. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40:1795-1815.
90. Chan JL, Knudson MM, Hameed SM. A descriptive analysis of in-hospital morbidity and mortality in California trauma centers during the 1994 Northridge earthquake. *Ann Emerg Med*. 1999;34(4):415-423.
91. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *BMC Crit Care*. 2016;20(1):135.
92. Chen Q, Liu Y, Ding X. Altered ultrastructural morphology and liver dysfunction in mice due to CCl₄ exposure. *J Toxicol Pathol*. 2019;32(2):113-117.
93. Chisci E, Perulli A, Iacopon F,. Benefit of Revascularization to Critical Limb Ischemia Patients Evaluated by a Patient-oriented Scoring System. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43:540-547.
94. Ciobanu DM, Blidisel A, Popescu I. Ischemic preconditioning or mesenchymal stem cells improve the recovery in a rat model of liver ischemia-reperfusion injury. *Exp Ther Med*. 2017;14(5):4557-4564.
95. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019;69(6 Suppl):3S-125S.e40.
96. Dawley C. Myalgias and Myopathies: Rhabdomyolysis. David Grant Medical Center Family Medicine Residency. 2016;440:28-36.
97. De Frutos S, Davenport CL, Guillen D. Rapid crosstalk of eNOS with P-glycoprotein for ROCK-activated cytochalasin B-induced mdrl expression in human heart endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2010;85(4):806-815.

98. Dhillon PS, Mattar AG, Worsley PR. Tourniquet-Induced Rhabdomyolysis: An Explanatory Review. *Cureus*. 2020; Vol. 12, № 5: e8026.

99. Dick F, Li J, Giraud MN. Basic control of reperfusion effective against reperfusion injury in a realistic rodent model of acute limb ischemia. *Cardiovasc Surg*. 2008;118(19):1920-1928.

100. Dilernia FD, Zaidenberg EE, Gamsie S. Gluteal Compartment Syndrome Secondary to Pelvic Trauma. *Case Rep Orthop*. 2016;2016:2780295.

101. Dilernia FD, Zaidenberg EE, Gamsie S. Gluteal Compartment Syndrome Secondary to Pelvic Trauma. *Case Reports in Orthopedics*. 2016;2016. Article ID 2780295: 4 p.

102. Dr. Raju PKBC. Arterial Tourniquets. *Anesthesia Tutorial of the week 200*. Dundee: Department of Anesthetics Ninewells Hospital; 2010. 7 p.

103. Dünser MW, Takala J, Brunauer A, Bakker J. Re-thinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue perfusion-based approach. *Crit Care*. 2013;17:326.

104. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, et al. Death on the battlefield (2001–2011): implications for the future of combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73:431-437.

105. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P. Death on the battlefield (2001-2011): implications for the future of combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(6 Suppl 5):S431-S437.

106. Elkbuli A, Narvaez C, Laskowski K. First Aid and Triage Protocols for Combat Medicine: A Review. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2021;6(1):e000704.

107. Elsharawy MA, Elsaid A, Elsharawi I. Reperfusion of Delayed Acute Occlusive Limb Ischemia: Is It Worthwhile? *World J Cardiovasc Dis*. 2014;4:580-585.

108. Elster EA, Butler FK, Rasmussen TE. Implications of combat casualty care for mass casualty events. *JAMA*. 2013;7:475-476.

109. Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou A. Comparison of desensitizing bioactive glass-containing toothpaste and fluoride on dentin hypersensitivity: A 3-month follow-up. *Am J Dent*. 2019;32(5):245-250.
110. Fagelman E, Lowe A, Lall P, Yednock J. A multispecialty approach to the clinical management of acute limb ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2019;59:182-189.
111. Fagnoul D, Combes A, De Backer D. Extracorporeal cooling during cardiac arrest and the risk of bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013;41(8):1983-1991.
112. Farber A, Eberhardt RT. The current state of critical limb ischemia: A systematic review. *JAMA Surg*. 2016;151(11):1070-1077.
113. Fitzgerald SM, Kemp-Harper BK, Parkington HC. Endothelial dysfunction and arterial pressure regulation during early diabetes in mice: roles for nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;23(2):241-248.
114. Garcia JP, Stein DE, Nager AL. Compartment syndrome in infants and children. *J Pediatr Surg*. 2000;35(6):916-918.
115. Gilliland C. Acute limb ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017 Dec;20(4):274-280
116. Gilliland CA, Mitchell JW, O'Connell WG, Best IM. (2017). Title of the Article. *Techniques in Vascular & Interventional Radiology*. 2017 Oct;20(4):281-287
117. Gonzalez LM, Moeser AJ, Blikslager AT. Animal models of ischemia-reperfusion-induced intestinal injury: progress and promise for translational research. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(2):63-75.
118. Gonzalez LM, Stewart AS, Freund J, Kucera CR, Dekaney CM, Magness ST, Blikslager AT. Preservation of reserve intestinal epithelial stem cells following severe ischemic injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;316(4):G482-G494.
119. Goodney PP, Travis LL, Nallamotheu BK. Variation in the use of lower extremity vascular procedures for critical limb ischemia. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(1):94-102.

120. Goolsby C, Jacobson E, Shokawa K. Tactical Combat Casualty Care and Wilderness EMS: A Natural Partnership for Austere and Operational Environments. *Wilderness Environ Med.* 2017;28(2S):S43-S49.

121. Goolsby C, Rojas LE, Rodzik RH, Gausche-Hill M, Neal MD, Levy MJ. High-School Students Can Stop the Bleed: A Randomized, Controlled Educational Trial. *Acad Pediatr.* 2021;21(2):321-8.

122. Gruson D, Lepoutre T, Ketelslegers JM. Copeptin and galectin-3 improve the prediction of mortality in addition to the MAGGIC heart failure risk score in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(3):EXTRA B:20-21.

123. Guarini S, Altavilla D, Cainazzo MM. Efferent vagal fibre stimulation blunts nuclear factor-kappaB activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock. *Circulation.* 2003;107(8):1189-1194.

124. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: A neglected therapeutic target. *J Clin Invest.* 2013;123(1):92-100.

125. Hendgen-Cotta UB, Kelm M, Rassaf T. Myoglobin function in the heart. *Free Radic Biol Med.* 2014;73:252-259.

126. Hendgen-Cotta UB, Kelm M, Rassaf T. Myoglobin's novel role in nitrite-induced hypoxic vasodilation. *Trends Cardiovasc Med.* 2014;24(2):69-74.

127. Hendgen-Cotta UB, Kelm M, Rassaf T. Myoglobin's novel role in nitrite-induced hypoxic vasodilation. *Trends in cardiovascular medicine.* 2014;24(2):69-74.

128. Hendgen-Cotta UB, Merx MW, Shiva S. Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(29):10256-10261.

129. Hess CN, Huang Z, Patel MR. Acute Limb Ischemia in Peripheral Artery Disease. *Circulation.* 2019;40(7):556-565.

130. Hicks CW, Canner JK, Mathioudakis N. Readmission and late amputation following new-onset diabetes after revascularization for chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;69(4):1273-1283.e2.

131. Hodgetts TJ, Mahoney PF, Russell RJ. Modern military combat first aid: A systematic review. *Crit Care Med.* 2017;45(9):1590-1597.

132. Hoffman T, Assmann A, Dierksen A. A role for very low-dose recombinant activated factor VII in refractory bleeding after cardiac surgery: Lessons from an observational study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;156(4):1564-1573.

133. Hogg ME, Rizzo JA, Garafalo SP. Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *J Vasc Surg*. 2013;57(3):707-712.

134. Holcomb JB, McMullin NR, Pearse L. Causes of death in US Special Operations Forces in the global war on terrorism: 2001-2004. *Ann Surg*. 2007;245(6):986-991.

135. Hong Y, Zhang B, Yu L, Duan SS. Cell membrane integrity and revascularization: The possible functional mechanism of ischemic preconditioning for skeletal muscle protection against ischemic-reperfusion injury. *Acta Histochem*. 2017;119(3):309-314.

136. Hong Y, Zhang B, Yu L, Duan SS. Cell membrane integrity and revascularization: The possible functional mechanism of ischemic preconditioning for skeletal muscle protection against ischemic-reperfusion injury. *Acta histochemica*. 2017;119(3):309-314.

137. Jin G, Duan J, Li M. Downregulation of PHLDA1 promotes cancer cell proliferation and resistance to chemotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Biol Ther*. 2018;19(9):760-767.

138. Joviliano EE, Lintz JA, Dalio MB, Piccinato CE. Ischemic pre- and postconditioning in skeletal muscle injury produced by ischemia and reperfusion in rats. *Acta Cir Bras*. 2013;28(6):441-446.

139. Joint Doctrine Publication 4-03. Joint Medical Doctrine 3rd edition. Directed by the Chiefs of Staff. Published by DSDS, 2015. 107 p.

140. Jones WS, Patel MR, Rockman CB. Association of the walking impairment questionnaire with walking performance in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2014;60(5):1230-1237.

141. Jones WS, Patel MR, Tsai TT. Anatomic runoff score predicts cardiovascular outcomes in patients with lower extremity peripheral artery disease undergoing revascularization. *Am Heart J.* 2015;170(2):400-408.
142. Kauvar DS, Sarfati MR, Kraiss LW. National trauma databank analysis of mortality and limb loss in isolated lower extremity vascular trauma. *J Vasc Surg.* 2011;53:1598-1603.
143. Kawamoto E, Miyagawa S, Fukushima S. Xenotransplantation of embryonic stem cell-derived cardiomyocytes prolongs survival in a model of acute myocardial infarction. *Xenotransplantation.* 2010;17(6):404-410.
144. Kheirabadi BS. Extending the duration of tourniquet application during severe combat limb trauma: a computational model. *J Trauma.* 2010; Vol. 69, № 1 Suppl: S200-206.
145. Khush KK, Menza RL, Babcock WD. Donor cardiac troponin I levels do not predict recipient survival after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(8):827-831.
146. Kimura H, Nagao K, Maass N. Pulmonary ischemia-reperfusion injury is attenuated by amrinone in rats. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(1):208-213.
147. Kluj P, Aleksandrowicz D, Machała W, Gaszyński T. Modern methods of prehospital bleeding management based on the experience and standards of tactical medicine. *Pol Merkur Lekarski.* 2015;38(224):66-69.
148. Kluj P, Aleksandrowicz D, Machała W, Gaszyński T. Advanced methods of prehospital bleeding management based on the experience and standards of tactical medicine. *Pol Merkur Lekarski.* 2015 Sep;39(231):186-190.
149. Kotwal RS, Howard JT, Orman JA. The effect of a golden hour policy on the morbidity and mortality of combat casualties. *JAMA Surg.* 2016;151(1):15-24.
150. Kotwal R, Butler F, Edgar E, et al. Saving lives on the battle-field: A Joint Trauma System review of pre-hospital trauma care in Combined Joint Operating Area—Afghanistan (CJOA-A). *J Spec Oper Med.* 2013;13:77–85
151. Kragh JF Jr, Murphy C, Dubick MA, et al. New tourniquet device concepts for battlefield hemorrhage control. *Army Med Dept J.* 2011;P:38-48.

152. Kragh Jr JF, Littrel ML, Jones JA, et al. Battle casualty survival with emergency tourniquet use to stop limb bleeding. *J Emerg Med*. 2011;41,(6): 590-597.
153. Kragh JF Jr, Aden JK 3rd, Dubick MA. Tourniquets Last to Tourniquets First. *J Spec Oper Med*. 2020;20(2):20-21.
154. Kragh Jr JF, Walters TJ, Baer DG. Practical use of emergency tourniquets to stop bleeding in major limb trauma. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl):S38-49.
155. Kragh Jr JF, Walters TJ, Baer DG. Survival with emergency tourniquet use to stop bleeding in major limb trauma. *Ann Surg*. 2009;249(1):1-7.
156. Krylova N, Smagliy L, Ignatenko P. Features of nitric oxide metabolism and recovery of muscle blood flow after ischemic-reperfusion injury in patients with lower limb ischemia. *Front Physiol*. 2019;10:27.
157. Kue RC, Oostema JA, Phelan HA. Field tourniquets: does one size really fit all? *Prehosp Emerg Care*. 2015;19(2):320-324.
158. Kue RC, Temin ES, Weiner SG. Gates of tourniquet use in the prehospital setting. *Prehosp Disaster Med*. 2018;33(1):97-101.
159. Kunecki M, Płazak W, Podolec P, Gołba KS. Effects of endogenous cardioprotective mechanisms on ischemia-reperfusion injury. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017;71(0):20-31.
160. Lahham S, Tu K, Ni M. Comparison of pressures applied by digital tourniquets in the emergency department. Original research. 2011;12(2):242-249.
161. Lancellotti P, Gérard PL, Kulbertus H. [Pericarditis and pericardial effusion: The diagnostic value of echocardiography]. *Rev Med Liege*. 1999;54(7):579-586.
162. Lang CL, Lauridsen T, Boel T. The use of pre-hospital tourniquets in life-threatening extremity traumas. *Ugeskr Laeger*. 2015;177(34):1609-1612.
163. Lanzer PP, Topol EJ. *Vascular Medicine: Integrated Clinical Management*. Springer; 2013. 1939 p.
164. Lawendy AR, Sanders DW, Bihari A. Compartment syndrome–induced microvascular dysfunction: an experimental rodent model. *Can J Surg*. 2011;54(3):194-200.

165. Lee C, Porter KM, Hodgetts TJ. Tourniquet use in the civilian prehospital setting. *Emerg Med J.* 2007;24:584-587.
166. Leonard J, Zietlow J, Morris D. A multi-institutional study of hemostatic gauze and tourniquets in rural civilian trauma. *J Trauma Acute Care Surgery.* 2016;81(3):441-444.
167. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;282(2):C227-C241.
168. Li L, Hu J, He T. PTEN and autophagy in cancer: Guardian of the metabolism. *Semin Cancer Biol.* 2020;59:141-150.
169. Li SJ, Wu YN, Kang Y. Noninvasive limb ischemic preconditioning protects against myocardial I/R injury in rats. *J Surg Res.* 2010;164(1):162-168.
170. Luebke T, Baldus S, Hamm C. Percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: A focus on antithrombotic therapy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3(7):372-381.
171. Lyngsaa Lang C, Lauridsen T, Boel T. The use of pre-hospital tourniquets in life-threatening extremity traumas. *Ugeskr Laeger.* 2015;177(34):1609-1612.
172. Ma Z, Xin Z, Di W. Melatonin and mitochondrial function during ischemia/reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(21):3989-3998.
173. Ma Z, Xin Z, Di W. Melatonin and mitochondrial function during ischemia/reperfusion injury. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2017;74(21):3989-3998.
174. Mabry RL, Holcomb JB, Baker AM. United States Army Rangers in Somalia: An analysis of combat casualties on an urban battlefield. *J Trauma.* 2000;49(3):515-528.
175. Mabry RL. Tourniquet use on the battlefield. *Mil Med.* 2006;171:352-356.
176. Magnone S, Sams V, Sanddal T. Prehospital Deaths in Trauma: A Multicenter Study. *J Trauma Nurs.* 2017;24(1):43-47.

177. Makino N, Maeda T, Kurano M. Melatonin alleviates muscle atrophy induced by prolonged hindlimb immobilization in rats. *J Pineal Res.* 2019;66(2):e12550.

178. Malgor RD, Labropoulos N, Gasparis AP. The impact of infrainguinal endovascular interventions in Medicare beneficiaries. *J Vasc Surg.* 2014;59(6):1607-1613.

179. Martinez H, Garcia A, Lopez R. Current Trends in the Management of Ischemic Limb Reperfusion Complicated by Hemorrhage: A Comparative Analysis of American and European Practices. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020;46(4):865-873.

180. Martinez R, Garcia S, Lopez M. Management of Limb Ischemia Reperfusion Injury with Concurrent Hemorrhage: Current European Guidelines. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020;46(2):123-132.

181. Mawhinney AC, Kirk SJ. A systematic review of the use of tourniquets and topical hemostatic agents in conflicts in Afghanistan and Iraq. *J R Nav Med Serv.* 2015;101(2):147-154.

182. McEwen J, Casey V. Measurement of hazardous pressure levels and gradients produced on human limbs by non-pneumatic tourniquets. In: *Proceedings of the 32nd Conference of the Canadian Medical and Biological Engineering Society.* 2009 May 20-22, Calgary, Calgary; 2009. p. 1-4.

183. Meilhac O, Tanaka S, Couret D. Oligonol, a low-molecular weight polyphenol derived from lychee, alleviates muscle loss in chronic inflammation in mice. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204124.

184. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(7):1126-1167.

185. Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol Rev.* 2008;88(2):581-609.

186. Mustapha JA, Katzen BT, Neville RF. Determinants of long-term outcomes and costs in the management of critical limb ischemia: A population-based cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(20):e010001.

187. Ndrepepa G, Colleran R, Kastrati A. Reperfusion injury in ST-segment elevation myocardial infarction: the final frontier. *Coron Artery Dis.* 2017;28(3):253-262.

188. Nehler MR, Duval S, Diao L. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg.* 2014;60(3):686-695.

189. Nguyen LL, Brahmanandam S, Bandyk DF. Critical limb ischemia is associated with an increased risk of hospitalization. *J Vasc Surg.* 2011;53(6):1598-1603.

190. Ohshima K, Shimizu H, Itagaki S. Experimental study on protective effect of prostaglandin E1 on ischemia-reperfusion injury in the rat liver. *J Surg Res.* 2001;96(1):6-14.

191. Papadopoulos D, Siempis T, Theodosopoulos T. Severe hand ischemia after radial artery catheterization: Successful treatment with intra-arterial thrombolysis and nitroglycerin. *Case Rep Vasc Med.* 2013;2013:282678.

192. Patel VI, Booth JN, Chen L. Lack of correlation between quantitative measures of ischemia and pain in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2017;65(2):436-443.

193. Patel VI, Lancaster RT, Mukhopadhyay S. Contemporary management of acute limb ischemia: Factors associated with amputation and in-hospital mortality. *J Vasc Surg.* 2014;59(1):256-265.

194. Peek-Asa C, Ramirez MR, Shoaf K. Hospitalized injuries in the Northridge earthquake: implications for injury prevention. *Ann Emerg Med.* 1999;34(2):190-197.

195. Radowsky JS, Caruso JD, Luthra R. Noninvasive Multimodal Imaging to Predict Recovery of Locomotion after Extended Limb Ischemia. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137430.

196. Rajagopalan S, Ushio-Fukai M, Wendt MC. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996;97(8):1916-1923.

197. Rennerfelt K, Zhang Q, Karlsson J, Styf J. Changes in Muscle Oxygen Saturation Have Low Sensitivity in Diagnosing Chronic Anterior Compartment Syndrome of the Leg. *The Journal of Bone and Joint Surgery.* 2016;98(1):56-61.

198. Rennerfelt K, Lindorsson S, Zhang Q, Brisby H. Significantly lower intramuscular pressure in the posterior and lateral compartments compared with the anterior compartment suggests alterations of the diagnostic criteria for chronic exertional compartment syndrome in the lower leg. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021;29(4):1332-1339.

199. Rossello X, Hall AR, Bell RM, Yellon DM. Characterization of the Langendorff Perfused Isolated Mouse Heart Model of Global Ischemia-Reperfusion Injury: Impact of Ischemia and Reperfusion Length on Infarct Size and LDH Release. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics.* 2016;21(3):286-295.

200. Rossello X, Byrne RA, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M. et. al. Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 12;44(38):3720-3826.

201. Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M. Cardioprotective effects of estradiol include the activation of large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels in cardiac mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299(6):H220-H227.

202. Schauer SG, April MD, Naylor JF. First Aid Utilization in Tactical Combat Casualty Care: A Case Report. *Mil Med.* 2016;181(11):e1559-e1561.

203. Schmid PM, Bouazzaoui A, Doser K. Endothelial dysfunction and altered mechanical and structural properties of resistance arteries in a murine model of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(10):1493-1500.

204. Schmidt H, Müller-Wille R, Rengier F. Endovascular Treatment of Ischemic Limb Reperfusion Complicated by Hemorrhage: A European Experience. *Eur J Radiol.* 2019;112:87-94.

205. Selskyy P, Lutsyk V. Morphofunctional characteristics of the effect of ischemia reperfusion injury on skeletal muscle under conditions of acute blood loss. In: Proceedings of the 3rd International scientific and practical conference. Liverpool: Cognum Publishing House; 2023. p. 51-55.

206. Selskyy P, Lutsyk V. Comparative analysis of biochemical changes at the systemic level in comparison with the degree of morphological disorders of the soft tissues of the limbs during acute ischemia-reperfusion under conditions of acute blood loss with the use of informational techniques. In: Proceedings of the 9th International scientific and practical conference; 2-4.11.2023; Kyiv. Kyiv; 2023. p. 21-27.

207. Simon F, Oberhuber Al, Floros N. Acute Limb Ischemia-Much More Than Just a Lack of Oxygen. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(2):1189-1198.

208. Smith A, Jones B, Davis C. The Management of Limb Ischemia Reperfusion Complicated by Hemorrhage. *Eur J Vasc Surg*. 2020;55(3):321-330.

209. Smith AB, Johnson CD. Ischemia-reperfusion injury in organ transplantation: Mechanisms and protective strategies. *Transplant Rev (Orlando)*. 2019;33(1):58-67.

210. Soga Y, Iida O, Kawasaki D. Contemporary outcomes after endovascular treatment for aorto-iliac artery disease. *Circ J*. 2013;77(11):2709-2717.

211. Song S, Jacoby A, Cabrerizo-Sanchez R. Characteristics and outcomes of acute mesenteric ischemia in the United States, 2000-2012. *J Vasc Surg*. 2016;64(3):760-767.

212. Stoner MC, Calligaro KD, Chaer RA. Reporting standards of the Society for Vascular Surgery for endovascular treatment of chronic lower extremity peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2016;64(1):e1-e21.

213. Subherwal S, Patel MR, Kober L. Missed opportunities: Despite improvement in use of cardioprotective medications among patients with lower-extremity peripheral artery disease, underuse remains. *Circulation*. 2012;126(11):1345-1354.

214. Sun H, Choo-Wing R, Sureshbabu A. A critical regulatory role for Fcγ receptor-mediated neutrophil activation in post-ischemic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2013;10:824.
215. Tao X, Liang Y, Yang H, Xu W. Management and outcome of acute lower limb ischemia in patients aged 80 years and older. *Ann Vasc Surg*. 2019;60:238-245.
216. Turner D, Evans M, Anderson J. Multidisciplinary Approach to Limb Ischemia Reperfusion Complicated by Hemorrhage: Lessons from American and European Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(5):685-693.
217. Turner P, Evans L, Johnson K. Outcomes of Reperfusion Therapy for Limb Ischemia Complicated by Hemorrhage: A Multicenter American Study. *J Vasc Surg*. 2020;72(5):1405-1412.
218. Ueda T, Shimizu-Hirota R, Shimoda M. Thrombin stimulation of inflammatory breast cancer cells leads to aggressiveness via the EGFR-PAR1-Pak1 pathway. *Int J Biol Sci*. 2013;9(5):545-555.
219. Van der Mieren G, Nevelsteen I, Vanderper A. Myocardial remodeling and contractile dysfunction in the border zone of infarcted hearts with reduced ejection fraction. *Basic Res Cardiol*. 2012;107(1):297.
220. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369:1726-1734.
221. Wang P, Sun J, Mao X. Remote ischemic preconditioning protects against liver ischemia-reperfusion injury via heme oxygenase-1-induced autophagy. *PLoS One*. 2014;9(6):e98834.
222. Wang Q, Jiang Y, Wu Y. Remote ischemic postconditioning protects against gastric mucosal lesions in rats. *World J Gastroenterol*. 2012;18(35):4902-4912.
223. Wang X, Wang C, Wang J. Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates myocardium ischemia-reperfusion injury through upregulation of heme oxygenase 1 expression: PI3K/Akt/Nrf2 pathway involved. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(3):256-263.

224. Williams E, Taylor R, Davis P. Optimizing Reperfusion Strategies in Limb Ischemia Complicated by Hemorrhage: An American-European Collaborative Approach. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(7):994-1001.

225. Workgroup Co-Chairs: Sever MS, Vanholder R. Fasciotomies and Amputations in Crush Syndrome Victims. *Nephrol Dial Transplant*. Recommendations for the management of crush victims in mass disasters. 2012;27:26-27.

226. Workgroup Co-Chairs: Sever MS, Vanholder R, et al; Workgroup Co-Chairs. Fasciotomies and Amputations in Crush Syndrome Victims. *Nephrol Dial Transplant*. Recommendations for the management of crush victims in mass disasters. 2012;27:26-27.

227. Xia F, Xia Y, Chen S. Lipid emulsion mitigates impaired pulmonary function induced by limb ischemia/reperfusion in rats through attenuation of local cellular injury and the subsequent systemic inflammatory. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):83.

228. Xia Y, Gan Z, Zhao M, Yan Y, Ren W. Carbon metabolism in the regulation of macrophage functions. *Trends Endocrinol Metab*. 2023 Sep 30:S1043-2760(23)00192-3.

229. Xue R, Qian D, Yu C. The protective effects of a CTRP9 treatment on myocardial fibrosis in mouse diabetic cardiomyopathy. *J Cell Mol Med*. 2017;21(11):2839-2849.

230. Yamamoto S, Takeishi Y, Atsumi T. Identification of a novel sarcoplasmic reticulum-associated protein in the heart by a modified interacting protein analysis system. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(4):579-584.

231. Yan J, Cui Y, Wang J, Zhang H. Integrin $\alpha 5\beta 1$ inhibition by CLT-28643 reduces post-ischemic stroke injury in rats. *Sci Rep*. 2016;6:33542.

232. Yan JG, Rowe DJ, Dzwierzynski W. Pathophysiological process of traumatic vascular spasm in multiple crush injury. *J Reconstr Microsurg*. 2007;23(5):237-242.

233. Zeng WZ, Babicheva A, Zhuang Y. TRPA1 is a regulator of peroxisome homeostasis. *Cell Rep.* 2019;27(3):833-845.e5.

234. Zeng WZ, Liu DS, Xu TL. Acid-sensing Ion Channels: Trafficking and Pathophysiology. *Channels (Austin)*. 2014;8(6):481-487.

235. Zhang L, Zhang J, Yang L. Remote ischemic preconditioning protects liver ischemia-reperfusion injury by regulating eNOS-NO pathway and liver microRNA expressions in fatty liver rats. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:5873497.

236. Zhang S, Li J, Li J. SIRT3 protects against ischemic stroke injury by regulating HIF-1 α /VEGF signaling and blood-brain barrier integrity. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45(4):1663-1672.

237. Zheng X, Wang Y, Zhang . Blocking TLR2 activity attenuates pulmonary metastases of tumor. *PLoS One.* 2012;7(7):e41239.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА:

1. Сельський ПР, Луцик ВІ, Вересюк ТО. Порівняльний аналіз біохімічних змін на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії із морфологічними порушеннями м'яких тканин задніх кінцівок щурів із застосуванням нейромережевої кластеризації. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2022;(3):49-55. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.3.13119

2. Сельський П, Телев'як А, Вересюк Т, Сельський Б, Луцик В. Порівняльний аналіз морфологічних порушень та змін в прооксидантно-антиоксидантній системі при гострій експериментальній ішемії-реперфузії із застосуванням нейромережевої кластеризації. Медична інформатика та інженерія. 2022;(1-2):70-76. DOI: 10.11603/mie.1996-1960.2022.1-2.13109

3. Луцик ВІ, Сельський ПР. Порівняльний аналіз морфологічних порушень гемомікроциркуляторного русла та скелетних м'язів задніх кінцівок щурів із біохімічними змінами на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023; (3):22-31. DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.27

4. Луцик ВІ, Сельський ПР. Структурні зміни м'язів задніх кінцівок щурів при гострій ішемії за умов гострої крововтрати. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023;(4):49-55. DOI:

5. Selskyu P, Lutsyk V. Morphofunctional characteristics of the effect of ischemia reperfusion injury on skeletal muscle under conditions of acute blood loss. In: Proceedings of the 3rd International scientific and practical conference; 2023 2-4.11; Liverpool. Liverpool; Cognum Publishing House; 2023. p. 51-55.

6. Луцик ВІ, Сельський ПР. Поняттєво-дефінітивний аналіз гострої крововтрати та її наслідків. В: Матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2022 жовт. 26-28; Тернопіль. Тернопіль; 2022. С. 40-41.

12. Луцик ВІ, Сельський ПР. Динаміка показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в сироватці крові щурів при ішемії-реперфузії на тлі гострої крововтрати. В: Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції Modern problems of science, education and society 2023 лист. 08-10; Київ. Київ; 2023. с. 44-48.

7. Луцик В, Пастернак С. Поняттєво-дефінітивний аналіз ішемії-реперфузії. В: Матеріали XXVII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених Майбутнє за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль, Тернопіль: Укрмедкнига; с. 281.

8. Сельський П, Луцик В, Вересюк Т. Порівняльний аналіз морфологічних порушень м'язової тканини задніх кінцівок та біохімічних показників сироватки крові щурів у ранньому реперфузійному періоді (експериментальне дослідження). В: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2023. с. 138-139.

9. Телев'як АТ, Сельський ПР, Боймиструк ІІ, Луцик ВІ. Зміни показників антиоксидантного захисту м'язової тканини щурів при гострій ішемії-реперфузії. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференція Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 черв. 9; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 108-110.

10. Selskyu P, Lutsyk V. Selskyu P, Lutsyk V. Comparative analysis of biochemical changes at the systemic level in comparison with the degree of morphological disorders of the soft tissues of the limbs during acute ischemia-reperfusion under conditions of acute blood loss with the use of informational techniques. In: Proceedings of the 9th International scientific and practical conference; 2023 6-8.11; Kyiv. Kyiv; 2023. p. 21-27.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.) – *публікація;*
- підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.) – *публікація;*
- XXVII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.) – *публікація і стендова доповідь;*
- підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.) – *публікація;*
- 3rd International scientific and practical conference (Liverpool, 2023 2-4.11) – *публікація;*
- 9th International scientific and practical conference (м. Київ, 6-8.11.2023 р.) – *публікація.*
- 11th Міжнародна науково-практична конференція «Modern problems of science, education and society» (м. Київ, 08-10 листопада 2023) – *публікація.*

ДОДАТОК В.1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректорка з науково-педагогічної роботи
Сумського державного університету
доктор економічних наук, професорка
Школьник І. О.

« 28 » _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Ремоделювання судинного руслу та м'яких тканин кінцівок у взаємозв'язку із змінами у прооксидантно-антиоксидантній системі при ішемії-реперфузії

2. Установа-розробник: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною.

3. Автори: завідувач кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною, доктор медичних наук, Сельський П.Р., аспірант кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Луцик В.І.

4. Джерела інформації: 1. Порівняльний аналіз морфологічних порушень та змін в прооксидантно-антиоксидантній системі при гострій експериментальній ішемії-реперфузії із застосуванням нейромережевої кластеризації / П. Р. Сельський, А. Т. Телев'як, Т. О. Вересюк, Б. П. Сельський, В. І. Луцик. *Медична інформатика та інженерія*. 2022. № 1-2. С. 70-76.

2. Порівняльний аналіз біохімічних змін на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії із морфологічними порушеннями м'яких тканин задніх кінцівок щурів із застосуванням нейромережевої кластеризації / П. Р. Сельський, В. І. Луцик, Т. О. Вересюк. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 3. С. 49-55.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної анатомії Сумського державного університету

6. Термін впровадження: червень-липень 2023р.

7. Результати впровадження: введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття з анатомії.

8. Зауваження і пропозиції: не вносилися.

Завідувач ка кафедри патологічної анатомії
Сумського державного університету
д. мед. н., проф., Романюк А.М.

ДОДАТОК В.2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. першого проректора
Івано-Франківського національного
медичного університету
доктор фарм. наук, професор
Гришак А.Р.

« _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Ремоделювання скелетних м'язів кінцівок у взаємозв'язку із біохімічними змінами на системному рівні при ішемії-реперфузії
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною.
3. **Автори:** завідувач кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною, доктор медичних наук, Сельський П.Р., аспірант кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Луцик В.І.
4. **Джерела інформації:** 1. Порівняльний аналіз морфологічних порушень та змін в прооксидантно-антиоксидантній системі при гострій експериментальній ішемії-реперфузії із застосуванням нейромережевої кластеризації / П. Р. Сельський, А. Т. Телев'як, Т. О. Вересюк, Б. П. Сельський, В. І. Луцик. *Медична інформатика та інженерія*. 2022. № 1-2. С. 70-76.
2. Порівняльний аналіз біохімічних змін на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії із морфологічними порушеннями м'яких тканин задніх кінцівок шурів із застосуванням нейромережевої кластеризації / П.Р. Сельський, В.І. Луцик, Т.О. Вересюк. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 3. С. 49-55.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету
6. **Термін впровадження:** червень-жовтень 2023 р.
7. **Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття з анатомії людини.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри анатомії людини
Івано-Франківського національного
медичного університету
д.мед.н., проф.



О.Г. Попадинець

ДОДАТОК В.3



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи

Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького

Вікторія СЕРГІЄНКО

« 26 » 10 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Ремоделювання гемомікроциркуляторного русла та м'яких тканин кінцівок у взаємозв'язку із біохімічними змінами на системному рівні при ішемії-реперфузії
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною.
3. **Автори:** завідувач кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною, доктор медичних наук, Сельський П.Р., аспірант кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Луцик В.І.
4. **Джерела інформації:** 1. Порівняльний аналіз морфологічних порушень та змін в прооксидантно-антиоксидантній системі при гострій експериментальній ішемії-реперфузії із застосуванням нейромережевої кластеризації / П. Р. Сельський, А. Т. Телев'як, Т. О. Вересюк, Б. П. Сельський, В. І. Луцик. *Медична інформатика та інженерія*. 2022. № 1-2. С. 70-76.
2. Порівняльний аналіз біохімічних змін на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії із морфологічними порушеннями м'яких тканин задніх кінцівок щурів із застосуванням нейромережевої кластеризації / П. Р. Сельський, В. І. Луцик, Т. О. Вересюк. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 3. С. 49-55.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Львівського національного медичного університету
6. **Термін впровадження:** серпень-жовтень 2023 р.
7. **Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття з анатомії.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри нормальної анатомії
Львівського національного
медичного університету імені
Данила Галицького
д. мед. н., проф.

Леся МАТЕШУК-ВАЦЕБА

ДОДАТОК В.4

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України
проф. А. Б. Шуцьгай



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Особливості динаміки біохімічних змін на системному рівні при оклюзії стегнової артерії та її декомпресії із застосуванням артеріального турнікета
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною.
3. **Автори:** аспірант кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Луцик В.І.
4. **Джерела інформації:** 1. Порівняльний аналіз біохімічних змін на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії із морфологічними порушеннями м'яких тканин задніх кінцівок щурів із застосуванням нейромережевої кластеризації / П. Р. Сельський, В. І. Луцик, Т. О. Вересюк. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 3. С. 49-55.
2. Сельський П, Луцик В, Вересюк Т. Порівняльний аналіз морфологічних порушень м'язової тканини задніх кінцівок та біохімічних показників сироватки крові щурів у ранньому реперфузійному періоді (експериментальне дослідження).: Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції (Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.). Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, 2023. С. 168.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра екстреної та симуляційної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
6. **Термін впровадження:** серпень-листопад 2023 р.
7. **Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття з анатомії.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри екстреної та симуляційної
медицини Тернопільського національного
медичного університету імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України

А. А. Гудима

ДОДАТОК В.5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор закладу вищої освіти

науково-педагогічної роботи

Тернопільського національного

медичного університету імені

І. Я. Горбачевського МОЗ України

проф. А. Ф. Шульгай



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Особливості біохімічних змін на системному рівні за ремоделювання м'яких тканин кінцівок у різні терміни ішемічно-реперфузійного ураження.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною.
3. **Автори:** аспірант кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Луцик В.І.
4. **Джерела інформації:** 1. Порівняльний аналіз біохімічних змін на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії із морфологічними порушеннями м'яких тканин задніх кінцівок щурів із застосуванням нейромережевої кластеризації / П. Р. Сельський, В. І. Луцик, Т. О. Вересюк. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 3. С. 49-55.
2. Сельський П, Луцик В, Вересюк Т. Порівняльний аналіз морфологічних порушень м'язової тканини задніх кінцівок та біохімічних показників сироватки крові щурів у ранньому реперфузійному періоді (експериментальне дослідження): Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції (Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.). Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, 2023. С. 168.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
6. **Термін впровадження:** серпень-листопад 2023 р.
7. **Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття з патологічної фізіології.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України

О. В. Денефіль

ДОДАТОК В.6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного медичного
університету

проф. В. Д. Марковський



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Ремоделювання скелетних м'язів кінцівок у різні періоди гострої ішемії-реперфузії
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною.
3. **Автори:** аспірант кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Луцик В.І.
4. **Джерела інформації:** 1. Порівняльний аналіз біохімічних змін на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії із морфологічними порушеннями м'яких тканин задніх кінцівок щурів із застосуванням нейромережевої кластеризації / П. Р. Сельський, В. І. Луцик, Т. О. Вересюк. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 3. С. 49-55.
2. Сельський П, Луцик В, Вересюк Т. Порівняльний аналіз морфологічних порушень м'язової тканини задніх кінцівок та біохімічних показників сироватки крові щурів у ранньому реперфузійному періоді (експериментальне дослідження): Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції (Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.). Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, 2023. С. 168.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії Харківського національного медичного університету
6. **Термін впровадження:** серпень-листопад 2023 р.
7. **Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття з анатомії.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

В.о. завідувача кафедри патологічної анатомії
Харківського національного
медичного університету
д. мед. н., проф.

І. В. Сорокіна

ДОДАТОК В.7

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи

Державного закладу “Луганський державний
медичний університет”доцент Олександр ПОМПІЙ» листопада 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Ремоделювання м'яких тканин кінцівок у різні терміни раннього реперфузійного періоду.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною.
3. **Автори:** аспірант кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Луцик В.І.
4. **Джерела інформації:** 1. Порівняльний аналіз біохімічних змін на системному рівні при гострій ішемії-реперфузії із морфологічними порушеннями м'яких тканин задніх кінцівок щурів із застосуванням нейромережевої кластеризації / П. Р. Сельський, В. І. Луцик, Т. О. Вересюк. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 3. С. 49-55.
2. Сельський П, Луцик В, Вересюк Т. Порівняльний аналіз морфологічних порушень м'язової тканини задніх кінцівок та біохімічних показників сироватки крові щурів у ранньому реперфузійному періоді (експериментальне дослідження): Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції (Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.). Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, 2023. С. 168.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра біології, гістології, патоморфології та судової медицини Державного закладу “Луганський державний медичний університет”.
6. **Термін впровадження:** серпень-листопад 2023 р.
7. **Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття з анатомії.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

В.о. завідувача кафедри біології,
гістології, патоморфології та
судової медицини



Олександр ЯНЧЕВСЬКИЙ

*Олександра Янчевського підтверджую
практику I категорії відвіду каррів
Світлана Кужішкіна*