

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

**СМАГЛІЙ ЗОРЯНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616.5-001:616.71-001.3:616-005.1-06]-085.382-092.6

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**РОЛЬ ПОШКОДЖЕННЯ ШКІРИ У СИСТЕМНИХ ПРОЯВАХ**  
**СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ**  
**КРОВОВТРАТОЮ, ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ РРР-ТЕРАПІЇ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ З. В. Смаглій

Науковий керівник: Галникіна Світлана Олександрівна, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2022

## АНОТАЦІЯ

*Смаглий З. В.* Роль пошкодження шкіри у системних проявах скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні ролі механічного пошкодження шкіри у поглибленні метаболічних, функціональних та структурних порушень у печінці, посиленні явищ цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, зумовлених скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою, та доведенні ефективності PRP-терапії у корекції виявлених порушень.

Експериментальні дослідження проведено на 186 нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях із масою тіла 180-200 г. Усі експерименти із нанесення травм виконували в умовах тіопенталонатрієвого наркозу ( $40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ). Піддослідних тварин поділили на п'ять груп: контрольну та чотири дослідних. Контрольну групу склали інтактні щурі, яких тільки вводили у наркоз. У першу дослідну групу увійшли щурі, яким моделювали механічне пошкодження шкіри. У другій дослідній групі моделювали скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою (20 % ОЦК). У третій дослідній групі моделювали поєднану травму: послідовно наносили механічне пошкодження шкіри, скелетну травму та гостру крововтрату.

У четвертій дослідній групі у тварин з поєднаною травмою з корегувальною метою застосовували Platelet Rich Plasma (PRP) терапію із застосуванням збагаченої тромбоцитами аллогенної плазми, яку вводили внутрішньодермально по 0,1 мл на стандартну глибину по кутах рани на відстані не більше 5 мм від краю рани. У групі порівняння (третя дослідна група) аналогічно вводили фізіологічний розчин.

Через 3, 7, 14, 21 і 28 діб посттравматичного періоду у тварин контрольної та дослідних груп в умовах тіопенталонатрієвого наркозу ( $60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і протягом 60 хв забирали жовч. Далі тварин забивали методом тотального кровопускання з серця. Для дослідження брали сироватку крові, жовч та печінку. В сироватці крові визначали аланін- і аспартатамінотрансферазну активність, вміст циркулюючих імунних комплексів; у жовчі – вміст сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального білірубіну та його фракцій. За цими даними розраховували холато-холестероловий коефіцієнт та ступінь кон'югації білірубіну. У гомогенаті печінки визначали концентрацію дієнових кон'югатів, реагентів до тіобарбітурової кислоти, супероксидисмутазну та каталазну активність, вміст відновленого глутатіону та глутатіонпероксидазну активність, розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс. Проводили світлооптичне дослідження мікропрепаратів печінки.

Встановлено, що внаслідок моделювання механічного пошкодження шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та їх поєднання в печінці піддослідних тварин посилюються процеси ліпідної пероксидації, виникає порушення показників енезимної та глутатіонової ланок антиоксидантної системи. За умов додаткового механічного пошкодження шкіри на тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, у щурів відмічено суттєво більший вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти через 14, 21 та 28 діб експерименту, дієнових кон'югатів – через 14 та 21 доби;

величина антиоксидантно-прооксидантного індексу, каталазна активність та вміст відновленого глутатіону статистично вірогідно менші починаючи з 7 доби експерименту, супероксиддисмутазна активність – через 3, 14 та 28 діб, глутатіонпероксидазна активність – через 3, 7, 21 та 28 діб.

Механічне пошкодження шкіри в організмі піддослідних щурів викликає посилення процесів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій. Нанесення механічного пошкодження шкіри суттєво поглиблює виявлені порушення, зумовлені скелетною травмою та гострою крововтратою і зумовлює статистично вірогідне зростання амінотрансферазної активності та вмісту фракції молекул середньої маси (238 нм) – у всі терміни спостереження ( $p < 0,05$ ), фракцій 254, 260 та 280 нм – через 7 і 14 діб, циркулюючих імунних комплексів – через 3-21 доби експерименту.

Механічне пошкодження шкіри в організмі піддослідних щурів викликає порушення функціонального стану печінки, що проявляється зниженням вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот та кон'югованого білірубіну, посиленням літогенних властивостей жовчі, сповільнення відтоку жовчі та досліджуваних її компонентів. Додаткове нанесення механічної травми шкіри на тлі скелетної травми та гострої крововтрати поглиблює виявлені порушення: вміст в жовчі сумарних жовчних кислот істотно менший, ніж у групі без ураження шкірних покривів – через 7-28 діб експерименту, холато-холестероловий коефіцієнт – через 3-21 доби, швидкість жовчовиділення та екскреції її основних компонентів – починаючи з 3 доби експерименту.

Механічне пошкодження шкіри в організмі піддослідних щурів викликає зміни в гістологічній структурі печінки, що з 3 доби виявляють помірним збільшенням кровонаповнення центральних вен, розширенням синусоїдів централобулярних ділянок часточки, з 7 доби – помірним порушенням балкової організації часточок, зростанням кількості гепатоцитів із проявами білкової дистрофії та ділянок некрозів. До 28 доби структура

часточки відновлюється. Додаткове нанесення механічної травми шкіри на тлі скелетної травми та гострої крововтрати поглиблює виявлені порушення: вже з 3 доби посттравматичного періоду виникають порушення балкової організації печінки, білкова дистрофія гепатоцитів середньої третини часточки, через 7 діб – гідропічна дистрофія гепатоцитів з появою вогнищевих некрозів, які до 14 доби супроводжувалися централобулярними некрозами. Через 21 добу в печінці посилюються явища запалення, зростає макрофагальна активність по всій величині часточки. До 28 доби у печінці морфологічно відмічали покращення, що виявлялося помірним відновленням міжклітинних контактів та просвітів синусоїдів, проте балкова організація гепатоцитів залишалась порушеною.

Застосування PRP-терапії за умов механічного пошкодження шкіри, скелетної травми та гострої крововтрати порівняно з тваринами без корекції сприяє зниженню проявів метаболічних порушень, явищ цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, починаючи з 14-21 діб експерименту, функціонального та структурного стану печінки – з 21 доби.

*Наукова новизна одержаних результатів.* У дисертації вперше встановлено роль механічного пошкодження шкіри у проявах системних порушень, викликаних скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою. Вперше наведено динаміку порушень показників функціонального стану печінки, активності ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту печінки, процесів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакції, а також морфологічних змін печінки під впливом ізольованого механічного пошкодження шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою та їх поєднання. Вперше показано ефективність PRP-терапії у корекції виявлених порушень за умов поєднаної травми.

Внаслідок моделювання механічного пошкодження шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та їх поєднання у печінці

піддослідних тварин посилюються процеси ліпідної пероксидації, про що свідчить зростання вмісту дієнових кон'югатів та реагентів до тіобарбітурової кислоти порівняно з контролем. Вперше доведено, що додаткове моделювання механічного пошкодження шкіри на тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, спричиняє більше зростання в печінці інтенсивності процесів ліпідної пероксидації, що супроводжується статистично вірогідно більшим вмістом досліджуваних показників, починаючи з 14 доби експерименту.

За умов модельованих травм у печінці щурів суттєво пригнічується ензимна та глутатіонова ланки антиоксидантного захисту. Вперше доведено, що додаткове моделювання механічного пошкодження шкіри на тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, зумовлює більше зниження в печінці супероксиддисмутази активності через 3, 14 та 28 діб експерименту, каталази активності, вмісту відновленого глутатіону та величини антиоксидантно-прооксидантного індексу – починаючи з 7 доби експерименту, глутатіонпероксидази активності – через 7, 21 та 28 діб експерименту.

Вперше показано, що моделювання поєднаної травми супроводжується більшим зростанням процесів цитолізу та ендотоксикозу, посиленням імунних реакцій порівняно зі щурами, яким наносили скелетну травму та гостру крововтрату. Вже з 3 доби експерименту в сироватці крові відмічають суттєво більші аланін- і аспаратамінотрансферазну активність, через 7-14 діб у крові істотно більший вміст фракцій молекул середньої маси, з 3 до 21 діб – циркулюючих імунних комплексів.

Вперше встановлено, що додаткове нанесення механічного пошкодження шкіри на тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, супроводжується суттєвим порушенням функціонального і морфологічного стану печінки, що порівняно зі щурами з ізольованими травмами проявляється більшим зниженням вмісту сумарних жовчних

кислот та холато-холестеролового коефіцієнта, починаючи з 7 доби експерименту, швидкості жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі починаючи з 3 доби експерименту. За цих умов істотно поглиблюються структурні порушення печінки порівняно з тваринами, яким моделювали лише скелетну травму та гостру крововтрату.

Застосування PRP-терапії за умов механічного пошкодження шкіри, скелетної травми та гострої крововтрати порівняно з тваринами без корекції сприяє покращенню метаболічного, функціонального та структурного стану печінки, зниженню проявів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, починаючи 14-21 діб експерименту.

*Практичне значення одержаних результатів.* Отримані результати розширюють уявлення про механізми поглиблення дисфункції печінки, посилення цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій за умов додаткового механічного пошкодження шкірних покривів та тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, які супроводжуються більшими проявами метаболічних і функціональних порушень та морфологічних змін печінки, посиленням цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, що є передумовою розвитку синдрому поліорганної недостатності. Доведена за цих умов ефективність PRP-терапії є теоретичною основою для корекції метаболічних, функціональних та морфологічних порушень печінки в комплексній інтенсивній терапії скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в поєднанні з механічним пошкодженням шкіри..

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу і навчальний процес у центральній науково-дослідній лабораторії, на кафедрах патологічної фізіології, медицини катастроф та військової медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, на кафедрах патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова та Буковинського державного медичного університету, в Державному закладі

«Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України».

**Ключові слова:** механічне пошкодження шкіри, скелетна травма, гостра крововтрата, функція печінки, ліпідна пероксидація, антиоксидантний захист, цитоліз, ендотоксикоз, структура печінки, PRP-терапія.

## ABSTRACT

*Smahlii Z.V.* The role of skin damage in systemic manifestations of skeletal trauma complicated by acute blood loss, and PRP-therapy effectiveness – Qualification scientific work on the manuscript rights.

Thesis for the Doctor of Philosophy degree, specialty 222 «Medicine» (22 «Health care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Of The Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Of The Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

The thesis work focuses on theoretical generalization and new solution to the actual scientific task, which deals with establishing the role of mechanical damage to the skin in the exacerbation of hepatic metabolic, functional and structural impairments, aggravation of cytolysis, enhancement of endotoxemia and immune responses caused by skeletal trauma complicated by acute blood loss, and highlighting the efficacy of the PRP-therapy in the correction of identified impairments.

The experiments were conducted on 186 nonlinear white sexually mature male rats weighing 180-200 g. All experimental studies on trauma were carried out under thiopental sodium anesthesia ( $40\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). The animals were divided into five groups: control and four experimental ones. The control group consisted solely of the intact animals exposed to general anesthesia. In the first experimental group, the animals were subjected to mechanical damage of the skin. In the second



experimental group, skeletal trauma complicated with acute blood loss was simulated (20 % of circulating blood volume). The third experimental group had these lesions combined: mechanical damage of skin, skeletal trauma and acute blood loss were inflicted sequentially.

In the fourth experimental group, the PRP-therapy (platelet-rich plasma grafts) was administered as a corrective treatment via allogeneic platelet-rich plasma injections to the animals with combined trauma. The derived allogeneic platelet-rich plasma was subcutaneously injected at a standard depth in 0.1 ml doses into the wound corners not more than 5 mm distance from the wound edge. The animals of the comparison group (the third experimental group) were subcutaneously administered physiological saline in the same way.

After 3, 7, 14, 21 and 28 days of the posttraumatic period, the common bile duct was catheterized and the bile samples were collected within an hour from rats of the control and experimental groups under thiopental sodium anesthesia ( $60 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). The test animals were subsequently euthanized through complete exsanguination from the heart. Blood serum, bile and liver samples were collected for analysis. Activities of alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST), the level of circulating immune complexes (CICs) were measured in serum as well as the total bile acids concentration, cholesterol level, total bilirubin concentrations and its fractions were determined in bile. The cholate-cholesterol coefficient and the rate of bilirubin conjugation were calculated using the above data. The content of diene conjugates, thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) values as well as catalase activity (CAT) and superoxide dismutase activity (SOD), the level of reduced glutathione (GSH) and glutathione peroxidase (GP) activity were determined and the pro-oxidant/antioxidant ratio (ProAntidex) was calculated in the liver homogenate. Liver histological examination was performed using the light-optical microscope.

The research findings evidenced the enhancement of lipid peroxidation processes in the liver of experimental animals and abnormalities in the enzymatic

and non-enzymatic (glutathione) components of antioxidant system as a result of mechanical damage to the skin, skeletal trauma complicated by acute blood loss and the combined trauma model. An additional infliction of mechanical damage to the skin in the presence of skeletal trauma complicated by acute blood loss led to considerably increased TBARS values after 14, 21 and 28 days of the experiment, elevated content of diene conjugates after 14 and 21 days, statistically significant decrease in ProAntidex value, CAT and GSH level starting from the 7th day of the experiment, significantly lower SOD and GPx activities after 3, 14 and 28 days, and 3, 7, 21 and 28 days, correspondingly.

Mechanical damage to the skin resulted in an increase in the intensity of hepatic cytolysis, endogenous intoxication and immune responses. The infliction of mechanical damage to the skin substantially aggravated the identified impairments caused by skeletal trauma and acute blood loss in rats leading to the statistically significant increase in aminotransferase activity and accumulation of the middle molecular weight fraction (238nm) at all experimental time points ( $p < 0,05$ ), and MMW<sub>254nm</sub>, MMW<sub>260nm</sub>, MMW<sub>280nm</sub> fractions after 7 and 14 days of the experimental period. The statistically significant elevation in the incidence of circulating immune complexes (CICs) in serum was observed after 3-21 days of the experiment.

It was established that the mechanical damage to the skin caused the hepatic functional impairment in rats, which was manifested by a decrease in the content of total bile acids and conjugated bilirubin concentration in bile, the enhancement in lithogenic characteristics of bile, a diminished bile flow and its studied constituents. It is pertinent to emphasize that an additional infliction of mechanical damage to the skin in the background of skeletal trauma complicated by acute blood loss considerably exacerbated the detected abnormalities: the content of total bile acids in bile was observed significantly lower after 7-28 days, the cholate-cholesterol ratio – after 3-21 days as well as rate of bile and its constituents

excretion starting from the 3<sup>rd</sup> day of the experiment compared to the animals non-exposed to mechanical damage to the skin.

Mechanical damage to the skin led to the alterations in the histological structure of the liver in experimental rats, which was manifested by a moderate increase in the blood filling of the central veins, dilatation of centrilobular sinusoids starting from the 3<sup>rd</sup> day as well as a moderate impairment in the beam structure of hepatic lobules and increased numbers of hepatocytes with the signs of protein dystrophy and necrosis areas. The lobule structure was restored by the 28<sup>th</sup> day. An additional infliction of mechanical damage to the skin in the background of skeletal trauma complicated by blood loss considerably aggravated the identified abnormalities, which were followed by the appearance of impaired hepatic beam structure, protein dystrophy of the hepatocytes in the middle third of lobule starting from the 3<sup>rd</sup> day of the posttraumatic period as well as hydropic dystrophy of hepatocytes with occasional areas of focal necrosis after 7 days of the posttraumatic period accompanied by centrilobular necrosis up to the 14<sup>th</sup> day. Intensified inflammatory processes in the liver and enhanced macrophage activity throughout the hepatic lobule were observed after 21 days. An improved liver morphology was reported up to the 28<sup>th</sup> day, which was manifested by moderate reestablishment of intercellular connections and sinusoidal lumens. However, the beam structure of hepatocytes remained impaired.

The administration of the PRP-therapy injections to rats with combined trauma model resulted in less severe manifestations of metabolic abnormalities, decreased cytolysis processes, endogenous intoxication and immune responses starting from the 14-21 days of the experiment as well as less marked hepatic structural and functional alterations starting from the 21<sup>st</sup> day compared to the non-treated animals.

*Scientific novelty of the results.* For the first time, the role of mechanical damage to the skin in the manifestations of systemic disorders, provoked by skeletal trauma complicated by acute blood loss, has been established in the thesis

work. The dynamics of the abnormalities in indicators of the liver's functional state, activities of the lipid peroxidation and liver antioxidant defense system, cytolysis processes, endogenous intoxication, immune responses as well as the hepatic morphological alterations under the influence of isolated mechanical damage to the skin, skeletal trauma complicated by acute blood loss and the combined trauma model has been first-time indicated. For the first time, the efficacy of the PRP-therapy in the correction of identified impairments in the presence of combined trauma has been demonstrated.

The infliction of mechanical damage to the skin, skeletal trauma complicated by acute blood loss and combined trauma results in the enhancement of lipid peroxidation processes in the liver, which is evidenced by an increased thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) values and elevated content of diene conjugates as compared to the control. It has been first-time evidenced that mechanical damage to the skin in the background of skeletal trauma complicated by acute blood loss leads to more intense lipid peroxidation (LPO) in the liver, which is accompanied by statistically significant increased values of the studied parameters starting from the 14<sup>th</sup> day of the experiment.

A substantial inhibition of enzymatic and non-enzymatic (glutathione) antioxidant defense mechanisms in the liver of rats is observed under trauma models. It has been first-time evidenced that an additional infliction of mechanical damage to the skin in the presence of skeletal trauma complicated by blood loss contributes to a significant reduction in superoxide dismutase (SOD) activity after 3, 14 and 38 days of the experiment, decrease in pro-oxidant/antioxidant ratio value, catalase activity (CAT) and the level of reduced glutathione (GSH) starting from the 7<sup>th</sup> day of the experiment as well as a decline in glutathione peroxidase (GP) activity after 7, 21 and 28 days.

It has been first-time substantiated that the combined trauma model is accompanied by more pronounced cytolysis processes, enhanced endotoxemia, and augmentation of immune responses compared to the animals subjected to skeletal

trauma complicated by acute blood loss. A significant increase in aspartateaminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) activities starting from the 3<sup>rd</sup> day of the experiment, as well as accumulation of the middle molecular weight fractions in the blood after 7-14 days and elevated incidence of circulating immune complexes (CICs) within 3-21 days of the experiment in serum have been observed.

For the first time, it has been established that an additional infliction of mechanical damage to the skin in the background of skeletal trauma complicated by acute blood loss is followed by a significant exacerbation of hepatic functional and morphological impairments, which is manifested by a decrease in the content of total bile acids and the cholate-cholesterol ratio starting from the 7<sup>th</sup> day of the experiment as well as decrease in rate of bile and its studied constituents excretion starting from the 3<sup>rd</sup> day of the experiment as compared to the animals exposed to isolated traumas. Hepatic structural abnormalities are considerably aggravated under conditions of combined trauma compared to the animals subjected to skeletal trauma complicated by acute blood loss.

The administration of the PRP-therapy injections to rats exposed to combined trauma results in an improvement in hepatic metabolic, functional and structural state of the liver as well as decrease in the intensity of cytolysis, endotoxemia and immune responses starting from the 14-21 days of the experiment.

*Practical importance of the results.* The obtained results broaden the knowledge concerning the mechanisms of exacerbation of hepatic dysfunction, increased cytolysis, endogenous intoxication and immune responses under the influence of additional infliction of the mechanical damage to the skin in the presence of skeletal trauma complicated by acute blood loss followed by more pronounced manifestations of hepatic metabolic and functional impairments as well as hepatic morphological alterations, provoked intense cytolysis, endotoxemia and immune responses, which are a precondition for the development of multiple

organ failure. The proven efficacy of the PRP-therapy, under these conditions, is the theoretical basis for the correction of hepatic metabolic, functional and structural impairments of the liver in the complex intensive treatment of skeletal trauma complicated by acute blood loss in combination with mechanical damage to the skin.

The thesis materials are used for the scientific research and educational process at Central Research Laboratory, at Department of Pathophysiology as well as Department of Disaster and Military Medicine at Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Of The Ministry of Health of Ukraine, at Department of Pathological Physiology at Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University and at Department of Pathophysiology at Bukovinian State Medical University, at State Institution «Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine».

*Key words:* mechanical damage to the skin, skeletal trauma, acute blood loss, hepatic function, lipid peroxidation, antioxidant defense, endotoxemia, liver structure, PRP-therapy.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:*

1. Смаглій З. В., Галникіна С. О. Динаміка показників цитолітичного синдрому під впливом скелетної травми в поєднанні з гострою крововтратою, ушкодженням шкіри та ефективність PRP-терапії. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 4. С. 75-81. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12741

2. Смаглій З. В. Вплив механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії. *Вісник медичних і*

*біологічних досліджень*. 2022. № 1. С. 95-102. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12977

3. Смаглій З. В. Вплив механічного пошкодження шкіри на показники глутатіонової антиоксидантної системи печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 2. С. 139-147. DOI: DOI 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13145

4. Смаглій З. В. Роль процесів ліпідної пероксидації у розвитку порушень жовчоутворювальної функції печінки за умов скелетної травми і гострої крововтрати, поєднаної з механічним пошкодженням шкіри, та ефективність PRP-терапії. *Шпитальні хірургія. Журнал імені Л. Я Ковальчука*. 2022. № 2. С. 27-36. DOI: 10.11603/2414-4533.2022.2.13172

5. Smahlii Z. V. The effect of PRP-therapy on the development of impaired bile excretion under the influence of mechanical damage to the skin, skeletal trauma complicated by acute blood loss, and combined trauma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022. Vol. 12, № 2. P. 292-301. DOI: 10.12775/JEHS.2022.12.02.031

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Смаглій З. В. Системні прояви скелетної травми, ускладненої пошкодженням шкіри, та ефективність застосування PRP-терапії. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII Всеукраїнської наук.-практ. конф., присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання II, 29-30 жовтня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 95.

7. Смаглій З. До методики застосування PRP-терпії для корекції пошкоджень шкіри в експериментальній травматології. *Матеріали XXIV*

*Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених, 13-15 квітня 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 184.*

8. Смаглій З. В. Вплив скелетної травми, ускладненої пошкодженням шкіри, на активність процесів ліпідної пероксидації та ефективність застосування PRP-терапії. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIV наук.-практ. конф., 11 червня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 178-179.

9. Смаглій З. Вплив PRP-терапії на інтенсивність процесів ліпідної пероксидації за умов скелетної травми, ускладненої пошкодженням шкіри. *Матеріали XXV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 180.*

10. Смаглій З., Примаченко Т. Вплив пошкодження шкіри на функціональний стан печінки і нирок за умов скелетної травми та ефективність PRP-терапії. *Матеріали XXVI Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 162–163.*



## ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень.....	20
Вступ.....	21
Розділ 1 Системні порушення за умов скелетної травми, гострої крововтрати та пошкодження шкіри та ефективність PRP- терапії за умов травматичної хвороби (огляд літератури).....	29
1.1 Сучасні уявлення про механізми системних проявів травматичної хвороби .....	29
1.2 Роль процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту у розвитку поліорганної дисфункції за умов механічної травми та гострої крововтрати.....	38
1.3 Механізми розвитку синдрому ендогенної інтоксикації та порушення імунологічних реакцій за умов травматичної хвороби.....	42
1.4 Сучасні відомості про роль PRP-терапії в корекції механічних пошкоджень шкіри та можливість зниженні системних проявів травматичної хвороби .....	48
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження.....	55
2.1 Характеристика груп піддослідних тварин, експериментальних моделей та перебігу експерименту.....	55
2.2 Методики експериментальних досліджень.....	58
Розділ 3 Вплив пошкодження шкіри на прояви процесів цитолізу, ендотоксикозу, імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії.....	62
3.1 Динаміка показників цитолізу.....	62
3.2 Динаміка показників ендогенної інтоксикації .....	69

3.3 Динаміка вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові .....	83
Розділ 4 Вплив пошкодження шкіри на динаміку процесів ліпідної пероксидації і антиоксидантного захисту печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії.....	89
4.1 Динаміка активності процесів ліпідної пероксидації .....	89
4.2 Динаміка показників енезимної ланки антиоксидантного захисту.....	96
4.3 Динаміка показників глутатіонової антиоксидантної системи	107
Розділ 5 Вплив пошкодження шкіри на динаміку показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії.....	117
5.1 Динаміка показників жовчоутворювальної функції печінки....	117
5.2 Динаміка показників жовчовидільної функції печінки .....	139
Розділ 6 Гістологічна структура шкіри зони дефекту та печінки за умов ізольованого механічного пошкодження печінки, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії.....	164
6.1 Гістологічна структура шкіри та печінки у щурів з ізольованим механічним пошкодженням шкіри .....	164
6.2 Гістологічна структура шкіри та печінки у тварин із ізольованою механічною травмою шкіри у поєднанні зі скелетною травмою та гострою крововтратою.....	173
6.3 Гістологічна структура шкіри та печінки у тварин із ізольованою механічною травмою шкіри у поєднанні зі скелетною травмою та гострою крововтратою на тлі PRP-терапії.....	183

Розділ 7 Аналіз і узагальнення результатів досліджень.....	195
Висновки.....	222
Список використаних джерел.....	225
Додатки.....	262

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АЛАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
ДК	– дієнові кон'югати
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
АФО	– активні форми кисню
ВГ	– відновлений глутатіон
ГП	– глутатіонпероксидазна активність
МСМ	– молекули середньої маси
ОС	– оксидативний стрес
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів
ПОН	– поліорганна недостатність
СОД	– супероксиддисмутаза
ТБК	– тіобарбітурова кислота
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
NO	– оксид азоту
PRP	– Platelet Rich Plasma

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Актуальною проблемою сучасного урбанізованого суспільства продовжує залишатися травматизм. У структурі травми останніми роками зростає частота високоенергетичних уражень, які зумовлюють тяжкі множинні і поєднані пошкодження – політравму. Основний контингент таких постраждалих становлять люди працездатного віку. Їх лікування вимагає значних фінансових затрат, а летальність досягає 30–80 % [1].

Найчастішою причиною політравми у мирний час є дорожній травматизм. Серед усіх травмованих у дорожньо-транспортних пригодах пацієнти з політравмою становлять понад 80 % [2, 3]. У зв'язку з цим, за статистикою ВООЗ, дорожньо-транспортний травматизм входить в п'ятірку провідних причин смерті у світі, а в структурі смертності осіб у віці від 5 до 44 років посідає перше місце.

Високоенергетична травма при дорожньо-транспортних пригодах відрізняється значним ступенем пошкодження різних органів та систем організму. В першу чергу, це стосується опорно-рухового апарату, внутрішніх органів, центральної нервової системи і, як правило, супроводжується зовнішньою або внутрішньою масивною крововтратою [4].

В окремих публікаціях зазначають, що внаслідок дорожньо-транспортних пригод часто виникають пошкодження м'яких тканин, що характеризуються відокремленням великої частина шкіри та підшкірної клітковини від підлеглої фасції, м'язів або кісткової поверхні [5]. За даними [6] у загальній структурі травм захворюваність, пов'язана з пошкодженням м'яких тканин, становить близько 4 % й удвічі частіше виникає в чоловіків працездатного віку. Три чверті випадків – це травми, пов'язані з дорожньо-транспортними пригодами. Основними місцями пошкодження м'яких тканин

є нижні кінцівки, тулуб, скальп і обличчя з різною втратою шкіри та м'яких тканин [7].

У клініці травми м'яких тканин в основному є недооціненими ураженнями. Несвоєчасна діагностика та лікування цих ушкоджень часто призводять до некрозу повної товщини шкіри через порушення кровопостачання відірваного шкірного клаптя [8]. Більше того, у пацієнтів із тяжким перебігом травми внаслідок дорожньо-транспортної пригоди може виникнути нагноєння рани або навіть некротичний фасциїт через неправильне лікування, що ще більше обтяжує травму і призводить високої смертності [9].

У зв'язку з цим, питання відновлення шкірних покривів, стимуляція процесів репаративної регенерації шкіри є важливим компонентом лікування політравми та зниження інтенсивності її системних проявів.

Відомо, що тромбоцити відіграють важливу роль у загоєнні пошкоджених тканин організму [10]. Вони володіють достатньо високим репаративним і регенераторним потенціалами, які можуть бути використані для відновлення пошкоджених тканин [11]. При адгезії та руйнуванні тромбоцитів із альфа-гранул виділяються ряд факторів росту (тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту фібробластів (FGF), трансформуючий фактор росту (TGF- $\beta$ 1), інсуліноподібний фактор росту (IGF-1), фактор росту судин та ендотелію (VEGF, VGF)), які стимулюють гістіогенез, хемотаксис і диференціювання клітин [12, 13].

Таким чином, є всі підстави вважати, що біотрансплантати на основі тромбоцитів (Platelet Rich Plasma (PRP) терапія) здатні значно прискорити регенерацію пошкоджених м'яких тканин, однак їх системний вплив за умов політравми з механічним пошкодженням шкірних покривів вивчений недостатньо, що визначило необхідність проведення даного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми ННІ моделювання та аналізу патологічних процесів Тернопільського

національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Патогенетичні особливості системних та органних порушень за дії надзвичайних факторів на організм» (№ державної реєстрації 0121U100071). Автор є співвиконавцем даної НДР.

**Мета дослідження:** з'ясувати вплив механічного пошкодження шкіри на перебіг системних проявів скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та оцінити ефективність PRP-терапії в корекції виявлених порушень.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити показники процесів ліпідної пероксидації в печінці через 3, 7, 14, 21 і 28 діб після моделювання механічного пошкодження шкіри та скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

2. Вивчити динаміку показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту печінки після додаткового моделювання механічного пошкодження шкіри за умов скелетної травми та гострої крововтрати.

3. Дослідити інтенсивність процесів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій під впливом скелетної травми, гострої крововтрати та механічного пошкодження шкіри.

4. Вивчити жовчоутворювальну та жовчовидільну функції печінки за умов модельованих травм.

5. Встановити морфологічні зміни з боку печінки та ушкодженої шкіри в динаміці поєднаної травми.

6. Дослідити вплив PRP-терапії на динамку досліджуваних показників під впливом механічного пошкодження шкіри та скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

*Об'єкт дослідження:* морфофункціональний стан печінки за умов механічного пошкодження шкіри та скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

*Предмет дослідження:* антиоксидантні, прооксидантні, функціональні та морфологічні зміни в печінці, імунні реакції та рівень ендотоксикозу за умов модельованої патології та після застосування PRP-терапії.

*Методи дослідження:* експериментальні – для моделювання механічного пошкодження шкіри, скелетної травми та гострої крововтрати; функціональні – для оцінки функціонального стану печінки методом визначення жовчоутворювальної та жочовидільної функцій печінки (швидкість жовчовиділення, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот, холестеролу, фракцій білірубину та швидкість їх екскреції); біохімічні – для визначення в печінці показників ліпідної пероксидації (дієнові кон'югати та реагенти до тіобарбітурової кислоти), антиоксидантного захисту печінки (супероксиддисмутазна та каталазна активність, вміст відновленого глутатіону, глутатіонпероксидазна активність), маркерів цитолізу (аланін- і аспартатамінотрансферазна активність сироватки крові); маркерів імунних реакції (вміст циркулюючих імунних комплексів сироватки крові); ендогенної інтоксикації (вміст у сироватці крові фракцій молекул середньої маси 238, 254, 260 та 280 нм); морфологічні – для якісного аналізу ступеня ушкодження печінки; математико-статистичні – для обробки отриманих результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертації вперше встановлена роль механічного пошкодження шкіри у проявах системних порушень, викликаних скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою. Вперше наведено динаміку порушень показників функціонального стану печінки, активності ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту печінки, процесів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакції, а також та морфологічних змін печінки під впливом ізольованого механічного пошкодження шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою та їх поєднання. Вперше показано ефективність PRP-терапії у корекції виявлених порушень за умов поєднаної травми.



Внаслідок моделювання механічного пошкодження шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та їх поєднання у печінці піддослідних тварин посилюються процеси ліпідної пероксидації, що порівняно з контролем виявляють зростанням вмісту дієнових кон'югатів та реагентів до тіобарбітурової кислоти. Вперше доведено, що додаткове моделювання механічного пошкодження шкіри на тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, сприяє більшому зростанню в печінці інтенсивності процесів ліпідної пероксидації, що супроводжується статистично вірогідно більшим вмістом досліджуваних показників, починаючи з 14 доби експерименту.

За умов модельованих травм у печінці щурів суттєво пригнічується ензимна та глутатіонова ланки антиоксидантного захисту. Вперше доведено, що додаткове моделювання механічного пошкодження шкіри на тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, сприяє більшому зниженню в печінці супероксиддисмутазної активності через 3, 14 та 28 діб експерименту, каталазної активності, вмісту відновленого глутатіону та величини антиоксидантно-прооксидантного індексу – починаючи з 7 доби експерименту, глутатіонпероксидазної активності – через 7, 21 та 28 діб експерименту.

Вперше показано, що моделювання поєднаної травми супроводжується більшим зростанням процесів цитолізу та ендотоксикозу, посиленням імунних реакцій порівняно зі щурами, яким наносили скелетну травму та гостру крововтрату. Вже з 3 доби експерименту в сироватці крові відмічають суттєво більші аланін- і аспаратамінотрансферазну активність, через 7-14 діб у крові істотно більший вміст фракцій молекул середньої маси, з 3 до 21 діб – циркулюючих імунних комплексів.

Вперше встановлено, що додаткове нанесення механічного пошкодження шкіри на тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, супроводжується суттєвим порушенням функціонального і

морфологічного стану печінки, що порівняно зі щурами з ізолюваними травмами проявляється більшим зниженням вмісту сумарних жовчних кислот та холато-холестеролового коефіцієнта, починаючи з 7 доби експерименту, швидкості жовчовиділення та екскреції досліджуваних компонентів жовчі починаючи з 3 доби експерименту. За цих умов істотно поглиблюють структурні порушення печінки порівняно з тваринами, яким моделювали лише скелетну травму та гостру крововтрату.

Застосування PRP-терапії за умов механічного пошкодження шкіри, скелетної травми та гострої крововтрати порівняно з тваринами без корекції сприяє покращенню метаболічного, функціонального та структурного стану печінки, зниженню проявів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, починаючи 14-21 діб експерименту.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати розширюють уявлення про механізми поглиблення дисфункції печінки, посилення цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій за умов додаткового механічного пошкодження шкірних покривів на тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, які супроводжуються більшими проявами метаболічних і функціональних порушень та морфологічних змін печінки, посиленням цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, що є передумовою розвитку синдрому поліорганної недостатності. Доведена за цих умов ефективність PRP-терапії є теоретичною основою для корекції метаболічних, функціональних та морфологічних порушень печінки в комплексній інтенсивній терапії скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою в поєднанні з механічним пошкодженням шкіри..

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу і навчальний процес у центральній науково-дослідній лабораторії, на кафедрах патологічної фізіології, медицини катастроф та військової медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (Додатки А.1-А.3), на кафедрах

патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (Додаток А.4) та Буковинського державного медичного університету (Додаток А.5), в Державному закладі «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (Додаток А.6).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є повністю самостійним науковим дослідженням здобувача. Автор особисто провела інформаційний пошук, проаналізувала зібрані літературні джерела, намітила план досліджень; самостійно провела всі експерименти із нанесення травм; вивчила функціональний стан печінки шляхом дослідження жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій; визначила показники ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в печінці, маркери цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій – в сироватці крові; здійснила забір матеріалу для морфологічних досліджень. Самостійно провела забір матеріалу та отримала збагачену тромбоцитами плазму для PRP-терапії. Експериментальну частину роботи виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (завідувач лабораторії – канд. мед. наук, доцент Лісничук Н. Є.; свідоцтво про атестацію № 053/13 від 04 березня 2013 р. та свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р.). Гістологічне дослідження та мікрофотознімки проведено на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Автор самостійно провела статистичну обробку, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написала й оформила розділи дисертації, упровадила результати дослідження в практику. Разом із науковим керівником сформулював основні наукові положення та висновки.

Дисертант не використовувала результатів та ідей співавторів публікацій. У наукових працях, які опубліковано у співавторстві, здобувачу належать співучасть у виконанні експериментальної частини роботи, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів до друку.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на XXIV, XXV і XXVI Міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2020, 2021, 2022); XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2020); підсумковій LXIV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2021).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 4 статті у наукових фахових виданнях України, 1 – в іноземному періодичному виданні, 5 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій і конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Роботу викладено на 270 сторінках комп'ютерного тексту і проілюстровано 86 рисунками та 29 таблицями. Список використаних джерел, що налічує 311 найменувань (113 – кирилицею і 198 – латиницею), та додатки викладено на 46 сторінках.

**РОЗДІЛ 1**  
**СИСТЕМНІ ПОРУШЕННЯ ЗА УМОВ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ,  
ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ ТА ПОШКОДЖЕННЯ ШКІРИ ТА  
ЕФЕКТИВНІСТЬ PRP- ТЕРАПІЇ ЗА УМОВ ТРАВМАТИЧНОЇ  
ХВОРОБИ (огляд літератури)**

1.1 Сучасні уявлення про механізми системних проявів травматичної хвороби

Однією з найактуальніших проблем сучасної медицини є збільшення частоти множинних і комбінованих травм, які є основною причиною смерті людей віком до 40 років у всьому світі [14]. Епідеміологічні дані реєстру травм за 2016-2018 роки показують, що 81 % травмованих пацієнтів страждають від полі травми, з них 45,4 % отримали тяжкі поранення голови, 45,8 % – грудної клітки та 28,1 % – кінцівок [15]. Травматичне відшарування шкіри є наслідком впливу тяжкої травми. Його частота при множинних і супутніх травмах становить 1,5-3,8 % [16]. Крім того, причиною смерті, яку можна запобігти, є неконтрольована кровотеча або геморагічний шок [17]. Незважаючи на те, що певний тип ушкодження переважно спричиняє смертність, поєднання множинних ушкоджень, зокрема, погіршує результат після травми [18]. Такі пацієнти мають високий ризик розвитку посттравматичних ускладнень із дисфункцією органів або інфекціями, які спричинені складною імунною відповіддю на травму [19, 20]. Щорічно гине понад 5 млн людей через травми в результаті дорожньо-транспортних пригод, падінь, утоплення, опіків, отруєнь, (самочинного) насильства або воєнних дій. Ці смертельні випадки становлять 9 % світової смертності – більше, ніж смертність від ВІЛ/СНІДу, малярії та туберкульозу разом узятих [21]. Встановлено, що рання смертність після травми в основному спричинена масивною крововтратою, черепно-мозковими травмами або

неконтрольованим пошкодженням органів; пізня смертність в основному спричинена вторинними ускладненнями, що призводять до поліорганної недостатності [20, 22]. Вважається, що проблема розвитку ускладнень за умови травматичної хвороби може стати основною проблемою медичної науки у XXI столітті [23, 24].

Типовим патологічним процесом, що розвивається внаслідок впливу політравми, є розвиток травматичного шоку, який визначає максимальну мобілізацію ресурсів організму для відновлення пошкоджених функцій і структури органів і тканин [25], а згодом веде до їх втрати. Біль, пошкодження тканин, крововтрата, гіпоксія, ацидоз та гіпотермія є факторами, що спричиняють травматичний шок [26, 27]. Незважаючи на те, що перелом стегнової кістки, як правило, обмежений, він часто пов'язаний з серйозною травмою м'яких тканин і може призвести до значної крововтрати в сполучні тканини з наступним набряком [28]. Аферентні нервові імпульси від пошкодженої тканини стимулюють гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову, симпатико-адреналову та ренін-ангіотензинову системи, в результаті активується утворення катехоламінів, вазопресину, простагландинів, глюкагону, кортизолу, інтерлейкінів, запускаються процеси гіперметаболізму [29-31]. Загалом, у перші дві доби травматичного ушкодження різко посилюються обмінні процеси, мобілізуються амінокислоти з периферичних тканин, посилюється глюконеогенез, синтез білків гострої фази, що беруть участь у проліферації імунних клітин, виробленні еритроцитів і проліферації фібробластів [30]. Варто зазначити, що розвиток гіперметаболізму потребує адекватної гемодинамічної підтримки органів і тканин. Однак у випадках травматичного шоку, особливо в асоціації з крововтратою, кровопостачання периферичних тканин знижується, розвиваються дефіцит енергії в тканинах і цитотоксичні процеси, що призводять до вторинних структурних змін [32].

Запалення з'являється безпосередньо після травми та тісно пов'язане з неврологічними, ендокринологічними та гемостатичними змінами [22]. Сучасні дані припускають, що травма викликає синдром системної відповіді організму на запалення, який генерується розподілом величезної кількості пов'язаних з пошкодженням молекулярних протеїнів (DAMP) [33-35]. Вони, зазвичай, викликають гіперзапальну реакцію, опосередковану хемокінами та цитокінами, яка взаємопов'язана з синдромом стійкої компенсаторної протизапальної реакції, що призводить до посттравматичної імунологічної супресії [36-38]. Експериментально та клінічно було продемонстровано, що деякі прозапальні (наприклад, IL-6, IL-8, члени сімейства CXCL) і протизапальні (наприклад, IL-10) медіатори відіграють важливу роль у цій реакції на травматичне ушкодження [39, 40]. Після політравми спостерігається гіперпродукція прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін (IL)-1 $\beta$ , IL-6 та IL-8 моноцитами і макрофагами. Це є частиною гострофазової реакції, що сприяє ініціації та прогресуванню місцевої та системної запальної відповіді [41, 42]. TNF- $\alpha$  збільшує продукцію оксиду нітрогену (NO) і активує циклооксигеназу, що призводить до збільшення продукції та вивільнення тромбоксанів, простагландинів та фактора активації тромбоцитів (PAF) з наступним збільшенням прокоагулянтної активності [41, 43]. У свою чергу, IL-6, що продукується різними клітинами, такими як активовані моноцити, макрофаги, нейтрофіли та ендотеліальні клітини, також відіграє важливу роль у гострій відповіді, що пов'язано з продукцією С-реактивного протеїну, прокальцитоніну, фібриногену,  $\alpha$ -1-антитрипсину та факторів комплементу [44]. Крім того, IL-6 регулює ріст і диференціацію лімфоцитів й активує природні клітини-кілери (NK) і нейтрофіли. Загальноприйнято, що концентрація IL-6 є індикатором тяжкості травми [45]. IL-8 бере участь у залученні лейкоцитів і сприяє активації цих клітин у місці пошкодження [41].

Пошкодження органів значною мірою залежить від наявності

запальних клітин у тканині. Нейтрофіли, моноцити, макрофаги, дендритні клітини та природні клітини-кілери відіграють важливу роль у клітинній імунній відповіді після травми [46]. Нейтрофіли локально беруть участь в активації таких молекул, як TNF- $\alpha$ , IL-8, фактор активації тромбоцитів і анафілотоксин (C5a), що призводить до гіперзапалення, активації та рекрутингу поліморфноядерних клітин, що сприяє розвитку системної відповіді організму на запалення та поліорганній недостатності (ПОН) [46, 47]. Локальна мобілізація поліморфноядерних клітин призводить до нейтрофілії через 3 год після травми, що являє собою «вікном вразливості», протягом якого поєднання з іншою травмою може призвести до ПОН [48]. При цьому через 6–12 годин після травми нейтрофілія супроводжується нейтропенією [46]. Більше того, поліморфноядерні клітини викликають пошкодження ендотелію та епітелію через надмірну регуляцію молекул адгезії в клітинах, і ця ситуація призводить до зміни проникності та клітинного набряку з клітинною дисфункцією [41].

Активація системи комплементу може відбуватися після політравми будь-яким із відомих шляхів, генеруючи біологічно активні пептиди, які відіграють ключову роль за допомогою різних механізмів: елімінація інвазивних патогенів шляхом опсонізації та фагоцитозу (C3b, C4b), хемотаксис лейкоцитів (C3a, C5a) і знешкодження патогена через мембраноатакуючий комплекс (C5b-9) [49]. Крім того, анафілотоксини C3a, C4a і C5a притягують фагоцити та поліморфноядерні клітини до місця пошкодження [50] та індукують дегрануляцію тучних клітин, базофілів та еозинофілів. Експериментальні та клінічні дослідження продемонстрували, що активація комплементу відбувається як локально на місці пошкодження, так і системно у посттравматичному періоді [49].

Геморагічний шок є основним тригером запальної реакції після травми, і він залишається основною причиною смерті, яку можна запобігти при травмі [51, 52]. Дослідники підтвердили значну смертність



експериментальних тварин після множинної травми з геморагічним шоком [53, 54]. Кілька експериментальних моделей травматичних множинних ушкоджень підкреслили важливість геморагічного шоку для кращого розуміння посттравматичного процесу й призначення адекватної корекції [55, 56]. Це було продемонстровано збільшенням вивільнення органоспецифічних трансаміназ як специфічних індикаторів травми [57]. Крім того, рівень IL-6 зростає у посттравматичному періоді і є прогностичним клінічним маркером [58, 59]. Таким чином, дані досліджень показують найвищі системні та місцеві запальні зміни з посиленням прозапальних цитокінів та залученням запальних клітин одночасно з ураженням органів у моделях політравми з гострою крововтратою. З іншого боку, кровотеча є найчастішою причиною шоку у поранених осіб, і значна кількість травмованих потрапляє у стаціонар з глибокими фізіологічними порушеннями через гостру недостатність кровообігу. При політравмі зі значною кровотечею гостро знижується доставка кисню (DO<sub>2</sub>) до тканин, яка залежить як від достатнього об'єму циркулюючої крові, так і від ефективності серцево-судинної функції для підтримки циркуляції крові в капілярних руслах на периферії.

Крім того, у 25-35 % пацієнтів із кровотечею розвивається біохімічно виражена коагулопатія, яка може клінічно проявлятися як гіперкоагуляційний, так і гіпокоагуляційний стан, або поєднуватися. При політравмі коагулопатія асоціюється зі збільшенням частоти поліорганних дисфункцій, а також зі зростанням в 3-4 рази рівня смертності [60-63].

Хоча загальна смертність від тяжкої травми з роками зменшилася, синдром поліорганної дисфункції і ПОН все ще залишаються важкими ускладненнями з високою смертністю [64, 65]. Частота розвитку ПОН коливається від 7 до 66 %, і, незважаючи на останні досягнення в напрямку лікування травматичної хвороби, ПОН асоціюється зі значною смертністю та тривалим перебуванням у стаціонарі [66, 67]. При цьому патогенез ПОН при

політравмі є предметом обговорень і включає участь різних патофізіологічних компонентів [41].

Синдром поліорганної дисфункції викликається дисбалансом або порушенням регуляції про- та протизапальної імунної відповіді [47]. Для ідентифікації ПОН може бути використана оцінка поліорганної недостатності Денвера, яка виявляє дисфункцію легенів, нирок, печінки та серця [68]. Декілька патомеханізмів сприяють розвитку ПОН, таких як підвищення рівнів DAMP і PAMP, знижений метаболізм цитохрому P450, синдром активації макрофагів, обумовлена цитокінами клітинна дисфункція та порушення регуляції комплементу [68]. Встановлено, що активність цитохром-С-оксидази не змінюється після політравми в мітохондріях серця; однак в мітохондріях печінки вона помірно зростає з наступним зниженням. Це вказує на те, що мітохондрії печінки більш чутливі до пошкоджень, ніж мітохондрії серця [69]. Системна гіпоксемія та гіпоперфузія зменшують постачання киснем периферичних органів, що призводить до енергодефіциту. Частково цей дефіцит можна компенсувати внутрішньоклітинним розпадом накопиченого аденозинтрифосфату (АТФ) до аденозиндифосфату (АДФ) і аденозинмонофосфату (АМФ). Таким чином, вміст глікогену в печінці є непрямом ознакою стресу печінки [69]. Іншим маркером метаболічного стресу є змінена активність комплексу IV (цитохром с оксидази). Активність комплексу IV в основних тканинах органів, таких як серце і печінка, пов'язана з біоенергетичним дисбалансом і наступним тканинним стресом [70].

Після політравми клітинна і молекулярна реакція на пошкодження може ініціювати приховану або явну дисфункцію гематоорганного бар'єру, що часто призводить до поліорганної недостатності. Крім порушення мікроциркуляції, масивна крововтрата може викликати гостру недостатність кровообігу, що призводить до лактоацидозу. Гострі порушення функції печінки або нирок найчастіше пов'язані зі зниженням кліренсу лактату та вираженим підвищенням рівня лактату в крові [71]. Відомо також, що шоківі

стани ініціюють виражену компенсаторну вазоконстрикцію, що призводить до гіпоксії та накопичення метаболітів, пов'язаних із лактат-ацидозом та низьким рівнем рН [72]. У цьому контексті важливу роль відіграє також дисфункція системи комплементу. Так, стимуляція нейтрофілів *in vitro* від здорових донорів за допомогою C5a спричиняє опосередковані сигналами C5aR1 імунометаболічні зміни в нейтрофілах із посиленням поглинання глюкози та посиленням гліколітичного потоку [73, 74], що ініціює підвищену секрецію протонів та прогресуюче зниження позаклітинного рН. Отримані дані вказують на те, що запальні процеси з продукованим C5a здатні суттєво змінити мікросередовище з лактатними ацидотичними ознаками навіть за відсутності дефіциту кисню.

Корекція соматичних змін має важливе значення для раціонального ведення посттравматичних хворих, особливо за наявності супутньої патології, попередження гнійно-запальних ускладнень, оптимізації репаративного остеогенезу. У зв'язку з цим дослідники відзначають, що поняття «травматична хвороба» представляє інтерес, враховуючи зв'язок між локальним проявом перелому та загальною реакцією організму на травму, і частіше зустрічається при множинних і комбінованих ураженнях (множинна травма) [75, 76]. За цих умов спочатку виникає неспецифічна еволюційна реакція організму – травматичний шок, що сприяє максимальній мобілізації ресурсів організму, спрямованих на порятунок життя травмованих та відновлення пошкоджених функцій і структури [77]. Важливо зазначити, що ще одним фактором, який загострює травматичний шок, є крововтрата [20]. Результати ряду досліджень показали порушення скоротливої функції серця, респіраторний дистрес-синдром, набряк мозку, ниркову недостатність, синдром поліорганної недостатності, ДВЗ-синдром в результаті реперфузійно-ішемічного синдрому при політравмі [78-80]. Відновлення кровотоку в нижніх кінцівках супроводжувалося набряком легень, ателектазами, емболіями, інтенсивність прояву яких залежала від ступеня васкуляризації,

імунокомпетентності та функціональної активності [81].

Основні патомеханізми кардіоміопатії за умови травматичної хвороби включають взаємодію цитокінів з відповідними рецепторами на кардіоміоцитах і, можливо, через вплив компонентів комплементу місцевої та системної дії [82, 83]. Однак концепцію раннього розвитку травматичної кардіоміопатії, яка виникає в результаті посттравматичної системної запальної відповіді, ще належить довести та детально розглянути. У недавньому клінічному дослідженні кардіоміопатія після травми виникала у 20 % летальних випадків після важкої травми, а гістопатологічне дослідження зразків серця виявило значні ураження міокарда навіть за відсутності коронарних змін [84]. Швидше за все, ці зміни були наслідком реакції хворого на ішемію та шоківі стани без прямого травмуючого впливу на серце. На структурні зміни серцевої тканини після експериментальної скелетної травми вказує підвищена експресія  $\alpha$ -актиніну, яка пов'язана з порушенням серцевої функції, оскільки  $\alpha$ -актинін пов'язаний з  $\text{Ca}^{2+}$ -каналами L-типу і реагує як відповідь на механічне розтягнення шляхом гемодинамічної адаптації [85, 86].

Дослідження Laskner та співавт. показало порушення серцевої функції після множинної травми, що проявлялося зниженням максимального систолічного тиску під час скорочення шлуночків, а також зниженням діастолічного тиску у лівому шлуночку безпосередньо перед скороченням шлуночка. Обидва показники є важливими індикаторами роботи лівого шлуночка, які представляють потужність шлуночка під час кожного циклу скорочення, а їх зниження пов'язане з погіршенням серцевої функції, що може призвести до циркуляторного шоку [87].

У відповідь на політравму та гостру крововтрату також порушується функціональний стан печінки, зокрема, в перші 7 діб експерименту знижується вміст у жовчі сумарних жовчних кислот, швидкість жовчовиділення та екскреції її основних компонентів [88, 89]. Такі ж

результати представили інші дослідники, зокрема, зниження жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки при моделюванні скелетної монотравми (перелом стегна), її ускладнення гострою крововтратою та переломом суміжного стегна [90], сповільнення виділення бромсульфалеїну з жовчю, що вказує на зниження поглинально-видільної функції печінки [91]. Також було представлено дані щодо функціональних змін печінки в щурів з різною метаболізувальною здатністю печінки при політравмі: у швидкометаболізувальних щурів вірогідно вищий вміст загальних жовчних кислот, прямого білірубіну та ступеня його кон'югації, що вказує на вищі резервні можливості мітросомальної системи і метаболічної функції печінки у цих тварин [92]. У той же час, у повільнометаболізувальних щурів у посттравматичному періоді виявляють більші відхилення показників функціонального стану печінки.

Обширне пошкодження і відшарування м'яких тканин є поширеною серйозною патологією за умов політравми, яка характеризується відшаруванням шкіри та підшкірної клітковини від нижчележачих м'язів та фасцій [93, 94]. Основними місцями обширного відшарування шкіри є нижні кінцівки, тіло, волосиста частина голови та обличчя [6, 7]. Відшарування можна класифікувати як закриті/внутрішні або відкриті/зовнішні ураження [8, 9, 95]. Така травма може призвести до повного некрозу відірваних тканин внаслідок порушення кровотоку [96]. Крім того, інфекційний процес і некротичний фасціїт часто розвиваються під відірваною шкірою через неправильне лікування ран у пацієнтів з великими розчавлювальними травмами. Часто це призводить до більш важкого стану і летального результату [97].

Отже, за умови політравми характерні системні прояви поліорганної дисфункції з залученням у патологічний процес серця, легень, печінки, нирок.

## 1.2 Роль процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту у розвитку поліорганної дисфункції за умов механічної травми та гострої крововтрати

У пацієнтів із політравмою порушення окиснювально-відновного статусу суттєво впливає на клінічний перебіг та прогресування патологічних змін, що доводять результати численних досліджень [98, 99]. Кілька досліджень показали, що збільшення оксидативного стресу (ОС) пов'язане зі значним метаболічним дисбалансом [100]. З біохімічної точки зору, найважливішими вільними радикалами є активні форми кисню (АФО), реактивні форми ліпідів і активні форми азоту. У фізіологічних умовах організм людини захищений від ОС ендogenous ензимною системою, представленою глутатіоном, каталазою, глутаредоксином, тіоредоксином, пероксиредоксином [101-103]. Клітинними біомолекулами, на які в першу чергу впливають АФО та активні форми азоту, є білки, ліпіди та ДНК [104]. Фізіологічно невеликі кількості АФО виробляються в клітинах. Наприклад, АФО є медіаторами в складних клітинних процесах і сигнальних мережах, таких як вироблення простагландинів, мітохондріальне дихання [105]. Незалежно від механізму, пов'язаного з передачею сигналів клітинами, АФО відповідають за регуляцію активності антиоксидантних ензимів у клітинах [106]. Крім того, АФО не тільки беруть участь у регуляції експресії антиоксидантних генів, але також здатні взаємодіяти з клітинними сигнальними молекулами, такими як MAP-кінази, PI3-кінази та протеїн-тирозинфосфатази. Все це призводить до каскадів передачі сигналів, які беруть участь у різних клітинних процесах, включаючи проліферацію та виживання [107]. Однак, як зазначено вище, коли ця система дерегулюється, вона може викликати важливі клітинні та патофізіологічні зміни. Разом із прогресуванням оксидативного стресу зазнає впливу ряд біологічних клітинних систем, таких як руйнування ДНК, білків та ліпідів. Одним з

основних сироваткових біомаркерів, пов'язаних з ОС, найбільш репрезентативними є малоновий діальдегід і 4-гідроксиноненал для перекисного окиснення ліпідів, тоді як для перекисного окиснення білків найважливішими є карбонільні групи та нітротирозин [108-112].

Оксид азоту (NO) виробляється у великих кількостях під час пошкодження тканин [113], і це надлишкове утворення сприяє розвитку шоку. У водному середовищі NO швидко окиснюється до нітритів, а в присутності білків гемму – до нітратів. Таким чином, замість концентрації NO необхідно використовувати суму плазмових концентрацій NO та продуктів його окиснення NO<sub>x</sub>. Дослідження показали, що концентрація NO<sub>x</sub> у плазмі позитивно корелює з тяжкістю клінічного перебігу пацієнтів із політравмою [114]. Супероксид-аніон радикал та/або інші АФО, що виробляються запальними клітинами, активованими за умов політравми, викликають гіперпродукцію NO. Одним із ймовірних механізмів є стабілізація фактора, індукованого гіпоксією (HIF) за допомогою АФО [115]. Добре відомо, що HIF регулює фактор росту ендотелію судин (VEGF), який, у свою чергу, індукує та посилює NO-синтазу [116]. Продукція NO має бути високою, оскільки взаємодія з супероксидом є недостатньою, щоб компенсувати цей ефект. Найімовірнішим джерелом значно підвищеного виробництва NO є індукована ізоформа NO-синтази. Більшість клітин, які експресують цей ензим, чутливі до ОС [117].

У ряді досліджень показано, що зміни коагуляційного статусу пов'язані з інтенсивністю оксидативного стресу. Shacter et al. показали, що фібриноген плазми більш схильний до окиснювальної модифікації порівняно з іншими протеїнами плазми, такими як альбумін, імуноглобуліни та трансферин [118]. Гіперпродукція вільних кисневих радикалів впливає на циркулюючі ліпіди та мембранні ліпопротеїни і призводить до їх аберантних рівнів у клітинах. Gesquière та співавт. вивчали вплив вільних радикалів на метаболізм холестеролу гладком'язових клітин. Вони спостерігали накопичення

холестеролу в клітинах, що піддавалися впливу кисневих радикалів, ймовірно, в результаті збільшення біосинтезу та етерифікації холестеролу, зниження гідролізу клітинного ефіру холестеролу [119]. Пошкодження плазматичної мембрани порушує весь клітинний гомеостаз [120]. За останнє десятиліття знання про механізми пошкодження та відновлення мембран були значно розширені та детально описують низку таких механізмів [121]. Вражає, що більшість механізмів, що ушкоджують мембрани, обов'язково супроводжують поліорганну недостатність. Гіпоксія та реоксигенація також можуть викликати пошкодження мембрани через зміни гомеостазу  $Ca^{2+}$  та утворення внутрішньоклітинних реактивних форм кисню та нітрогену, які викликають окиснення як білків, так і ліпідів, пов'язане з пошкодженням мембрани, що відбувається переважно у внутрішньоклітинних компартментах [122].

Дослідження показали, що за умови скелетної травми зростає пероксидне окиснення ліпідів, вираженість якого пропорційна до її тяжкості, практично одночасно знижуються показники антиоксидантної системи захисту, зокрема, активність супероксиддисмутази та вміст SH-груп, досягаючи свого максимуму на 3 добу [123-126]. У результаті, знижується антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові і тканин печінки. Варто зазначити, що на цьому фоні підвищується активність амінотрансфераз, яка наростає до 7 доби і більш виражена при комбінованій травмі [127]. Такі ж дані були продемонстровані в інших дослідженнях, які свідчили про розвиток оксидативного стресу та виснаження антиоксидантних резервів максимально на 3 добу посттравматичного періоду [128-132].

Вплив експериментальної скелетної травми, ускладненої крововтратою, на нирки представлений у ряді наукових робіт [133-136], результати яких свідчать про активацію ліпопероксидації в кірковому і мозковому шарах нирки зі зниженням антиоксидантного потенціалу протягом 7 діб після нанесення травми. Такі ж дані встановили під час моделювання інших видів травм [137-139].



Kalbitz M. та співавт показали, що за умови експериментальної політравми зростання TNF- $\alpha$  супроводжувалося збільшенням активних форм кисню в кардіоміоцитах, що вказує на окиснювально-відновний дисбаланс з розвитком оксидативного стресу в тканинах серця. Крім того, присутність TNF в культивованих кардіоміоцитах була пов'язана з підвищеною експресією інфламасоми NLRP3 і підвищеною концентрацією тропоніну в супернатанті, який є специфічним маркером пошкодження кардіоміоцитів [140].

В печінці у відповідь на різні види травми (скелетну, черепно-мозкову та поєднану) активується окиснення ліпідів та порушується система антиоксидантного захисту [141-143]. Залучення печінки у патологічний процес за умови експериментальної механічної травми підтверджується встановленим цитолітичним синдромом, зокрема, зростанням активності аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) у сироватці крові з максимальними значеннями через 7 діб посттравматичного періоду. Дослідники встановили виражену активацію вільнорадикального окиснення не тільки в ранній період, а також в період маніфестації клінічних проявів і у віддалений період (14-28 доби). Проте більшою була також активність ензимної ланки антиоксидантного захисту [144-146]. Результати ряду досліджень показали поступове зниження пероксидного окиснення ліпідів до 35 доби експериментальної краніоскелетної травми, проте його рівень перевищував контрольні значення [147-150].

У дослідженні Козак Д.В. показано закономірності зміни показників вільнорадикального окиснення у відповідь на політравму: максимальні значення через 1–7 діб з періодом тимчасового благополуччя через 14 діб, повторним загостренням травматичної хвороби, яке було меншої амплітуди, через 21 добу та поверненням в бік норми через 28 діб [151-159].

У хворих з скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою поширеними ускладненнями є гострий респіраторний дистрес-синдром, гостра ниркова недостатність, ушкодження міокарда та дисфункція печінки.

Відтермінований початок цих ускладнень вказує на додатковий механізм ушкодження, крім ішемії, а саме утворення токсичних вільних радикалів у фазі постішемичної реперфузії [160]. Гіперпродукція вільних радикалів в умовах ішемії-реперфузії може обумовлюватися їх викидом з нейтрофілів або метаболізмом гіпоксантину до сечовини з наступним утворенням кисню. Було показано, що в ізольованій моделі серця кролика глобальна ішемія призвела до зниження рівня вільних радикалів, проте їх продукція збільшилася більш ніж вдвічі після реперфузії серця. Це дослідження довело, що вільні радикали виробляються у великій кількості під час реперфузії і можуть опосередковувати реперфузійне пошкодження [161].

### 1.3 Механізми розвитку синдрому ендогенної інтоксикації та порушення імунологічних реакцій за умов травматичної хвороби

У пацієнтів із травмами часто розвивається «посттравматичний синдром», що є результатом незбалансованої системної реакції на численні пошкодження, що виникають після травми [162]. Імунна система швидко реагує при травматичній хворобі на пошкодження тканин. Початкове пошкодження тканин, крововтрата та подальші вторинні пошкодження тканин призводять до місцевого та системного вивільнення ендогенних медіаторів, які діють як сигнали небезпеки (DAMP) [163]. Після цієї початкової реакції на пошкодження клітини та медіатори вродженої та адаптивної імунної системи зазнають тимчасових змін, які класифікуються як прозапальні та протизапальні імунні відповіді [164]. Розпізнавання DAMPs вродженою імунною системою викликає як інтенсивну прозапальну імунну відповідь, так і супутню протизапальну відповідь [19, 33]. У той час як надмірне запалення сприяє розвитку та поширенню вторинних ушкоджень тканин за межі початкових травматичних вогнищ, протизапальна відповідь призводить до порушення й виснаження захисних резервів організму, що в

цілому сприяє дисфункції багатьох органів і, зрештою, призводить до смерті [165]. Крім того, новітнє розуміння комплексної інтегрованої про- та протизапальної реакції на травму також призвело до встановлення тривалої форми імунної дисрегуляції, яка називається синдромом стійкої імуносупресії та катаболізму [166].

Дослідження, що вивчають вплив травми на фенотипи вродженої та адаптивної імунної системи, також показали, що травматичні ушкодження викликають запальні та протизапальні імунні реакції. Дослідники вважають, що ці зміни фенотипу та функції вродженої та адаптивної імунної системи в кінцевому підсумку порушують гомеостаз імунної системи, і саме втрата гомеостазу призводить до опортуністичних інфекцій та ускладнень у пацієнтів з травмами [167].

Одним із серйозних ускладнень травми є розвиток фенотипу реакції з двома піковими хвилями, який вперше був визначений Moore et al. [168] як посилена відповідь на вторинне ушкодження у пацієнтів, які пережили політравму. У пацієнтів із травмою, у яких розвиваються інфекції, ця «друга хвиля», яка зазвичай є опортуністичною інфекцією, може викликати важкий септичний шок і ПОН. Таким чином, поєднання підвищеного ризику розвитку інфекцій і розвитку реакції з двома піковими хвилями є основними ускладненнями травматичних ушкоджень. Результати досліджень свідчать про те, що реакція з двома піковими хвилями обумовлена тим, що клітини вродженої імунної системи, насамперед макрофаги та нейтрофіли, стають гіперреактивними до бактерій та бактеріальних токсинів [169-171]. Після праймування макрофаги та нейтрофіли виробляють підвищені рівні запальних цитокінів та АФО, що спричиняє системне запалення та клітинно-опосередковане руйнування тканин.

Іншим ускладненням травматичної хвороби є розвиток імунної відповіді протизапального типу, яка, як вважають, є компенсаторною відповіддю на запалення, викликане пошкодженням. Протизапальну

відповідь на травму називають імунною супресією, викликаною травмою, оскільки опосередкована Т-клітинами відповідь демонструє анергічні властивості, включаючи: низьку проліферативну відповідь на мітогени та специфічні антигени; пригнічену реакцію гіперчутливості сповільненого типу; пригнічену імунну реактивність Th1-типу зі збільшенням продукції цитокінів Th2-типу і підвищення активності Treg [167]. Крім того, спостерігається специфічне збільшення субпопуляції макрофагів [172]. Підвищені рівні цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  або IL-8 у сироватці крові спостерігалися у пацієнтів із системним запаленням, а IL-6 корелював із шкалою тяжкості травми, частотою поліорганної недостатності, сепсисом і прогнозом виживання [173]. IL-6 також має протизапальні властивості як за рахунок індукції вивільнення простагландину E2, так і через стимулювання вивільнення антагоністів рецепторів IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  [174]. Разом з продукцією специфічних протизапальних цитокінів, таких як IL-10 або IL-4, він викликає початкову прозапальну імунну відповідь, після якої виникає синдром системної відповіді організму на запалення. Цей гіперзапальний стан, що відповідає за посттравматичну імуносупресію, також називається стерильним запаленням через відсутність бактеріальної інфекції під час травматичної події, що веде до припущення, що посттравматичну імуносупресію повинні викликати ендogenousні стимули, серед яких були запропоновані білки теплового шоку [175]. Цікаво, що протизапальна фаза реакції на травму стає яскраво вираженою в більш пізній термін після травматичного ушкодження. Це свідчить про те, що реакцію на травму ініціюють клітинні та молекулярні тригери. Протизапальна реакція на травму може активно пригнічувати протимікробний імунітет і бути відповідальною за підвищену сприйнятливність пацієнтів із травмою до опортуністичних інфекцій, які часто виникають під час протизапальної фази відповіді на травму. Таким чином, імовірно, є сприятливий і шкідливий вплив протизапальних реакцій на травматичні ушкодження.

Після множинної травми розвиток ПОН у ранньому посттравматичному періоді може зумовлюватися реперфузійним синдромом внаслідок тяжкого шоку. Це супроводжується гострим ураженням внутрішніх органів (серця, легенів, нирок, печінки тощо) продуктами масивного травматичного руйнування тканин (так зване отруєння ендотоксинами). Гнійно-септичні ускладнення сприяють прогресуванню та тяжкості ПОН у більш віддалені періоди травматичної хвороби. У крові пацієнтів можуть накопичуватися про- та протизапальні цитокіни, простагландини, лейкотрієни, вільні кисневі радикали і радикали оксиду нітрогену тощо. Це веде до генералізованої ендотеліальної дисфункції, вегетосудинної дистонії, порушень функції міокарда та множинних дисфункцій органів і систем. Встановлено, що в результаті скелетної травми надмірно продукуються токсини, рівень яких значно вищий екскреторних можливостей систем елімінації, що може прямо впливати на детоксикаційну функцію печінки, легень, шлунково-кишкового тракту, шкіри та нирок, зумовлюючи їх недостатність [176]. Накопичення токсичних метаболітів негативно впливає на мембрани еритроцитів, що проявляється у підвищенні їх проникності та трансмембранній втраті гемоглобіну.

Результати дослідження показали, що ендогенна інтоксикація стає одним із постійних компонентів патогенезу травматичної хвороби. Найчастіше як маркери ендогенної інтоксикації визначають молекули середньої маси (МСМ), до складу яких входять олігоцукри, похідні глюкуронових кислот, поліаміди, глюкагон, вітаміни, нуклеотиди та ін [177, 178]. Дослідження МСМ на хвилях різної довжини дозволило з'ясувати причини їх підвищення. Так, підвищення значень МСМ на довжині хвилі 237 нм у пацієнтів у розпал захворювання свідчить про переважання резорбтивного механізму розвитку аутоінтоксикації, при якому утворюються та всмоктуються переважно токсичні метаболіти. Зменшення їх вмісту дає підстави відзначити зменшення вираженості патологічного процесу.

Провідна роль у прояві резорбтивного механізму аутоінтоксикації належить відносно високому антигенному навантаженню, надмірному утворенню бактеріальних токсинів та продуктів життєдіяльності мікробів. Рівень МСМ на довжині хвилі 254 нм переважно збільшується при залученні в патологічний процес нирок і печінки, а при довжині хвилі 280 нм – при порушенні метаболічних і печінкових функцій, що свідчить про затримку та метаболічні процеси в механізмі розвитку інтоксикації [179].

Дослідження показали зростання в сироватці крові рівня МСМ надовжинах хвиль 254 і 280 нм у міру зростання тяжкості експериментальної скелетної травми за умов моделювання перелому стегна, перелому стегна і крововтрати, перелому обох стегон і крововтрати в гострий період та період ранніх проявів травматичної хвороби [127]. Варто зазначити, що дослідниками встановлено максимальне зростання показників ендогенної інтоксикації через 3 доби.

Інше дослідження при експериментальному відтворенні закритого перелому стегна та дозованої крововтрати (20 % об'єму циркулюючої крові (ОЦК)) з введенням аутокрові в черевну порожнину у тварин з різною метаболізувальною здатністю печінки становило таку ж закономірність, зокрема, рівень МСМ при довжинах хвиль 254 нм і 280 нм у сироватці крові суттєво зростає з максимумом через 3 доби. Автори зазначають, що у повільнометаболізувальних тварин маркери ендогенної інтоксикації значно більші стосовно швидкометаболізувальних тварин [180].

За умов експериментальної політравми, яка включала перелом стегна, зовнішню кровотечу 20 % ОЦК та гематому у паранефральній клітковині теж вірогідно підвищується рівень ендогенної інтоксикації, зокрема, зростає еритроцитарний індекс інтоксикації, вміст МСМ при довжинах хвилі 280 нм і 254 нм. Дослідники показали максимум зростання показників ендогенної інтоксикації через 3 доби, які поступово знижувалися до 7 доби, проте не досягали контрольних значень [181]. Таку ж динаміку встановили науковці

при моделюванні скелетної травми різної тяжкості на тлі надмірного надходження йонів міді і цинку, причому дані йони посилювали прояв ендотоксикозу [182].

На вираженість ендогенної інтоксикації впливає модель перелому стегна. У дослідженнях [127, 180-182], перелом стегна здійснювали щипцями Люера після пересікання стегнової вени і моделювання масивної крововтрати. Іншим шляхом відтворення максимально реального механізму травми є нанесення дозованого удару спеціальним клиновидним ударним пристроєм, що окрім пошкодження стегнової кістки, зумовлює механічний вплив на скелетні м'язи та шкіру без зовнішнього пошкодження та масивної крововтрати [183]. За таких умов у посттравматичному періоді поступово зростають МСМ при різних довжинах хвиль: 238, 254, 260 і 280 нм з максимумом на 7 добу. Автори зазначають, що вираженість ендотоксикозу найвища при поєднаній травмі.

Дослідниками на прикладі політравми, де скелетну травму відтворювали шляхом дозованого удару по стегнах, у поєднанні з крововтратою та внутрішньо очеревиною гематомою, доведено ендотоксикоз протягом перших семи діб посттравматичного періоду, вираженість якого була значно більшою, порівняно з іншими групами, особливо через 3 і 7 діб посттравматичного періоду [184, 185].

Комплексне дослідження синдрому ендогенної інтоксикації в гострий період, період ранніх і пізніх провів травматичної хвороби на моделі полі травми, що включала крововтрату 20 % ОЦК, внутрішньоочеревинну гематому, перелом стегна щипцями Люера) показало вірогідне зростання маркерів ендогенної інтоксикації, зокрема, збільшувався вміст фракцій МСМ<sub>280</sub> і МСМ<sub>254</sub> та еритроцитарного індексу інтоксикації [186-188]. Було також встановлено їх хвилеподібне зростання з двома піками через 3 і 21 доби посттравматичного періоду та тенденцію до зниження через 28 діб. Пізні прояви травматичної хвороби в окремих роботах також

характеризуються зростанням вмісту фракцій  $MCM_{280}$  і  $MCM_{254}$  [144, 148, 189, 190].

Загалом, більшість досліджень вказують на розвиток ендотоксикозу за умови моделювання всіх видів травми незалежно від характеру, причому його вираженість вища при поєднанні різних видів травм.

1.4 Сучасні відомості про роль PRP-терапії в корекції механічних пошкоджень шкіри та можливість зниженні системних проявів травматичної хвороби

Клінічна ефективність плазми, збагаченої тромбоцитами (PRP) [191, 192] була виявлена на початку 1990-х років, коли були відкриті нові «біологічні клеї». Терапевтичний ефект PRP пояснюється великою кількістю різних факторів росту, таких як фактор росту тромбоцитів, трансформуючий фактор росту- $\beta$ , фактор росту фібробластів, інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1), IGF- 2, фактор росту ендотелію судин, епідермальний фактор росту, а також деякі цитокіни [193], які в основному зберігаються в альфа-гранулах. За рахунок великої кількості факторів росту та ефективних компонентів [194], PRP може покращувати локальне мікросередовище та сприяти регенерації та відновленню тканин [195, 196]. Інсуліноподібний фактор росту (IGF I) є важливим плазмовим фактором для загоєння травм кістково-м'язової системи [194].

PRP поділяють на чисту плазму, багату тромбоцитами плазму (P-PRP), багату лейкоцитами та тромбоцитами плазму (L-PRP), чистий багатий тромбоцитами фібрин (P-PRF), багатий лейкоцитами та тромбоцитами фібрин (L-PRF). Дослідження показало, що PRP з низьким вмістом лейкоцитів за ефективністю перевищує PRP з високим вмістом лейкоцитів через їх здатність продукувати маркери запалення [197].



Застосування PRP у процесі плазмаферезу для посилення регенерації кісткової тканини було описано в 1999 році Anitua [227]. Помітивши корисні ефекти лікування, вчений провів подальші дослідження цього явища. Наукові дані повідомляли про вплив цієї фракції крові на хронічні виразки шкіри, імплантати зубів, загоєння сухожиль та ортопедичні спортивні травми [228]. В даний час PRP широко використовуються в багатьох напрямках терапії та хірургії, які потребують регенерації тканин, таких як ортопедія, стоматологія, загоєння ран, щелепно-лицева хірургія, опікова та пластична хірургії та інших областях [198]. Також PRP застосовують у дерматології та пластичній хірургії [199]. Будучи малоінвазивним методом лікування, він досяг хороших результатів у сприянні загоєнню ран, полегшенні болю при остеоартрозі. Базові та клінічні дослідження показали, що PRP має хороші перспективи застосування при лікуванні травм [200]. Дослідники виявили, що місцеве застосування мезенхімальних стовбурових клітин, пов'язаних з PRP, при хронічних діабетичних виразках є добре переносимою терапією і може зменшити розмір виразки [201]. Багаторазові ін'єкції PRP можуть покращити функцію суглобів, зменшити місцевий біль та синовіальне запалення у пацієнтів з остеоартритом [202, 203]. PRP містить лейкоцити, які можуть значно підвищити здатність організму протистояти інфекції [204]. PRP може виділяти ряд антибактеріальних речовин, зменшувати місцеве запалення та запобігати інфікуванню рани. Гелі з PRP також можуть використовуватися як ідеальний каркас для відновлення кісткових дефектів, вони допомагають покращити мікросередовище післяопераційного загоєння [205]. PRP почали використовувати в спортивній медицині для лікування дефектів зв'язок і сухожиль [206]. Великою перевагою аутологічної PRP-терапії є відсутність імунологічної відповіді в організмі [207].

Численні дослідження *in vivo* та *in vitro* довели, що PRP може сприяти загоєнню кісток за умови стресового перелому, відомого також як перелому від втоми, під впливом багатьох факторів росту. Застосування PRP у

поєднанні з аутогенним кістковим трансплантатом може збільшити кількість утвореної кістки [208]. Використання PRP для лікування переломів нижньої щелепи показало, що введення PRP уздовж ліній перелому може посилити регенерацію кістки [209]. При цьому інші дослідження не показали вірогідних переваг PRP у сприянні регенерації при дефекті кістки. Дослідження внутрішньокісткових дефектів показало, що як PRP, так і кістковий трансплантат посилюють регенерацію пародонту; проте результати кісткової трансплантації були кращими, ніж PRP [210]. Інше дослідження оцінювало вплив фібрину, багатого лейкоцитами (L-PRF) у різних процедурах імплантації кістки, і вважало його терапевтичний ефект суперечливим, що потребує подальших досліджень та стандартизованих протоколів для застосування препарату [211].

Фундаментальні дослідження експериментальних травматичних переломів підтвердили, що внутрішньосуглобове введення аутологічного PRP у поєднанні зі стовбуровими клітинами, отриманими з аутологічної жирової тканини, покращує відновлення дефектів хряща, і ефект є кращим, ніж тільки від хірургічного лікування [212]. Крім того, деякі дослідження показали, що механізм, за допомогою якого PRP сприяє загоєнню кісток, є складний і полягає в тому, що тромбоцити беруть участь у ранній реакції на пошкодження кістки та ініціюють реакцію відновлення шляхом вивільнення факторів росту, таких як фактор росту тромбоцитів, інсуліноподібний фактор росту і трансформуючий фактор росту- $\beta$  [213, 214]. У процесі загоєння стресових переломів також задіяні вищевказані фактори росту, що дає теоретичну основу для застосування PRP при стресових переломах.

При співставленні терапевтичних ефектів PRP та гормональної терапії у хворих на хронічний підошовний фасції встановлено, що місцева ін'єкція PRP була ефективним варіантом лікування хронічного підошовного фасціїту з довготривалим сприятливим ефектом [215]. В іншому дослідженні порівнювали ефективність PRP і кортикостероїдів у 60 пацієнтів з

підшовним фасціїтом та встановили, що PRP має хороший клінічний ефект і дозволяє уникнути побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням кортикостероїдами [216]. Загалом, ефективність використання PRP підтверджується результатами експериментальних досліджень [217-220], припущенням про безпечну аутологічну терапію та відсутністю зареєстрованих ускладнень та побічних ефектів [221, 226].

Понад 10 років PRP успішно застосовується в дерматології. Після ін'єкції PRP покращується вологість, еластичність та колір шкіри [229]. PRP також використовується для покращення росту волосся [230]. Дослідження показують, що жировий трансплантат краще приживається при застосуванні суміші PRP і жиру, що може призвести до посилення ефекту пластичної хірургії [231, 232]. Останні результати досліджень у косметичній дерматології показують, що комбінована терапія PRP та CO<sub>2</sub>-лазером призводить до більш помітного зменшення шрамів [228].

Істотну роль PRP у регенерації тканин і загоєнні ран підтверджено багатьма дослідженнями [233]. Результати деяких дослідників свідчать про те, що PRP має сильний вплив на васкуляризацію. PRP може вивільняти більший вміст VEGF, щоб сприяти васкуляризації глибоких опіків, що сприятливо для прогнозу опікових ран [234]. PRP може забезпечити відповідне мікросередовище для стромальних клітин кісткового мозку і сприяти загоєнню діабетичних ран шляхом активації ангиогенезу та проліферації клітин, а також шляхом індукування експресії TGF- $\beta$ 1 [235]. Крім того, PRP може активізувати утворення нових капілярів у пересаженому шкірному клапті та прискорювати локальну реваскуляризацію рани [236, 237]. Утворення кровоносних судин з навколишніх країв забезпечує необхідні поживні речовини та оксигенацію для загоєння ран [238]. Грануляційна тканина необхідна для ефективного загоєння ран. Утворення грануляційної тканини на ранній стадії забезпечує поживне середовище для відновлення рани, а ефективно поглинання на

пізній стадії може запобігти утворенню рубцевої тканини [239]. Встановлено, що при застосуванні PRP на раневій поверхні грануляційна тканина утворювалася на 5 день, тоді як майже повністю поглиналася на 7 день, при цьому PRP сприяла поглинанню грануляції, не викликаючи втрати її організації [233].

Ангіогенез відіграє важливу роль в ефективному загоєнні ран [240]. Результати дослідження Хи та співавт. показали, що кількість неоваскуляризації, яка в основному розподілялася нижче краю рани та в грануляційній тканині, була значно збільшена в раневих тканинах групи PRP порівняно з контрольною групою [233]. Додатковим підтвердженням позитивного впливу PRP на ангіогенез, є встановлена експресія CD31 [241], маркера для оцінки васкуляризації та ангіогенезу, і VEGF, вирішального фактора росту для поділу ендотеліальних клітин судин і ангіогенезу в тканині рани [242]. Результати показали, що порівняно з контрольною групою кількість CD31-позитивних клітин значно збільшилася в раневих тканинах групи PRP, особливо на 5-й день після травми. Відповідно до результатів експресії CD31, лікування PRP також посилювало продукцію VEGF у тканинах рани, що свідчить про те, що PRP мав позитивний вплив на ангіогенез, посилюючи продукцію VEGF у тканині рани. Як специфічний гепарин-зв'язуючий фактор росту ендотеліальних клітин судин, VEGF сприяє проліферації ендотеліальних клітин й ангіогенезу шляхом зв'язування з відповідними рецепторами ендотелію судин, що відображає здатність ранового ангіогенезу [243, 244]. Повідомлялося, що PRP може сприяти ангіогенезу після опіків і травм, сприяючи проліферації ендотеліальних клітин і експресії VEGF.

Іншим важливим етапом загоєння рани є скорочення рани і відкладання колагену. Ефективне скорочення рани сприяє скороченню часу загоєння, тоді як депозиція та впорядковане розташування колагенових волокон у рані зменшує можливість утворення рубця, що сприяє покращенню якості

ремоделювання тканин [245, 246]. Багато досліджень PRP вказують на те, що використання PRP окремо або в поєднанні з біоматеріалом може сприяти відкладанню колагену та ефективно скоротити час загоєння [242, 243]. Попередні дослідження показали, що лікування PRP для загоєння ран призводило до більшої частки міофібробластів у місці рани, шляхом кількісної оцінки  $\alpha$ -SMA, які відіграють важливу роль у скороченні рани [244-246].

В даний час методи приготування PRP різноманітні, що призводить до відмінностей у концентрації тромбоцитів і вивільнення фактора росту, а також нестабільних клінічних ефектів, що не сприяє широкому клінічному застосуванню [222, 247-251]. McLellan виявив відмінності в концентрації тромбоцитів і лейкоцитів за допомогою різних методів приготування PRP, зазначивши, що деякі методи можуть викликати передчасну активацію тромбоцитів [223]. Даний дослідник рекомендує забір плазми здійснювати трохи вище утвореного згустка. Ефект PRP залежить не тільки від концентрації тромбоцитів, але й від біоактивних факторів, які містить плазма. Активація тромбоцитів додаванням кальцію в кількості, рекомендованій Eby [224], супроводжується більш високим вивільненням факторів росту [225]. Дослідниками запропоновано ще кілька агентів, що активують PRP, наприклад, хлорид кальцію та бичачий тромбін [252].

Незважаючи на зростаючу популярність PRP як методу лікування травм, зростають дебати щодо її клінічної ефективності [226]. У майбутньому PRP може стати потенційною допоміжною терапією при травматичній хворобі.

### *Резюме*

Підсумовуючи дані аналізу літературних джерел встановлено, що хоча загальна смертність від тяжкої травми з роками зменшилася, синдром поліорганної дисфункції і поліорганна недостатність все ще залишаються важкими ускладненнями з високою смертністю. При цьому патогенез ПОН

при політравмі є предметом обговорень і включає участь різних патофізіологічних компонентів.

Після політравми клітинна і молекулярна реакція на пошкодження може ініціювати приховану або явну дисфункцію гематоорганного бар'єру, що часто призводить до поліорганної недостатності. Дослідження показали, що за умови скелетної травми зростає пероксидне окиснення ліпідів, вираженість якого пропорційна до її тяжкості, практично одночасно знижуються показники антиоксидантної системи захисту.

У пацієнтів із травмами часто розвивається «посттравматичний синдром», що є результатом незбалансованої системної реакції на численні пошкодження, що виникають після травми. Ендогенна інтоксикація стає одним із постійних компонентів патогенезу травматичної хвороби.

Корекція соматичних змін має важливе значення для раціонального ведення посттравматичних хворих, особливо за наявності супутньої патології, попередження гнійно-запальних ускладнень, оптимізації репаративного остеогенезу. Незважаючи на зростаючу популярність PRP як методу лікування травм, зростають дебати щодо її клінічної ефективності. У майбутньому PRP може стати потенційною допоміжною терапією при травматичній хворобі.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Характеристика груп піддослідних тварин, експериментальних моделей та перебігу експерименту

Експериментальні дослідження проведено на 186 нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях із масою тіла 180-200 г.

Експеримент із тваринами виконувався на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (зав. лабораторією – старший науковий співробітник, кандидат біологічних наук, доцент Лісничук Н. Є.) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про атестацію № 053/13 від 04.03.2013 р., свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р.) і проходив у ранкові години (з 9 до 11 ранку) в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк і полягав у нанесенні травм. Усі етапи експерименту було здійснено з 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), а також висновку комісії з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (№ 69 від 12.04.2022 року).

Усіх тварин поділили на шість груп: контрольну та чотири дослідних (табл. 2.1).

Усі експерименти з нанесення травм виконували в умовах тіопенталонатрієвого наркозу (40 мг·кг<sup>-1</sup>).

Таблиця 2.1 – Розподіл тварин за дослідними групами

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контроль (інтактні тварини)	6/0				
Дослідна група 1. Механічне пошкодження шкіри	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0
Дослідна група 2. Скелетна травма, гостра крововтрата крововтрата	10/1	10/2	10/2	10/3	10/3
Дослідна група 3. Механічне пошкодження шкіри + Скелетна травма, гостра крововтрата крововтрата	10/2	10/3	10/4	10/4	10/4
Дослідна група 4. Механічне пошкодження шкіри + Скелетна травма, гостра крововтрата крововтрата + PRP-терапія	10/2	10/2	10/2	10/3	10/3
Примітка. У чисельнику – кількість щурів у групі, у знаменнику – кількість щурів, яка загинула.					

Контрольну групу склали інтактні щурі, яких тільки вводили у наркоз.

У дослідну групу 1 увійшли щурі, яким моделювали механічне пошкодження шкіри: на депільованій поверхні спинки щура з дотриманням правил асептики та антисептики вирізали шкірний клапоть разом з підшкірною жировою клітковиною розміром 2×2 см. Рану покривали асептичною пов'язкою, яку змочували декасаном (ТОВ «ЮРІЯ ФАРМ», Україна). З третьої доби рану вели відкритим способом, обробляючи її щоденно антисептиком. Усіх щурів з механічним пошкодженням шкіри утримували в окремих клітках.



У дослідній групі 2 моделювали скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою. Шляхом однократного дозованого удару по стегну з енергією 0,637 Дж [253] викликали закритий перелом стегнової кістки. Гостру крововтрату зі стегнової вени суміжного стегна моделювали шляхом пересікання стегнової вени відповідно до методики, описаної в роботі [88]. Після досягнення обсягу крововтрати 20-22 % об'єму циркулюючої крові тваринам забезпечували гемостаз.

У дослідній групі 3 моделювали поєднану травму: послідовно наносили скелетну травму, гостру крововтрату та механічне пошкодження шкіри.

У четвертій дослідній групі у тварин з поєднаною травмою з корегувальною метою проводили PRP-терапію із застосуванням збагаченої тромбоцитами аллогенної плазми. Останню заготовляли в окремій групі з 50 щурів безпосередньо перед застосуванням за методом Messora et al. (2011) [254]. У кожного щура ексфузували 5 мл крові, змішували з антикоагулянтом (цитрат натрію) та центрифугували при 160 g протягом 20 хвилин, відбирали надосадкову частину, яку повторно центрифугували при 400-500 g протягом 15 хвилин. Після цього відбирали нижню фракцію (готова збагачена тромбоцитами плазма в об'ємі близько 0,5 мл). Застосовували центрифугу Hettich EBA 200 (Німеччина). Концентрація тромбоцитів в отриманій плазмі знаходилась в межах від  $1150-1250 \cdot 10^3$ .

Отриману таким чином збагачену тромбоцитами аллогенну плазму вводили внутрішньодермально по 0,1 мл на стандартну глибину по кутах рани на відстані не більше 5 мм від краю рани. У групі порівняння (дослідна група 3) аналогічно вводили фізіологічний розчин. Рану покривали асептичною пов'язкою, змоченою декасаном. Через 3 доби рану вели відкритим способом.

Через 3, 7, 14, 21 і 28 діб посттравматичного періоду у тварин контрольної та дослідних груп в умовах тіопенталонатрієвого наркозу ( $60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і протягом 60 хв

забирали жовч. Далі тварин забивали методом тотального кровопускання з серця. Для дослідження брали сироватку крові, жовч та печінку

## 2.2 Методики експериментальних досліджень

З метою оцінки активності процесів ліпідної пероксидації в печінці визначали вміст первинних і вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) – дієнових кон'югатів (ДК) та реагентів до тіобарбітурової кислоти (ТБК-активних продуктів ПОЛ), які належать до надійних скринінгових критеріїв інтенсивності ПОЛ [255].

Вміст ДК у 10 % гомогенаті печінки визначали на основі екстрагування гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекисів ліпідів, які мають відповідний максимум поглинання при довжині хвилі 232 нм [256]. Отриманий показник виражали в умовних одиницях на міліграм маси (ум.од. · мг<sup>-1</sup>).

Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ визначали в 10 % гомогенаті печінки за методикою, описаною в роботі [257], що ґрунтується на здатності вторинних продуктів ліпопероксидації, зокрема малонового діальдегіду, взаємодіяти з ТБК у кислому середовищі й утворювати забарвлений комплекс, оптичну щільність якого реєстрували при довжині хвилі 532 нм. Отриманий показник виражали в мікромольх на кілограм маси (мкмоль · кг<sup>-1</sup>).

З метою оцінки антиоксидантного захисту в печінці визначали супероксиддисмутазну та каталазну активність (СОД-, каталазну активність), вміст відновленого глутатіону (ВГ) та глутатіонпероксидазну активність (ГП-активність).

Визначення СОД-активності базується на здатності ферменту інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Кількість ферменту, яка здатна інгібувати відновлення цієї речовини на 50 %, брали за 1 ум. од. активності й виражали в умовних одиницях на міліграм (ум.од. · мг<sup>-1</sup>) [258].

Каталазну активність визначали за методикою М.А. Королюка і співавт. (1988) [259]. Принцип методу полягає у здатності перекису водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс, інтенсивність якого обернено пропорційний активності каталази в досліджуваному субстраті. Показник виражали в мікрокаталах на кілограм ( $\text{мккат} \cdot \text{кг}^{-1}$ )

З метою визначення балансу антиоксидантних і прооксидантних механізмів розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ=активність каталази/вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ) (Левицький А.П. і співавт., 2006) [260].

Вміст відновленого глутатіону (ВГ) визначали за рівнем утворення тіонітрофенільного аніону в результаті взаємодії SH-груп глутатіону з 5,5-дитіобіс, 2-нітробензойною кислотою і виражали у мілімолях на грам [261], глутатіонпероксидазну активність (ГП-активність) – за швидкістю окиснення ВГ й виражали у мілімолях на хвилину та кілограм ( $\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) [262].

Оцінку процесів цитолізу проводили на основі визначення в сироватці крові аланін- і аспартатамінотрансферазної активності (АлАТ- і АсАТ-активність) із застосуванням уніфікованого методу для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000. Показник розраховували в одиницях на літр ( $\text{Од} \cdot \text{л}^{-1}$ ).

Рівень ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом молекул середньої маси (МСМ). Метод заснований на осадженні білків з досліджуваної рідини 10 % розчином трихлороцтової кислоти з подальшим центрифугуванням і визначенням спектрів поглинання світла кислоторозчинної фракції сироватки крові в ультрафіолетовому діапазоні [263]. Відповідно до рекомендацій [264, 265] визначення концентрації МСМ проводили при довжині хвилі 238, 254, 260 і 280 нм, які відображають вміст їх різних фракцій.

Маркером імунних реакцій став вміст у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які визначали преципітацією їх розчином поліетиленгліколю – 6000 [266].

Функціональний стан печінки оцінювали на основі визначення показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки, описаних в методичних рекомендаціях з доклінічного вивчення лікарських препаратів [255, 267].

Щурів наркотизували тіопенталом натрію ( $60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ), катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 60 хв (Дроговоз С. М. і співавт., 1994). Отриманий об'єм жовчі розраховували за годину і на кілограм маси тварини –  $\text{мл} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ .

В отриманій жовчі за методикою В.П. Мірошніченко і співавт. визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу [255]. принцип методу полягає у здатності 0,1 % розчину хлорного заліза в суміші рівних об'ємів льодяної оцтової та концентрованої сірчаних кислот реагувати з цими сполуками. Внаслідок реакції утворюються продукти з максимальним поглинанням при різних довжинах хвиль: 480 нм – для холестеролу і 385 нм – для жовчних кислот. Вміст сумарних жовчних кислот і холестеролу виражали у грамах на літр ( $\text{г} \cdot \text{л}^{-1}$ ). Крім цього, оцінювали літогенні властивості жовчі за холато-холестероловим коефіцієнтом:

$$\text{Холато-холестероловий коефіцієнт} = \frac{\text{Сумарні жовчні кислоти}}{\text{Холестерол}}.$$

У жовчі визначали також концентрації загального, кон'югованого і некон'югованого білірубіну за методом Ван ден Берга в модифікації М.П. Скакуна [255]. Їх виражали в мікромолях на літр ( $\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ). На основі отриманих даних розраховували ступінь кон'югації білірубіну:

$$\text{Ступінь кон'югації білірубіну} = \frac{\text{Кон'югований білірубін}}{\text{Загальний білірубін}} \times 100 \text{ \%}.$$

Для визначення площі рани на ранову поверхню накладали прозору міліметрову сітку й підраховували кількість повних квадратів, що займали поверхню ураженої шкіри. Кількість частково заповнених квадратів брали за  $0,5 \text{ мм}^2$ .

Для гістологічного дослідження забирали шматочки печінки, які фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну з наступним ущільненням у парафіні. Зрізи отримували на санному мікроскопі й фарбували гематоксиліном та еозином. Вивчали структуру печінки у нормі, а також характер і глибину морфологічних порушень після нанесення ізольованої механічної травми шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, їх поєднання. а також після застосування PRP-терапії на тлі поєднаної травми [268]. Мікропрепарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа SEO SCAN та фотодокументували, використовуючи відеокамеру Vision CCD Camera з системою виводу зображень гістологічних препаратів. При вивченні морфологічної організації печінки звертали увагу на зміни паренхіми й основних структурних компонентів.

Одержаний цифровий матеріал обробляли з використанням програмного пакету STATISTICA («StatSoft, Inc.», США). Крім абсолютних величин, які подані в таблицях у вигляді медіани (Me), нижнього і верхнього кватилів (LQ;UQ), розраховували відхилення кожного показника у відсотках до рівня контролю (100,0 %), які представлені графічно.

Вірогідність відмінностей оцінювали з використанням критерію Стюдента у випадку нормального розподілу статистичних сукупностей, які порівнювали, та непараметричного критерію Манна-Уїтні при відсутності нормального розподілу. Відмінності вважали істинним при вірогідності нульової гіпотези не більше 5 % ( $p < 0,05$ ).

### РОЗДІЛ 3

## ВПЛИВ ПОШКОДЖЕННЯ ШКІРИ НА ПРОЯВИ ПРОЦЕСІВ ЦИТОЛІЗУ, ЕНДОТОКСИКОЗУ, ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ЗА УМОВ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ КРОВОВТРАТОЮ, ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ PRR-ТЕРАПІЇ

### 3.1 Динаміка показників цитолізу

Дослідження показали (табл. 3.1 та рис. 3.1), що під впливом пошкодження шкіри активність АлАТ порівняно з контролем статистично вірогідно зростала вже через 3 доби експерименту (на 89,3 %,  $p < 0,05$ ), досягала максимуму через 7 діб (у 2,08 раза,  $p < 0,05$ ), далі змінювалася хвилеподібно зі зниженням через 14 діб і досягненням повторного зростання через 21 добу – у 2,04 раза ( $p < 0,05$ ). До 28 доби показник знижувався, проте на 38,8 % залишався більшим від контролю ( $p < 0,05$ ). Після нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, динаміка активності АлАТ сироватки крові була аналогічною, проте з більшою амплітудою. Через 35 діб показник теж знижувався, проте перевищував контроль у 2,01 раза ( $p < 0,05$ ). Моделювання поєднаної травми супроводжувалося найбільшим підвищенням активності АлАТ сироватки крові – через 3 доби – у 2,66 раза, через 7 діб – у 3,05 раза. Практично на такому ж рівні показник знаходився до 21 доби ( $p > 0,05$ ) й знижувався до 28 доби. В цей термі показник перевищував рівень контролю у 2,54 раза ( $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп показало (табл. 3.1), що у всі терміни посттравматичного періоду зі зростанням тяжкості ураження зростала й активність АлАТ сироватки крові ( $p_{1-2} < 0,05$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ;  $p_{2-3} < 0,05$ ). В динаміці у першій і другій дослідних групах характерним був період тимчасового зниження – через 14 добу з повторним зростанням – через 21 добу, тоді як у

третьої дослідній групі показник зростав до 7 доби, залишився на такому ж рівні до 21 доби й знижувався до 28 доби.

Таблиця 3.1 – АЛАТ-активність печінки (Од·л<sup>-1</sup>) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	33,50 (29,08; 37,63)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	63,40* (59,13; 66,70) (n=6)	69,70* (66,50; 78,90) (n=6)	59,40* (56,20; 67,85) (n=6)	68,25* (65,48; 69,75) (n=6)	46,50* (43,70; 48,85) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	75,20* (70,20; 80,20) (n=9)	87,35* (84,58; 92,18) (n=8)	71,38* (69,50; 75,00) (n=8)	80,40* (77,35; 85,35) (n=7)	67,20* (63,20; 73,50) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	89,25* (85,15; 98,25) (n=8)	102,2* (98,40; 104,8) (n=7)	106,7* (108,5; 114,7) (n=6)	106,9* (102,7; 114,0) (n=6)	85,25* (79,10; 88,93) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Тут і в інших табл. розділу 3: Примітка 1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05). Примітка 2. p <sub>1-2</sub> – вірогідність відмінностей стосовно 1 і 2 дослідних груп. Примітка 3. p <sub>1-3</sub> – вірогідність відмінностей стосовно 1 і 3 дослідних груп. Примітка 4. p <sub>2-3</sub> – вірогідність відмінностей стосовно 2 і 3 дослідних груп.					

В динаміці АЛАТ-активність сироватки крові (рис. 3.1) у дослідній групі 1 з 3 до 21 доби була практично однаковою (p>0,05), проте через 28 діб знижувалася, що виявилися статистично значущим порівняно з усіма попередніми термінами спостереження (p<0,05).

У дослідній групі 2 динаміка АЛАТ-активності сироватки крові носила коливальний характер: через 7 діб показник ставав істотно більшим, ніж через 3 доби (на 16,2 %,  $p < 0,05$ ). Через 14 діб показник знижувався, що виявилось статистично вірогідно меншим, ніж через 7 діб (на 18,3 %,  $p < 0,05$ ). Через 21 добу показник зростав повторно й на 12,6 % був більшим, ніж через 14 діб ( $p < 0,05$ ). Через 28 діб показник знижувався найбільше, що виявилось статистично значущим порівняно з 7 і 21 добами (відповідно на 23,1 та 16,4 %,  $p < 0,05$ ).

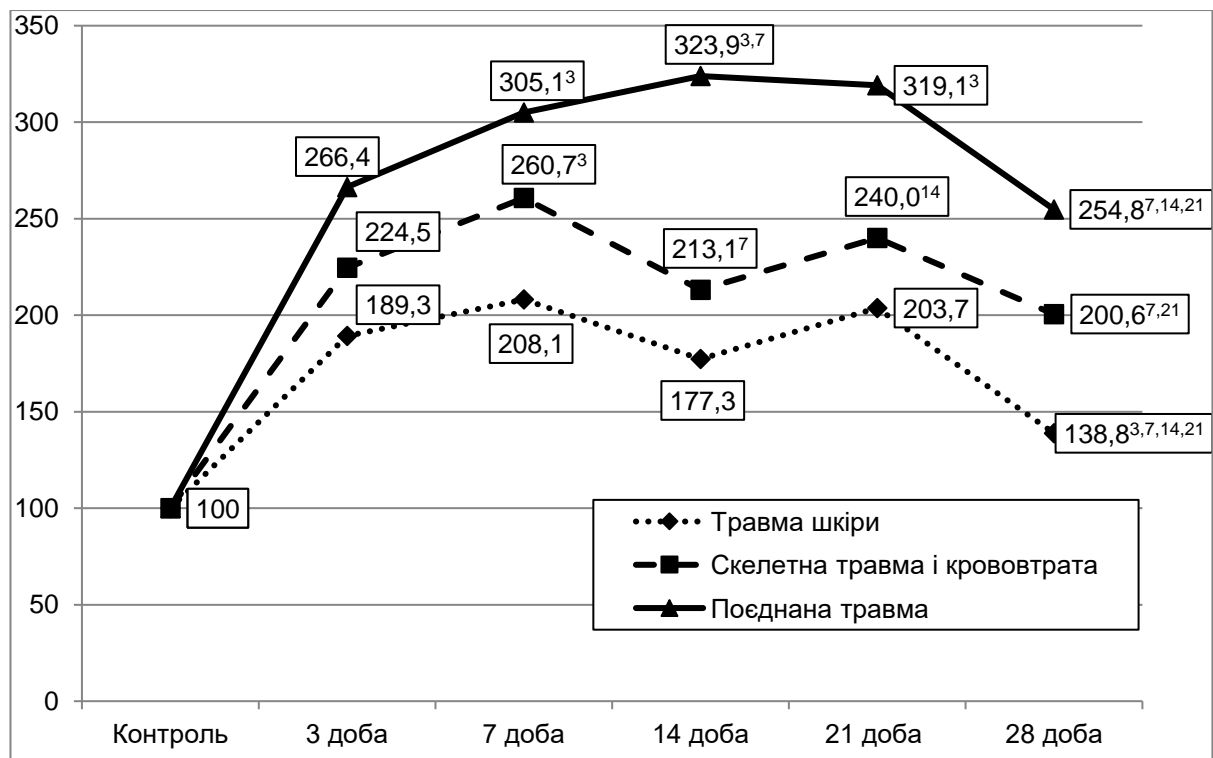


Рисунок 3.1 – Вплив поєднаної травми на динаміку АЛАТ-активності сироватки крові, (у відсотках до рівня контролю)

Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 3: \* – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні,  $p < 0,05$ .

Внаслідок PRP-терапії (рис. 3.2), порівняно з травмованими тваринами без корекції, починаючи з 14 доби експерименту, відмічали істотне зниження активності АЛАТ сироватки крові: через 14 діб – на 17,0 % ( $p < 0,05$ ), через 21 добу – на 25,0 % ( $p < 0,05$ ), через 28 діб – на 23,2 % ( $p < 0,05$ ).



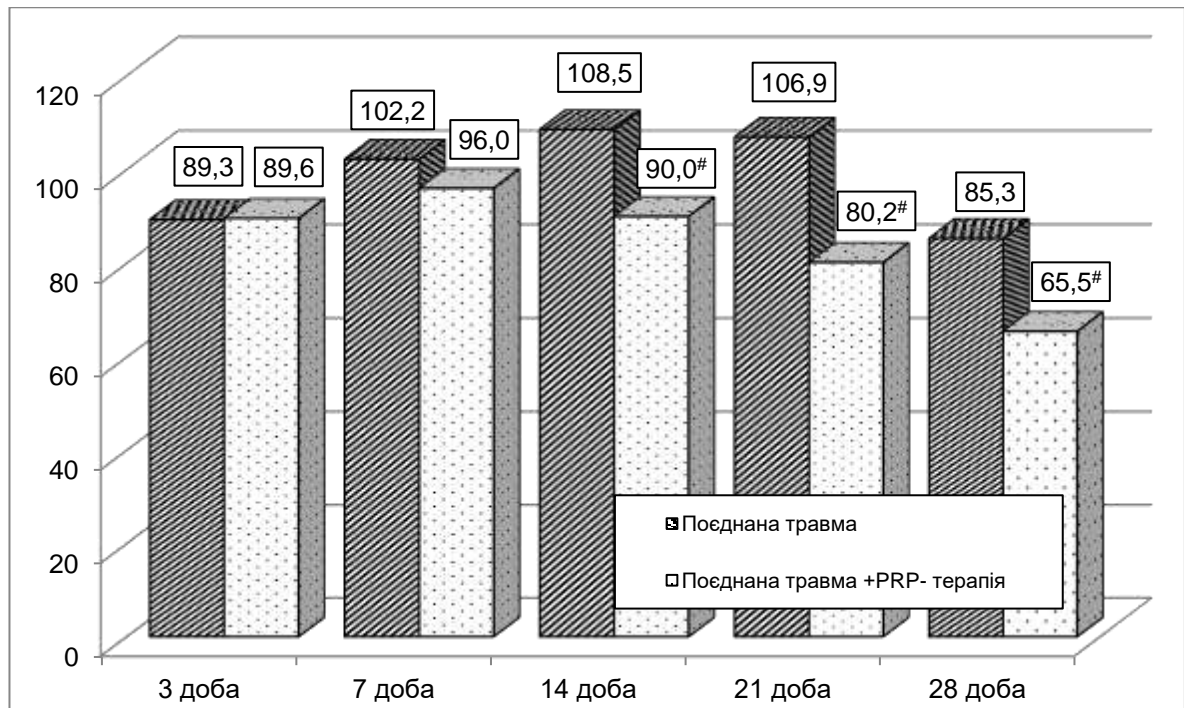


Рисунок 3.2 – Вплив PRP-терапії на динаміку АЛАТ-активності сироватки крові за умов поєднаної травми (у відсотках до рівня контролю)

Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 3: # – відмінності стосовно групи тварин з поєднаною травмою без корекції статистично вірогідні,  $p < 0,05$ .

Аналіз АсАТ-активності сироватки крові за умов модельованих травм показав (табл. 3.2), що під впливом пошкодження шкіри показник теж суттєво зростав порівняно з контролем, починаючи з 3 доби експерименту (на 40,5 %,  $p < 0,05$ ). В подальшому динаміка показника була двофазовою з досягненням першого максимуму через 7 діб (на 56,5 %,  $p < 0,05$ ) і другим – через 21 добу (на 58,8 %,  $p < 0,05$ ). До 28 доби показник знижувався й досягав рівня контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Після нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, динаміка активності АсАТ у сироватці крові була аналогічною, проте з більшою амплітудою. До 21 доби показник теж знижувався, проте не досягав рівня контролю й був на 38,0 % більшим ( $p < 0,05$ ). Аналогічно зростала й активність АсАТ у сироватці крові після моделювання поєднаної травми. Через 7 діб показник досягав максимуму (у 2,18 раза перевищував рівень контролю,  $p < 0,05$ ) й залишався на такому ж рівні до 21 доби ( $p > 0,05$ ). В подальшому показник знижувався, проте на 64,9 % був більшим від контролю ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2 – АсАТ-активність печінки (Од·л<sup>-1</sup>) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кватилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	74,50 (68,80; 83,30)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	104,7* (97,95; 112,5) (n=6)	116,6* (113,6; 123,3) (n=6)	104,6* (101,0; 106,7) (n=6)	118,3* (113,4; 127,9) (n=6)	87,70 (76,15; 89,95) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	115,6* (112,6; 122,8) (n=9)	132,3* (130,4; 135,6) (n=8)	121,4* (114,0; 123,5) (n=8)	130,2* (127,1; 135,7) (n=7)	102,8* (99,40; 108,7) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	89,25* (85,15; 98,25) (n=8)	162,4* (151,6; 170,8) (n=7)	167,6* (162,3; 175,7) (n=6)	170,6* (168,8; 174,3) (n=6)	122,9* (117,4; 129,0) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Порівняння дослідних груп між собою показало (табл. 3.2), що, починаючи з 7 доби зі збільшенням тяжкості травми зростала й активність у сироватці крові АсАТ ( $p_{1-2}<0,05$ ;  $p_{1-3}<0,05$ ;  $p_{2-3}<0,05$ ). Через 3 доби експерименту величина досліджуваного показника у дослідних групах 1 і 2 була практично однаковою ( $p_{1-2}>0,05$ ), проте у дослідній групі 3 показник статистично вірогідно перевищував дослідній групи 1 і 2 ( $p_{1-3}<0,05$ ;  $p_{2-3}<0,05$ ).

В динаміці (рис. 3.3) у дослідній групі 1 показник змінювався двофазно з першим максимумом через 7 діб. В цей термін показник перевищував рівень 3 доби на 11,4 % ( $<0,05$ ). Через 14 діб показник знижувався й ставав

статистично вірогідно меншим, ніж через 7 діб (на 12,9 %,  $p < 0,05$ ). Через 21 добу в цій дослідній групі відмічали повторне зростання АсАТ активності сироватки крові. Показник на 13,0 % перевищував рівень 3 доби ( $p < 0,05$ ) та на 113,1 % – рівень 14 доби ( $p < 0,05$ ). Через 28 діб показник суттєво знижувався і ставав статистично вірогідно меншим, ніж в усі попередні терміни спостереження (відповідно на 16,2, 24,8, 16,2 та 25,9 %,  $p < 0,05$ ).

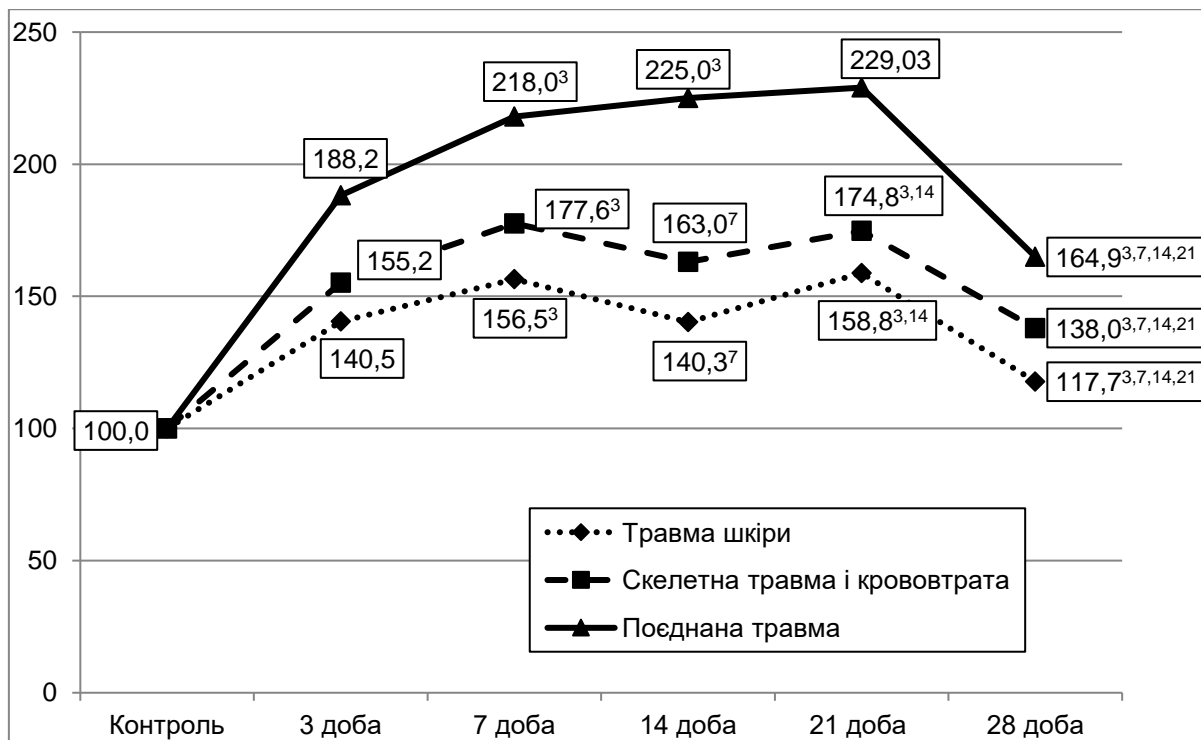


Рисунок 3.3 – Вплив поєднаної травми на динаміку АсАТ-активності сироватки крові (у відсотках до рівня контролю)

У дослідній групі 2 закономірність була аналогічною, що й у дослідній групі 1.

У дослідній групі 3 АсАТ-активність сироватки крові через 7 діб досягала максимальної величини й на 87,0 % ставала більшою, ніж через 3 доби. Показник залишався на такому ж рівні до 21 доби ( $p > 0,05$ ) й у подальшому знижувався. Через 28 діб АсАТ-активність сироватки крові була статистично вірогідно меншою, ніж через 7, 14 і 21 доби (відповідно на 24,3, 26,7 та 28,0 %,  $p < 0,05$ ). Разом з тим, в цей термін показник залишався статистично

вірогідно більшим, ніж через 3 доби експерименту (на 37,7 %,  $p < 0,05$ ).

Внаслідок PRP-терапії (рис. 3.4), порівняно з травмованими тваринами без корекції, починаючи з 14 доби експерименту, відмічали істотне зниження активності АсАТ сироватки крові: через 14 діб – на 31,3 % ( $p < 0,05$ ), через 21 добу – на 42,4 % ( $p < 0,05$ ), через 28 діб – на 27,2 % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, механічне пошкодження шкіри викликає посилення процесів цитолізу в організмі піддослідних щурів, що проявляється активацією в сироватці крові АЛАТ і АсАТ, яка за величиною АЛАТ не стихає до 28 доби експерименту.

Нанесення механічного пошкодження шкіри суттєво поглиблює цитолітичний синдром, зумовлений скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою. Застосування на цьому тлі внутрішньодермального введення збагаченої тромбоцитами аллогенної плазми суттєво знижує прояви цитолітичного синдрому, зумовленого поєднаною травмою, починаючи з 14 доби експерименту.

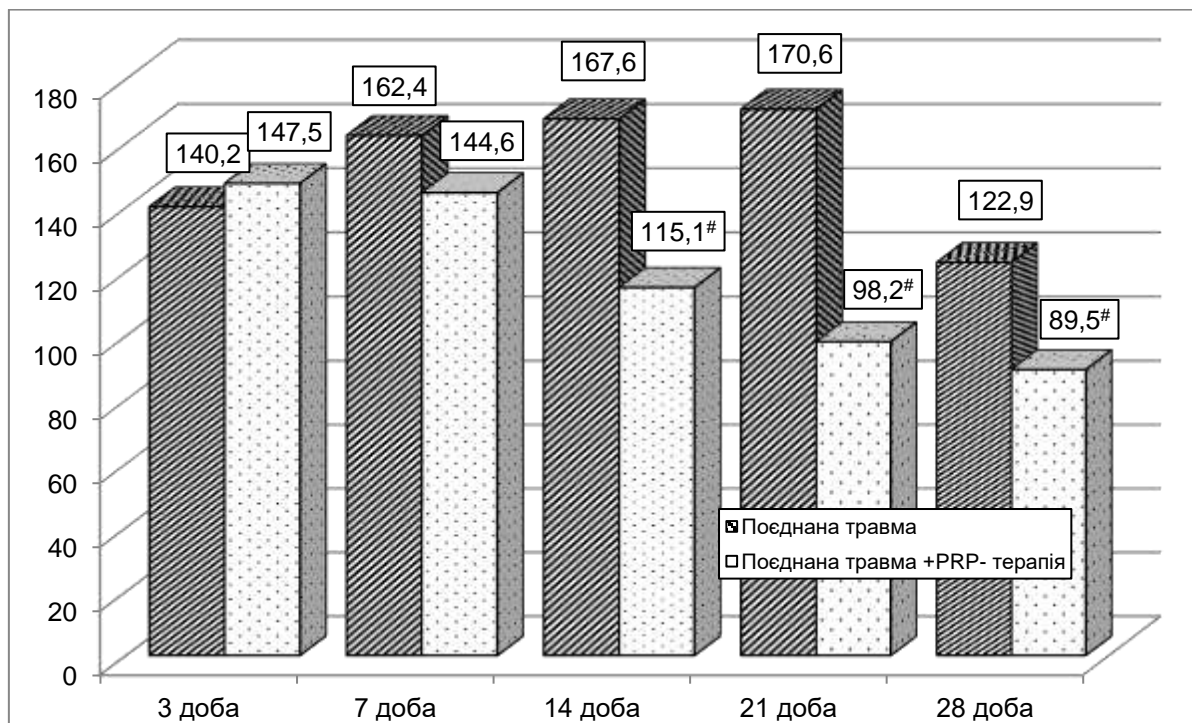


Рисунок 3.4 – Вплив PRP-терапії на динаміку аспартатамінотрансферазної активності сироватки крові за умов поєднаної травми (у відсотках до рівня контролю)

### 3.2 Динаміка показників ендогенної інтоксикації

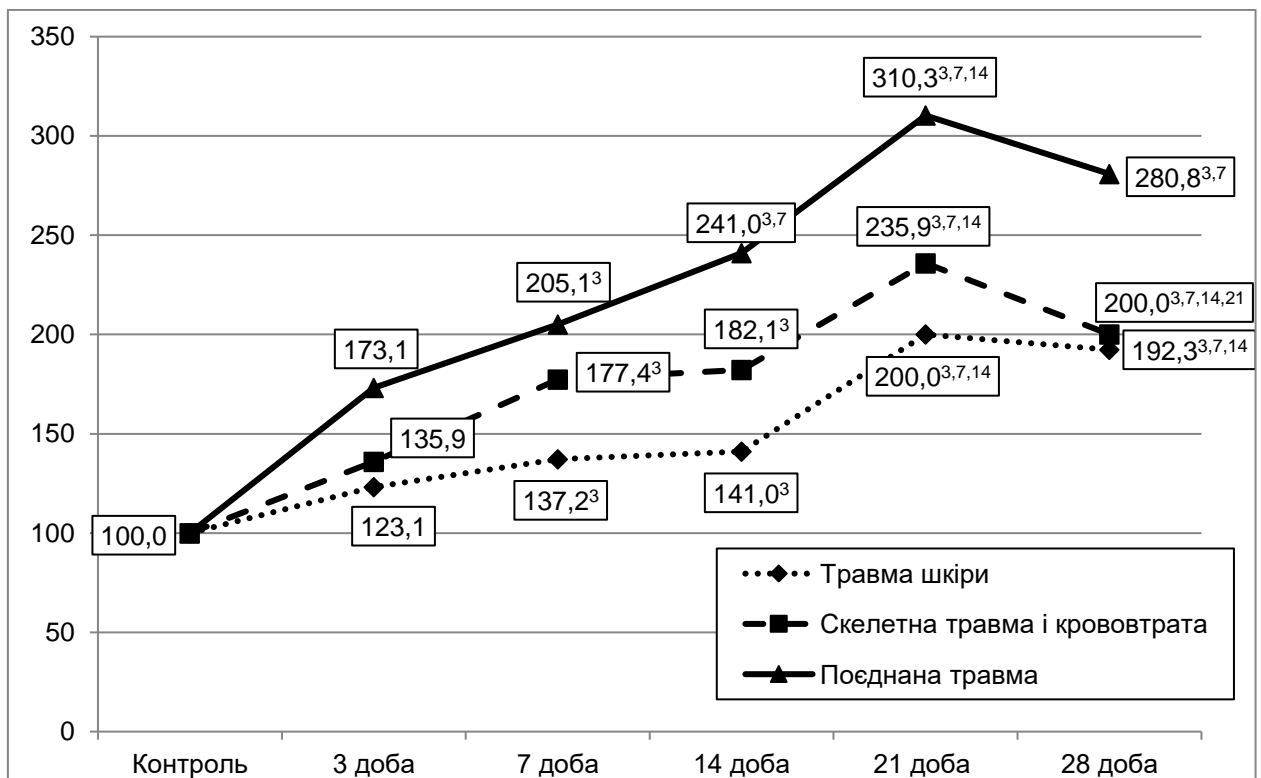
Після моделювання механічного пошкодження шкіри (табл. 3.5, рис. 3.5) вміст фракції МСМ<sub>238</sub> порівняно з контролем був у всі терміни посттравматичного періоду статистично вірогідно більшим ( $p < 0,05$ ). Показник досягав максимуму через 7 діб (на 37,2 % ,  $p < 0,05$ ) і залишався на такому ж рівні до 14 доби ( $p > 0,05$ ). У подальшому до 21 доби показник зростав повторно (на 41,8 % порівняно з попереднім терміном спостереження,  $p < 0,05$ ) і ставав у 2,00 раза більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався до 28 доби ( $p > 0,05$ ). В цей термін показник статистично вірогідно більшим, ніж через 3, 7 і 14 діб ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.3 – Вміст фракції МСМ<sub>238</sub> (ум.од.) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
1	2	3	4	5	6
Контрольна група	0,039 (0,037; 0,040)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	0,048* (0,045; 0,050) (n=6)	0,054* (0,052; 0,059) (n=6)	0,055* (0,051; 0,058) (n=6)	0,078* (0,073; 0,086) (n=6)	0,075* (0,070; 0,081) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	0,053* (0,052; 0,056) (n=9)	0,068* (0,064; 0,071) (n=8)	0,071* (0,067; 0,074) (n=8)	0,092* (0,089; 0,095) (n=7)	0,078* (0,075; 0,087) (n=7)

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6
Дослідна група 3 Поєднана травма	0,068* (0,062; 0,074) (n=8)	0,080* (0,075; 0,084) (n=7)	0,094* (0,089; 0,105) (n=6)	0,121* (0,117; 0,127) (n=6)	0,110* (0,101; 0,118) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Рисунок 3.5 – Вплив поєднаної травми на динаміку вмісту в сироватці крові фракції МСМ<sub>238</sub> (у відсотках до рівня контролю).

Нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою порівняно з контролем характеризувалося двофазною динамікою вмісту в сироватці крові фракції МСМ<sub>238</sub> з першим періодом зростання через 7 діб – у

2,09 раза порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) та на 28,3 % порівняно з попереднім терміном спостереження ( $p < 0,05$ ). Показник залишався на такому ж рівні до 14 доби ( $p > 0,05$ ) й повторно зростав через 21 добу (на 29,6 %,  $p < 0,05$ ). В цей термін показник виявився у 2,36 раза більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). До 28 доби показник знижувався і ставав на 15,2 % меншим, ніж у попередній термін спостереження ( $p < 0,05$ ), проте залишався у 2,00 раза більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Моделювання поєднаної травми порівняно з контролем викликало поступове зростання величини фракції  $MCM_{238}$  сироватки крові до 21 доби. В цей термін показник у 3,10 раза перевищував контроль ( $p < 0,05$ ) та був статистично вірогідно більшим, ніж у всі попередні терміни спостереження ( $p < 0,05$ ). Через 28 діб показник знижувався (на 32,2 %,  $p < 0,05$ ), проте залишався у 2,81 раза більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що починаючи з 3 доби посттравматичного періоду до 21 доби вміст у сироватці крові фракції  $MCM_{238}$  зі збільшенням тяжкості травми статистично вірогідно зростав ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Через 28 діб показник у дослідних групах 1 і 2 суттєво не відрізнявся ( $p_{1-2} > 0,05$ ), проте у дослідній групі 3 виявився істотно більшим, ніж в інших дослідних групах 1 і 2 – відповідно на 46,7 % ( $p_{1-3} < 0,05$ ) та на 41,0 % ( $p_{2-3} < 0,05$ ).

Застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою порівняно з тваринами без корекції, починаючи з 7 доби посттравматичного періоду, супроводжувалося зниженням вмісту фракції  $MCM_{238}$  у сироватці крові (рис. 3.6) , проте результат виявився статистично значущим через 21 і 28 діб (відповідно на 35,5 та 25,4 %,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, під впливом модельованих травм вміст у сироватці крові фракції  $MCM_{238}$  ставав істотно більшим у всі терміни спостереження. У дослідній групі 1 і 2 динаміка досліджуваного показника була двофазною з першим максимумом через 7 діб і другим – більшим за амплітудою – через

21 добу. За умов поєднаної травми показник поступово досягав максимуму через 21 добу з наступним зниженням. З 3 до 21 діб зі збільшенням тяжкості травми збільшувався вміст у сироватці крові фракції  $MCM_{238}$ . Через 28 діб показник виявився істотно більшим у дослідній групі 3.

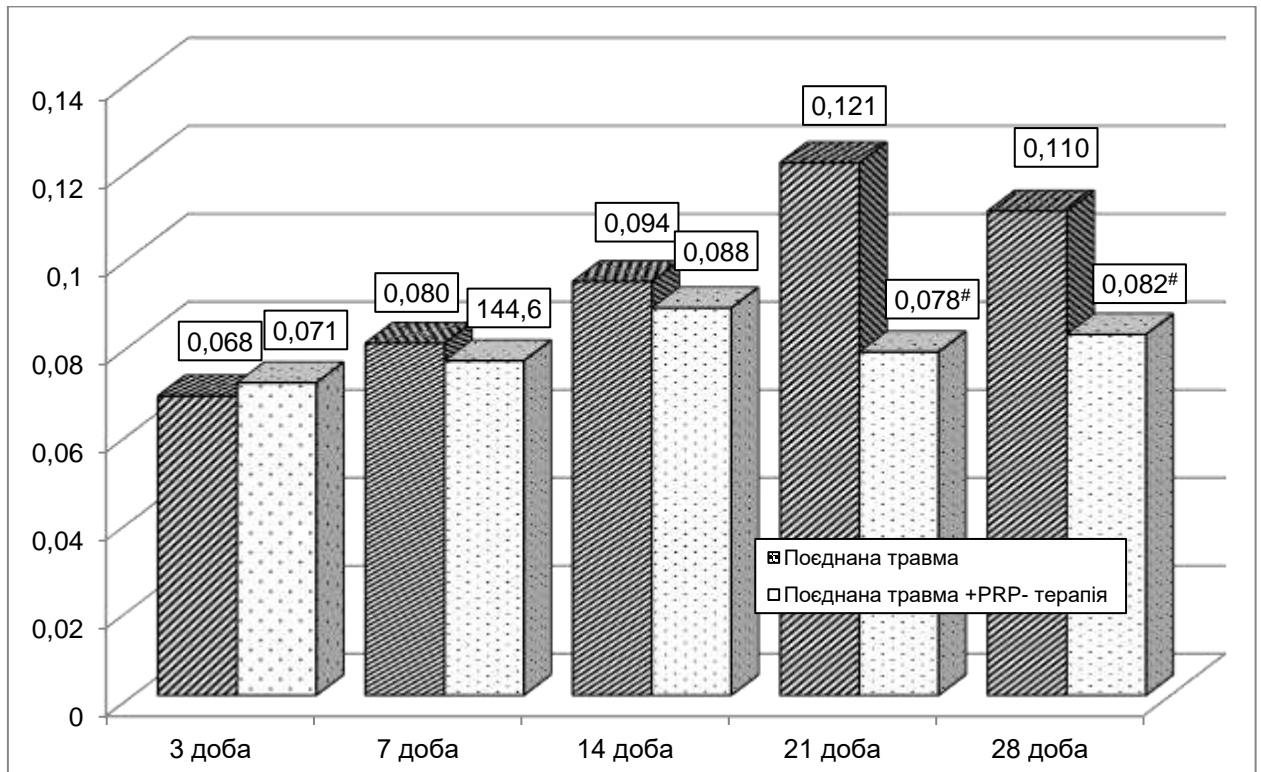


Рисунок 3.6 – Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту в сироватці крові фракції  $MCM_{238}$  за умов поєднаної травми (у відсотках до рівня контролю)

У свою чергу вміст у сироватці крові фракції  $MCM_{254}$  (табл. 3.4, рис. 3.7) під впливом модельованих травм у всі терміни посттравматичного періоду був статистично вірогідно більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). За умов скелетної травми показник поступово зростав до 21 доби й ставав у 2,67 рази більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ) та статистично значуще перевищував усі попередні терміни спостереження ( $p < 0,05$ ). Д 28 доби показник знижувався (на 32,5 %,  $p < 0,05$ ) та продовжував залишатися на 80,2 більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).



Таблиця 3.4 – Вміст фракції МСМ<sub>254</sub> (ум.од.) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	0,045 (0,043; 0,048)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	0,066* (0,064; 0,071) (n=6)	0,097* (0,094; 0,105) (n=6)	0,106* (0,098; 0,111) (n=6)	0,120* (0,112; 0,132) (n=6)	0,081* (0,076 0,085) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	0,069* (0,068; 0,072) (n=9)	0,102* (0,096; 0,107) (n=8)	0,112* (0,107; 0,118) (n=8)	0,138* (0,134; 0,143) (n=7)	0,096* (0,092; 0,109) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	0,082* (0,075; 0,090) (n=8)	0,122* (0,114; 0,128) (n=7)	0,128* (0,121; 0,143) (n=6)	0,144* (0,139; 0,151) (n=6)	0,121* (0,102; 0,133) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, порівняно з контролем, супроводжувалося аналогічною динамікою вмісту в сироватці крові фракції МСМ<sub>254</sub>. Показник до 21 доби зростав і ставав статистично вірогідно більшим, ніж у всі попередні терміни спостереження (p<0,02) та у 2,07 раза – порівняно з контролем (p<0,05). Через 28 діб показник знижувався – на 30,4 % порівняно з попереднім терміном спостереження (p<0,05), проте залишався у 2,14 раза більшим, ніж у контролі (p<0,05).

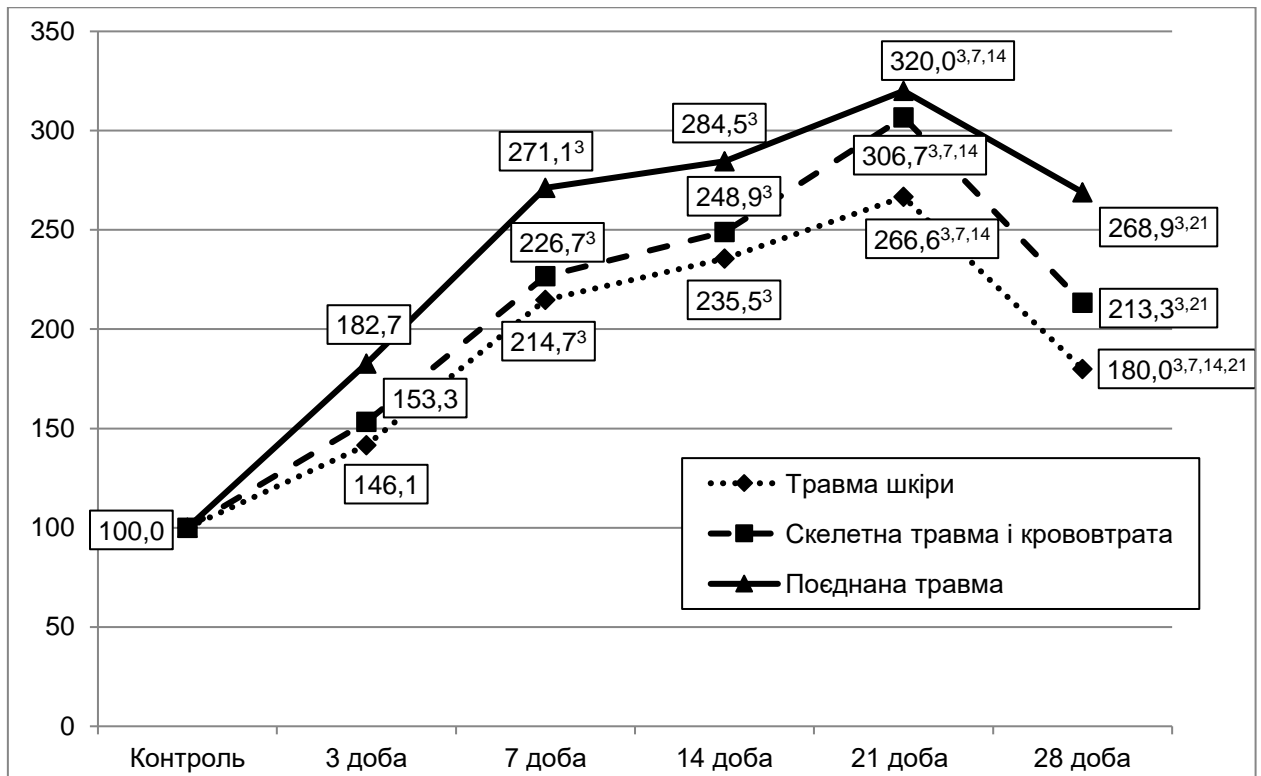


Рисунок 3.7 – Вплив поєднаної травми на динаміку вмісту в сироватці крові фракції  $MCM_{254}$  (у відсотках до рівня контролю)

Моделювання поєднаної травми порівняно з контролем теж до 21 доби зумовлювало поступове зростання вмісту в сироватці крові фракції  $MCM_{254}$  – у 3,2 раза порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). В цей термін показник був суттєво більшим, ніж у всі попередні терміни спостереження ( $p < 0,05$ ). Через 28 діб показник знижувався (на 16,0 % порівняно з результатом 21 доби), проте залишався у 2,69 раза більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 3, 7 та 14 діб у дослідній групі 3 вміст у сироватці крові фракції  $MCM_{254}$  був істотно більшим, ніж у дослідних групах 1 і 2 ( $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Через 21 і 28 діб у дослідній групі 3 показник був статистично вірогідно більшим, ніж у дослідній групі 1 (відповідно на 20,0 та 49,4 %,  $p_{1-3} < 0,05$ ).

Застосування PRP-терапії (рис. 3.8) у дослідній групі щурів з поєднаною травмою, порівняно з тваринами без корекції, супроводжувалося зниженням вмісту в сироватці крові фракції  $MCM_{254}$ , починаючи з 7 доби

експерименту. Однак результат виявився статистично значущим через 14,21 і 28 діб (відповідно на 12,5, 25,0 та 28,9 %,  $p < 0,05$ ).

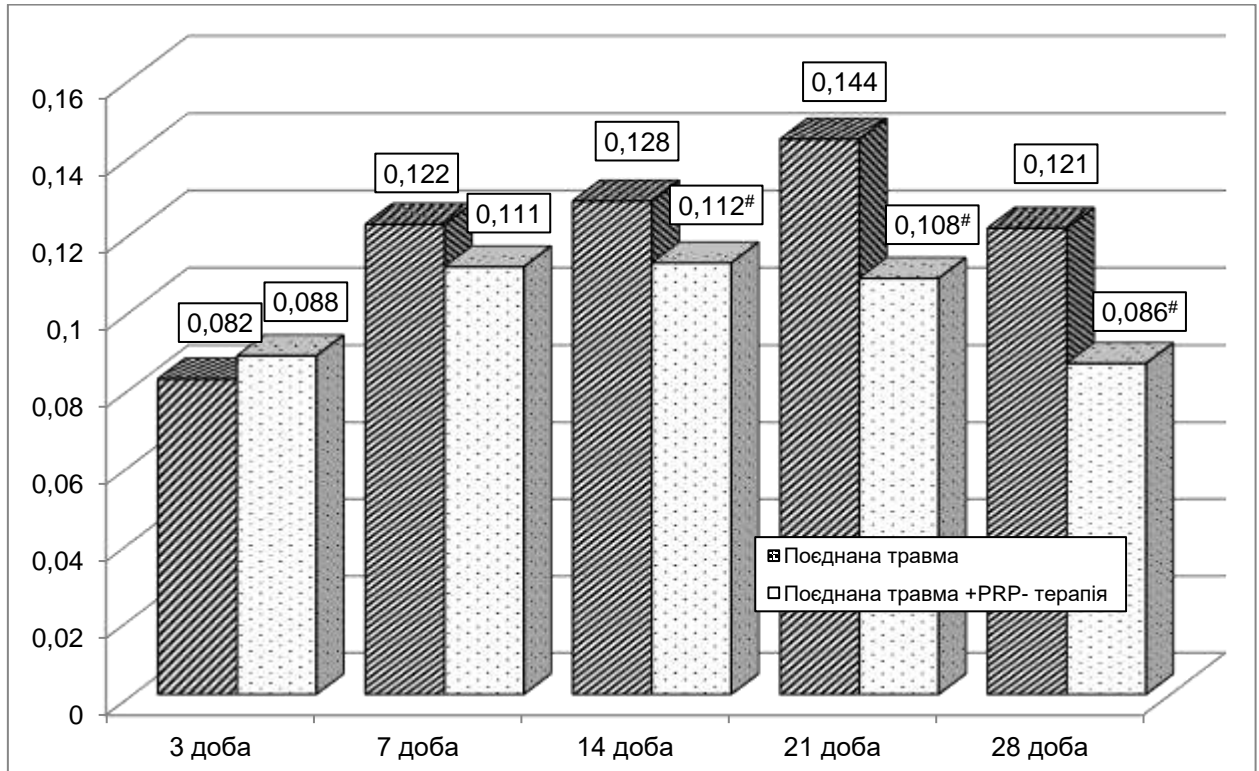


Рисунок 3.8 – Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту в сироватці крові фракції  $MCM_{254}$  за умов поєднаної травми (у відсотках до рівня контролю)

Таким чином, під впливом модельованих травм вміст у сироватці крові фракції  $MCM_{254}$  виявився статистично вірогідно більшим, ніж у контролі в усі терміни спостереження. Показник у всіх дослідних групах поступово зростав з 3 до 21 доби, а далі знижувався не досягаючи рівня контрольної групи. Через 3, 7 та 14 діб у дослідних групах 2 і 3 показник суттєво перевищує дослідну групу 1. Через 21 і 28 діб у дослідній групі 3 показник істотно більший, ніж у дослідній групі 1. Застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою порівняно з тваринами без корекції зумовлює істотне зниження вмісту в сироватці крові фракції  $MCM_{254}$  через 14,21 та 28 діб посттравматичного періоду.

Модельовані травми теж викликали статистично вірогідне підвищення порівняно з контролем вмісту в сироватці крові фракції МСМ<sub>260</sub> (табл. 3.5 та рис. 3.9) у всі терміни спостереження ( $p < 0,05$ ). Динаміка досліджуваного показника у всіх дослідних групах була двофазною з першим підвищенням через 7 діб і другим – через 21 добу.

Таблиця 3.5 – Вміст фракції МСМ<sub>260</sub> (ум·од.) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кватилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	0,011 (0,009; 0,012)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	0,019* (0,018; 0,021) (n=6)	0,026* (0,025; 0,028) (n=6)	0,022* (0,019; 0,024) (n=6)	0,025* (0,024; 0,028) (n=6)	0,016* (0,015 0,019) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	0,020* (0,020; 0,022) (n=9)	0,036* (0,032; 0,038) (n=8)	0,032* (0,030; 0,033) (n=8)	0,038* (0,034; 0,040) (n=7)	0,024* (0,022; 0,026) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	0,020* (0,020; 0,023) (n=8)	0,046* (0,044; 0,048) (n=7)	0,040* (0,037; 0,042) (n=6)	0,046* (0,042; 0,051) (n=6)	0,031* (0,029; 0,032) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>1-3</sub>	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

За умов ізольованої травми шкіри вміст в сироватці крові фракції МСМ<sub>260</sub> через 7 діб зростав порівняно з контролем у 2,36 раза ( $p < 0,05$ ) та

порівняно з попереднім терміном спостереження – на 36,8 % ( $p < 0,05$ ). Через 14-21 доби показник залишався на рівні 7 доби ( $p > 0,05$ ), через 28 діб – знижувався, що виявилось статистично значущим порівняно з результатом 7, 14 та 21 діб ( $p < 0,05$ ). В цей термін показник продовжував залишатися істотно більшим, ніж у контролі (у 2,82 раза,  $p < 0,05$ ).

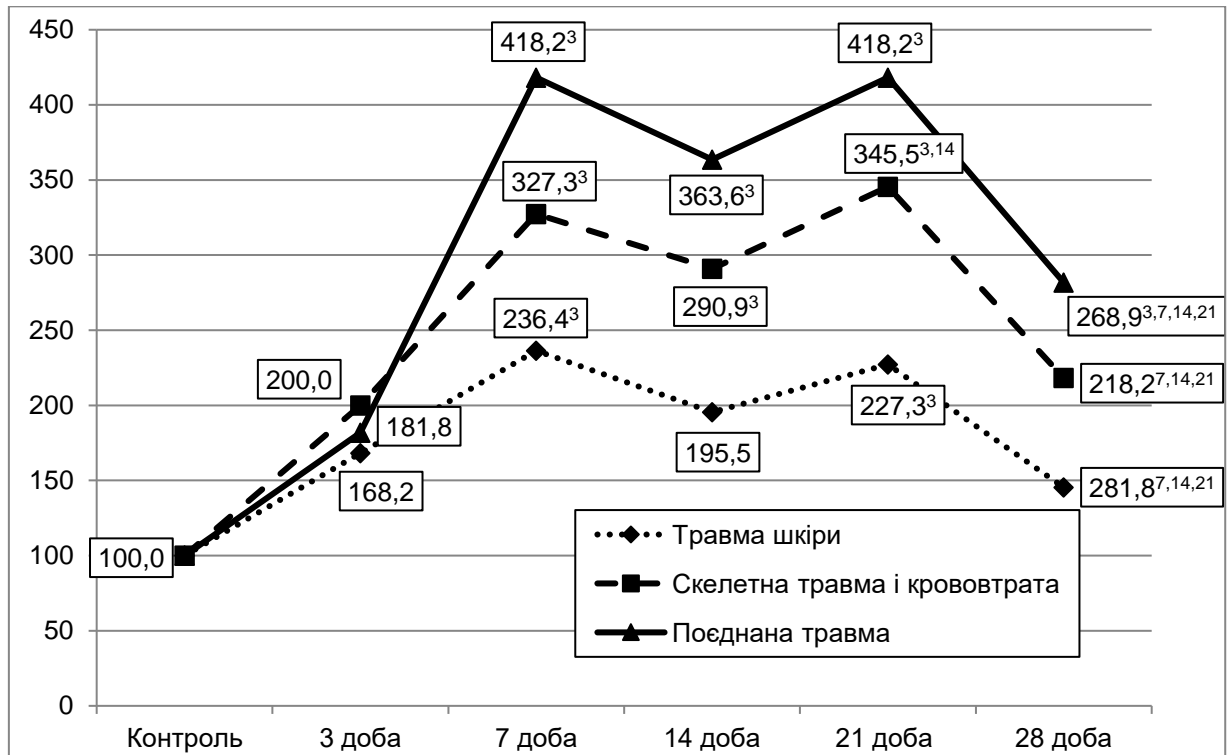


Рисунок 3.9 – Вплив поєднаної травми на динаміку вмісту в сироватці крові фракції МСМ<sub>260</sub> (у відсотках до рівня контролю)

Нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, порівняно з контролем супроводжувалося максимальним зростанням вмісту в сироватці крові фракції МСМ<sub>260</sub> через 7 діб – у 3,27 раза ( $p < 0,05$ ), що виявилось також істотно більшим, ніж через 3 доби (на 80,0 %,  $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник продовжував залишатися до 21 доби ( $p > 0,05$ ). Через 28 діб показник знижувався (на 36,8 %,  $p < 0,05$ ) та залишався у 2,18 раза більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Моделювання поєднаної травми супроводжувалося аналогічною динамікою вмісту в сироватці крові фракції МСМ<sub>260</sub>. Через 7 діб показник

досягав максимальної величини й у 4,18 раза перевищував рівень контролю ( $p < 0,05$ ) та у 2,19 раза був більшим, ніж через 3 доби ( $p < 0,05$ ). До 21 доби показник залишався на попередньому рівні ( $p > 0,05$ ) й до 28 доби знижувався (на 32,6 %,  $p < 0,05$ ), й залишався у 2,82 раза більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 3 доби істотних відмінностей за вмістом в сироватці крові фракції  $MCM_{260}$  між дослідними групами не було ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{1-3} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ). В інші терміни спостереження зі збільшенням тяжкості травми відмічали зростання величини досліджуваного показника ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ).

Застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою виявилися ефективним, починаючи з 14 доби експерименту (рис. 3.10).

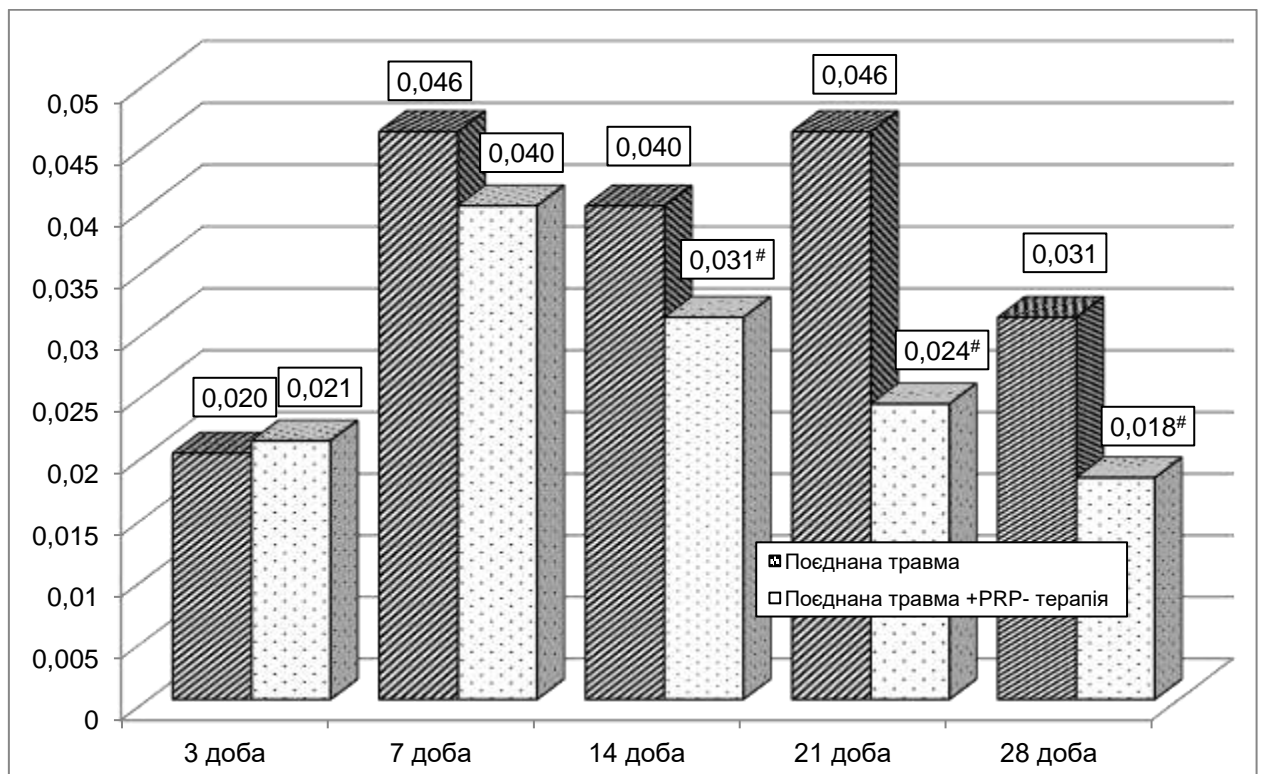


Рисунок 3.10 – Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту в сироватці крові фракції  $MCM_{260}$  за умов поєднаної травми (у відсотках до рівня контролю)

Порівняно з травмованими тваринами без корекції вміст фракції  $M_{260}$  був істотно меншим: через 14 діб – на 22,5 % ( $p < 0,05$ ), через 21 добу – на 47,8 % ( $p < 0,05$ ), через 28 діб – на 41,9 % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, під впливом модельованих травм у сироватці крові істотно зростає вміст фракції  $M_{260}$  у всі терміни спостереження. В динаміці показник до 7 доби досягає максимальної величини, залишається на такому ж рівні до 21 доби, а далі знижується, не досягаючи рівня контролю. Починаючи з 7 доби зі збільшенням тяжкості травми, вміст у сироватці крові фракції  $M_{260}$  зростає. Застосування PRP-терапії у групі тварин з поєднаною травмою, порівняно зі щурами без корекції призводить до зниження вмісту в сироватці крові величини досліджуваного показника через 14, 21 і 28 діб.

Як видно з табл. 3.6 і рис. 3.11 після моделювання ізольованого пошкодження шкіри (дослідна група 1) вміст фракції  $M_{280}$  порівняно з контролем через 3 доби зростав (на 40,2 %,  $p < 0,05$ ) й досягав максимуму через 7 діб – на 69,2 % ( $p < 0,05$ ). В цей термін спостереження показник виявився статистично вірогідно більшим, ніж через 3 доби (на 20,6%,  $p < 0,05$ ). У подальшому показник знижувався, проте до 28 доби не досягав рівня контрольної групи й залишався на 21,0 % більшим ( $p < 0,05$ ). В цей термін показник виявився статистично вірогідно меншим, порівняно з усіма попередніми термінами спостереження ( $p < 0,05$ ).

Нанесення скелетної травми і гострої крововтрати (дослідна група 2) теж через 3 доби зумовлювало статистично значуще зростання досліджуваного показника порівняно з контролем (на 59,8 %,  $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався до 14 доби ( $p > 0,05$ ), проте через 21 добу відмічали його повторне зростання – на 82,6 % порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), що також виявилось статистично вірогідним порівняно з 3 добою спостереження (на 14,0 %,  $p < 0,05$ ). До 28 доби показник знижувався, проте на 41,3 % продовжував перевищувати рівень контролю ( $p < 0,05$ ). В цей термін

показник виявився статистично вірогідно меншим, порівняно з усіма попередніми термінами спостереження ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.6 – Вміст фракції  $MCM_{280}$  (ум·од.) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	0,138 (0,126; 0,143)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	0,194* (0,186; 0,214) (n=6)	0,234* (0,225; 0,245) (n=6)	0,214* (0,209; 0,229) (n=6)	0,221* (0,202; 0,232) (n=6)	0,167* (0,158; 0,175) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	0,221* (0,208; 0,228) (n=9)	0,243* (0,224; 0,257) (n=8)	0,233* (0,227; 0,246) (n=8)	0,252* (0,240; 0,262) (n=7)	0,195* (0,187; 0,201) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	0,242* (0,239; 0,259) (n=8)	0,286* (0,271; 0,312) (n=7)	0,274* (0,271; 0,280) (n=6)	0,265* (0,258; 0,275) (n=6)	0,234* (0,226; 0,238) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Нанесення поєднаної травми супроводжувалося найбільшим зростанням вмісту у сироватці крові фракції  $MCM_{280}$ . Показник досягав максимальної величини через 7 діб (у 2,07 раза порівняно з контролем) і залишався на такому ж рівні до 21 доби ( $p > 0,05$ ). Через 28 діб показник знижувався, проте на 69,2 % продовжував залишатися більшим стосовно



контролю ( $p < 0,05$ ). В цей термін показник виявився статистично вірогідно меншим, порівняно з 7, 14 і 21 добами спостереження (відповідно на 18,8, 14,6 та 11,7 %,  $p < 0,05$ ).

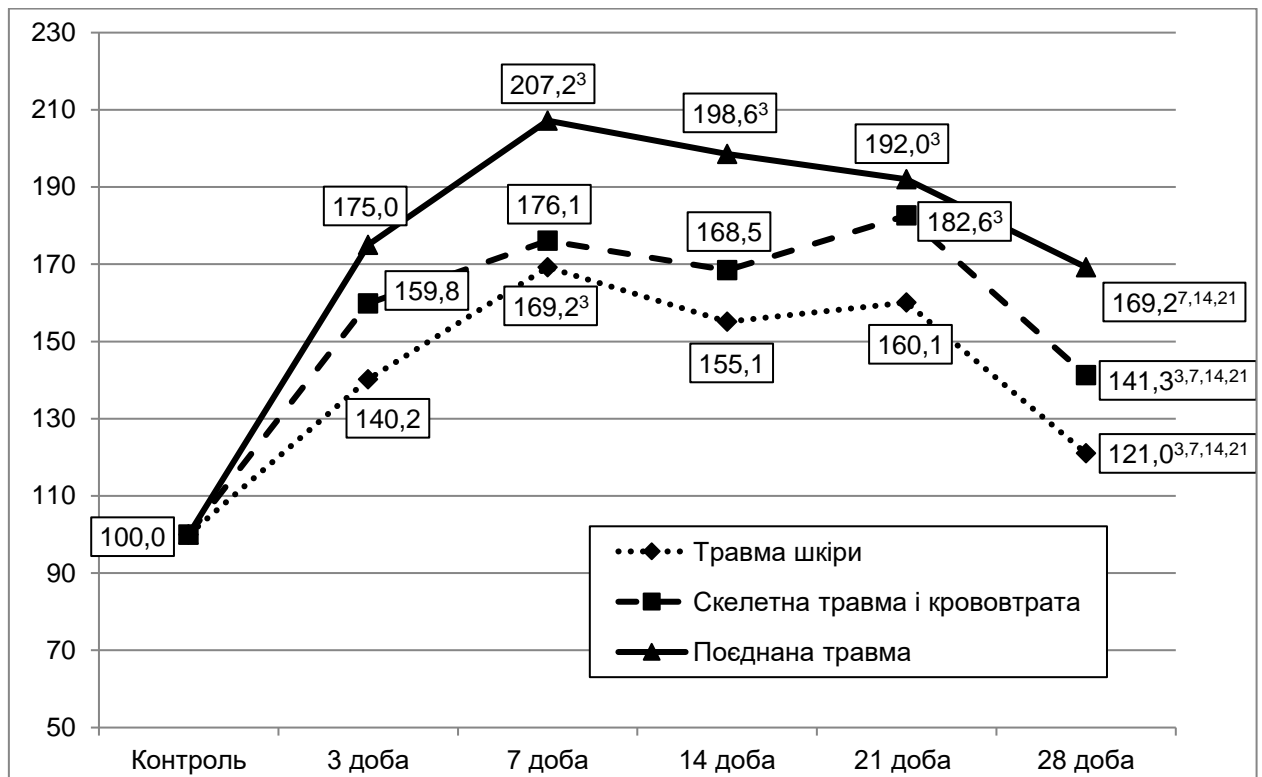


Рисунок 3.11 – Вплив поєднаної травми на динаміку вмісту в сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub> (у відсотках до рівня контролю)

Порівняння дослідних груп між собою показало, що в дослідній групі 3 вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub> виявився статистично вірогідно більшим, ніж у дослідній групі 1 (на 24,7 %,  $p_{1-3} < 0,05$ ). Аналогічну закономірність спостерігали через 7 і 14 діб експерименту (відповідно на 22,2 та 28,0 %,  $p_{1-3} < 0,05$ ). Через 21 і 28 діб величина досліджуваного показника істотно перевищувала у дослідних групах 2 і 3 порівняно з дослідною групою 1: через 21 добу – відповідно на 14,0 % ( $p_{1-2} < 0,05$ ) та 19,9 % ( $p_{1-3} < 0,05$ ); через 28 діб – відповідно на 16,8 % ( $p_{1-2} < 0,05$ ) та 40,1 % ( $p_{1-3} < 0,05$ ).

Внаслідок PRP-терапії (рис. 3.12) вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub> порівняно з тваринами без корекції суттєво знижувався, починаючи з 7 доби експерименту (на 15,4 %,  $p < 0,05$ ). Через 14 діб показник у цій групі

ставав меншим на 15,3 % ( $p < 0,05$ ), через 21 добу – на 17,7 % ( $p < 0,05$ ), через 28 діб – на 16,2 % ( $p < 0,05$ ).

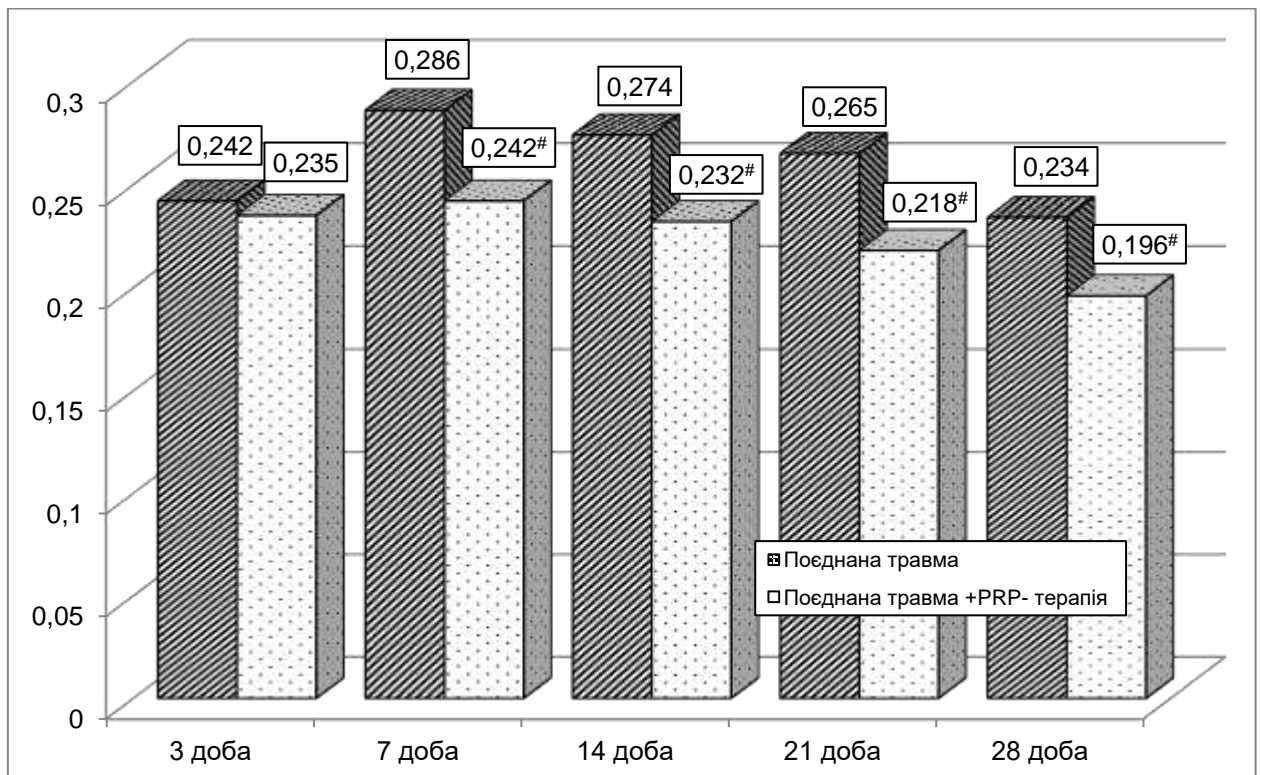


Рисунок 3.12 – Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту в сироватці крові фракції  $MCM_{280}$  за умов поєднаної травми (у відсотках до рівня контролю)

Таким чином, нанесення ізолюваного пошкодження шкіри супроводжується накопичення у сироватці крові фракції  $MCM_{280}$ , вміст яких у всі терміни перевищує рівень контролю. Показник досягав максимуму через 7 діб експерименту й до 28 доби поступово знижувався, не досягаючи рівня контролю.

За умов моделювання скелетної травми та гострої крововтрати накопичення у сироватці крові фракції  $MCM_{280}$  було ще більшим, однак протягом 3, 7 і 14 діб експерименту їх рівень статистично вірогідно не відрізнявся від аналогічного після ізолюваного пошкодження шкіри. Привертає увагу той факт, що через 21 добу посттравматичного періоду за умов скелетної травми та гострої крововтрати вміст фракції  $MCM_{280}$

тимчасово зростав, до 28 доби – знижувався і в обидва терміни був суттєво більшим, ніж за умов ізольованого механічного пошкодження шкірних покривів.

Додатковим свідченням вагомої ролі пошкодження шкіри у системних проявах травматичної хвороби є моделювання поєднаної травми, за якої порушення вмісту в сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub>, особливо через 7 і 14 доби експерименту, є більшими, ніж після нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

### 3.3 Динаміка вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові

Виражені дисметаболичні порушення відобразилися й на проявах імунних реакцій. Так, після нанесення механічного пошкодження шкіри (табл. 3.7, рис. 3.13) в сироватці крові істотно зростав вміст ЦІК, який у всі терміни посттравматичного періоду істотно перевищував рівень контролю ( $p < 0,05$ ). Динаміка досліджуваного показник носила двофазний характер з першим максимумом через 7 діб (у 2,03 раза порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ) та другим – через 21 добу (на 91,4 %,  $p < 0,05$ ). У ці терміни показник був суттєво більшим, ніж через 3 доби спостереження (відповідно на 37,2 та 29,1 %,  $p < 0,05$ ). До 28 доби показник суттєво знижувався, що було статистично значущим порівняно з 7 і 21 добами експерименту (відповідно на 31,4 та 27,0 %,  $p < 0,05$ ), проте продовжував залишатися статистично вірогідно більшим, ніж у контролі (на 39,7 %,  $p < 0,05$ ).

Нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, теж супроводжувалося статистично вірогідним збільшенням порівняно з контролем вмісту ЦІК у сироватці крові з максимумом через 7 діб (у 2,08 раза,  $p < 0,05$ ). На такому рівні показник залишався до 21 доби ( $p > 0,05$ ) й у подальшому через 28 діб знижувався, що виявилось статистично значущим

порівняно з 7, 14 і 21 добами спостереження (відповідно на 22,3, 18,3 та 19,6 %,  $p < 0,05$ ). В цей термі показник перевищував рівень контролю на 62,1 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.7 – Вміст ЦК у сироватці крові (ум.од.) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	58,00 (56,25; 59,75)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	86,0* (78,0; 91,0) (n=6)	118,0* (99,5; 123,0) (n=6)	94,0* (85,5; 101,0) (n=6)	111,0* (98,8; 115,0) (n=6)	81,0* (77,0; 85,0) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	98,0* (86,0; 104,0) (n=9)	121,0* (115,5; 126,5) (n=8)	115,0* (107,0; 121,5) (n=8)	117,0* (113,0; 124,0) (n=7)	94,0* (88,5; 97,0) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	116,5* (109,5; 120,5) (n=8)	152,0* (138,0; 166,0) (n=7)	137,0* (128,5; 144,0) (n=6)	148,0* (142,5; 155,0) (n=6)	122,0* (118,5; 130,0) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Моделювання поєднаної травми супроводжувалося найбільшим зростанням вмісту ЦК у сироватці крові порівняно з контролем з першим максимумом через 7 діб (у 2,62 раза,  $p < 0,05$ ) та другим – через 21 добу (у 2,55 раза.  $p < 0,05$ ). Через 28 діб показник знижувався, що виявилось статистично значущим порівняно з 7 і 2 добами (відповідно на 19,7 та 17,6 %,  $p < 0,05$ ).

$p < 0,05$ ), проте у 2,10 раза залишався більшим порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 3 доби вміст у сироватці крові ЦІК був істотно більшим у дослідній групі 3 порівняно з іншими дослідними групами (відповідно на 35,5 та 18,9 %,  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Аналогічно через 7, 21 та 28 діб показник у дослідній групі 3 виявився більшим, ніж у дослідних групах 1 і 2 ( $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Через 14 діб встановлено, що із збільшенням тяжкості травми у сироватці крові зростає вміст ЦІК ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ).

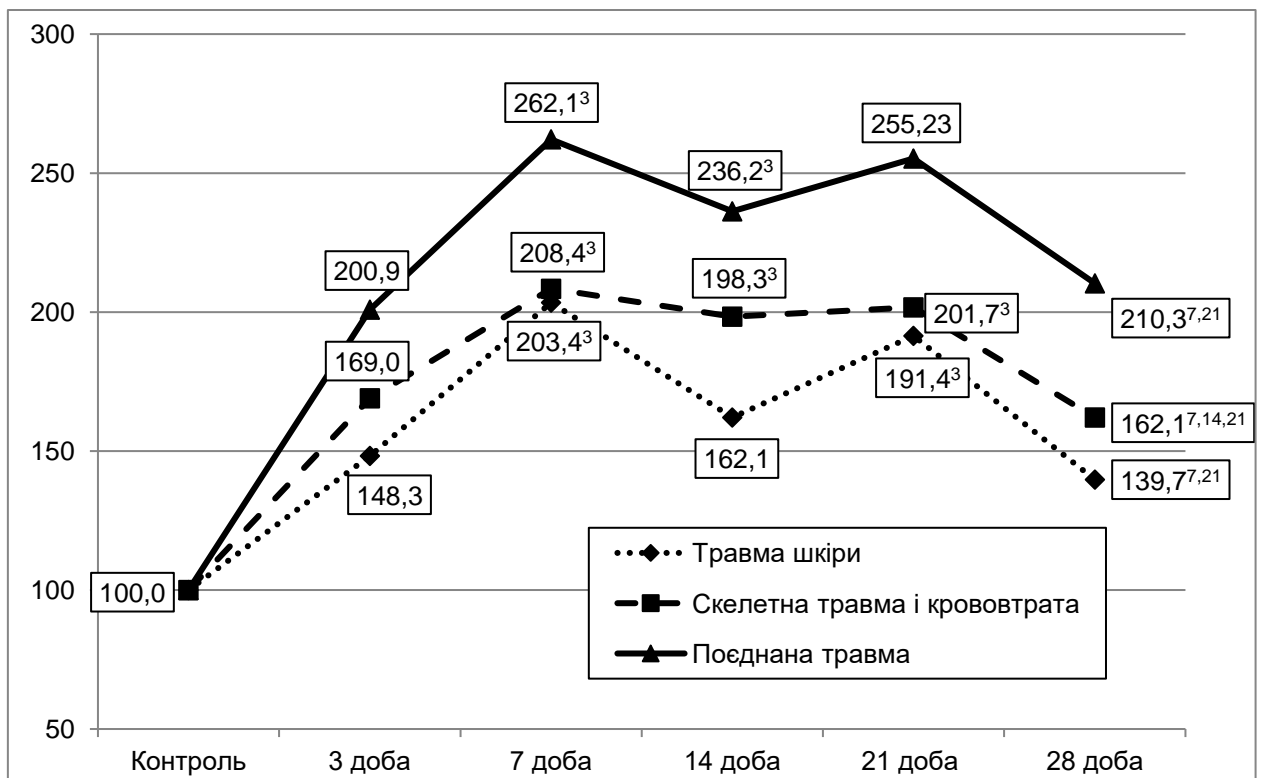


Рисунок 3.13 – Вплив поєднаної травми на динаміку вмісту в сироватці крові ЦІК (у відсотках до рівня контролю)

Застосування PRP-терапії у дослідній групі щурів з поєднаною травмою порівняно з тваринами без корекції супроводжувалося зниженням вмісту ЦІК у сироватці крові, що виявилось статистично значущим через 21 і 28 діб експерименту (відповідно на 31,0 та 26,2 %,  $p < 0,05$ ) (рис. 3.14).

Таким чином, наряду з посиленням рівня ендогенної інтоксикації, в

організмі травмованих тварин посилюють імунні реакції, що призводить до накопичення в сироватці крові ЦІК. За умов ізольованого механічного пошкодження шкіри та поєднаної травми динаміка ЦІК носила двофазний характер з першим максимумом через 7 діб і другим, проте з меншою амплітудою – через 21 добу. Отже, механічне пошкодження шкіри викликає суттєве зростання ендотоксикозу та імунних реакцій, а також зумовлює їх значне поглиблення та тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

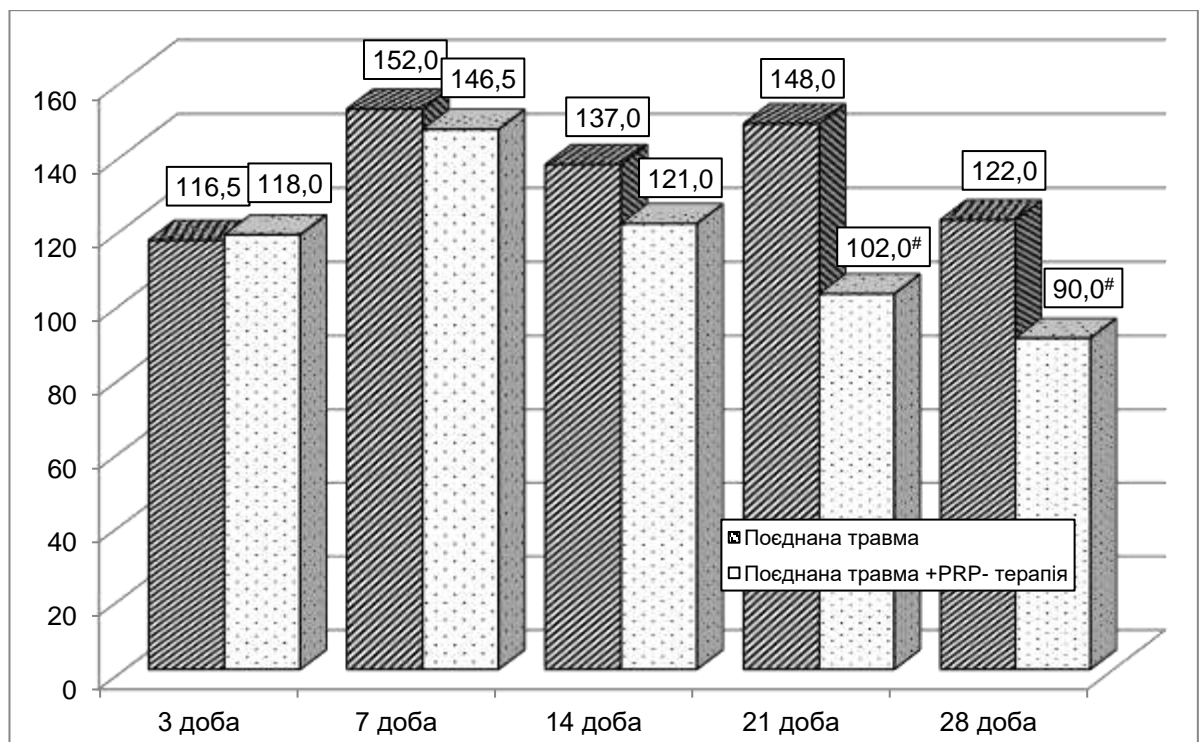


Рисунок 3.14 – Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту в сироватці крові ЦІК за умов поєднаної травми (у відсотках до рівня контролю)

Застосування PRP-терапії супроводжувалося істотним зниженням вмісту в сироватці крові ЦІК, особливо у період пізніх проявів травматичної хвороби. Отже, PRP-терапія є вагомим чинником корекції тяжкої травми, в патогенезі якої відіграє вагому роль механічне пошкодження шкіри.

На основі наведених у розділі 3 результатів можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. Механічне пошкодження шкіри викликає посилення процесів цитолізу в організмі піддослідних щурів, що проявляється активацією в

сироватці крові АлАТ і АсАТ, яка за величиною АлАТ не стихає до 28 доби експерименту.

2. Нанесення механічного пошкодження шкіри суттєво поглиблює цитолітичний синдром, зумовлений скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою. Застосування на цьому тлі внутрішньодермального введення збагаченої тромбоцитами аллогенної плазми суттєво знижує прояви цитолітичного синдрому, зумовленого поєднаною травмою, починаючи з 14 доби експерименту.

3. Під впливом модельованих травм вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>238</sub> ставав істотно більшим у всі терміни спостереження. У дослідній групі 1 і 2 динаміка досліджуваного показника була двофазною з першим максимумом через 7 діб і другим – більшим за амплітудою – через 21 добу. За умов поєднаної травми показник поступово досягав максимуму через 21 добу з наступним зниженням. З 3 до 21 діб зі збільшенням тяжкості травми збільшувався вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>238</sub>. Через 28 діб показник виявився істотно більшим у дослідній групі 3.

4. Під впливом модельованих травм вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>254</sub> виявився статистично вірогідно більшим, ніж у контролі в всі терміни спостереження. Показник у всіх дослідних групах поступово зростав з 3 до 21 доби, а далі знижувався не досягаючи рівня контрольної групи. Через 3, 7 та 14 діб у дослідних групах 2 і 3 показник суттєво перевищує дослідну групу 1. Через 21 і 28 діб у дослідній групі 3 показник істотно більший, ніж у дослідній групі 1. Застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою порівняно з тваринами без корекції зумовлює істотне зниження вмісту в сироватці крові фракції МСМ<sub>254</sub> через 14,21 та 28 діб посттравматичного періоду.

5. Під впливом модельованих травм у сироватці крові істотно зростає вміст фракції МСМ<sub>260</sub> у всі терміни спостереження. В динаміці показник до 7 доби досягає максимальної величини, залишається на такому ж рівні до 21

доби, а далі знижується, не досягаючи рівня контролю. Починаючи з 7 доби зі збільшенням тяжкості травми, вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>260</sub> зростає. Застосування PRP-терапії у групі тварин з поєднаною травмою, порівняно зі щурами без корекції призводить до зниження вмісту в сироватці крові величини досліджуваного показника через 14, 21 і 28 діб.

6. Нанесення ізольованого пошкодження шкіри супроводжується накопичення у сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub>, вміст яких у всі терміни перевищує рівень контролю. Показник досягав максимуму через 7 діб експерименту й до 28 доби поступово знижувався, не досягаючи рівня контролю. За умов моделювання скелетної травми та гострої крововтрати накопичення у сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub> було ще більшим, однак протягом 3, 7 і 14 діб експерименту їх рівень статистично вірогідно не відрізнявся від аналогічного після ізольованого пошкодження шкіри. Застосування PRP-терапії у групі тварин з поєднаною травмою, порівняно зі щурами без корекції призводить до зниження вмісту в сироватці крові величини досліджуваного показника через 21 і 28 діб.

7. Під впливом модельованих травм в організмі піддослідних тварин посилюють імунні реакції, що призводить до накопичення в сироватці крові ЦІК. За умов ізольованого механічного пошкодження шкіри та поєднаної травми динаміка ЦІК носила двофазний характер з першим максимумом через 7 діб і другим, проте з меншою амплітудою – через 21 добу. Отже, механічне пошкодження шкіри викликає суттєве зростання ендотоксикозу та імунних реакцій, а також зумовлює їх значне поглиблення та тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою. Застосування PRP-терапії супроводжувалося істотним зниженням вмісту в сироватці крові ЦІК, особливо у період пізніх проявів травматичної хвороби.

Наведені в розділі результати знайшли своє відображення у наукових публікаціях автора [269, 270, 275].



## РОЗДІЛ 4

### ВПЛИВ ПОШКОДЖЕННЯ ШКІРИ НА ДИНАМІКУ ПРОЦЕСІВ ЛІПІДНОЇ ПЕРОКСИДАЦІЇ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ КРОВОВТРАТОЮ, ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ PRR-ТЕРАПІЇ

#### 4.1 Динаміка активності процесів ліпідної пероксидації

Дослідження показали, що моделювання ізольованого пошкодження шкіри порівняно з контролем супроводжувалося посиленням процесів ліпідної пероксидації в печінці (табл. 4.1, рис. 4.1), що супроводжувалося статистично вірогідним збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ вже через 3 доби експерименту – на 80,3 % ( $p < 0,05$ ). Показник досягав першого максимуму через 7 діб експерименту (у 3,0 раза,  $p < 0,05$ ), що також виявилось істотно більшим порівняно з попереднім терміном спостереження (на 64,2 %,  $p < 0,05$ ). Через 14 діб показник знижувався, ставав істотно меншим, порівняно з 14 добою експерименту (на 18,8 %,  $p < 0,05$ ), проте був у 2,45 раза більшим від контролю ( $p < 0,05$ ). Через 21 добу вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці повторно зростав (у 2,74 раза порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ). В цей термін показник виявився статистично вірогідно більшим, порівняно зі всіма попередніми термінами спостереження ( $p < 0,05$ ). До 28 доби відмічали зниження показника (на 20,1 %, порівняно з попереднім терміном спостереження,  $p < 0,05$ ). Незважаючи на це, величина досліджуваного показника продовжувала залишатися у 2,99 раза більшою, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Аналогічну закономірність відмічали й після моделювання скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою. На піку першого зростання показник перевищував рівень контролю у 5,0 раза ( $p < 0,05$ ) та результат 3 доби експерименту (на 67,4 %,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.1 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці (мкмоль·кг<sup>-1</sup>) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	0,743 (0,721; 0,749)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	1,34* (1,21; 1,42) (n=6)	2,24* (2,09; 2,33) (n=6)	1,82* (1,66; 1,93) (n=6)	2,78* (2,57; 2,89) (n=6)	2,22* (1,92; 2,35) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	1,78* (1,60; 1,90) (n=9)	2,98* (2,91; 3,06) (n=8)	2,33* (2,26; 2,43) (n=8)	3,10* (3,07; 3,16) (n=7)	2,82* (2,75; 3,08) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	1,83* (1,66; 1,91) (n=8)	3,18* (3,03; 3,23) (n=7)	3,22* (3,18; 3,47) (n=6)	3,70* (3,56; 3,90) (n=6)	3,35* (3,25; 3,43) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Тут і в інших таблицях розділу 4: Примітка 1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05). Примітка 2. p <sub>1-2</sub> – вірогідність відмінностей стосовно 1 і 2 дослідних груп. Примітка 3. p <sub>1-3</sub> – вірогідність відмінностей стосовно 1 і 3 дослідних груп. Примітка 4. p <sub>2-3</sub> – вірогідність відмінностей стосовно 2 і 3 дослідних груп.					

Через 14 діб показник знижувався (на 21,8 % порівняно з попереднім терміном спостереження, p<0,05), проте був у 3,14 раза більшим, ніж у контролі (p<0,05).

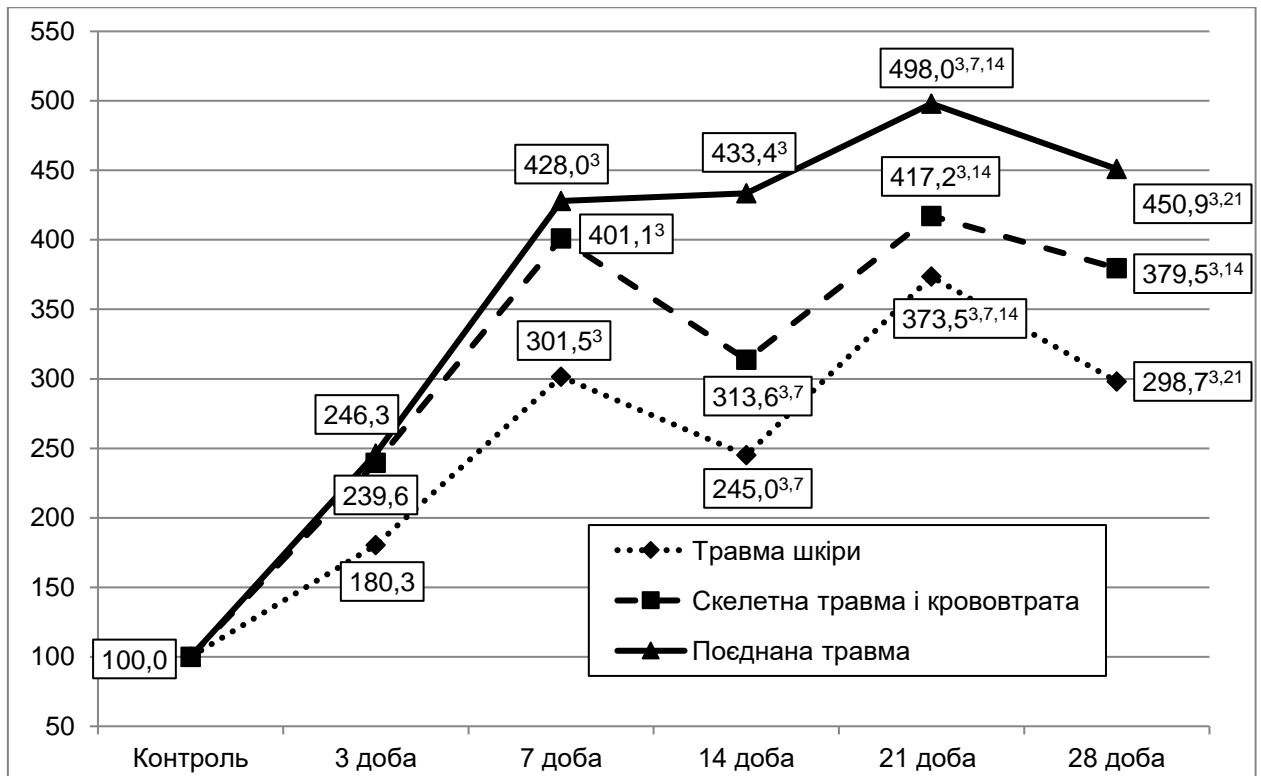


Рисунок 4.1 – Вплив поєднаної травми на динаміку вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ.

Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 4: \* – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні,  $p < 0,05$ ).

До 21 доби показник повторно зростав (на 33,0 %,  $p < 0,05$ ) й у 4,14 раза був більшим від контролю ( $p < 0,05$ ). До 28 доби показник знижувався, що виявилось статистично вірогідно більшим, ніж через 3, і 14 діб ( $p < 0,05$ ) та у 2,80 раза перевищували рівень контролю ( $p < 0,05$ ).

За умов поєднаної травми вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ порівняно з контролем зростав і теж досягав першого максимуму через 7 діб (у 4,28 раза,  $p < 0,05$ ) й на 73,8 % був більшим порівняно з результатом 3 доби ( $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався до 14 доби ( $p > 0,05$ ) і повторно збільшувався через 21 добу (у 4,98 раза порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ). В цей термін показник статистично вірогідно перевищував рівень усіх попередніх термінів спостереження ( $p < 0,05$ ). У подальшому, через 28 діб відмічали зниження вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ (на 9,5 %

порівняно з 21 добою,  $p < 0,05$ ), проте залишався у 4,51 раза більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ) та на 83,1 % більшим, ніж через 3 доби ( $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 3 і 7 діб вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ у дослідних групах 2 і 3 був статистично вірогідно більшим, ніж дослідній групі 1 ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ). Починаючи з 14 доби вміст у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ суттєво зростає зі збільшенням тяжкості травми ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ).

Внаслідок застосування PRP-терапії у дослідній групі тварин з поєднаною травмою (рис. 4.2) вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці порівняно з контролем ставав статистично вірогідно меншим, починаючи з 14 доби – на 20,5 %, через 21 добу – на 24,3 %, через 28 діб – на 17,6 % ( $p < 0,05$  у ці терміни спостереження).

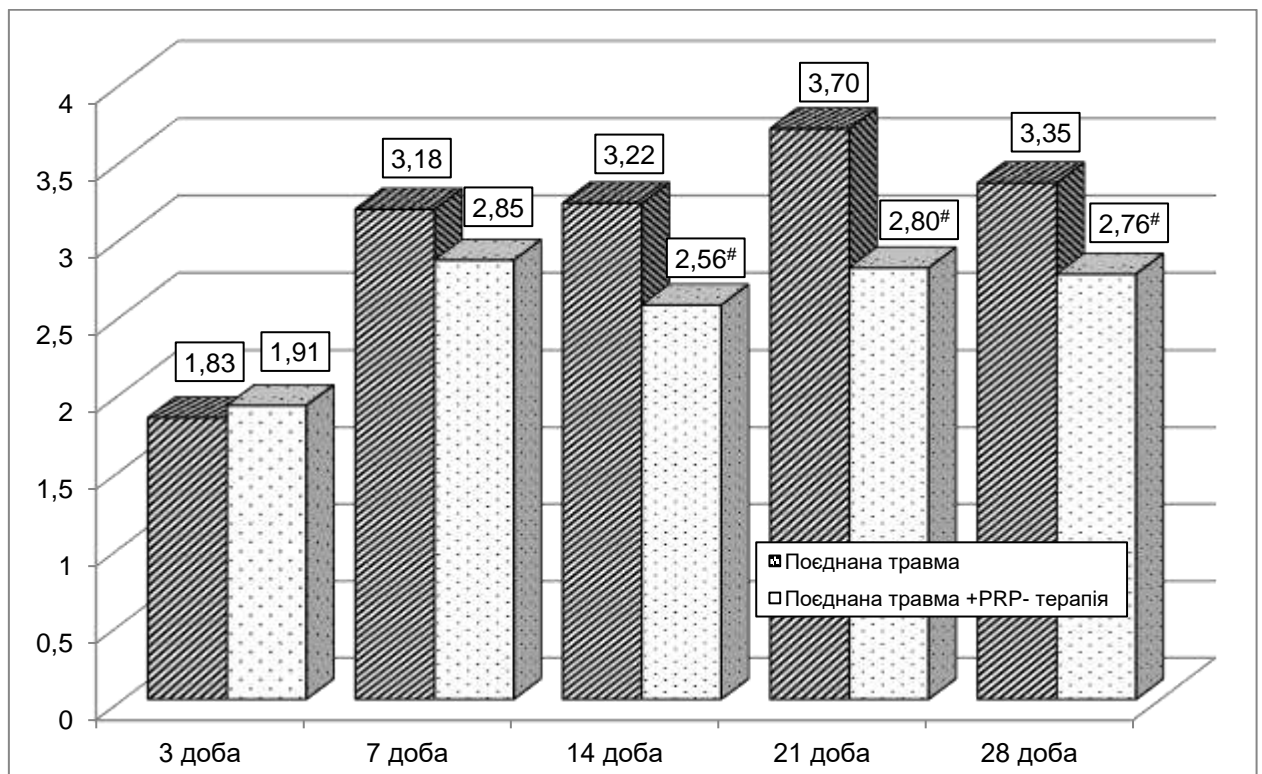


Рисунок 4.2 – Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ в печінці за умов поєднаної травми (мкмоль·кг<sup>-1</sup>).

Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 4: # – відмінності стосовно групи тварин з поєднаною травмою без корекції статистично вірогідні,  $p < 0,05$ ).

У свою чергу вміст у печінці ДК під впливом ізолюваного механічного пошкодження шкіри (табл. 4.2, рис. 4.3) починаючи з 7 доби експерименту зростав (на 17,2 % порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ), однак у подальшому знижувався і від рівня контролю статистично вірогідно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.2 – Вміст ДК у печінці (ум.од. $\cdot$ мг $^{-1}$ ) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	0,247 (0,228; 0,251)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	0,243 (0,227; 0,251) (n=6)	0,290* (0,271; 0,311) (n=6)	0,251 (0,236; 0,271) (n=6)	0,270 (0,249; 0,279) (n=6)	0,258 (0,248; 0,274) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	0,260 (0,254; 0,268) (n=9)	0,348* (0,326; 0,356) (n=8)	0,304* (0,294; 0,331) (n=8)	0,340* (0,331; 0,347) (n=7)	0,275* (0,254; 0,303) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	0,328* (0,319; 0,338) (n=8)	0,382* (0,366; 0,390) (n=7)	0,344* (0,342; 0,354) (n=6)	0,377* (0,366; 0,389) (n=6)	0,293* (0,265; 0,300) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Внаслідок нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, порушення були більш вираженими. вміст у печінці ДК через 7 діб

на 40,9 % перевищував рівень контролю ( $p < 0,05$ ) та результат 3 доби експерименту (на 33,8 %,  $p < 0,05$ ). Показник залишався на такому ж рівня до 2 доби ( $p > 0,05$ ) і до 28 доби – знижувався (на 19,1 % порівняно з попереднім терміном спостереження,  $p < 0,05$ ), проте на 11,3 % був більшим від контролю ( $p < 0,05$ ).

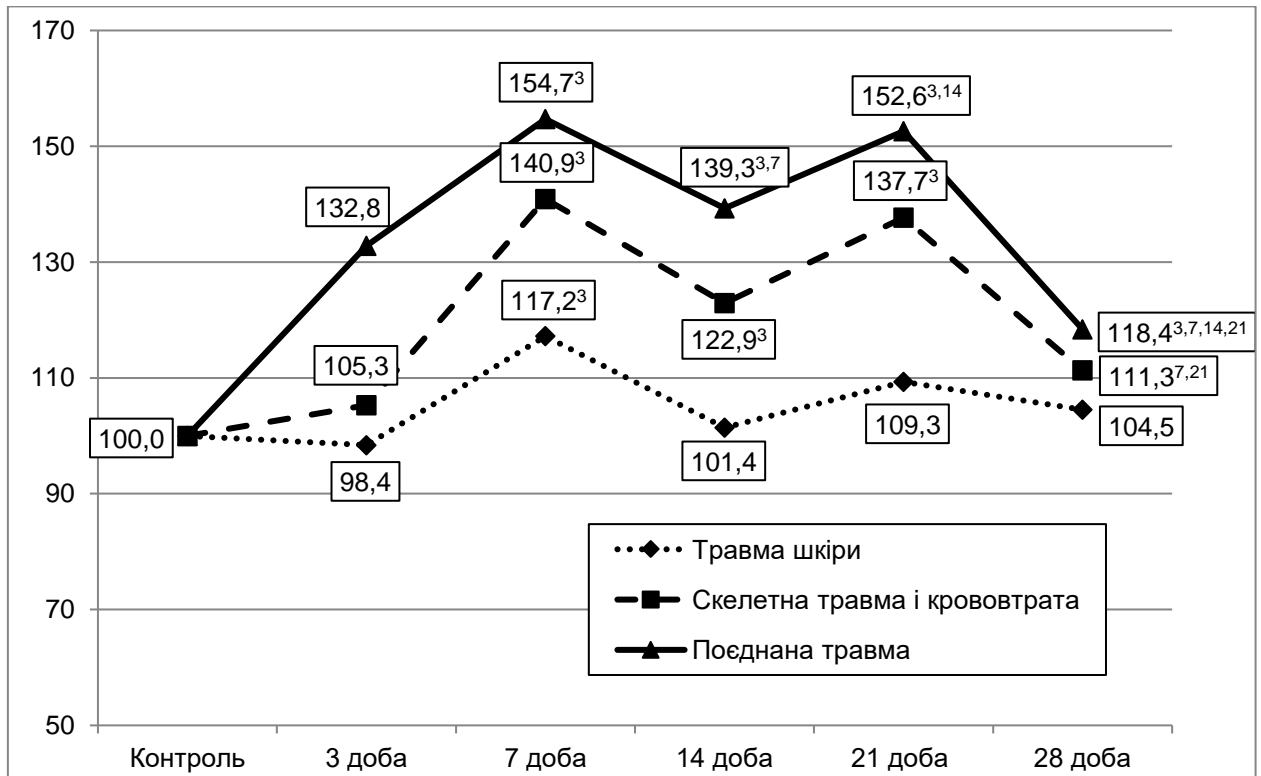


Рисунок 4.3 – Вплив поєднаної травми на вміст у печінці ДК (у відсотках до рівня контролю)

Моделювання поєднаної травми вже через 3 доби зумовлювало статистично вірогідне порівняно з контролем зростання вмісту в печінці ДК (на 32,8 %,  $p < 0,05$ ). Через 7 діб показник досягав першого максимуму і ставав на 54,7 % більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ) та на 33,8 % більшим, ніж через 3 доби ( $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався до 21 доби ( $p > 0,05$ ) й у подальшому до 28 доби – знижувався – на 19,1 % порівняно з результатом 21 доби ( $p < 0,05$ ), проте на 18,4 % залишався більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 3 і 7 діб

посттравматичного періоду у дослідних групах 2 і 3 вміст у печінці ДК виявився статистично вірогідно більшим, ніж у дослідній групі 1 ( $p_{1-2}<0,05$ ,  $p_{1-3}<0,05$ ). Через 14 і 21 доби встановлено, що зі збільшенням тяжкості травми вміст у печінці ДК зростав ( $p_{1-2}<0,05$ ,  $p_{1-3}<0,05$ ,  $p_{2-3}<0,05$ ). Разом з тим, через 28 діб відмінності між дослідними групами були статистично не вірогідними.

Застосування PRP-терапії у дослідній групі щурів з поєднаною травмою (рис. 4.4) порівняно з травмованими тваринами без корекції викликало суттєве зниження вмісту ДК у печінці, починаючи з 14 доби експерименту: через 14 діб – на 9,9 % ( $p<0,05$ ), через 21 добу – на 11,1 %, через 28 діб – на 11,6 % ( $p<0,05$ ).

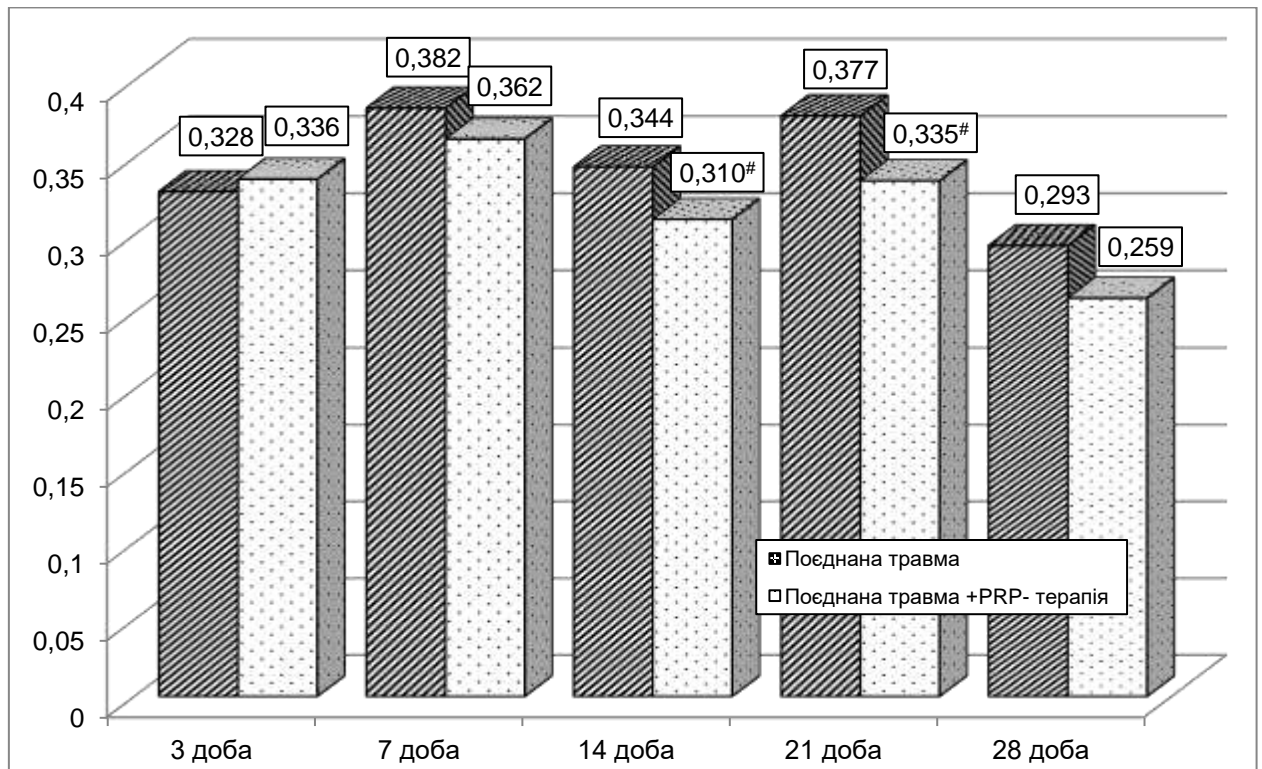


Рисунок 4.4 – Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту ДК в печінці за умов поєднаної травми (ум.од.·мг<sup>-1</sup>).

Таким чином, внаслідок моделювання механічного пошкодження шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та їх поєднання у печінці піддослідних тварин посилюються процеси ліпідної пероксидації, що супроводжується зростанням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ, вміст

яких не досягає рівня контролю до закінчення експерименту.

Динаміка досліджуваного показника є хвилеподібною з першим максимумом через 7 діб посттравматичного періоду і повторним – через 21 добу, причому дана закономірність була більше характерна для дослідних груп 1 і 2. У дослідній групі 3 показник поступово зростав до 21 доби з незначним зниженням – через 14 діб. До 28 доби показник у всіх дослідних групах зменшувався, проте не досягав рівня контролю.

Аналогічно під впливом модельованих травм у печінці зростає вміст ДК. За умов ізолюваного пошкодження шкіри результат виявився статистично не вірогідним. Нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, зумовлює підвищення вмісту ДК у печінці через 7 діб посттравматичного періоду яке залишається на такому ж рівні до 21 доби й до 28 доби знижується не досягаючи рівня контролю. Ще більші порушення виникають з умов поєднаної травми: вміст у печінці ДК стає статистично вірогідно більшим, ніж у контролі починаючи з 3 доби експерименту, досягає максимуму через 7 діб і через 14 і 21 доби істотно перевищує інші дослідні групи.

Застосування PRP-терапії викликає у тварин з поєднаною травмою порівняно з тваринами без корекції викликає істотне зниження вмісту у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ та ДК через 14, 21 і 28 діб експерименту.

#### 4.2 Динаміка показників енезимної ланки антиоксидантного захисту

Дослідження енезимної ланки антиоксидантного захисту показало, що СОД-активність печінки (табл. 4.3, рис. 4.5) в динаміці ізолюваного пошкодження шкіри змінювалася хвилеподібно з першим зниженням через 7 доби і другим – через 21 добу.



Таблиця 4.3 – СОД-активність у печінці (ум.од. $\cdot$ г $^{-1}$ ) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	1,36 (1,25; 1,58)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	1,44 (1,31; 1,58) (n=6)	1,17 (0,93; 1,33) (n=6)	1,47 (1,28; 1,64) (n=6)	1,05* (0,97; 1,12) (n=6)	1,26 (1,12; 1,32) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	1,20* (0,98; 1,36) (n=9)	0,87* (0,84; 0,95) (n=8)	1,14* (0,93; 1,18) (n=8)	0,96* (0,88; 1,10) (n=7)	1,08* (0,95; 1,20) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	0,83* (0,78; 0,93) (n=8)	0,74* (0,65; 0,93) (n=7)	0,82 (0,76; 0,90) (n=6)	0,71* (0,67; 0,92) (n=6)	0,83* (0,78; 0,92) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05

В цей термін показник виявився статистично вірогідно меншим, ніж у контролі (на 23,2 %,  $p < 0,05$ ) та порівняно з результатом 3 і 14 діб ( $p < 0,05$ ). В інші терміни результат порівняно з контролем був статистично не значущим ( $p > 0,05$ ).

Після моделювання скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, СОД-активність печінки у всі терміни спостереження була статистично вірогідно меншою, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). В динаміці показник теж змінювався хвилеподібно, досягаючи першого статистично значущого

зниження через 7 діб ( $p < 0,05$  порівно з результатом 3 доби,  $p < 0,05$ ) та другого – через 21 добу, яке, однак, суттєво від результатів інших термінів спостереження не відрізнялося ( $p > 0,05$ ).

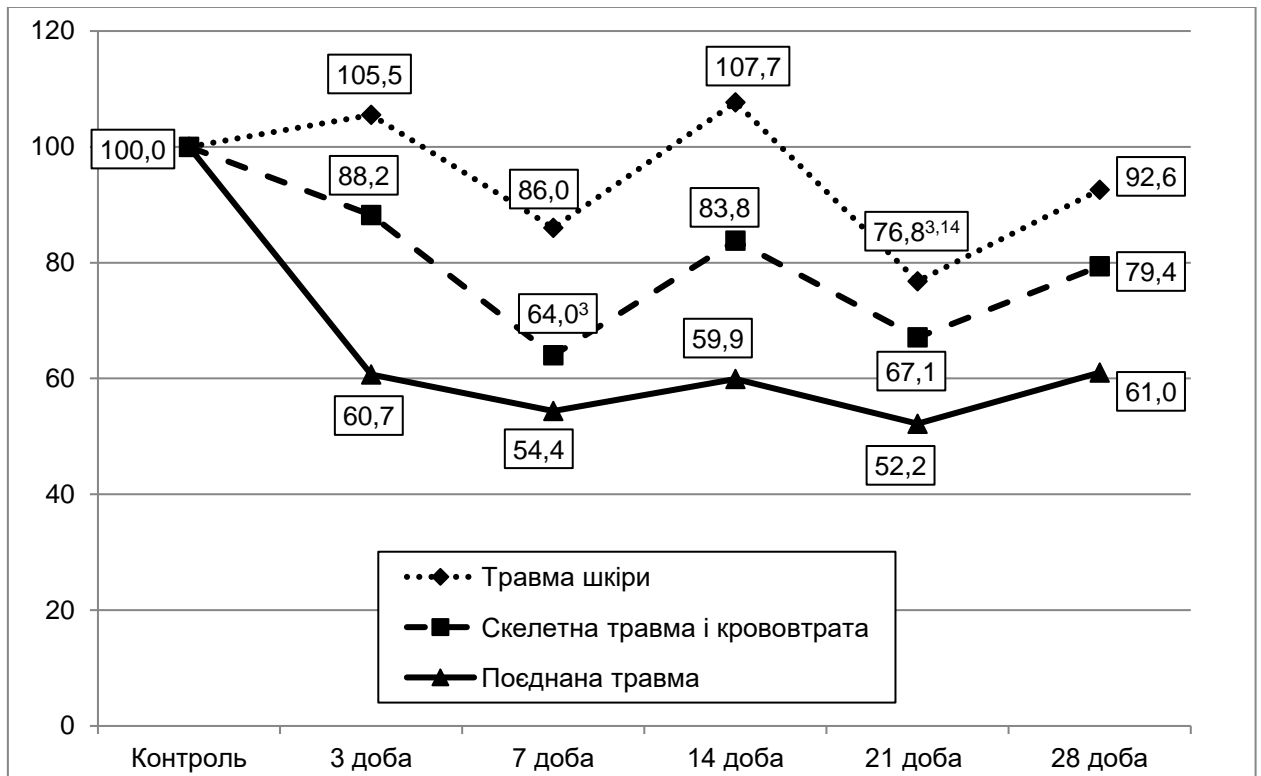


Рисунок 4.5 – Вплив поєднаної травми на динаміку СОД-активності в печінці (у відсотках до рівня контролю)

За умов поєднаної травми СОД-активність печінки вже через 3 доби порівняно з контролем досягала мінімальної величини (на 39,3 %,  $p < 0,05$ ) й залишалася на такому ж рівні до 28 доби ( $p > 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 3, 7, 21 та 28 діб відмінності між дослідними групами істотно не відрізнялися ( $p_{1-2} > 0,05$ ). Разом з тим, у дослідній групі 3 показник у всі терміни спостереження виявився статистично вірогідно меншим, ніж у дослідній групі 1 ( $p_{1-3} < 0,05$ ). У свою чергу порівняно з дослідною групою 2, у дослідній групі 3 СОД-активність печінки виявилася істотно меншою через 3, 14 та 28 діб спостереження ( $p_{2-3} < 0,05$ ).

Застосування PRP-терапії (рис. 4.6) у дослідній групі щурів з поєднаною травмою порівняно з аналогічною групою без корекції показало, що внаслідок корекції СОД-активність печінки через 14, 21 і 28 діб була статистично вірогідно більшою (відповідно на 29,3, 88,7 та 69,9 %,  $p < 0,05$ ).

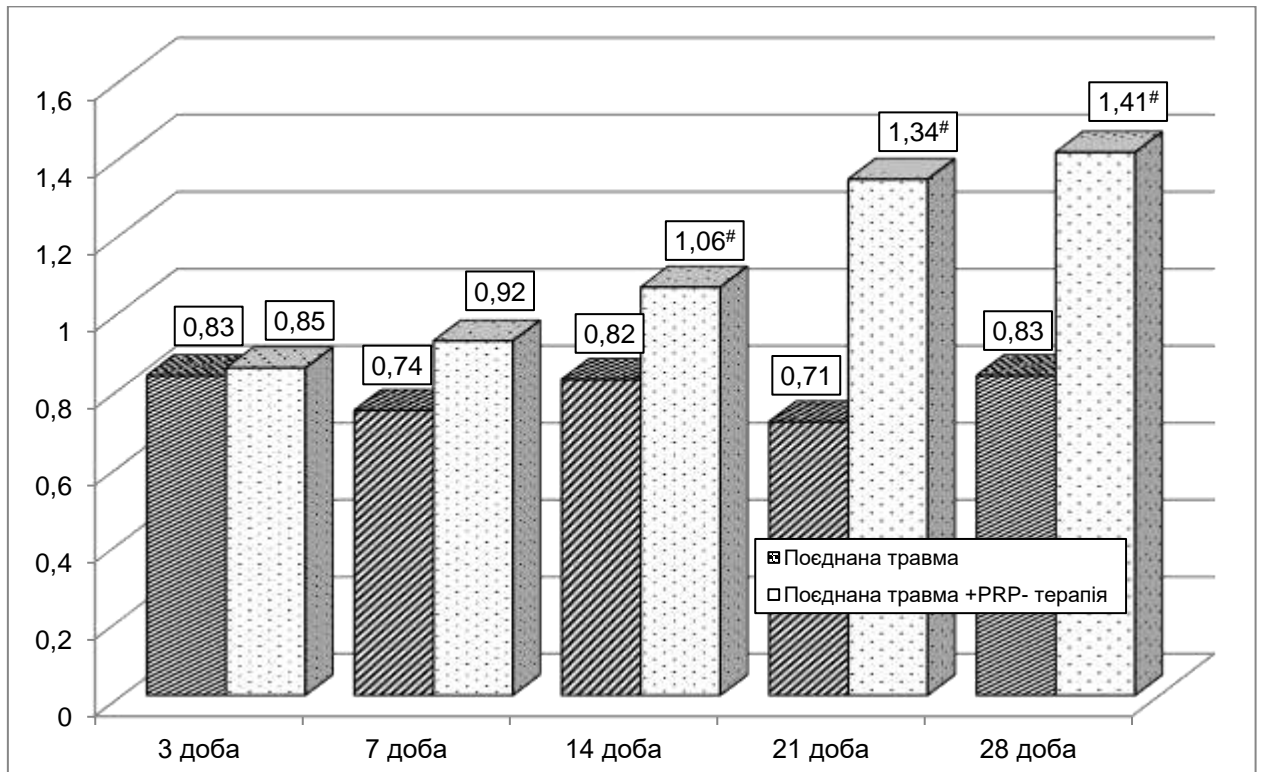


Рисунок 4.6 – Вплив PRP-терапії на динаміку СОД-активності печінки за умов поєднаної травми (ум.од. $\cdot$ г<sup>-1</sup>)

У свою чергу каталазна активність печінки (табл. 4.4, рис. 4.7) після нанесення ізолюваного пошкодження шкіри теж знижувалася порівняно з контролем, проте результат тільки через 21 добу був статистично вірогідним (на 23 %,  $p < 0,05$ ).

В динаміці показник змінювався фазово з першим зниженням через 7 діб, що було істотно меншим порівняно з результатом 3 доби ( $p < 0,05$ ), та другим зниженням – через 21 доби, що виявилось статистично вірогідно меншим, ніж через 3 і 14 доби ( $p < 0,05$ ). До 28 доби показник зростав і статистично вірогідно був більшим, ніж через 21 добу ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.4 – Каталазна активність у печінці (ум.од. $\cdot$ г $^{-1}$ ) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі))

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	2,28 (2,19; 2,31)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	2,38 (2,23; 2,44) (n=6)	1,87 (1,68; 2,07) (n=6)	2,04 (1,87; 2,18) (n=6)	1,76* (1,61; 1,80) (n=6)	2,05 (1,87; 2,28) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	1,96 (1,65; 2,22) (n=9)	1,56* (1,50; 1,65) (n=8)	1,65* (1,47; 1,72) (n=8)	1,44* (1,41; 1,64) (n=7)	1,77 (1,74; 2,09) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	1,75* (1,57; 1,89) (n=8)	1,27* (1,06; 1,33) (n=7)	1,38* (1,30; 1,45) (n=6)	1,07* (1,00; 1,22) (n=6)	1,38* (1,24; 1,45) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Після моделювання скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, каталазна активність печінки до 7 доби досягала мінімальної величини й була на 37,8 % меншою, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник знаходився до 21 доби ( $p > 0,05$ ) і в подальшому – через 28 діб зростав. Показник статистично вірогідно перевищував результат 7 і 21 діб ( $p < 0,05$ ), проте залишався на 22,4 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Нанесення поєднаної травми порівняно з контролем зумовлювало істотне зниження каталазної активності печінки у всі терміни спостереження

( $p < 0,05$ ). Показник досягав мінімуму через 7 діб (на 44,3 %,  $p < 0,05$ ) та залишався на такому ж рівні до 21 доби ( $p > 0,05$ ). Через 28 діб показник зростав, ставав на 29,0 % більшим порівняно з результатом 21 доби ( $p < 0,05$ ), проте залишався на 39,5 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

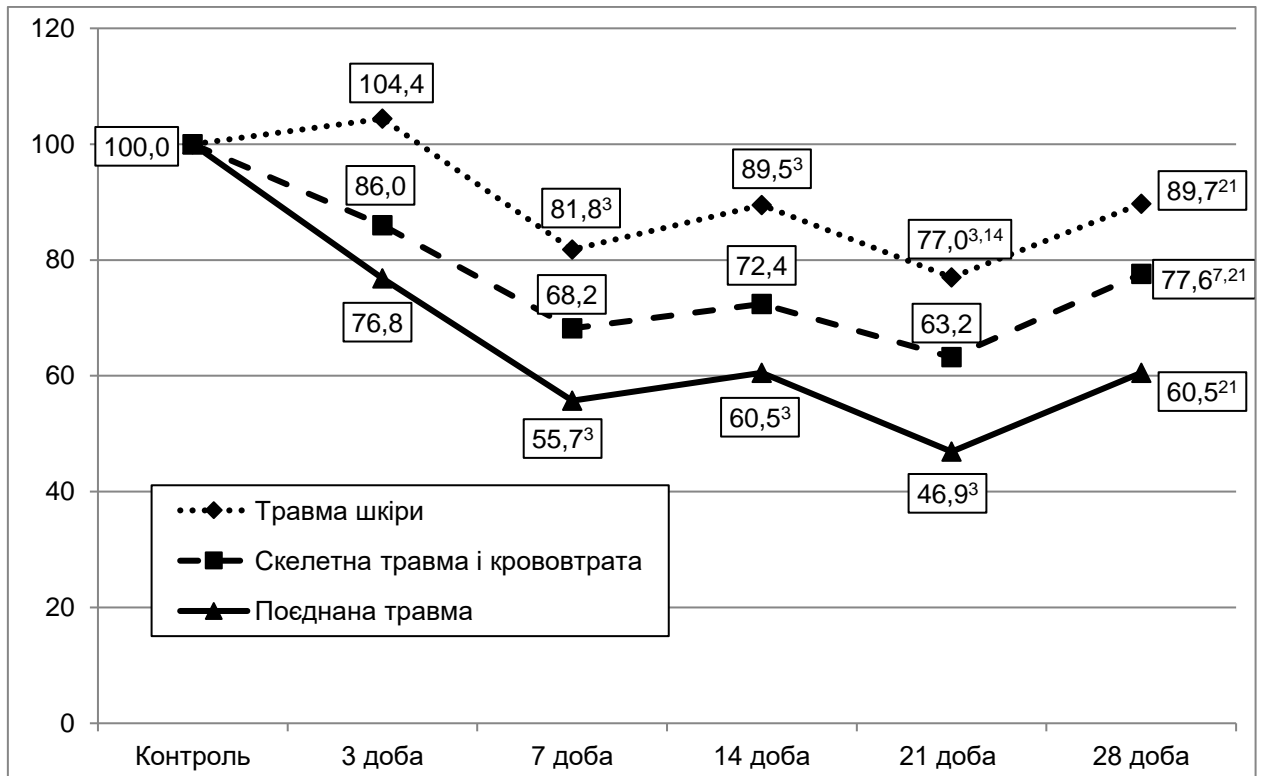


Рисунок 4.7 – Вплив поєднаної травми на динаміку каталазної активності в печінці (у відсотках до рівня контролю)

Порівняння дослідних груп показало, що у дослідній групі 2 каталазна активність печінки через 3, 7, 21 та 28 діб експерименту практично не відрізнялася від дослідної групи 1 ( $p_{1-2} > 0,05$ ), проте через 14 діб у дослідній групі 2 показник виявився статистично вірогідно меншим, ніж у дослідній групі 1 (на 19,1 %,  $p_{1-2} < 0,05$ ). У дослідній групі 3 показник у всі терміни експерименту був істотно меншим, ніж у дослідній групі 1 ( $p_{1-3} < 0,05$ ), та, починаючи з 7 доби, – статистично вірогідно меншим, ніж у дослідній групі 2 ( $p_{2-3} < 0,05$ ).

Застосування PRP-терапії у дослідній групі щурів з поєднаною травмою, порівняно з аналогічною групою без корекції, показало (рис. 4.8),

що через 21 і 28 діб у групі шурів з корекцією каталазна активність печінки була статистично вірогідно більшою, ніж у шурів без корекції (відповідно на 62,6 та 35,5 %,  $p < 0,05$ ).

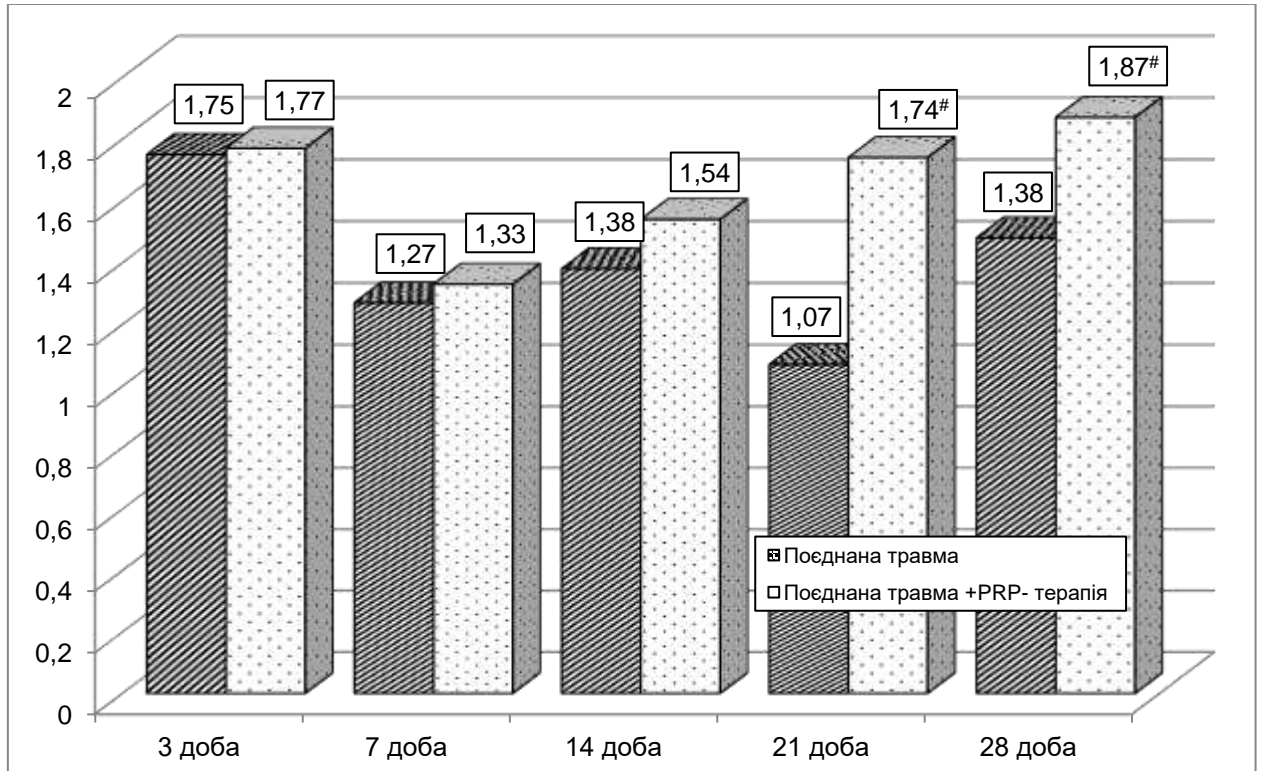


Рисунок 4.8 – Вплив PRP-терапії на динаміку каталазної активності печінки за умов поєднаної травми (мкМТ·кг<sup>-1</sup>)

Дослідження динаміки АПІ показало (табл. 4.5, рис. 4.9), що у групі шурів з ізолюваною травмою шкіри у всі терміни величина досліджуваного показника була статистично вірогідно меншою, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). В динаміці величина АПІ в цій групі до 7 доби знижувалася, ставала на 71,3 % меншою, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ) та на 51,4 % меншою порівняно з результатом 3 доби ( $p < 0,05$ ). Через 14 діб показник статистично вірогідно збільшувався порівняно з результатом 7 доби (на 28,4 %,  $p < 0,05$ ), проте залишався на 62,8 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ) та на 37,6 % меншим, ніж через 3 доби ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.5 – Величина АПІ печінки (ум.од.) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	3,05 (2,86; 3,33)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	1,81* (1,62; 1,87) (n=6)	0,88* (0,72; 0,97) (n=6)	1,13* (1,04; 1,22) (n=6)	0,64* (0,61; 0,67) (n=6)	0,97* (0,90; 1,06) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	1,11* (0,91; 1,23) (n=9)	0,53* (0,50; 0,55) (n=8)	0,69* (0,65; 0,72) (n=8)	0,49* (0,44; 0,53) (n=7)	0,65* (0,60; 0,74) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	0,95* (0,86; 1,08) (n=8)	0,39* (0,35; 0,43) (n=7)	0,41* (0,39; 0,45) (n=6)	0,28* (0,25; 0,34) (n=6)	0,40* (0,36; 0,45) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Через 21 добу відмічали повторне зменшення величини досліджуваного показника – на 43,4 % порівняно з 14 добою ( $p < 0,05$ ). В цей термін показник ставав статистично вірогідно меншим, порівнянь з контролем (на 79,0 %,  $p < 0,05$ ) та результатами 3, 7 та 14 діб експерименту ( $p < 0,05$ ). До 28 доби показник зростав, що виявилось істотно більшим, ніж через 21 добу (на 51,6 %,  $p < 0,05$ ), про залишався статистично вірогідно меншим, ніж у контролі (на 68,1 %,  $p < 0,05$ ) та результатом 3 доби (на 46,4 %,  $p < 0,05$ ).

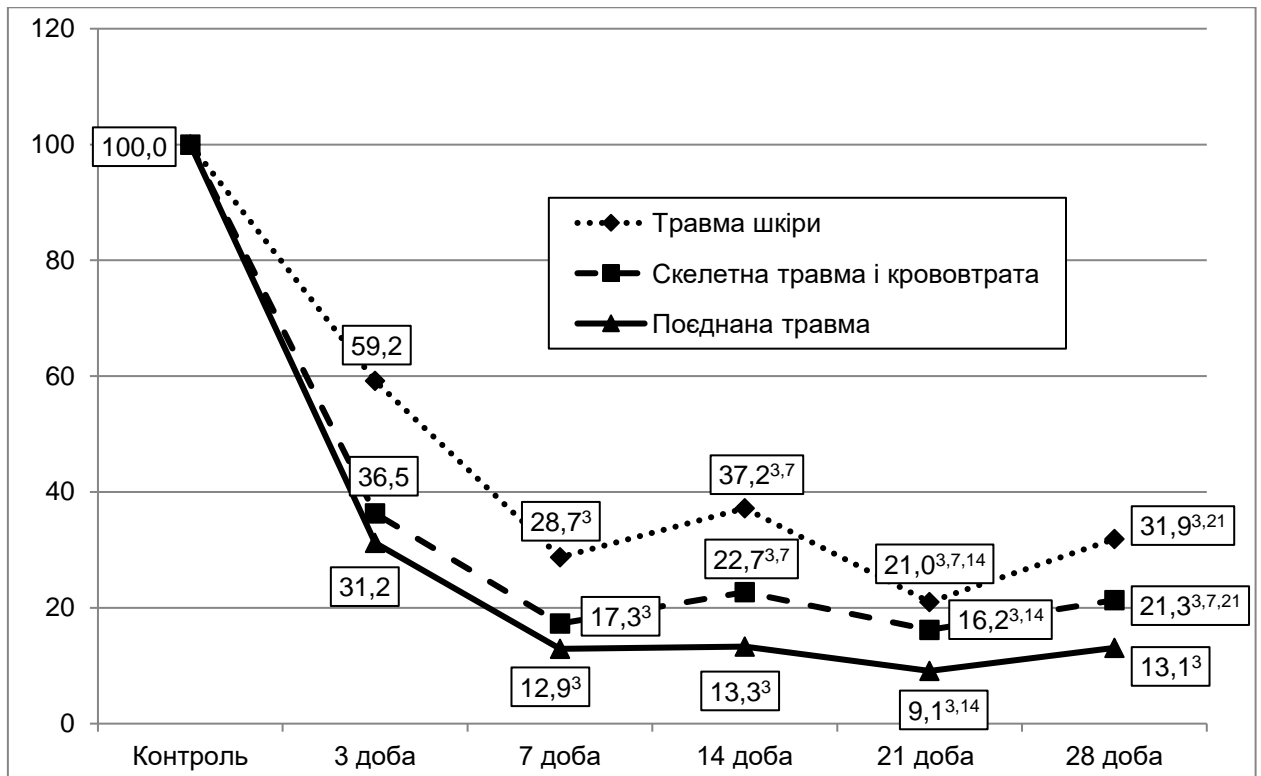


Рисунок 4.9 – Вплив поєднаної травми на величину АПІ печінки (у відсотках до рівня контролю)

Після моделювання скелетної травми, ускладненої крововтратою, величина АПІ печінки досягав мінімальної величини теж через 7 діб експерименту. В цей термін показник був на 82,7 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ) та на 52,2 % меншим, ніж через 3 доби ( $p < 0,05$ ). До 14 доби показник зростав, ставав істотно більшим, ніж через 7 діб ( $p < 0,05$ ), проте залишався статистично вірогідно меншим, ніж у контролі (на 77,3 %,  $p < 0,05$ ) та порівняно з результатом 3 доби (на 37,8 %,  $p < 0,05$ ). Через 21 добу показник повторно зменшувався – на 29,0 % порівняно з результатом 14 доби ( $p < 0,05$ ). В цей термін показник залишався на 83,8 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ) та на 55,9 % меншим, ніж через 3 доби ( $p < 0,05$ ). До 28 доби показник зростав (на 32,6 % порівняно з результатом 21 доби,  $p < 0,05$ ), проте був на 78,7 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ) та порівняно з результатом 3 доби експерименту ( $p < 0,05$ ).

Нанесення поєднаної травми викликало поступове зменшення



величини АПІ до 7 доби – на 87,1 % порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) та на 58,9 % меншим, ніж через 3 доби експерименту ( $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник знаходився й через 14 діб ( $p > 0,05$ ). Через 21 добу показник повторно знижувався (на 31,7 % порівняно з результатом 14 доби,  $p < 0,05$ ) й був на 90,9 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). До 28 доби показник зростав (на 42,9 %,  $p < 0,05$ ), проте на 86,9 % був меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп показало, що через 3 доби експерименту величина АПІ у дослідних групах 2 і 3 була істотно меншою, ніж через 1 добу ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ). Починаючи з 7 доби і до закінчення експерименту, величина АПІ ставала статистично вірогідно меншою зі зростанням тяжкості травми ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ).

Застосування PRP-терапії у дослідній групі щурів з поєднаною травмою, порівняно з аналогічною групою без корекції, показало (рис. 4.10), що, починаючи з 14 доби експерименту у групі щурів з корекцією величина АПІ печінки була статистично вірогідно більшою, ніж у щурів без корекції (через 14 діб – на 41,7 %, через 21 добу – у 2,28 раза, через 28 діб – на 67,5 %,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, у відповідь на модельовані травми відмічають порушення енезимної ланки антиоксидантного захисту, що супроводжується зниженням порівняно з контролем СОД- та каталазної активності печінки.

Після нанесення ізольованої механічної травми шкіри СОД- і каталазна активність статистично вірогідно менша від контролю через 21 добу експерименту. Після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати досліджувані показники стають статистично значуще меншими від контролю, починаючи з 7 доби експерименту. Після нанесення поєднаної травми показники суттєво знижуються порівняно з контролем вже через 3 доби посттравматичного періоду. В їх динаміці прослідковується фазовість з першим періодом зниження через 7 діб і другим – через 21 добу. Зазначені коливання більш характерні для динаміки каталазної активності. Показники до 28 доби

зростають, проте у групах зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою, та поєднаною травмою не досягають рівня контролю.

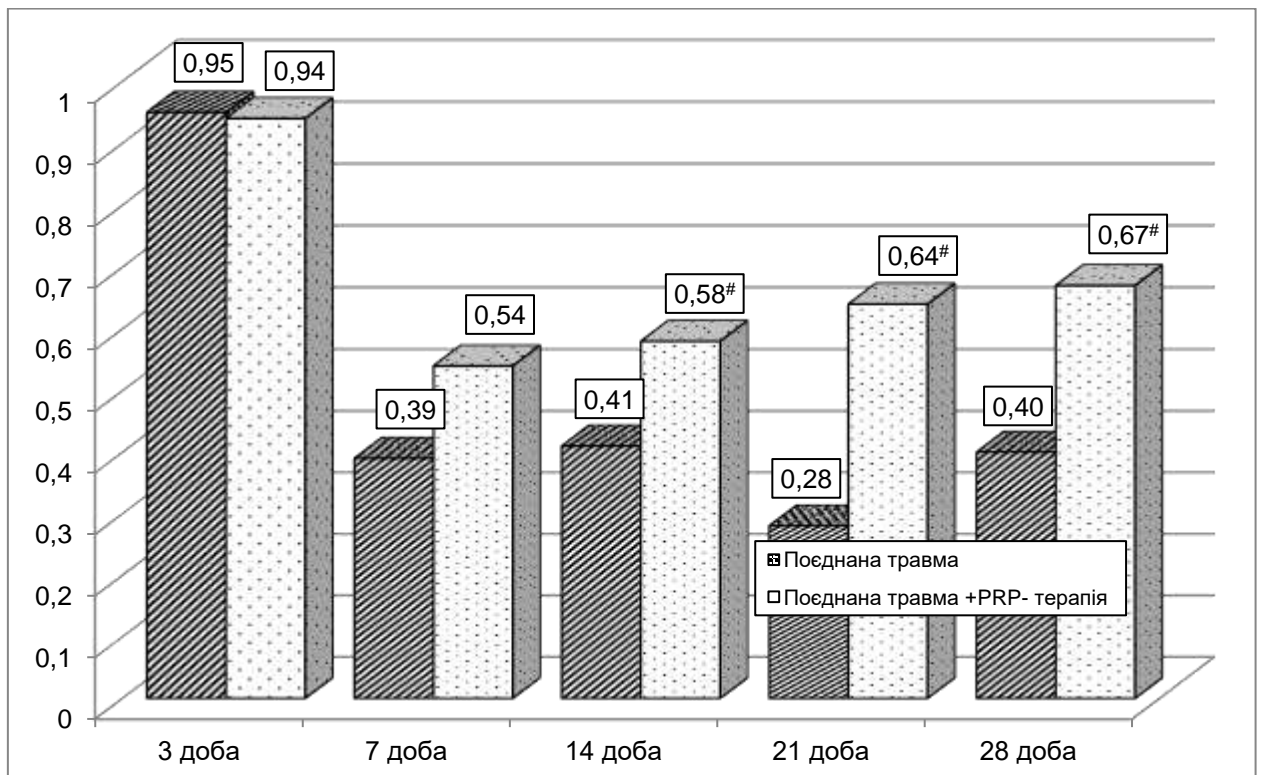


Рисунок 4.10 – Вплив PRP-терапії на динаміку величини АПІ печінки за умов поєднаної травми (ум.од.)

Порівняння дослідних груп між собою показало, що величина досліджуваних показників через 14 діб статистично вірогідно менша у дослідній групі 2 порівняно з дослідною групою 1. У всі терміни спостереження СОД- і каталазна активність печінки була істотно меншою у дослідній групі 3 порівняно з дослідною групою 1. Через 3, 14 та 28 діб СОД-активність печінки та, починаючи з 7 доби – каталазна активність суттєво менша у дослідній групі 3 порівняно з дослідною групою 2. Аналогічна динаміка характерна й для величина АПІ. Починаючи з 7 доби експерименту зі зростанням тяжкості травми статистично вірогідно знижується й величина АПІ. Застосування PRP-терапії у групі тварин з поєднаною травмою, порівняно з травмованими тваринами без корекції викликає збільшення

СОД-активності та величини АПІ починаючи з 14 доби експерименту та каталазної активності – починаючи з 21 доби експерименту.

#### 4.3 Динаміка показників глутатіонової антиоксидантної системи

Як показали наші дослідження, вміст ВГ у печінці (табл. 4.6, рис. 4.11) після моделювання пошкодження шкіри через 3 доби експерименту порівняно з контролем знижувався – на 22,8 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.6 – Вміст ВГ у печінці ( $\text{ммоль} \cdot \text{г}^{-1}$ ) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	0,784 (0,779; 0,815)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	0,606* (0,586; 0,666) (n=6)	0,687* (0,663; 0,699) (n=6)	0,756 (0,747; 0,777) (n=6)	0,660* (0,648; 0,666) (n=6)	0,744* (0,708; 0,765) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	0,470* (0,432; 0,486) (n=9)	0,593* (0,584; 0,613) (n=8)	0,614* (0,581; 0,623) (n=8)	0,526* (0,501; 0,555) (n=7)	0,602* (0,566; 0,620) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	0,442* (0,432; 0,465) (n=8)	0,502* (0,491; 0,611) (n=7)	0,551* (0,535; 0,579) (n=6)	0,440* (0,428; 0,461) (n=6)	0,492* (0,470; 0,513) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

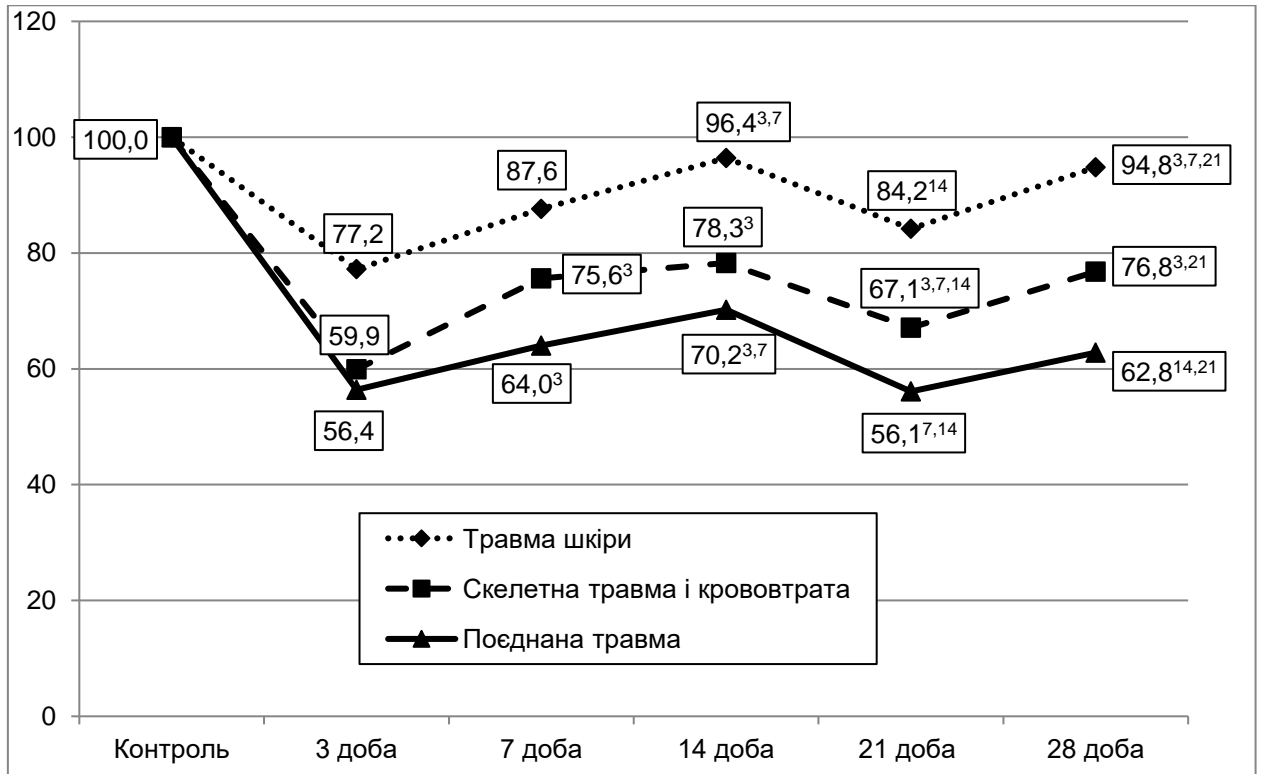


Рисунок 4.11 – Вплив поєднаної травми на вміст SH-груп у печінці (у відсотках до рівня контролю)

Після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати динаміка вмісту ВГ у печінці була подібною з першим зниженням порівняно з контролем через 3 доби (на 40,1 %,  $p < 0,05$ ), подальшим зростанням до 14 доби, що перевищувало рівень 3 доби на 30,6 % ( $p < 0,05$ ) та було на 21,7 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). Через 21 добу показник повторно знижувався – на 14,3 % порівняно з попереднім терміном спостереження ( $p < 0,05$ ) та на 32,9 % порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Через 28 дів показник знову зростав, статистично вірогідно перевищував рівень 3 і 21 дів ( $p < 0,05$ ), проте не досягав рівня контролю й залишався на 23,2 % меншим ( $p < 0,05$ ).

Нанесення поєднаної травми супроводжувалося аналогічними коливаннями вмісту ВГ у печінці, що й у дослідних групах 1 і 2, проте з більшою амплітудою. Через 3 доби посттравматичного періоду показник знизився порівняно з контролем 43,6 % ( $p < 0,05$ ). У подальшому

показник до 14 доби зростав (на 24,7 % порівняно з 3 добою,  $p < 0,05$ ), проте залишався меншим від контролю на 29,8 % ( $p < 0,05$ ). Через 21 добу показник повторно знижувався (на 20,1 % порівняно з попереднім терміном спостереження,  $p < 0,05$ ) та був на 43,9 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). До 28 доби показник зростав, ставав на 11,8 % більшим, ніж через 21 добу, не досягав рівня контролю й залишався на 37,2 % меншим ( $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп показало, що через 3 доби експерименту вміст ВГ у печінці у дослідних групах 2 і 3 виявився статистично вірогідно меншим, ніж у дослідній групі 1 (відповідно на 22,4 та 27,1 %,  $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ). Починаючи з 7 доби експерименту і до його закінчення вміст SH-груп у печінці зі збільшенням тяжкості травми зменшувався. Відмінності виявилось статистично вірогідним між усіма дослідними групами ( $p_{1-2} < 0,05$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ;  $p_{2-3} < 0,05$ ).

Застосування PRP-терапії порівняно з тваринами без корекції (рис. 4.12), починаючи з 14 доби експерименту, супроводжувалося статистично вірогідно більшим вмістом ВГ у печінці: через 14 діб – на 18,1 %, через 21 добу – на 46,4 %, через 28 діб – на 33,9 % ( $p < 0,05$ ).

У свою чергу ГП-активність печінки (табл. 4.7, рис. 4.13) за умов ізолюваного пошкодження шкіри (дослідна група 1) через 3 доби посттравматичного періоду порівняно з контролем була статистично вірогідно меншою (на 42,3 %,  $p < 0,05$ ). У подальшому до 14 доби показник зростав, суттєво перевищував результат попереднього терміну спостереження ( $p < 0,05$ ), проте залишався 14,9 % меншим, від контролю ( $p < 0,05$ ). Через 21 добу показник повторно знижувався, проте результат порівняно з попереднім терміном спостереження виявився статистично не вірогідним ( $p > 0,05$ ). Через 28 діб показник зростав, статистично значуще перевищував результат 3, 7 та 14 діб і досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ).

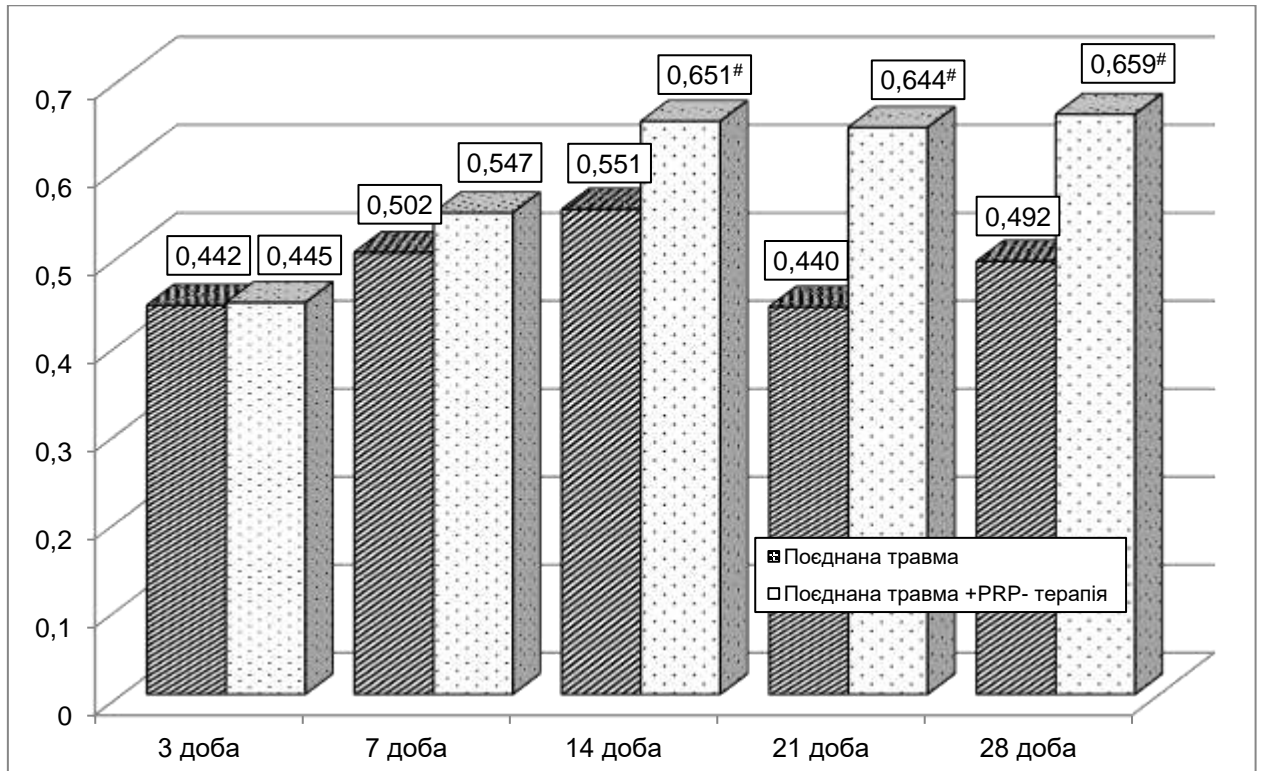


Рисунок 4.12 – Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту ВГ у печінці за умов поєднаної травми (ммоль·г<sup>-1</sup>)

Після нанесення скелетної травми та гострої крововтрати (дослідна група 2) динаміка ГП-активності печінки була подібною. Через 3 доби показник був статистично вірогідно меншим ніж у контролі на 56,3 % ( $p < 0,05$ ). До 14 доби показник зростав, суттєво перевищував результат 3 доби (на 48,9 %,  $p < 0,05$ ), проте на 35,8 % був меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). Через 21 добу відмічали зниження величини досліджуваного показника, одна результат порівняно з 14 добою виявився статистично не вірогідним ( $p > 0,05$ ). До 28 доби показник повторно зростав, істотно перевищував результат 3, і 21 діб ( $p < 0,05$ ), проте не досягав рівня контролю й залишався на 16,7 % меншим ( $p < 0,05$ ).

Моделювання поєднаної травми супроводжувалося аналогічною динамікою ГП-активності печінки. Через 3 доби показник ставав меншим, ніж у контролі на 73,1 % ( $p < 0,05$ ). До 14 доби показник зростав, що виявилось статистично значущим порівняно з 3 добою (на 85,7 %,  $p < 0,05$ ),

проте на 50,0 % було меншим від контролю ( $p < 0,05$ ). Через 21 діб відмічали повторне зниження величини досліджуваного показника (на 27,9 % порівняно з попереднім терміном спостереження,  $p < 0,05$ ). В цей термін показник був на 49,1 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). Через 28 діб показник знову зростав (на 37,3 % порівняно з результатом 21 доби,  $p < 0,05$ ), проте на 32,4 % був меншим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.7 – ГП-активність печінки ( $\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кватилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	0,208 (0,201; 0,211)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	0,120* (0,110; 0,136) (n=6)	0,158* (0,142; 0,164) (n=6)	0,177* (0,171; 0,187) (n=6)	0,167* (0,166; 0,189) (n=6)	0,201 (0,190; 0,214) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	0,090* (0,084; 0,106) (n=9)	0,113* (0,098; 0,129) (n=8)	0,134* (0,115; 0,142) (n=8)	0,106* (0,099; 0,122) (n=7)	0,130* (0,124; 0,133) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	0,056* (0,044; 0,070) (n=8)	0,096 (0,084; 0,103) (n=7)	0,104* (0,084; 0,117) (n=6)	0,075* (0,071; 0,077) (n=6)	0,103* (0,101; 0,105) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

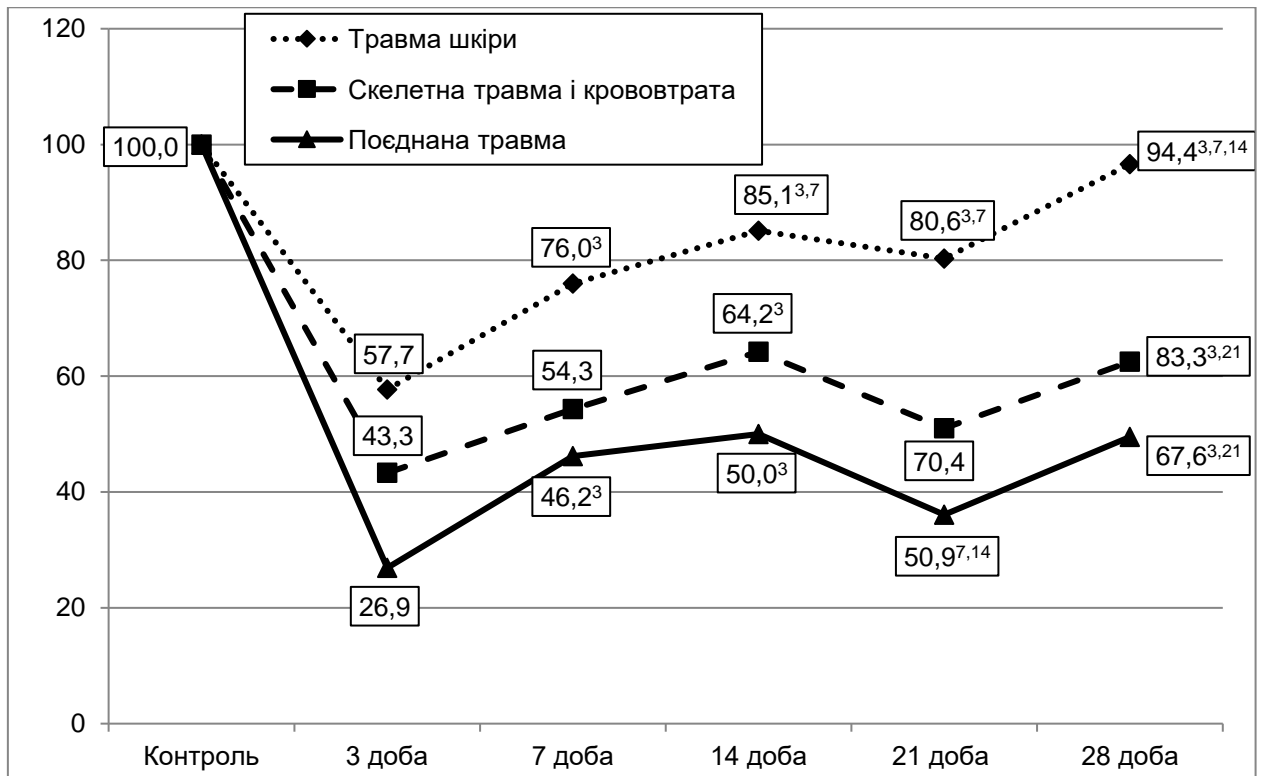


Рисунок 4.13 – Вплив поєднаної травми на ГП-активність у печінці (у відсотках до рівня контролю)

Порівняння дослідних груп показало, що через 3, 7, 21 та 28 діб ГП-активність печінки зі збільшенням тяжкості ставала меншою ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Через 14 діб у дослідних групах 2 і 3 величина досліджуваного показника була статистично вірогідно меншою, ніж у дослідній групі 1 ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ).

Застосування PRP-терапії порівняно з тваринами без корекції (рис. 4.14), починаючи з 21 доби експерименту, супроводжувалося статистично вірогідно більшим вмістом SH-груп у печінці: через 21 добу – на 62,7 %, через 28 діб – на 33,0 % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, порушення ГАС печінки відіграє вагомий роль у патогенезі системних порушень за умов ізолюваної травми шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та їх поєднання. Це проявляється статистично значущим зниженням вмісту ВГ та ГП-активності в печінці, починаючи з 3 доби експерименту, яка практично не



нормалізується до 28 доби у жодній із дослідних груп, за виключенням ізолюваного пошкодження шкірних покривів. У цій дослідній групі ГП-активність печінки через 28 діб досягала рівня контролю.

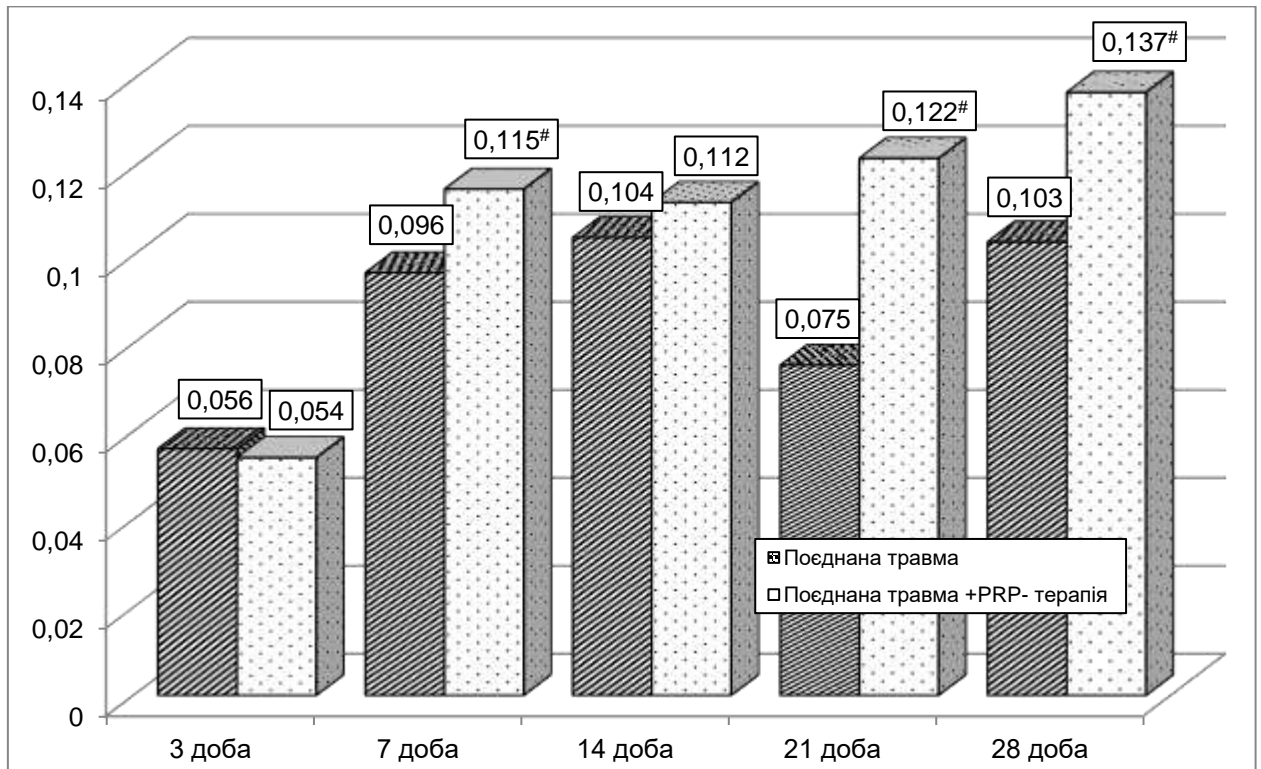


Рисунок 4.14 – Вплив PRP-терапії на динаміку ГП-активність печінки за умов поєднаної травми (ммоль·г<sup>-1</sup>)

За умов усіх модельованих травм досліджувані показники змінювали фазово з першим зниженням через 3 доби і другим, проте з меншою амплітудою – через 21 добу.

Внаслідок застосування PRP-терапії відмічають зменшення порушень досліджуваних показників. Вміст ВГ у печінці за умов поєднаної травми порівняно з травмованими тваринами без корекції стає істотно більшим починаючи з 21 доби експерименту, а ГП-активність печінки – через 7, 21 і 28 діб.

На основі проведених досліджень можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. Внаслідок моделювання механічного пошкодження шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та їх поєднання у печінці піддослідних тварин посилюються процеси ліпідної пероксидації, що супроводжується зростанням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ, вміст яких не досягає рівня контролю до закінчення експерименту.

2. Динаміка досліджуваного показника є хвилеподібною з першим максимумом через 7 діб посттравматичного періоду і повторним – через 21 добу, причому дана закономірність була більше характерна для дослідних груп 1 і 2. У дослідній групі 3 показник поступово зростав до 21 доби з незначним зниженням – через 14 діб. До 28 доби показник у всіх дослідних групах зменшувався, проте не досягав рівня контролю.

3. Аналогічно під впливом модельованих травм у печінці зростає вміст ДК. За умов ізольованого пошкодження шкіри результат виявився статистично не вірогідним. Нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, зумовлює підвищення вмісту ДК у печінці через 7 діб посттравматичного періоду яке залишається на такому ж рівні до 21 доби й до 28 доби знижується не досягаючи рівня контролю. Ще більші порушення виникають з умов поєднаної травми: вміст у печінці ДК стає статистично вірогідно більшим, ніж у контролі починаючи з 3 доби експерименту, досягає максимуму через 7 діб і через 14 і 21 доби істотно перевищує інші дослідні групи.

4. Застосування PRP-терапії викликає у тварин з поєднаною травмою порівняно з тваринами без корекції викликає істотне зниження вмісту у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ та ДК через 14, 21 і 28 діб експерименту.

5. У відповідь на модельовані травми відмічають порушення енезимної ланки антиоксидантного захисту, що супроводжується зниженням порівняно з контролем СОД- та каталазної активності печінки. Після нанесення

ізолюваної механічної травми шкіри СОД- і каталазна активність статистично вірогідно менша від контролю через 21 добу експерименту. Після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати досліджувані показники стають статистично значуще меншими від контролю, починаючи з 7 доби експерименту. Після нанесення поєднаної травми показники суттєво знижуються порівняно з контролем вже через 3 доби посттравматичного періоду. В їх динаміці прослідковується фазовість з першим періодом зниження через 7 діб ,і другим – через 21 добу. Зазначені коливання більш характерні для динаміки каталазної активності. Показники до 28 доби зростають, проте у групах зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою, та поєднаною травмою не досягають рівня контролю.

6. Порівняння дослідних груп між собою показало, що величина досліджуваних показників через 14 діб статистично вірогідно перевищує у дослідній групі 2 порівняно з дослідною групою 1. У всі терміни спостереження СОД- і каталазна активність печінки істотно перевищувала у дослідній групі 3 порівняно з дослідною групою 1. Через 3, 14 та 28 діб СОД-активність печінки та, починаючи з 7 доби – каталазна активність суттєво перевищують у дослідній групі 3 порівняно з дослідною групою 2.

7. Аналогічна динаміка характерна й для величина АПІ. Починаючи з 7 доби експерименту зі зростанням тяжкості травми статистично вірогідно знижується величина АПІ.

8. Застосування PRP-терапії у групі тварин з поєднаною травмою, порівняно з травмованими тваринами без корекції викликає збільшення СОД-активності та величини АПІ починаючи з 14 доби експерименту та каталазної активності – починаючи з 21 доби експерименту.

9. Порушення ГАС печінки відіграє вагомую роль у патогенезі системних порушень за умов ізолюваної травми шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та їх поєднання. Це проявляється статистично значущим зниженням вмісту ВГ та ГП-активності в печінці,

починаючи з 3 доби експерименту, яка практично не нормалізується до 28 доби у жодній із дослідних груп, за виключенням ізольованого пошкодження шкірних покривів. У цій дослідній групі ГП-активність печінки через 28 діб досягала рівня контролю.

10. За умов усіх модельованих травм досліджувані показники змінювали фазово з першим зниженням через 3 доби і другим, проте з меншою амплітудою – через 21 добу.

11. Внаслідок застосування PRP-терапії відмічають зменшення порушень досліджуваних показників. Вміст ВГ у печінці за умов поєднаної травми порівняно з травмованими тваринами без корекції стає істотно більшим починаючи з 21 доби експерименту, а ГП-активність печінки – через 7, 21 і 28 діб.

Наведені у розділі результати знайшли своє відображення у наукових публікаціях автора [271, 272, 276, 277].

**РОЗДІЛ 5**  
**ВПЛИВ ПОШКОДЖЕННЯ ШКІРИ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ**  
**ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ І ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ**  
**ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ,**  
**УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ КРОВОВТРАТОЮ,**  
**ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ PRR-ТЕРАПІЇ**

5.1 Динаміка показників жовчоутворювальної функції печінки

У свою чергу вміст у жовчі сумарних жовчних кислот (табл. 5.1, рис. 5.1) у дослідних групах порівняно з контролем статистично вірогідно знижувався у всі терміни спостереження. Так, після ізольованого ураження шкіри показник через 3 доби ставав меншим порівняно з контролем на 14,7 % ( $p < 0,05$ ), через 7 діб досягав мінімальної величини й був меншим порівняно з контролем на 23,5 % ( $p < 0,05$ ) та результатом 3 доби спостереження – на 10,6 % ( $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник знаходився до 21 доби ( $p > 0,05$  порівняно з результатами 7 і 14 діб) й у подальшому – до 28 доби зростав, суттєво перевищуючи результат 7 і 21 діб (відповідно на 17,4 та 27,2 %,  $p < 0,05$ ). В цей термі показник продовжував залишатися на 10,3 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою (дослідна група 2), супроводжувалося аналогічною динамікою вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот у жовчі, що й у дослідній групі 1. Через 7 діб показник досягав мінімального рівня й був на 32,4 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ) та на 17,6 % меншим, ніж через 3 доби експерименту ( $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник знаходився до 21 доби ( $p > 0,05$  порівняно з результатами 7 та 14 діб). Через 28 діб показник зростав, ставав істотно більшим, ніж через 3, 7 і 21 доби ( $p < 0,05$ ) та на 23,5 % залишався меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.1 – Вміст сумарних жовчних кислот у жовчі ( $\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$ ) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кватилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	2,55 (2,44; 2,66)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	2,18* (2,10; 2,36) (n=6)	1,95* (1,84; 2,06) (n=6)	2,03* (1,78; 2,21) (n=6)	1,80* (1,69; 1,86) (n=6)	2,29* (2,14; 2,38) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	2,10* (2,10; 2,40) (n=9)	1,73* (1,67; 1,80) (n=8)	1,88* (1,78; 1,99) (n=8)	1,73* (1,69; 1,80) (n=7)	1,95* (1,88; 2,03) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	1,88* (1,65; 2,10) (n=8)	1,35* (1,28; 1,43) (n=7)	1,61* (1,41; 1,65) (n=6)	1,50* (1,39; 1,67) (n=6)	1,76* (1,73; 1,80) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p <sub>1-3</sub>	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Тут і в інших таблицях розділу: Примітка 1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ( $p<0,05$ ). Примітка 2. p <sub>1-2</sub> – вірогідність відмінностей стосовно 1 і 2 дослідних груп. Примітка 3. p <sub>1-3</sub> – вірогідність відмінностей стосовно 1 і 3 дослідних груп. Примітка 4. p <sub>2-3</sub> – вірогідність відмінностей стосовно 2 і 3 дослідних груп.					

Моделювання поєднаної травми (дослідна група 3) теж викликало максимальне зниження вмісту сумарних жовчних кислот у жовчі через 7 діб експерименті – на 47,1 % порівняно з контролем ( $p<0,05$ ) та на 28,2 % порівняно з результатом 3 доби ( $p<0,05$ ). На такому ж рівні показник знаходився до 21 доби з незначним зростанням через 21 добу ( $p>0,05$  порівняно з результатами 7 і 14 діб). Через 28 діб показник зростав, ставав

статистично вірогідно більшим, ніж через 7, 14 і 21 добу експерименту ( $p < 0,05$ ) та не досягав рівня контролю й залишався на 30,9 % меншим ( $p < 0,05$ ).

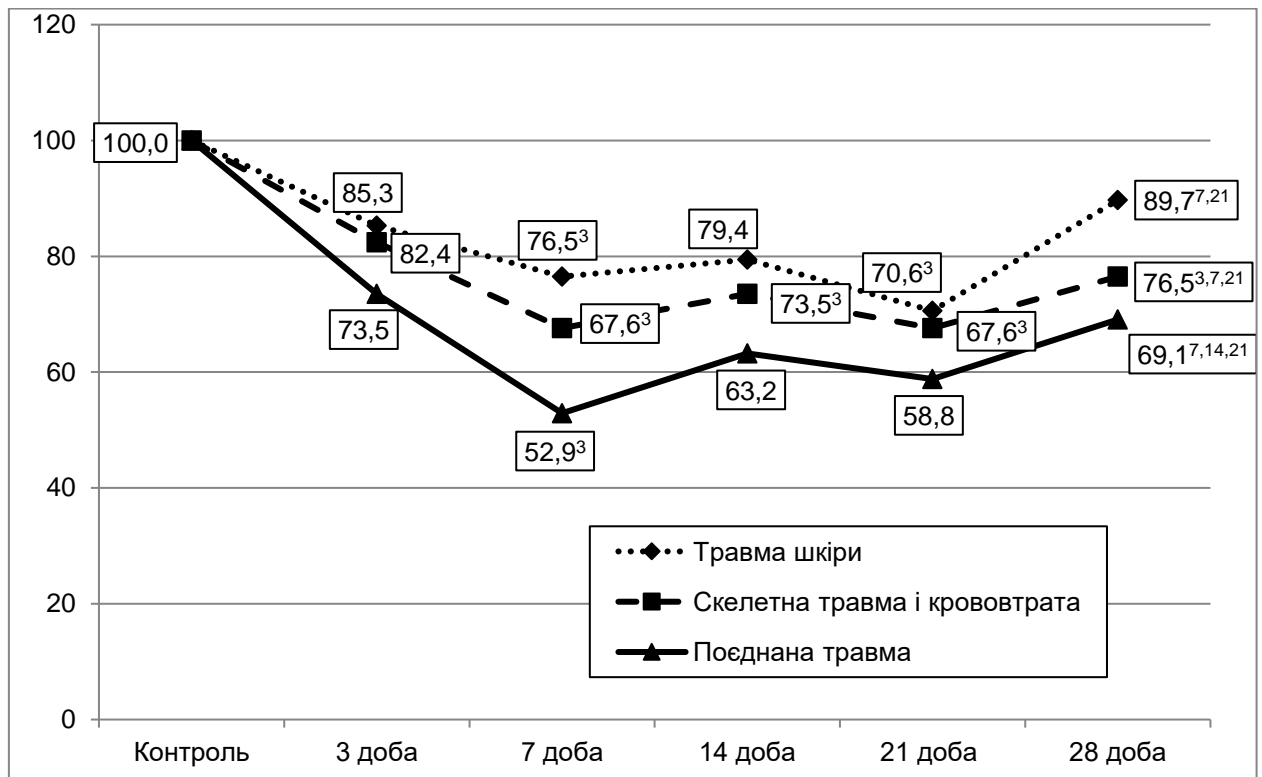


Рисунок 5.1 – Вплив поєднаної травми на динаміку вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот (у відсотках до рівня контролю)

Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 4: \* – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні,  $p < 0,05$ .

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 3 доби експерименту вміст у жовчі сумарних жовчних кислот статистично вірогідно не відрізнявся між дослідними групами ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{1-3} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ). Через 7 і 28 днів встановлено, що зі збільшенням тяжкості травми, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот істотно зменшувався ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Водночас через 14 і 21 доби величина досліджуваного показника у дослідній групі 3 виявилася статистично вірогідно меншою, ніж у дослідних групах 2 і 3 ( $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ).

Застосування PRP-терапії у дослідній групі 3 (рис. 5.2), в якій моделювали поєднану травму порівняно з аналогічною групою без корекції

показало, що через 21 і 28 діб посттравматичного періоду вміст у жовчі сумарних жовчних кислот виявився статистично вірогідно більшим – відповідно на 25,3 та 17,0 % ( $p < 0,05$ ).

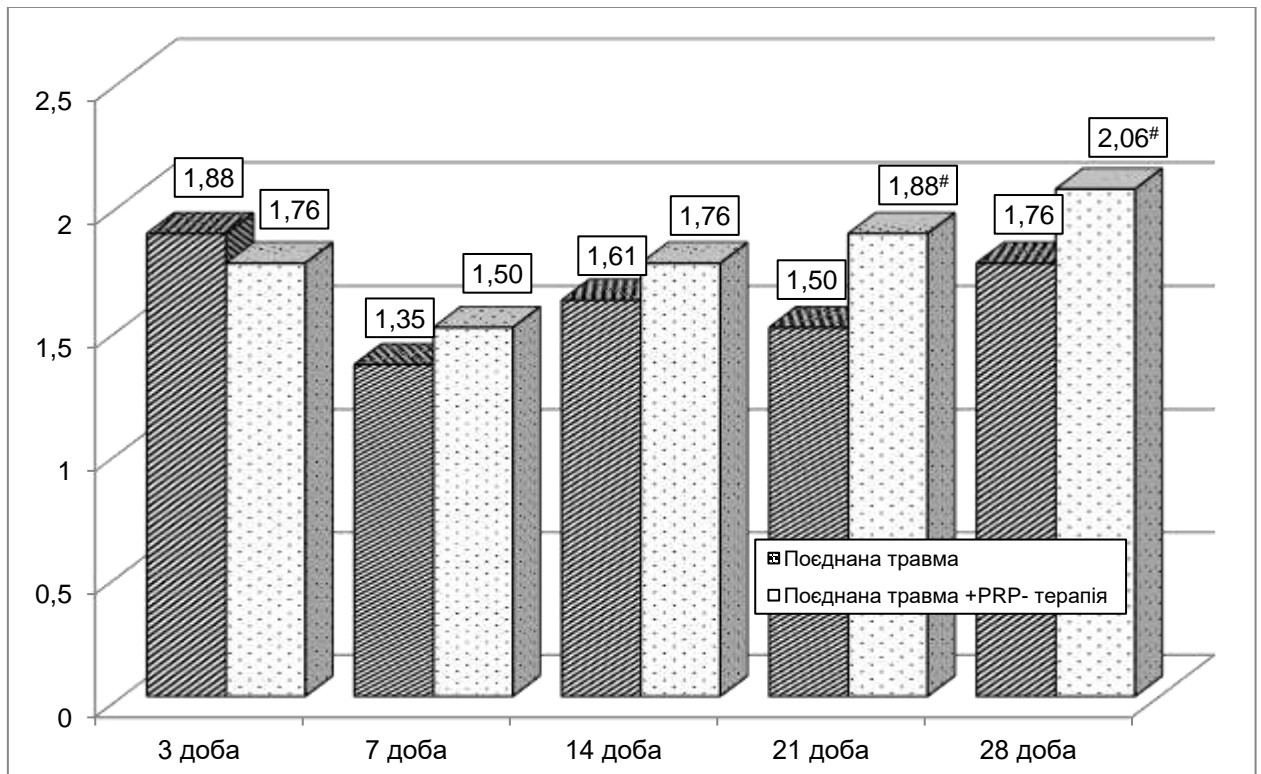


Рисунок 5.2 – Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту сумарних жовчних кислот у жовчі за умов поєднаної травми (г·л<sup>-1</sup>).

Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 4: <sup>#</sup> – відмінності стосовно групи тварин з поєднаною травмою.

У свою чергу вміст холестеролу в жовчі (табл. 5.2, рис. 5.3) під впливом ізолюваної травми шкіри порівняно з контролем до 7 доби зростав, а далі до 28 доби поступово знижувався. Однак результат виявився статистично не значущим ( $p > 0,05$ ). Так само не було істотних відмінностей і в динаміці величини досліджуваного показника ( $p > 0,05$ ).

Після моделювання скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, вміст у жовчі холестеролу, теж порівняно з контролем зростав, причому його динаміка була хвилеподібною з першим зростанням – через 7 діб (на 18,3 %,  $p < 0,05$ ) і другим – через 13,6 % ( $p < 0,05$ ).



Таблиця 5.2 – Вміст холестеролу в жовчі (г·л<sup>-1</sup>) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	0,246 (0,232; 0,258)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	0,236 (0,222; 0,259) (n=6)	0,265 (0,243; 0,282) (n=6)	0,247 (0,236; 0,271) (n=6)	0,249 (0,240; 0,259) (n=6)	0,232 (0,208; 0,257) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	0,277 (0,242; 0,289) (n=9)	0,289* (0,271; 0,303) (n=8)	0,261 (0,243; 0,273) (n=8)	0,277* (0,261; 0,295) (n=7)	0,257 (0,240; 0,291) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	0,293* (0,272; 0,306) (n=8)	0,261 (0,251; 0,284) (n=7)	0,287* (0,251; 0,319) (n=6)	0,302* (0,277; 0,319) (n=6)	0,283 (0,245; 0,296) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Нанесення поєднаної травми теж супроводжувалося хвилеподібним зростанням вмісту холестеролу в жовчі – через 3 і 21 доби. Порівняно з контролем у ці терміни показник зростав на 19,9 та 23,9 % (p<0,05). Також у ці терміни показник виявився статистично вірогідно більшим порівняно з результатом 7 доби (відповідно на 12,3 та 15,7 % (p<0,05)).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що між дослідними групами 1 і 2 протягом усього експерименту статистично значущих відмінностей не спостерігали (p<sub>1-2</sub>>0,05). У дослідній групі 3 порівняно з дослідною групою 1 вміст у жовчі холестеролу через 3 і 21 добу виявився

істотно більшим (відповідно на 24,2 та 21,3 %,  $p_{1-3}<0,05$ ). Порівняння дослідних груп 2 і 3 протягом усього терміну експерименту не виявило істотних відмінностей ( $p_{2-3}>0,05$ ).

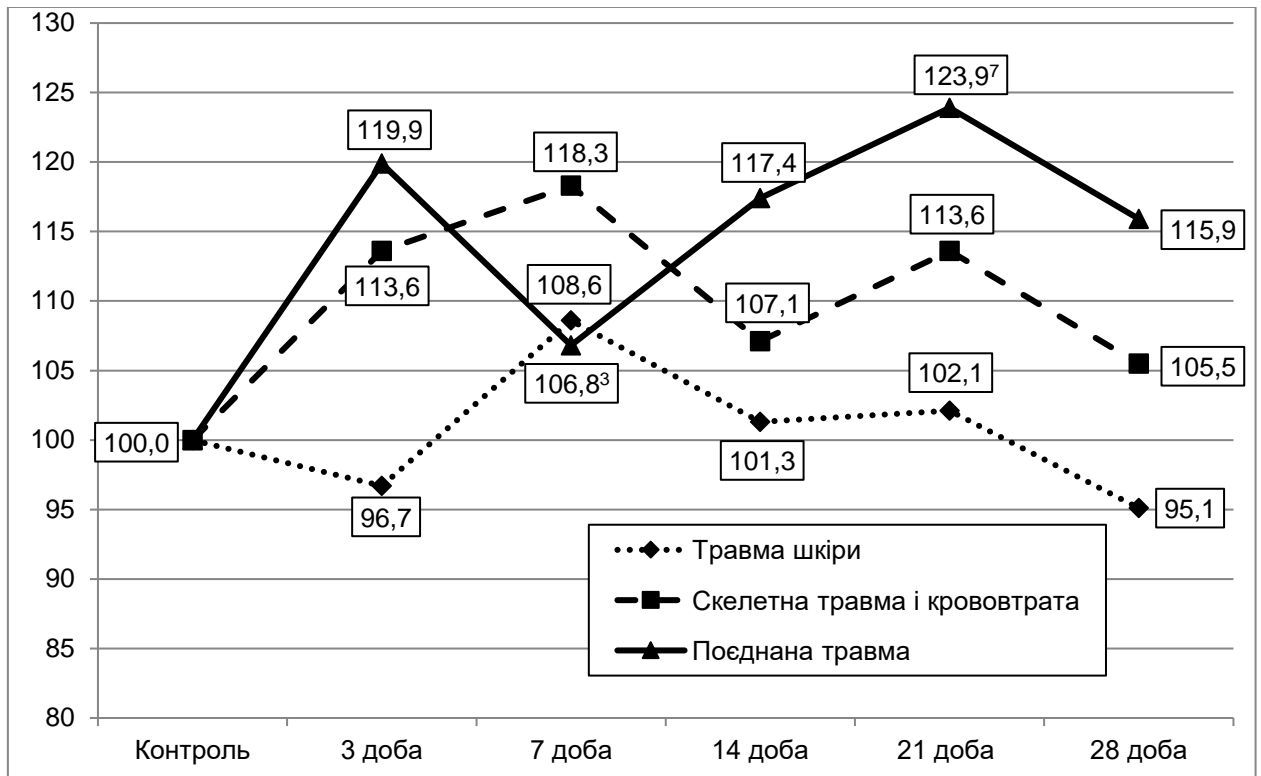


Рисунок 5.3 – Вплив поєднаної травми на динаміку вмісту в жовчі холестеролу (у відсотках до рівня контролю)

Застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою, порівняно з тваринами без корекції (рис. 5.4) починаючи з 14 доби експерименту супроводжувалося зниженням вмісту холестеролу в жовчі, проте результат виявився статистично не вірогідним ( $p>0,05$ ).

Важливе значення у розумінні порушень жовчоутворювальної функції печінки відіграє вивчення величини холато-холестеролового коефіцієнта (табл. 5.3, рис. 5.5). Дослідження показали, що після моделювання ізольованої механічно травми шкіри величина досліджуваного показника через 7 та 21 доби ставала статистично вірогідно меншою, ніж у контролі

(відповідно на 25,0 та 28,0 %,  $p < 0,05$ ). В інші терміни відмінності виявилися не істотними ( $p > 0,05$ ).

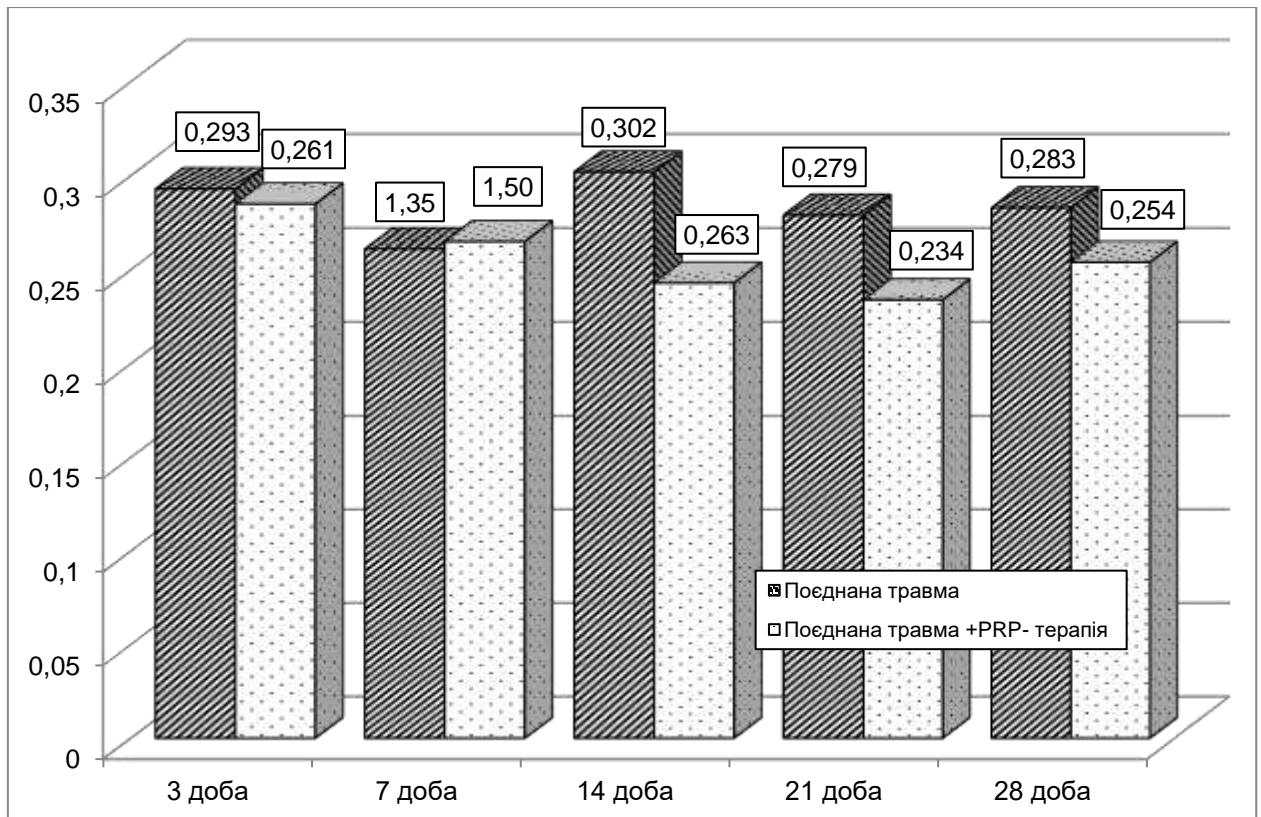


Рисунок 5.4 – Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту холестеролу у жовчі за умов поєднаної травми (г·л<sup>-1</sup>)

Нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, порівняно з контролем теж викликало зниження величини холато-холестеролового коефіцієнта. Його динаміка була двофазовою з першим зниженням через 7 діб – на 38,0 % ( $p < 0,05$ ), що було також істотно меншим порівняно з результатом 3 доби ( $p < 0,05$ ) та другим – через 21 добу – на 36,3 % ( $p < 0,05$ ), що виявилось статистично вірогідно меншим, ніж через 3 та 14 діб ( $p < 0,05$ ). До 28 доби показник зростав, ставав істотно більшим, ніж через 21 добу (на 36,7 %,  $p < 0,05$ ), продовжував бути істотно меншим, ніж у контролі (на 18,8 %,  $p < 0,05$ ).

Нанесення поєднаної травми порівняно з контролем викликало поступове зниження величини холато-холестеролового коефіцієнта до 7 доби

експерименту (на 46,3 %,  $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник знаходився до 21 доби ( $p > 0,05$ ), а далі зростав (на 23,9 % порівняно з результатом 21доби,  $p < 0,05$ ), проте продовжував бути на 44,4 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.3 – Величина холато-холестеролового коефіцієнта (ум.од.) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	10,20 (9,24; 10,96)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	9,31 (8,60; 9,45) (n=6)	7,23* (6,86; 7,58) (n=6)	7,36 (6,92; 9,58) (n=6)	6,95* (6,30; 7,48) (n=6)	9,37 (9,20; 11,51) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	8,30 (7,58; 9,30) (n=9)	5,99* (5,34; 6,92) (n=8)	6,82* (6,65; 7,58) (n=8)	6,15* (5,87; 6,57) (n=7)	8,41* (6,60; 8,48) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	6,45* (5,59; 7,26) (n=8)	5,18* (4,83; 5,26) (n=7)	5,34* (4,24; 6,18) (n=6)	5,11* (4,92; 5,74) (n=6)	6,33* (5,92; 7,29) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою порівняно з аналогічною групою щурів без корекції супроводжувалося зростанням величини холато-холестеролового коефіцієнта (рис. 5.6),

починаючи з 14 доби експерименту, проте результат виявився статистично значущим лише через 21 добу (на 56,9 %,  $p < 0,05$ ).

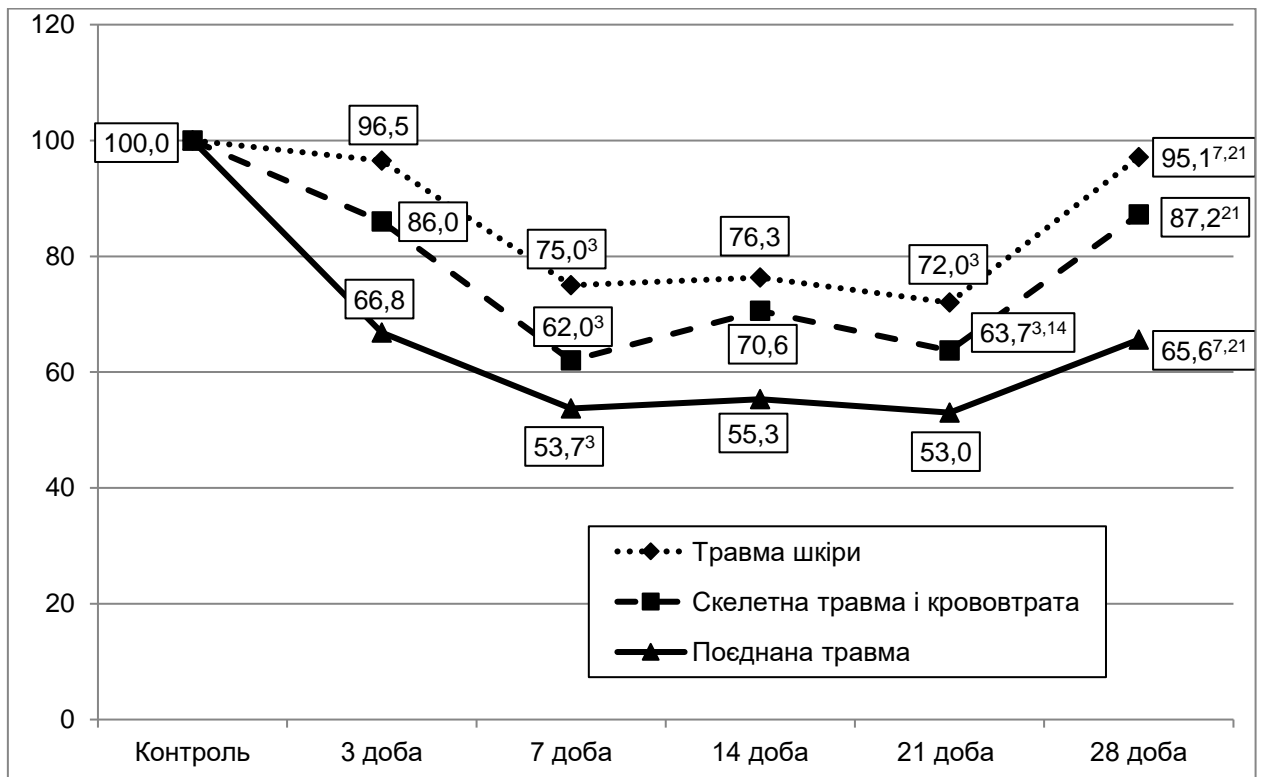


Рисунок 5.5 – Вплив поєднаної травми на динаміку величини холестеролового коефіцієнта (у відсотках до рівня контролю)

Вміст загального білірубину в жовчі (табл. 5.4, рис. 5.7) під впливом ізолюваного пошкодження шкіри у посттравматичному періоді порівняно з контрольною групою істотно не змінювався ( $p > 0,05$ ).

Аналогічно не спостерігали статистично значущих відхилень величини досліджуваного показника порівняно з контролем й за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою ( $p > 0,05$ ).

Разом з тим, після нанесення поєднаної травми вміст загального білірубину в жовчі до 7 доби статистично вірогідно знижувався порівняно з контролем (на 24,0 %,  $p < 0,05$ ), проте в подальшому зростав і досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ).

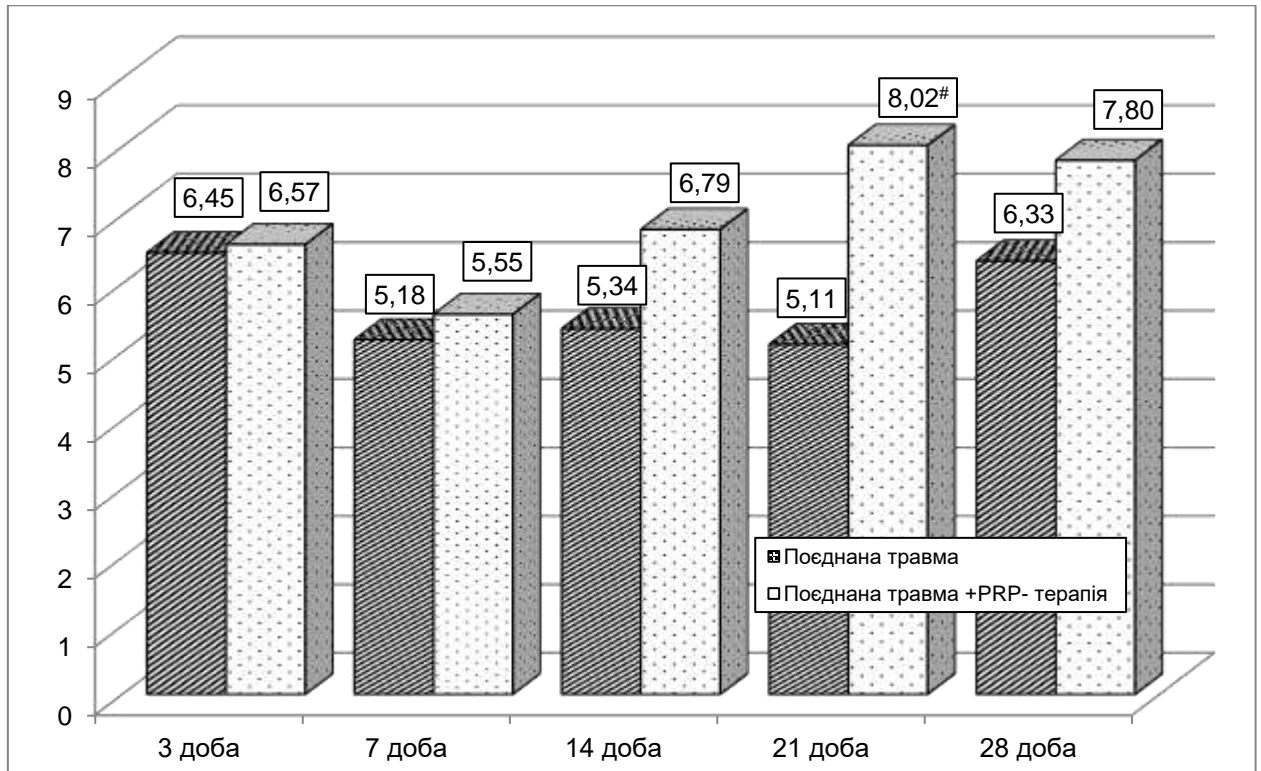


Рисунок 5.6 – Вплив PRP-терапії на динаміку величини холато-холестеролового коефіцієнта за умов поєднаної травми (ум.од.)

Таблиця 5.4 – Вміст загального білірубіну в жовчі ( $\text{мкмоль}\cdot\text{л}^{-1}$ ) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі))

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
1	2	3	4	5	6
Контрольна група	106,9 (102,6; 111,2)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	102,6 (102,6; 109,1) (n=6)	98,4 (94,1; 102,6) (n=6)	102,6 (94,1; 104,8) (n=6)	106,9 (102,6; 111,2) (n=6)	111,2 (104,8; 111,2) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	94,1 (94,1; 102,6) (n=9)	94,1 (90,9; 102,6) (n=8)	102,6 (94,1; 104,8) (n=8)	102,6 (94,1; 106,9) (n=7)	119,7 (111,2; 119,7) (n=7)

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5	6
Дослідна група 3	94,1	81,2*	98,4	98,4	102,6
Поєднана травма	(91,6; 102,6) (n=8)	(81,2; 98,4) (n=7)	(94,1; 109,1) (n=6)	(94,1; 102,6) (n=6)	(96,2; 109,1) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

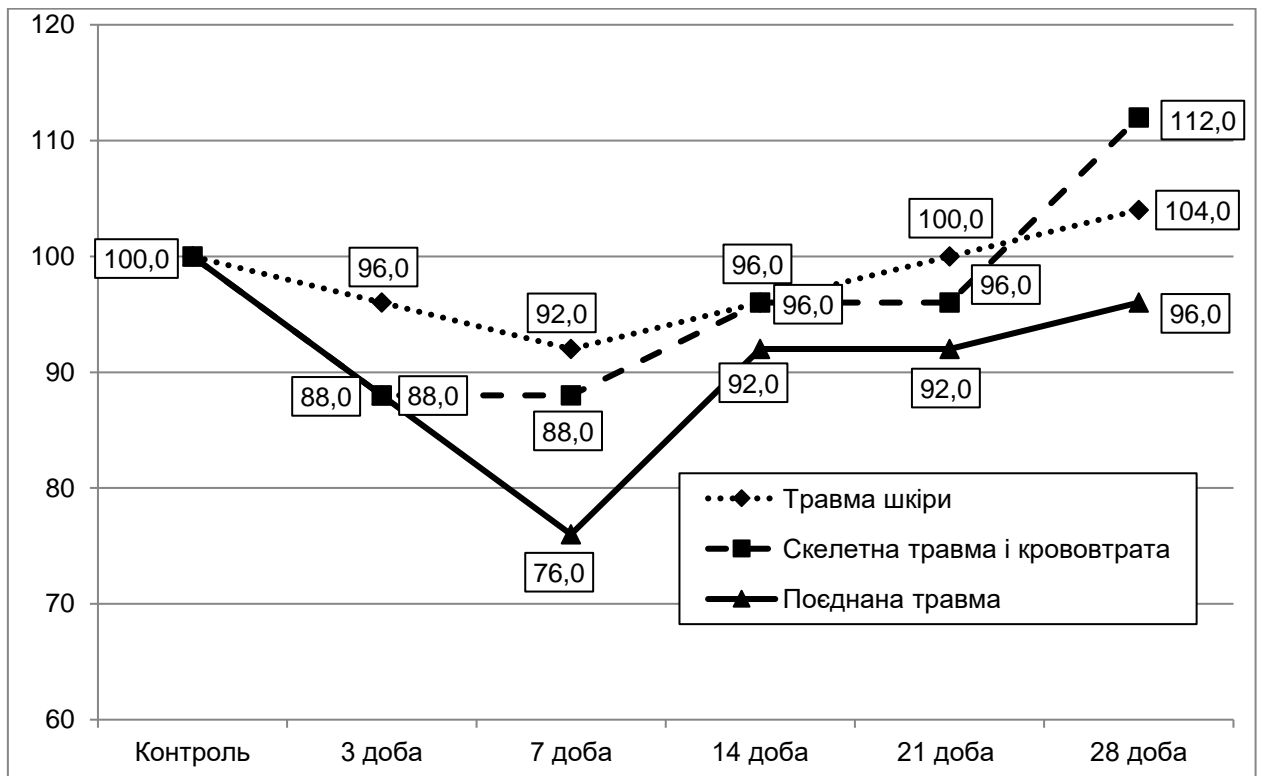


Рисунок 5.7 – Вплив поєднаної травми на динаміку вмісту загального білірубіну в жовчі (у відсотках до рівня контролю)

У динаміці за умов кожної із досліджуваних травми вміст загального білірубіну в жовчі до 7 доби знижувався, а далі зростав і досягав рівня контролю.

Порівняння дослідних груп в динаміці посттравматичного періоду показало, що протягом 3, 7, 14 і 21 діб відмінності між дослідними групами

були статистично не значущими ( $p_{1-2}>0,05$ ,  $p_{1-3}>0,05$ ,  $p_{2-3}>0,05$ ). Разом з тим, через 28 днів вміст загального білірубину в жовчі у дослідній групі 3 був статистично вірогідно меншим, ніж у дослідній групі 2 ( $p_{2-3}<0,05$ ).

Аналогічно не спостерігали статистично значущих відмінностей за величиною вмісту загального білірубину в жовчі у дослідній групі щурів з поєднаною травмою (рис. 5.8), яким з метою корекції застосовувати PRP-терапію, порівняно з аналогічною групою травмованих тварин без корекції.

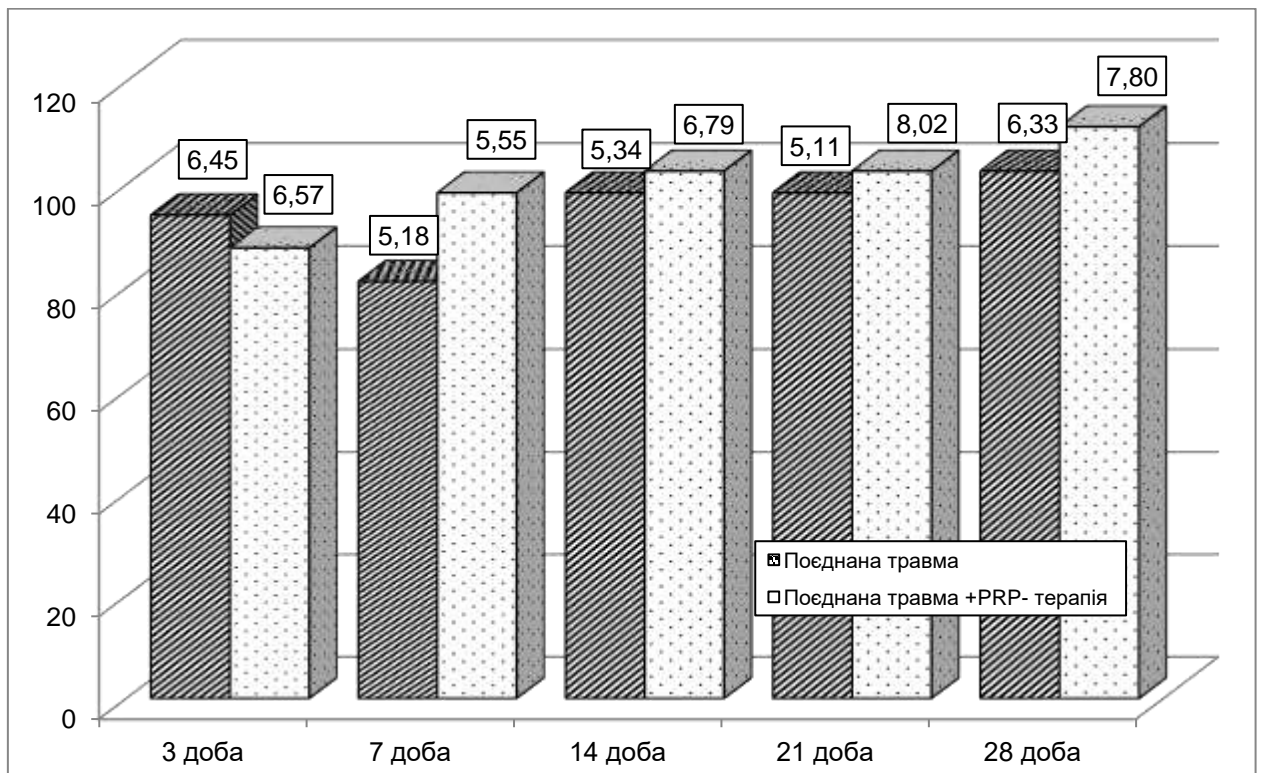


Рисунок 5.8 – Вплив PRP-терапії на динаміку вміст загального білірубину в жовчі за умов поєднаної травми ( $\mu\text{моль}\cdot\text{л}^{-1}$ )

У свою чергу вміст кон'югованого білірубину (табл. 5.5, рис. 5.9) під впливом ізолюваної травми шкіри порівняно з контролем знижувався з двома періодами: через 7 та 21 доби (відповідно на 17,2 та 17,2 %,  $p<0,05$ ). В інші терміни показник істотно не відрізнявся від рівня контролю ( $p>0,05$ ).

Моделювання скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, теж викликало статистично вірогідне зменшення вмісту кон'югованого



білірубну через 7, 14 і 21 доби експерименту (відповідно на 23,1, 17,2 та 17,2 %,  $p < 0,05$ ). Через 28 діб показник зростав і досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 5.5 – Вміст кон'югованого білірубіну в жовчі (мкмоль·л<sup>-1</sup>) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	72,30 (72,30; 78,98)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	66,10 (59,90; 78,98) (n=6)	59,90* (53,45; 59,90) (n=6)	66,10 (53,45; 72,30) (n=6)	59,90* (59,90; 69,20) (n=6)	66,10 (59,90; 72,30) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	59,90 (59,90; 72,30) (n=9)	55,60* (40,10; 59,90) (n=8)	59,90* (59,90; 63,00) (n=8)	59,90* (51,30; 66,10) (n=7)	72,30 (59,90; 77,30) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	59,90* (54,95; 59,90) (n=8)	51,30* (40,10; 51,30) (n=7)	55,60* (51,30; 59,90) (n=6)	50,00* (40,10; 59,90) (n=6)	59,90* (53,45; 69,20) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Під впливом поєднаної травми показник у всі терміни спостереження був істотно меншим, ніж у контролі ( $p < 0,5$ ), Показник досягав мінімальної величини через 7 діб (на 29,0 %,  $p < 0,05$ ) й залишався на такому ж рівні до 28 доби ( $p > 0,05$ ).

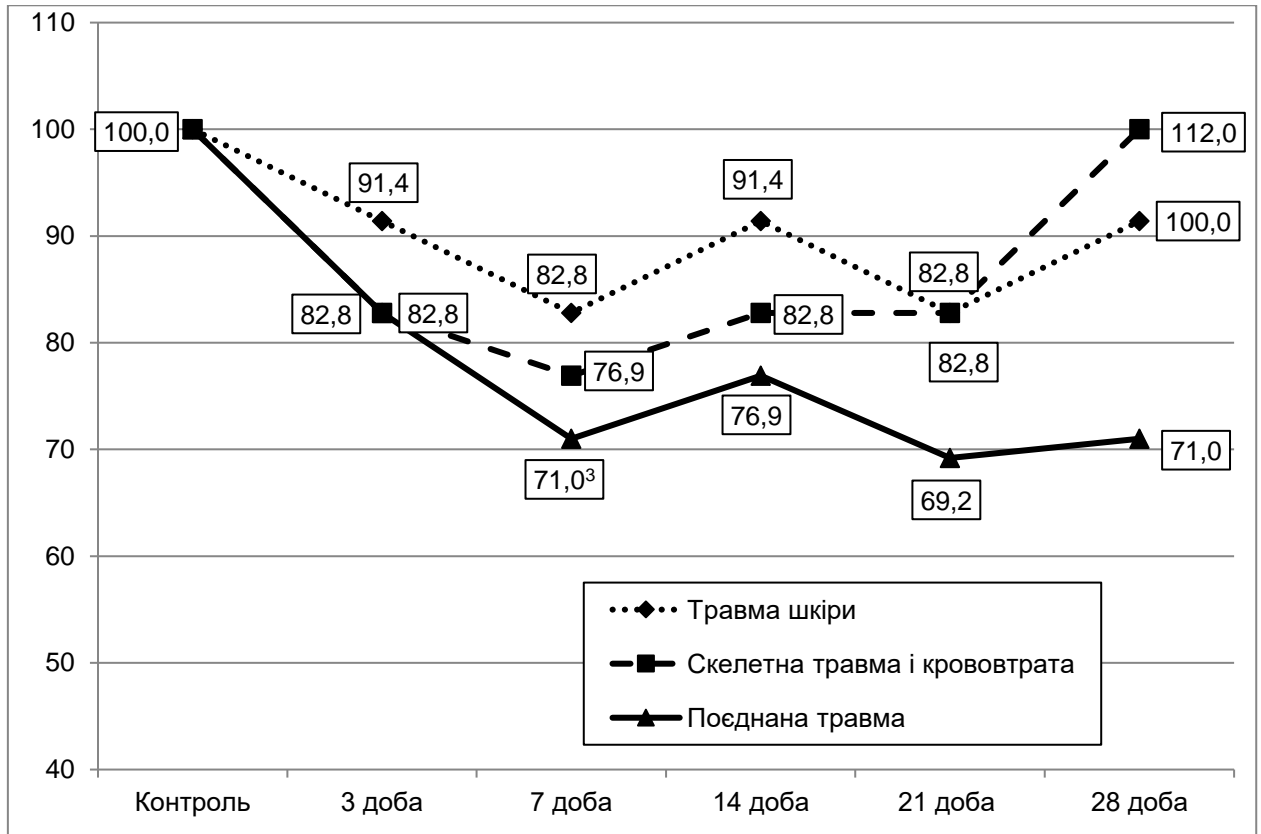


Рисунок 5.9 – Вплив поєднаної травми на динаміку вмісту кон'югованого білірубіну в жовчі (у відсотках до рівня контролю)

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 3, 14, 21 та 28 днів вміст кон'югованого білірубіну між дослідними групами статистично вірогідно не відрізнявся ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{1-3} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ). Водночас через 7 днів посттравматичного періоду у групі щурів з поєднаною травмою величина досліджуваного показника виявилася статистично вірогідно меншою, ніж у групі щурів з ізолюваною травмою шкіри (на 14,3 %,  $p_{1-3} < 0,05$ ).

Під впливом PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою, порівняно з тваринами без корекції, вміст кон'югованого білірубіну (рис. 5.10) через 3, 7, 14 та 21 доби експерименту був статистично не вірогідним ( $p > 0,05$ ). Разом з тим, через 28 днів величина досліджуваного показника у групі щурів з корекцією виявилася істотно більшою, ніж у групі щурів без корекції (на 28,8 %,  $p < 0,05$ ).

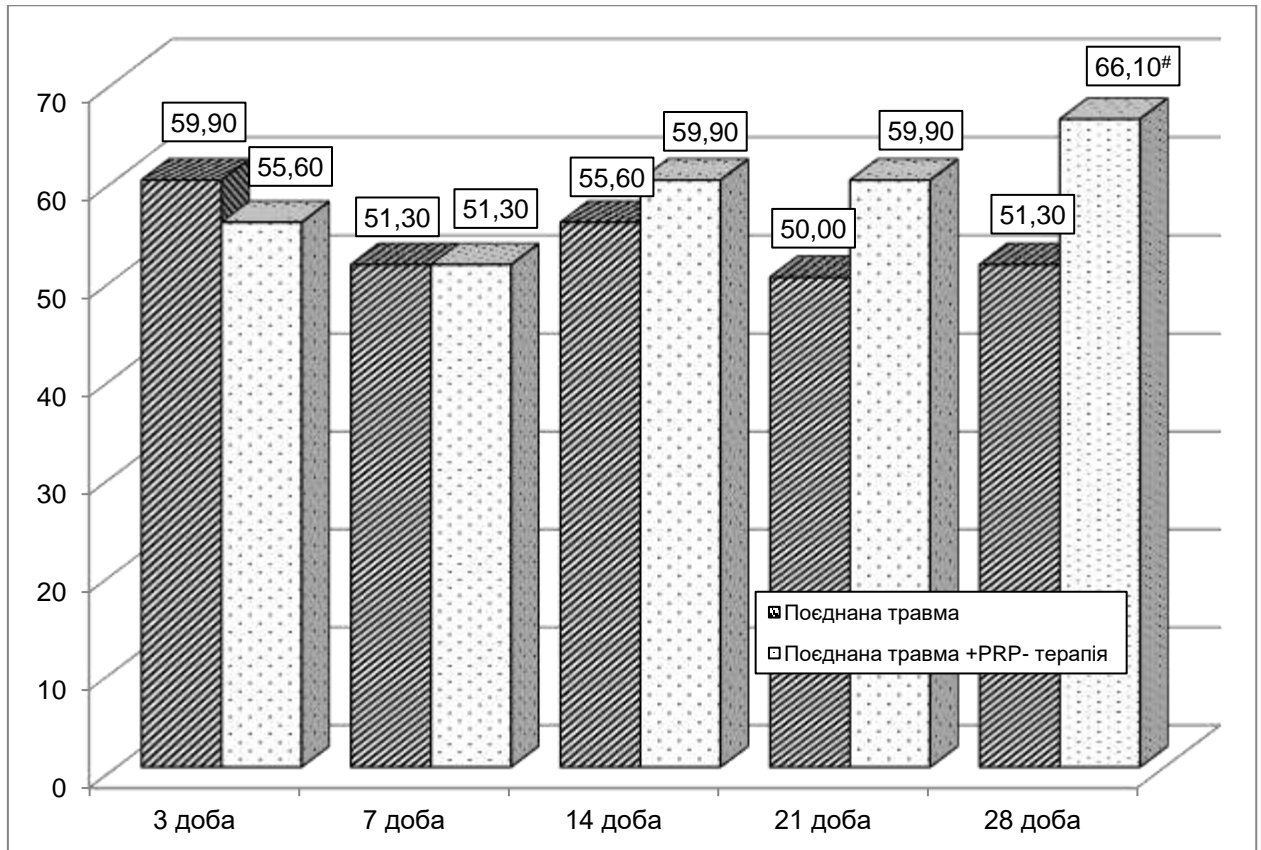


Рисунок 5.10 – Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту кон'югованого білірубіну в жовчі за умов поєднаної травми (мкмоль·л<sup>-1</sup>)

Модельовані травми позначилися й на концентрації некон'югованого білірубіну (табл. 5.6, рис. 5.11). Під впливом ізольованої травми шкіри величина досліджуваного показника зростала з максимумом через 14 діб (на 53,0 %,  $p < 0,05$ ). У подальшому через 21 добу показник знижувався, що виявилось статистично не значущим порівняно з результатом 14 доби ( $p > 0,05$ ), проте продовжував залишатися на 26,5 % більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався й через 28 діб ( $p > 0,05$ ).

Нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою порівняно з контролем супроводжувалося двофазовим зростанням вмісту некон'югованого білірубіну в жовчі з першим максимумом через 7 діб (на 29,2 %,  $p < 0,05$ ) та другим – через 28 діб (на 47,0 %,  $p < 0,05$ ). В цей термін показник статистично значуще перевищував результат 3, 7, 14 та 21 діб посттравматичного періоду ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.6 – Вміст некон’югованого білірубіну в жовчі (мкмоль·л<sup>-1</sup>) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	32,25 (30,30; 37,43)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	40,60 (32,35; 42,70) (n=6)	41,90 (35,90; 42,70) (n=6)	49,35* (41,03; 59,70) (n=6)	40,80* (38,90; 49,15) (n=6)	40,80* (38,90; 46,23) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	34,20 (33,23; 34,20) (n=9)	41,90* (40,55; 42,73) (n=8)	38,90 (34,20; 42,70) (n=8)	42,80* (42,70; 42,80) (n=7)	47,40* (47,40; 51,30) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	40,00 (34,20; 42,70) (n=8)	41,10* (41,10; 42,75) (n=7)	49,35* (43,95; 51,30) (n=6)	42,70* (41,73; 51,18) (n=6)	45,10 (36,35; 50,33) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p <sub>1-3</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Моделювання поєднаної травми викликало статистично вірогідне зростання вмісту некон’югованого білірубіну в жовчі порівняно з контролем через 7, 14 та 21 доби ( $p < 0,05$ ). Максимум порушень наставав через 14 діб (на 53,0 % порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп показало, через 3, 7 та 21 доби відмінності між дослідними групами за вмістом некон’югованого білірубіну в жовчі були статистично не вірогідними ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{1-3} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ). Проте через 14 діб показник у дослідній групі 3 виявився істотно більшим, ніж у дослідній групі

2 (на 26,9 %,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Так само, через 28 діб показник у дослідній групі 2 показник був суттєво більшим, ніж у дослідній групі 1 (на 16,2 %,  $p_{1-2} < 0,05$ ).

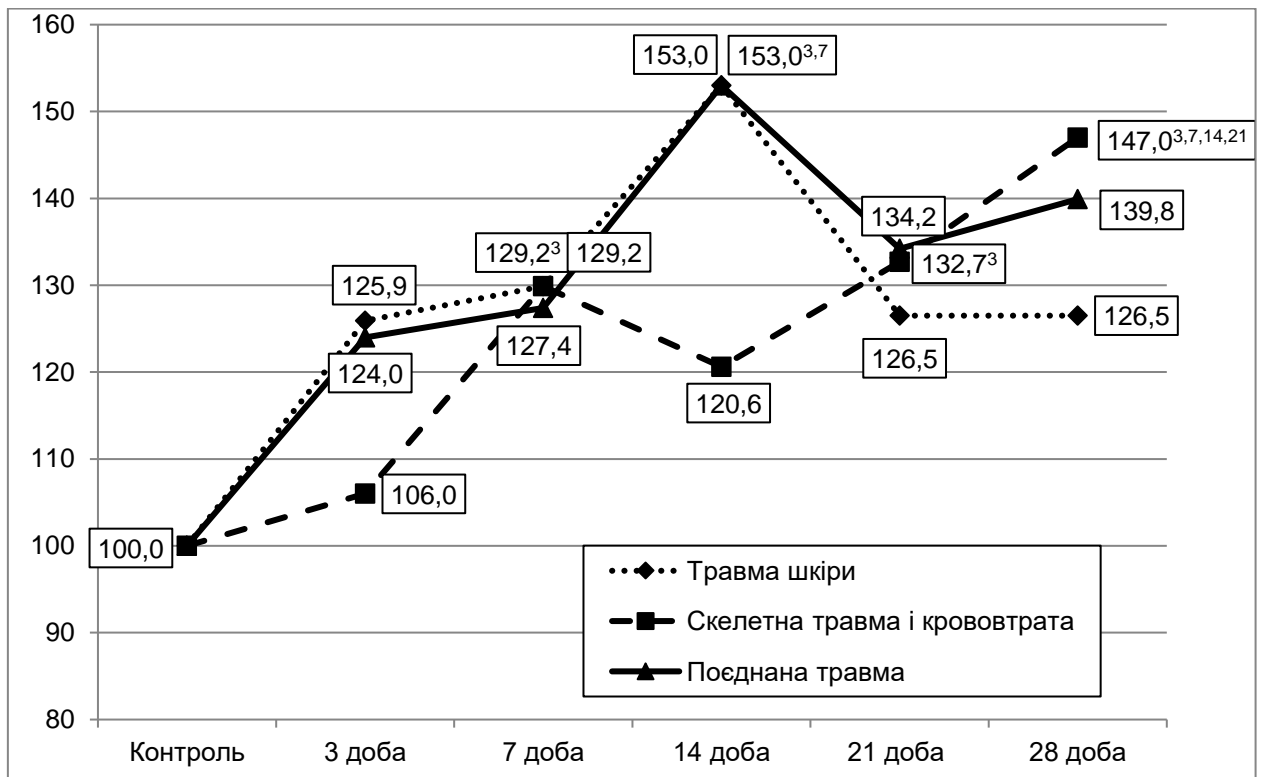


Рисунок 5.11 – Вплив поєднаної травми на динаміку вмісту некон'югованого білірубину в жовчі (у відсотках до рівня контролю)

Застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою порівняно з аналогічною групою без корекції супроводжувалося статистично значущим зменшенням вмісту некон'югованого білірубину в жовчі через 14 та 21 добу експерименту (відповідно на 13,5 та 8,9 %,  $p < 0,05$ ) (рис. 5.12).

Зазначені порушення досліджуваних показників позначилися й на величині ступеня кон'югації білірубину (табл. 5.7, рис. 5.13). Після нанесення ізолюваного пошкодження шкіри показник до 7 доби порівняно з контролем статистично вірогідно знижувався (на 15,6 %,  $p < 0,05$ ) й залишався на такому ж рівні до 28 доби ( $p > 0,05$ ).

Моделювання скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, супроводжувалося аналогічним зниженням величини ступеня кон'югації

білірубін порівняно з контролем з першим мінімумом через 7 діб (на 19,4 %,  $p < 0,5$ ) та другим – через 21 добу (на 15,6 %,  $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався до 28 доби ( $p > 0,05$ ).

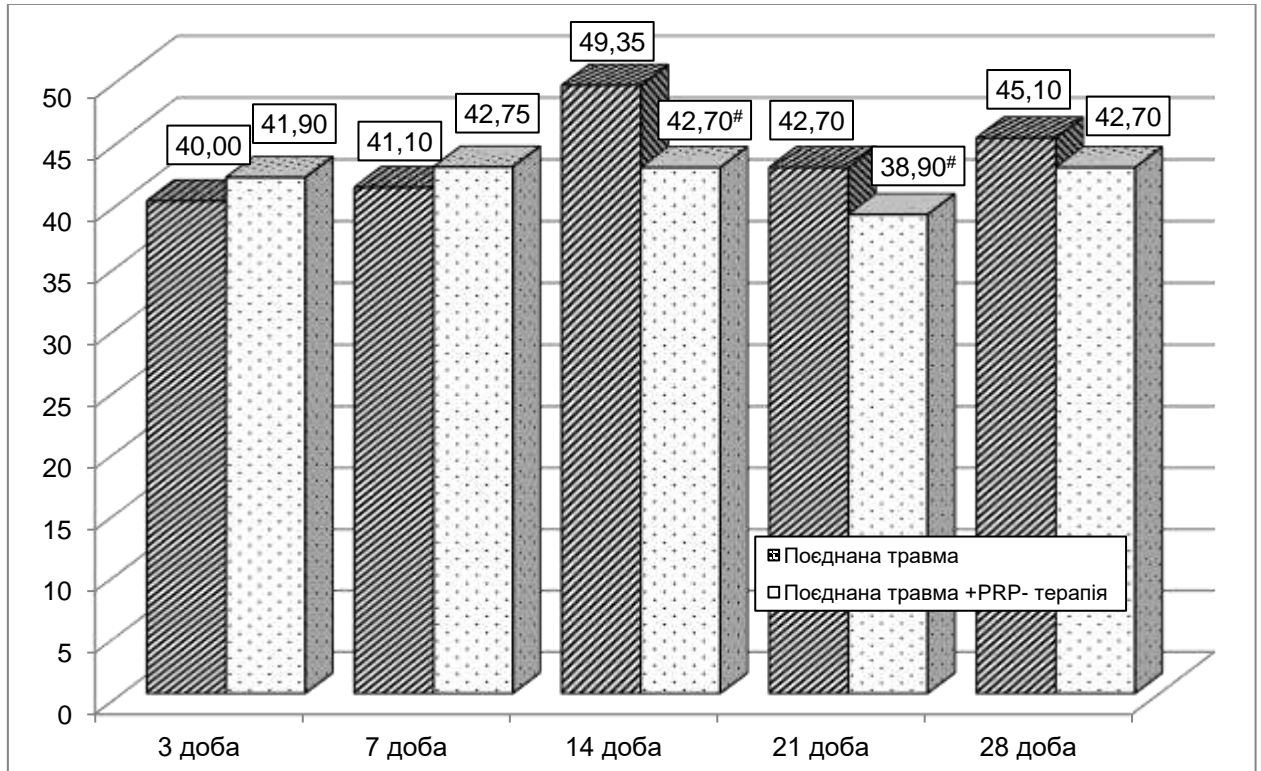


Рисунок 5.12 – Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту некон'югованого білірубін у жовчі за умов поєднаної травми (μмоль·л<sup>-1</sup>)

Нанесення поєднаної травми у всі терміни посттравматичного періоду порівняно з контролем викликало статистично вірогідне зниженням величини ступеня кон'югації білірубін ( $p < 0,05$ ). Показник досягав мінімуму через 7 діб (на 27,7 %,  $p < 0,05$ ) й залишався на такому ж рівні до 28 доби ( $p > 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що у всі терміни посттравматичного періоду статистично значущих відмінностей не спостерігали ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{1-3} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ).

Внаслідок PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою величина ступеня кон'югації білірубін порівняно з тваринами без корекції

зростала (рис. 5.14), починаючи з 7 доби експерименту, однак результат виявився статистично вірогідним тільки 21 добу експерименту (на 18,3 %,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.7 – Ступінь кон'югації білірубину в жовчі (%) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	69,15 (65,72; 70,47)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	63,11 (58,38; 69,81) (n=6)	53,38* (55,48; 62,34) (n=6)	59,39* (52,10; 63,86) (n=6)	61,02* (55,00; 64,68) (n=6)	62,03* (58,89; 64,68) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	63,66 (63,66; 67,84) (n=9)	56,45* (49,38; 59,70) (n=8)	63,66* (58,38; 64,00) (n=8)	58,38* (54,38; 59,39) (n=7)	60,40* (51,95; 60,40) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	61,02* (56,13; 63,66) (n=8)	50,00* (49,38; 56,45) (n=7)	54,19* (50,97; 58,93) (n=6)	53,79* (44,26; 58,38) (n=6)	57,46* (54,03; 62,84) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таким чином, вміст сумарних жовчних кислот у жовчі в усіх дослідних групах до 7 доби знижується, залишається на такому ж рівні до 21 доби, а далі до 28 доби експерименту зростає, не досягаючи рівня контролю. Вміст у жовчі сумарних жовчних кислот був найменшим за умов поєднаної травми, починаючи з 7 доби експерименту. Застосування PRP-терапії у тварин з

поєднаною травмою порівняно з аналогічною групою без корекції викликає істотне зростання вмісту сумарних жовчних кислот, починаючи з 21 доби експерименту.

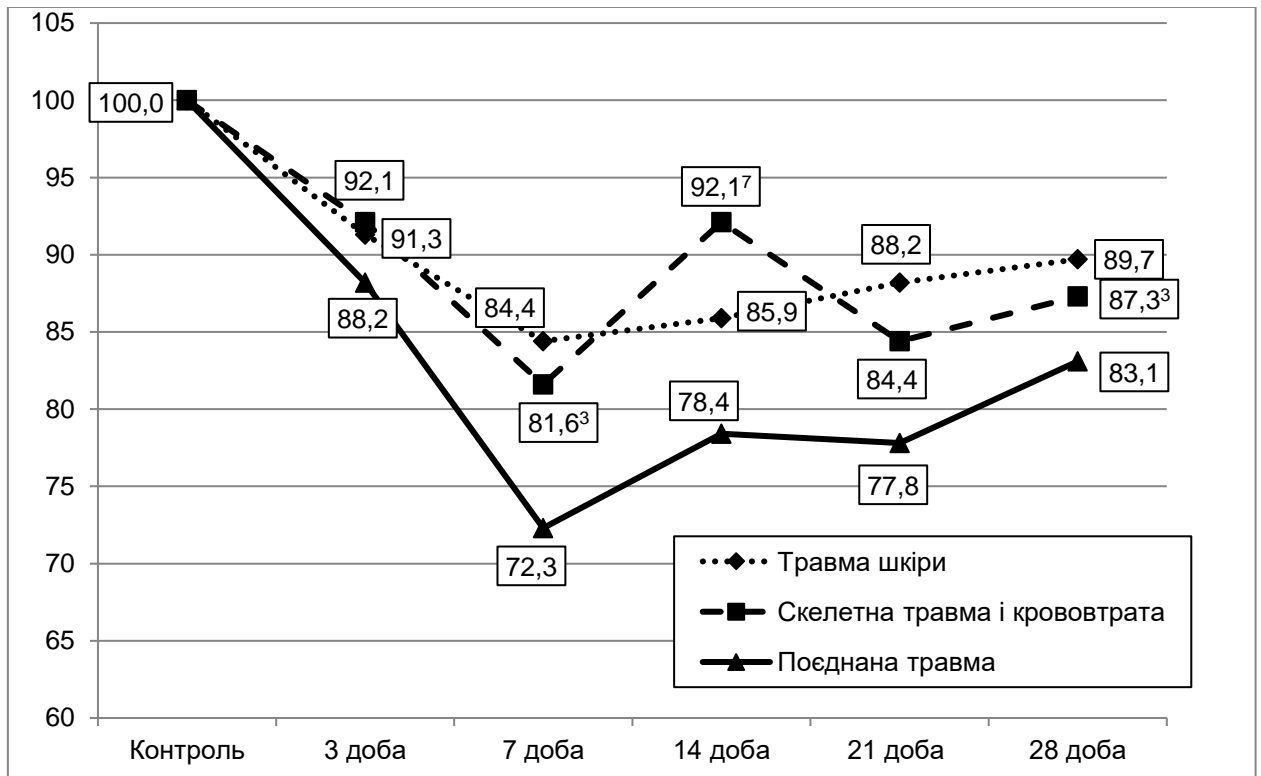


Рисунок 5.13 – Вплив поєднаної травми на динаміку ступеня кон'югації білірубину в жовчі (у відсотках до рівня контролю)

Вміст холестеролу в посттравматичному періоді змінюється хвилеподібно і статистично вірогідно зростає порівняно з контролем після скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, через 7 і 21 доби та після поєднаної травми – через 3, 14 та 21 доби. Відмічається істотно більший вміст холестеролу в жовчі після поєднаної травми через 3 та 21 доби посттравматичного порівняно з ізольованою травмою шкіри. Під впливом PRP-терапії порівняно з тваринами без корекції істотних відмінностей не виявлено.

Модельовані травми викликають статистично значуще зниження холато-холестеролового коефіцієнта після моделювання ізольованого пошкодження шкіри та скелетної травми, ускладненої гострою



крововтратою, починаючи з 7 доби посттравматичного періоду, після поєднаної травми – вже через 3 доби.

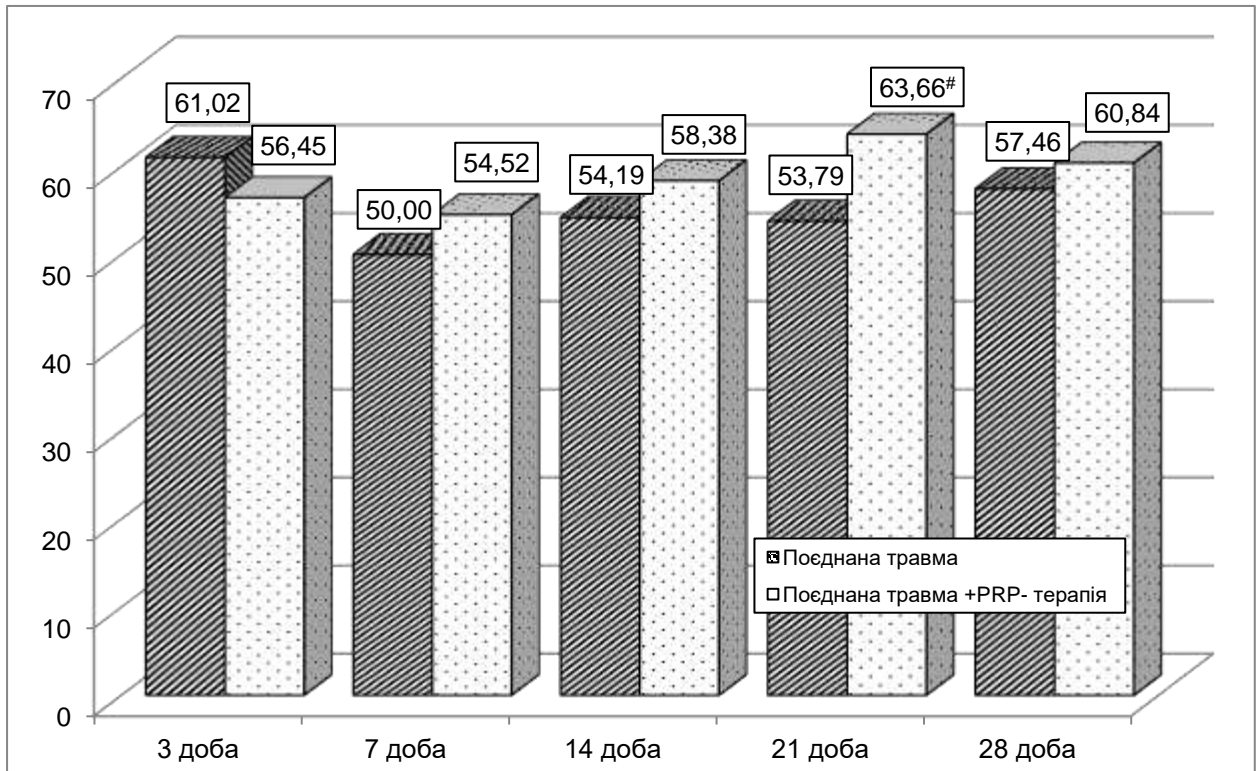


Рисунок 5.14 – Вплив PRP-терапії на динаміку ступеня кон'югації білірубину в жовчі за умов поєднаної травми (%)

В динаміці показник досягає мінімальної величини через 7 діб і залишається на такому ж рівні до 21 доби з наступним зростанням до 28 доби, яке не досягає рівня контролю.

У дослідній групі щурів з поєднаною травмою показник істотно менший, ніж в інших дослідних групах у всі терміни спостереження. Водночас, за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, величина холато-холестеролового коефіцієнта статистично вірогідно менша тільки через 3 та 28 діб експерименту. Застосування PRP-терапії у групі тварин з поєднаною травмою, порівняно з аналогічною групою без корекції, зумовлює статистично вірогідне зростання досліджуваного показника лише через 21 добу експерименту.

Вміст загального білірубіну практично не змінюється порівняно з контролем в динаміці ізолюваного пошкодження шкіри та скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою. Після нанесення поєднаної травми показник стає меншим від контролю через 7 діб. В динаміці показник досягає мінімуму через 7 діб, проте результат порівняно з іншими термінами спостереження статистично не вірогідний. PRP-терапія у групі тварин з поєднаною травмою не викликає статистично значущих відмінностей порівняно з тваринами без корекції.

Вміст кон'югованого білірубіну під впливом травм порівняно з контролем теж знижувався, причому після моделювання ізолюваного пошкодження шкіри результат був статистично вірогідним тільки через 7 та 21 доби посттравматичного періоду, після скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою – через 7, 14 та 21 доби експерименту, після нанесення поєднаної травми в усі терміни спостереження. Порівняння дослідних груп не виявило істотних відмінностей через 3, 14, 21 та 28 діб експерименту, за виключенням 7 доби. В цей термін за умов моделювання поєднаної травми вміст кон'югованого білірубіну виявився істотно меншим, ніж після моделювання ізолюваного пошкодження шкіри.

Подібну динаміку відмічають і за величиною ступеня кон'югації білірубіну. Після моделювання ізолюваної травми шкіри та скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою показник статистично вірогідно менший порівняно з контролем, починаючи з 7 доби експерименту, після поєднаної травми – в усі терміни. В динаміці показник в усіх дослідних групах досягає мінімальної величини через 7 діб і поступово зростає до 28 доби, не досягаючи рівня контролю. В усі терміни посттравматичного періоду істотних відмінностей між дослідними групами не спостерігають.

Вміст некон'югованого білірубіну під впливом травм порівняно з контрольною групою зростає. Результат статистично вірогідний після нанесення ізолюваного пошкодження шкіри через 14, 21 і 28 діб

посттравматичного періоду, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою – через 7, 21 і 28 діб, після поєднаної травми – через 7, 14 та 21 добу. Порівняння дослідних груп виявило статистично вірогідно більший вміст некон'югованого білірубіну у дослідній групі 3 порівняно з дослідною групою 2 – через 14 діб, та у дослідній групі 2 порівняно з дослідною групою 1 – через 28 діб.

## 5.2 Динаміка показників жовчовидільної функції печінки

Дослідження показали, що нанесення ізольованого пошкодження шкіри (табл. 5.8, рис. 5.15) викликало статистично вірогідне зниження швидкості жовчовиділення, починаючи з 3 доби експерименту.

В цей термін показник був на 13,5 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). До 7 доби показник досягав мінімальної величини і виявився на 35,1 % меншим, ніж у контролі та на 17,2 % меншим, порівняно з результатом 3 доби спостереження ( $p < 0,05$ ). У подальшому показник змінювався хвилеподібно з періодом підвищення через 14 діб (на 19,6 % порівняно з результатом 7 доби,  $p < 0,05$ ), періодом повторного зниження (на 11,8 % порівняно з результатом 14 доби,  $p < 0,05$ ) та періодом повторного зростання через 28 діб (на 16,9 %, порівняно з результатом 21 доби,  $p < 0,05$ ). Через 14 і 21 доби показник продовжував залишатися істотно меншим порівняно з контролем (відповідно на 14,5 і 24,3 %,  $p < 0,05$ ), а через 28 діб досягав рівня контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Аналогічною була й динаміка швидкості жовчовиділення за умов нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою. Через 7 діб показник досягав свого мінімального до рівня й був на 28,4 % меншим, ніж у контролі та на 12,3 % меншим, порівняно з результатом 3 доби ( $p < 0,05$ ). Через 14 діб показник підвищувався (на 12,3 % порівняно з результатом 7 доби), проте залишався на 13,7 % більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). Через 21

добу показник повторно знижувався – на 12,0 % порівняно з результатом 14 доби й був на 25,8 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). Через 28 діб показник зростав, ставав на 12,4 % більшим, ніж через 21 доби, проте не досягав рівня контролю й залишався на 16,7 % меншим ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.8 – Швидкість жовчовиділення ( $\text{мл}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$ ) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	2,29 (2,16; 2,45)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	1,97* (1,97; 2,00) (n=6)	1,63* (1,53; 1,76) (n=6)	1,95* (1,91; 2,03) (n=6)	1,72* (1,69; 1,75) (n=6)	2,10 (2,01; 2,18) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	1,95* (1,89; 2,06) (n=9)	1,71* (1,61; 1,79) (n=8)	1,92* (1,74; 2,09) (n=8)	1,69* (1,62; 1,77) (n=7)	1,90* (1,90; 1,95) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	1,54* (1,64; 1,80) (n=8)	1,44* (1,39; 1,57) (n=7)	1,61* (1,50; 1,72) (n=6)	1,53* (1,46; 1,66) (n=6)	1,77* (1,66; 1,88) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Після моделювання поєднаної травми порушення швидкості жовчовиділення були найбільшими. Показник досягав мінімальної величини через 7 діб і був на 36,6 % меншим, порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався до 21 доби ( $p < 0,05$ ) й до 28 доби зростав

– на 15,7 % порівняно з результатом 21 доби, проте на 22,4 % був меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

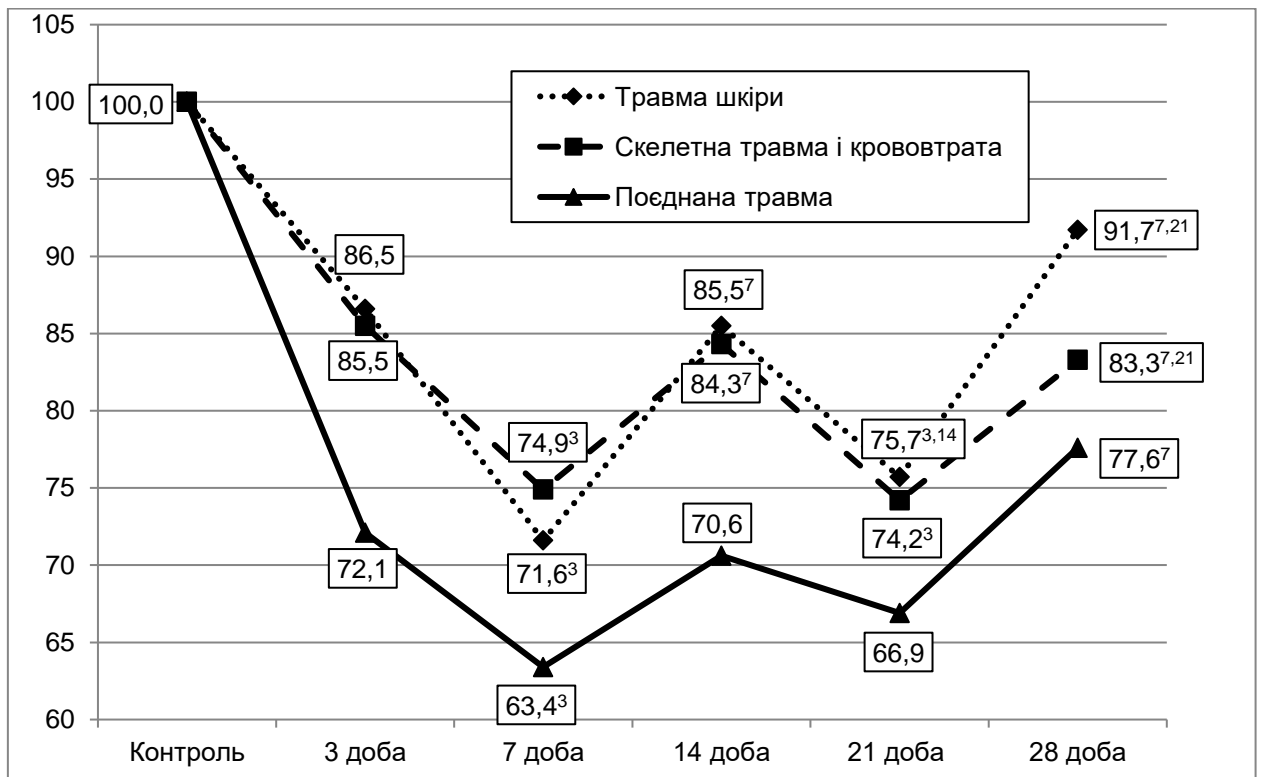


Рисунок 5.15 – Вплив поєднаної травми на динаміку швидкості жовчовиділення (у відсотках до рівня контролю)

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 3 і 14 діб посттравматичного періоду показник у дослідній групі 3 був статистично вірогідно меншим, ніж у дослідних групах 1 і 2 ( $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Через 7 діб у дослідній групі 3 показник теж був істотно меншим, ніж в інших дослідних групах, проте тільки порівняно з дослідною групою 2 результат виявився статистично вірогідним (на 15,8 %,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Через 21 добу у дослідній групі 3 показник продовжував залишатися статистично вірогідно меншим, ніж в інших дослідних групах, проте тільки порівняно з дослідною групою 1 результат виявився статистично вірогідним (на 11,0 %,  $p_{1-3} < 0,05$ ). Через 28 діб вбуло встановлено, що зі збільшенням тяжкості

травми статистично значуще зменшувалася швидкість жовчовиділення ( $p_{1-2}<0,05$ ,  $p_{1-3}<0,05$ ,  $p_{2-3}<0,05$ ).

Застосування PRP-терапії у групі тварин з поєднаною травмою, порівняно з аналогічною групою без корекції (рис. 5.16), показало, що швидкість жовчовиділення під впливом корекції зростала. Результат виявився статистично значущим через 21 і 28 діб експерименту. В ці терміни показник зростав відповідно на 20,9 та 14,2 % ( $p<0,05$ ).

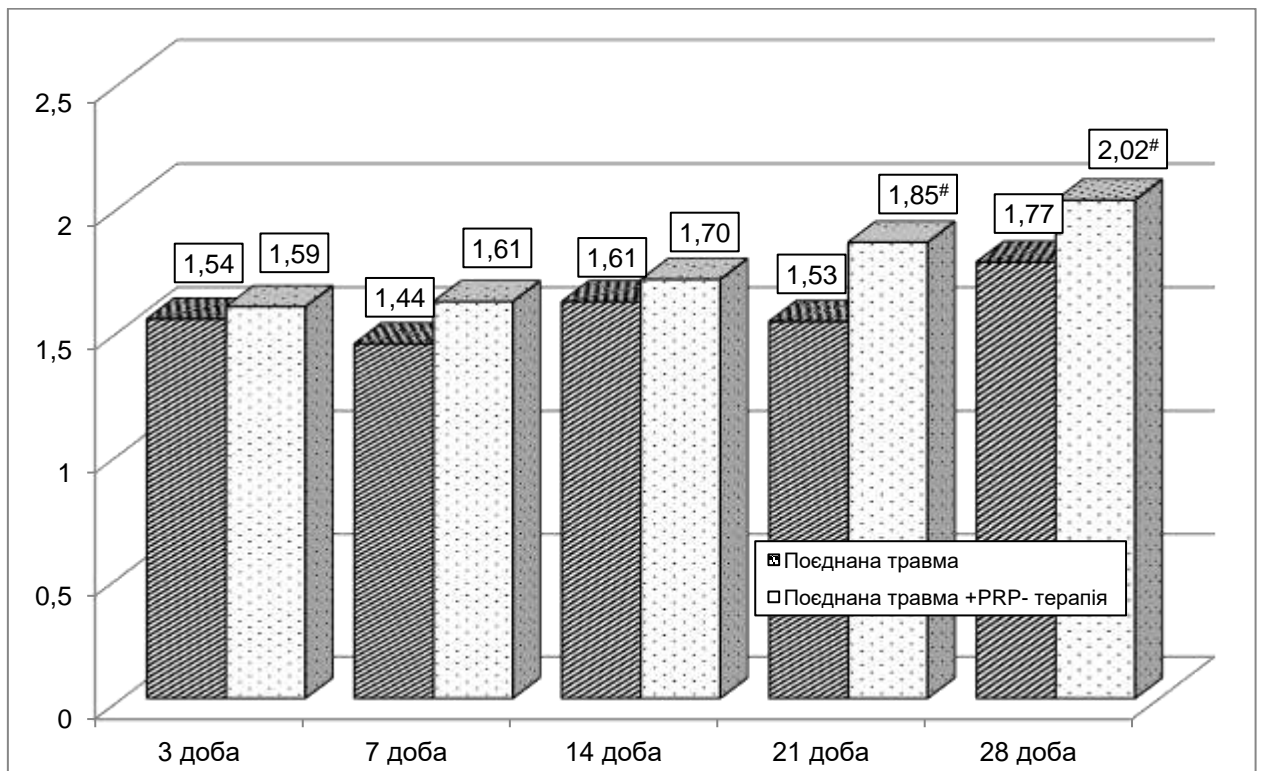


Рисунок 5.16 – Вплив PRP-терапії на динаміку швидкості жовчовиділення за умов поєднаної травми (%)

Швидкість екскреції сумарних жовчних кислот (табл. 5.9, рис. 5.17) під впливом моделювання ізольованої травми шкіри порівняно з контролем знижувалася, що в усі терміни посттравматичного періоду було статистично вірогідним ( $p<0,05$ ). В динаміці показник досягав мінімуму через 7 діб (на 41,0 %,  $p<0,05$ ) й був на 21,1 % меншим, ніж через 3 доби ( $p<0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався й через 7 діб ( $p>0,05$ ). Через 21 добу показник

знижувався повторно – на 18,2 % порівняно з результатом 14 доби ( $p < 0,05$ ) й був на 47,6 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.9 – Швидкість екскреції сумарних жовчних кислот ( $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	5,82 (5,50; 6,17)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	4,35* (4,20; 4,53) (n=6)	3,43* (3,06; 3,53) (n=6)	3,73* (3,58; 4,23) (n=6)	3,05* (3,00; 3,09) (n=6)	4,75* (4,35; 5,31) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	4,26* (3,79; 4,77) (n=9)	3,05* (2,69; 3,20) (n=8)	3,76* (3,29; 4,23) (n=8)	2,85* (2,84; 3,08) (n=7)	3,80* (3,61; 3,98) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	3,04* (2,80; 3,41) (n=8)	1,95* (1,87; 2,32) (n=7)	2,59* (2,14; 2,91) (n=6)	2,34* (2,28; 2,61) (n=6)	3,19* (3,08; 3,25) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Після моделювання скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, динаміка досліджуваного показника буда аналогічною. Показник у всі терміни експерименту був статистично вірогідно меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). Досягав першого мінімуму через 7 діб – ставав на 47,6 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ) та на 28,4 % – порівняно з результатом 3

доби ( $p < 0,05$ ). Важливо відмітити, що через 14 діб показник істотно зростав і ставав на 23,3 % більшим, ніж через 7 діб ( $p < 0,05$ ). Незважаючи на це, показник не досягав рівня контролю й був на 35,4 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

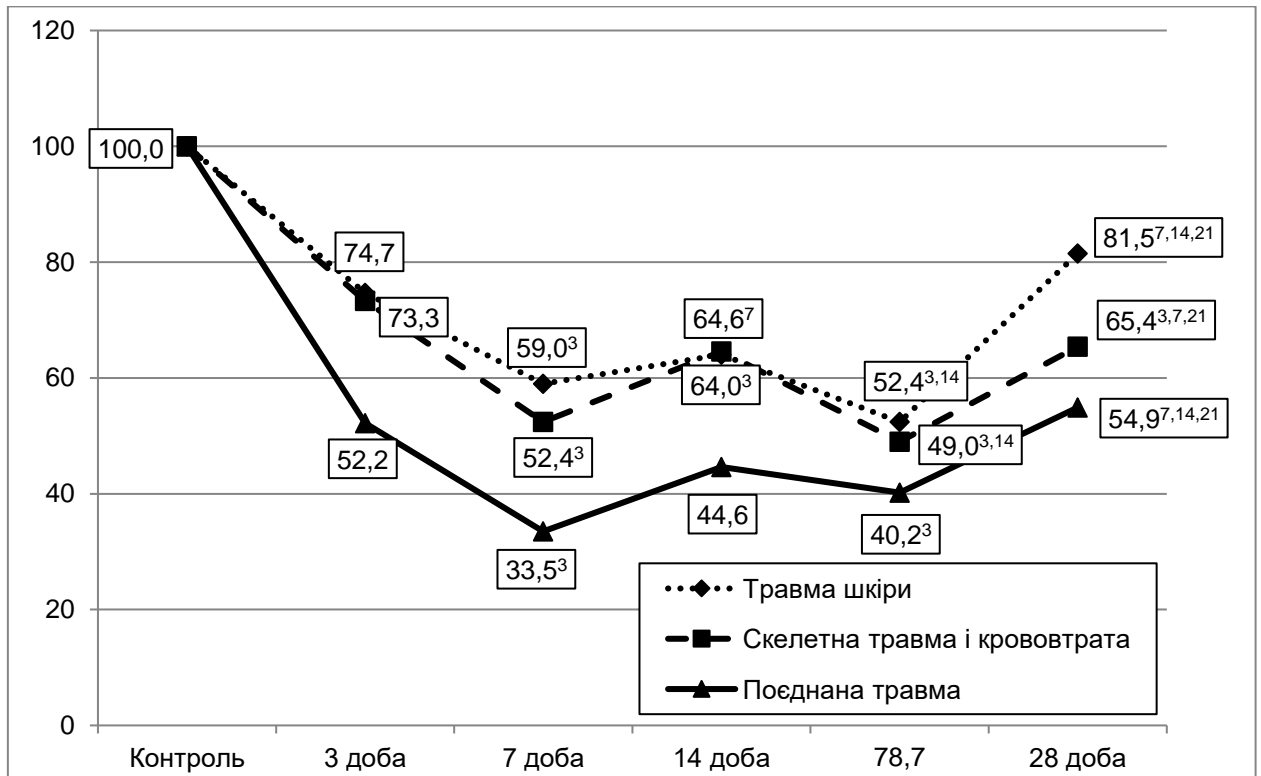


Рисунок 5.17 – Вплив поєднаної травми на динаміку швидкості екскреції сумарних жовчних кислот (у відсотках до рівня контролю)

Через 28 діб показник зростав (на 33,3 %, порівняно з результатом попереднього терміну спостереження,  $p < 0,05$ ), проте був на 34,7 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Нанесення поєднаної травми супроводжувалося досягненням швидкості екскреції сумарних жовчних кислот мінімальної величини порівняно з контролем через 7 діб (на 66,5 %,  $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався до 21 доби ( $p > 0,05$ ) і в подальшому зростав (на 36,3 % порівняно з результатом попереднього терміну спостереження,  $p < 0,05$ ), проте залишався на 45,1 % меншим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).



Порівняння дослідних груп показало, що протягом усього посттравматичного періоду не відмічали істотних відмінностей між дослідними групами 1 і 2 ( $p_{1-2}>0,05$ ). Разом з тим, у дослідній групі 3 показник у всі терміни спостереження виявився статистично вірогідно меншим, ніж у дослідних групах 1 і 2 ( $p_{1-3}<0,05$ ,  $p_{2-3}<0,05$ ).

Застосування PRP-терапії у групі тварин з поєднаною травмою, порівняно з аналогічною групою без корекції (рис. 5.18), показало, що швидкість екскреції сумарних жовчних кислот під впливом корекції зростала. Результат виявився статистично значущим через 21 і 28 діб експерименту. В ці терміни показник зростав відповідно на 40,6 та 24,8 % ( $p<0,05$ ).

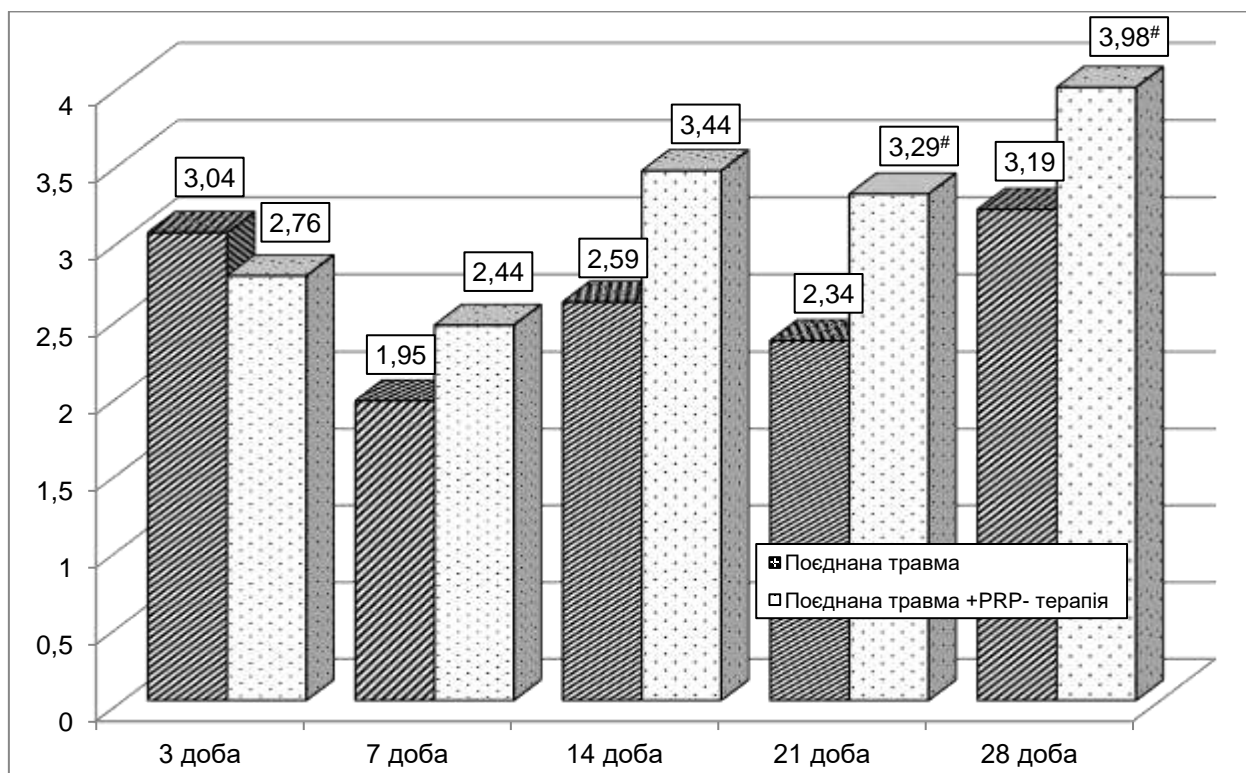


Рисунок 5.18 – Вплив PRP-терапії на динаміку швидкості екскреції сумарних жовчних кислот за умов поєднаної травми (%)

У свою чергу, швидкість екскреції холестеролу (табл. 5.10, рис. 5.19) за умов моделювання ізолюваної травми шкіри порівняно з контролем теж знижувалася. Результат був статистично вірогідним через 7, 21 та 28 діб

(відповідно на 20,8, 21,3 та 26,6 %,  $p < 0,05$ ). В динаміці показник досягав мінімального рівня через 3 доби й з несуттєвими коливаннями залишався на такому ж рівня до 28 доби ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 5.10 – Швидкість екскреції холестеролу ( $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	0,563 (0,497; 0,618)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	0,470 (0,433; 0,498) (n=6)	0,446* (0,431; 0,481) (n=6)	0,496 (0,466; 0,529) (n=6)	0,443* (0,434; 0,481) (n=6)	0,470 (0,447; 0,526) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	0,554 (0,455; 0,567) (n=9)	0,489 (0,456; 0,520) (n=8)	0,484 (0,450; 0,611) (n=8)	0,483* (0,471; 0,485) (n=7)	0,497 (0,471; 0,563) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	0,477 (0,455; 0,520) (n=8)	0,384* (0,360; 0,467) (n=7)	0,462* (0,453; 0,492) (n=6)	0,458* (0,425; 0,464) (n=6)	0,448 (0,449; 0,550) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>2-3</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою теж викликало зниження швидкості екскреції холестеролу у всі терміни спостереження. однак результат виявився статистично значущим тільки через 21 добу експерименту (на 14,2 %,  $p < 0,05$ ).

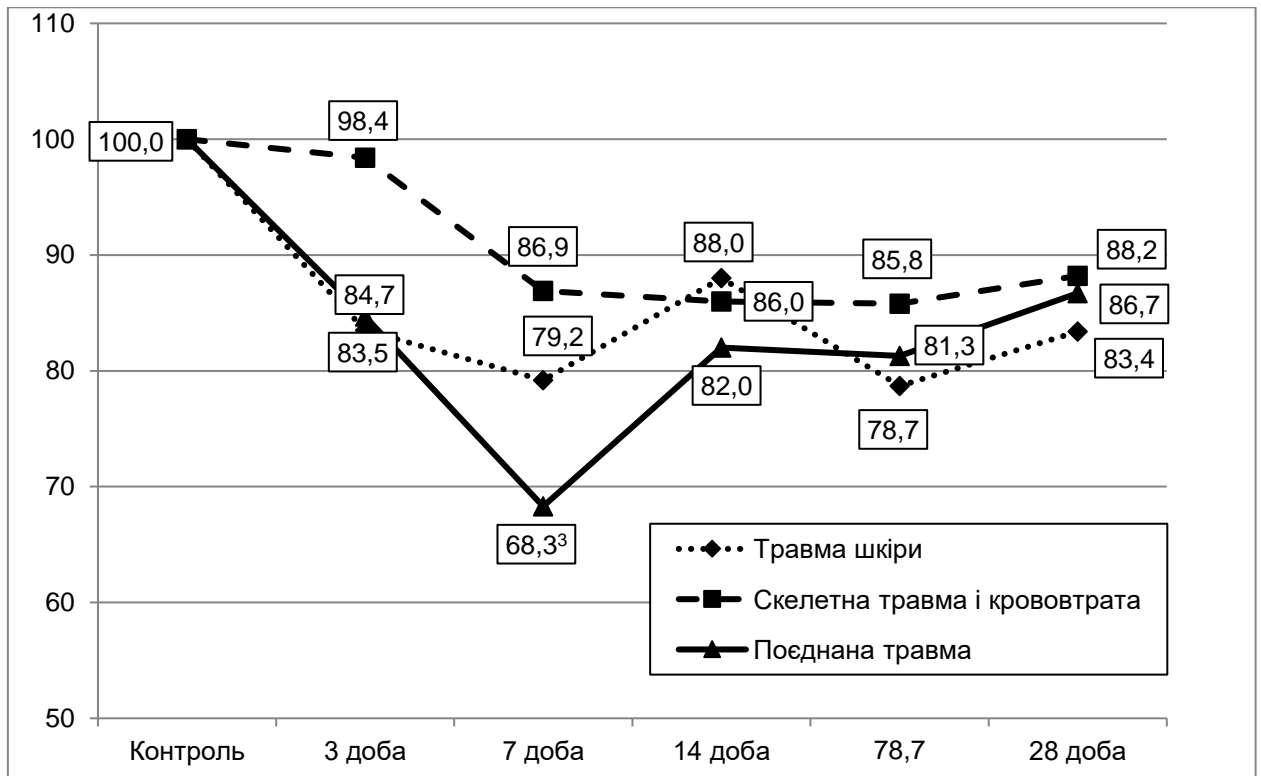


Рисунок 5.19 – Вплив поєднаної травми на динаміку швидкості екскреції холестеролу (у відсотках до рівня контролю)

Моделювання поєднаної травми викликало статистично вірогідне зниження швидкості екскреції холестеролу порівняно з контролем через 7, 14 та 21 доби посттравматичного періоду ( $p < 0,05$ ).

Показник досягав мінімальної величини через 7 діб (на 31,7 % порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ). Через 14 діб показник зростав – на 20,3 % порівняно з даними 7 доби, проте результат виявився статистично не вірогідним ( $p > 0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався до 28 доби ( $p > 0,05$ ). Порівняння дослідних груп показало, що протягом усього посттравматичного періоду не відмічали істотних відмінностей між усіма дослідними групами ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{1-3} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ).

Застосування PRP-терапії у групі тварин з поєднаною травмою, порівняно з аналогічною групою без корекції (рис. 5.20), показало, що швидкість екскреції холестеролу під впливом корекції практично не змінювалася у всі терміни спостереження ( $p > 0,05$ ).

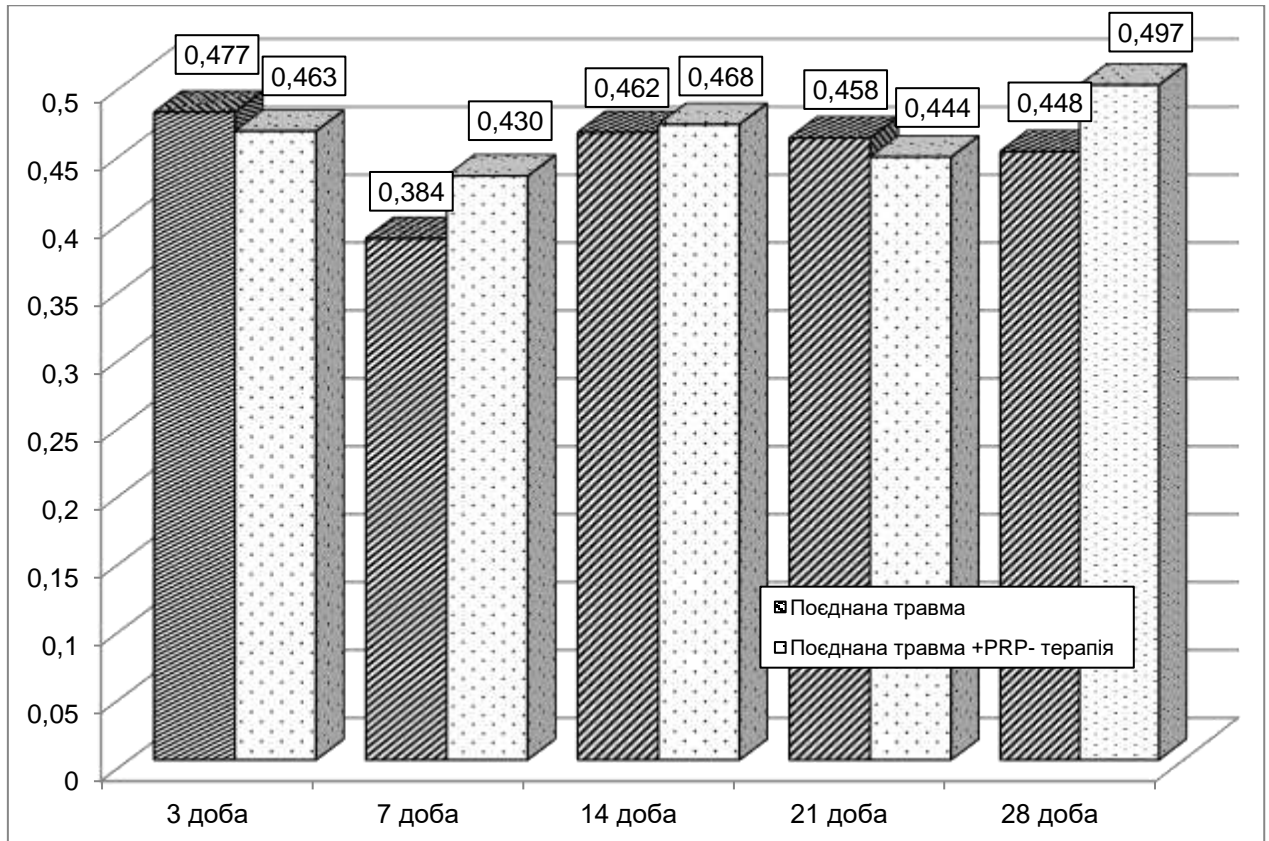


Рисунок 5.20 – Вплив PRP-терапії на динаміку швидкості екскреції холестеролу за умов поєднаної травми (%)

Швидкість екскреції загального білірубіну (табл. 5.11, рис. 5.21) під впливом модельованих травм у всі терміни спостереження виявилася статистично вірогідно меншою, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). В динаміці експерименту показник змінювався фазово з першим зниженням через 7 діб: після ізольованої травми шкіри – на 34,0 % ( $p < 0,05$ ), після скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою – на 33,3 % ( $p < 0,05$ ), після поєднаної травми – на 46,3 % ( $p < 0,05$ ).

Через 14 діб показник у всіх дослідних групах істотно зростав ( $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження). Через 21 добу показник у дослідних групах 1 і 2 повторно знижувався (відповідно на 11,6 та 16,6 % порівняно з попереднім терміном спостереження,  $p < 0,05$ ). У дослідній групі 3 через 21 показник залишався на такому ж рівні, що й через 14 діб ( $p > 0,05$ ). У подальшому через 28 діб у дослідних групах показник істотно

збільшувався порівняно з попереднім терміном спостереження ( $p < 0,05$ ). У дослідних групах 1 і 2 показник досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ), проте у дослідній групі 3 залишався статистично вірогідно меншим (на 25,9 %,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.11 – Швидкість екскреції загального білірубіну ( $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	240,4 (233,7; 245,7)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	205,2* (196,9; 213,8) (n=6)	158,6* (141,4; 178,2) (n=6)	205,2* (195,8; 215,1) (n=6)	181,3* (170,2; 192,9) (n=6)	224,8* (207,3; 243,6) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	198,7* (188,2; 208,7) (n=9)	160,2* (150,5; 168,2) (n=8)	196,7* (178,5; 220,8) (n=8)	164,1* (158,2; 186,4) (n=7)	227,4* (211,1; 233,4) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	153,8* (139,5; 167,1) (n=8)	129,0* (120,1; 133,8) (n=7)	159,1* (150,0; 164,0) (n=6)	157,5* (147,4; 159,9) (n=6)	178,1* (170,4; 191,6) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Порівняння дослідних груп показало, що протягом усього посттравматичного періоду не відмічали істотних відмінностей між дослідними групами 1 і 2 ( $p_{1-2} > 0,05$ ).

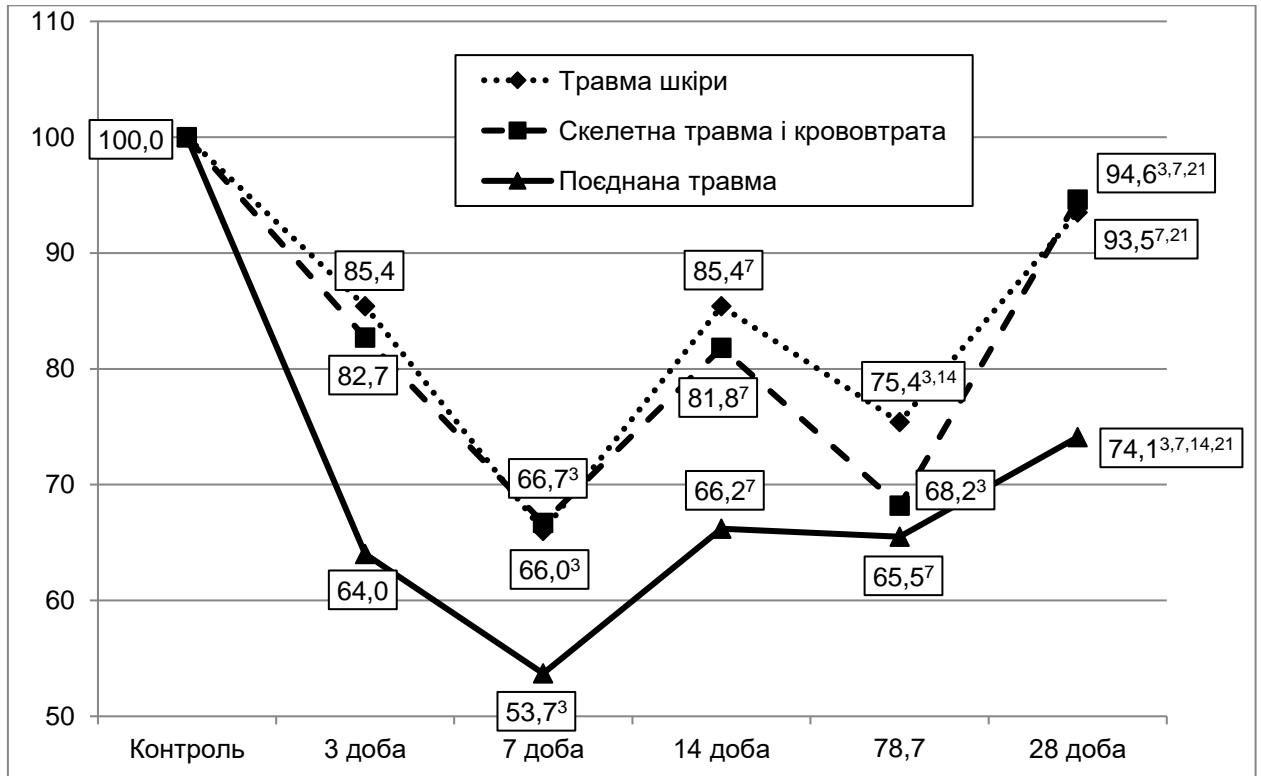


Рисунок 5.21 – Вплив поєднаної травми на динаміку швидкості екскреції загального білірубину (у відсотках до рівня контролю)

Разом з тим, у дослідній групі 3 у всі терміни спостереження показник був істотно меншим, ніж у дослідній групі 1 ( $p_{1-3} < 0,05$ ) та через 3, 7, 14 та 28 діб – порівняно з дослідною групою 2 ( $p_{2-3} < 0,05$ ).

Застосування PRP-терапії у групі тварин з поєднаною травмою, порівняно з аналогічною групою без корекції (рис. 5.22), показало, що швидкість екскреції загального білірубину під впливом корекції практично не змінювалася у всі терміни спостереження ( $p > 0,05$ ).

Швидкість екскреції кон'югованого білірубину (табл. 5.12, рис. 5.23) під впливом модельованих травм у практично всі терміни спостереження виявилася статистично вірогідно меншою, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ), за виключенням ізолюваного пошкодження шкіри через 3 доби експерименту. В цей термін показник істотно не відрізнявся від рівня контролю ( $p > 0,05$ ).

В динаміці експерименту показник змінювався фазово з першим зниженням через 7 діб: після ізолюваної травми шкіри – на 40,8 % ( $p < 0,05$ ),

після скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою – на 42,8 % ( $p < 0,05$ ), після поєднаної травми – на 58,7 % ( $p < 0,05$ ).

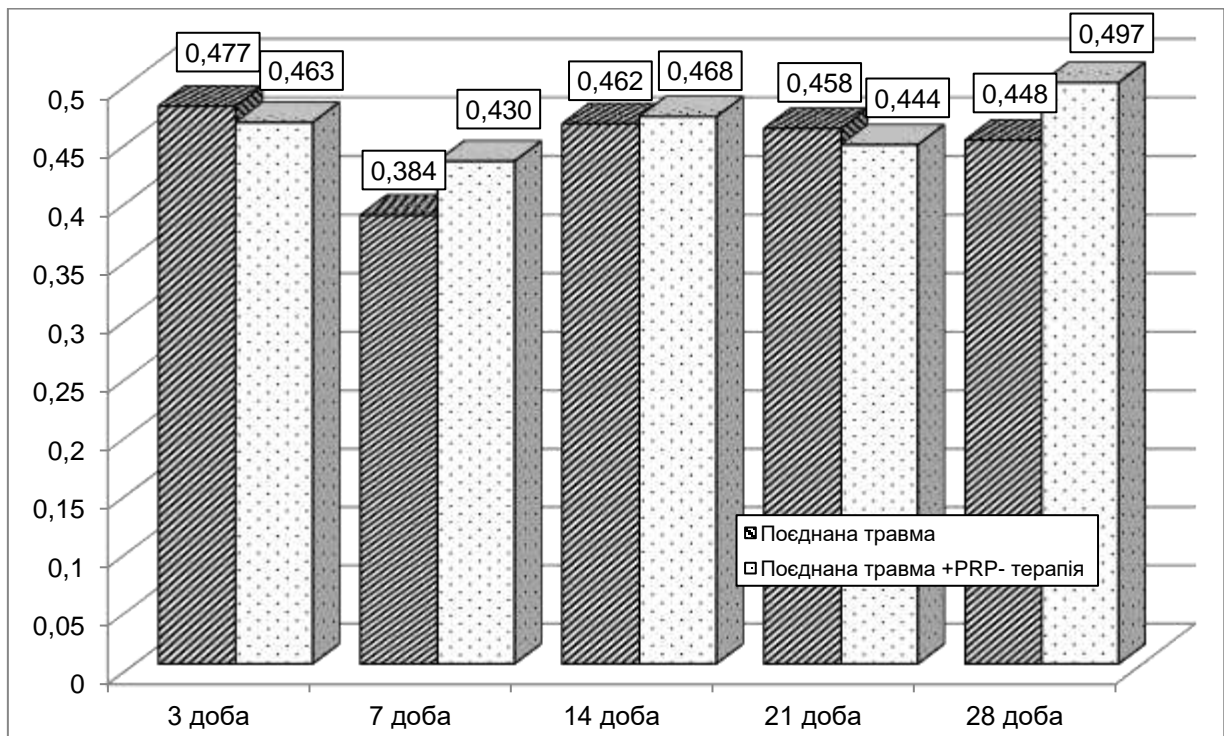


Рисунок 5.22 – Вплив PRP-терапії на динаміку швидкості екскреції загального білірубину за умов поєднаної травми (%)

Таблиця 5.12 – Швидкість екскреції кон'югованого білірубину ( $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантілі)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
1	2	3	4	5	6
Контрольна група	165,5 (149,7; 175,0)				
Дослідна група 1	132,2	97,9*	124,0*	103,5*	134,2*
Пошкодження шкіри	(114,9; 154,8)	(85,8; 106,7)	(99,7; 140,9)	(99,7; 120,8)	(129,2; 145,4)
	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)

Продовження таблиці 5.12

1	2	3	4	5	6
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	123,2* (116,5; 140,9) (n=9)	94,6* (76,4; 97,6) (n=8)	126,6* (104,2; 141,1) (n=8)	94,6* (86,8; 115,1) (n=7)	137,4* (115,2; 146,3) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	91,1* (84,1; 102,5) (n=8)	68,4* (62,9; 74,7) (n=7)	88,9* (76,1; 93,3) (n=6)	79,4* (63,3; 100,5) (n=6)	104,4* (89,7; 130,5) (n=6)
p <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p <sub>2-3</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

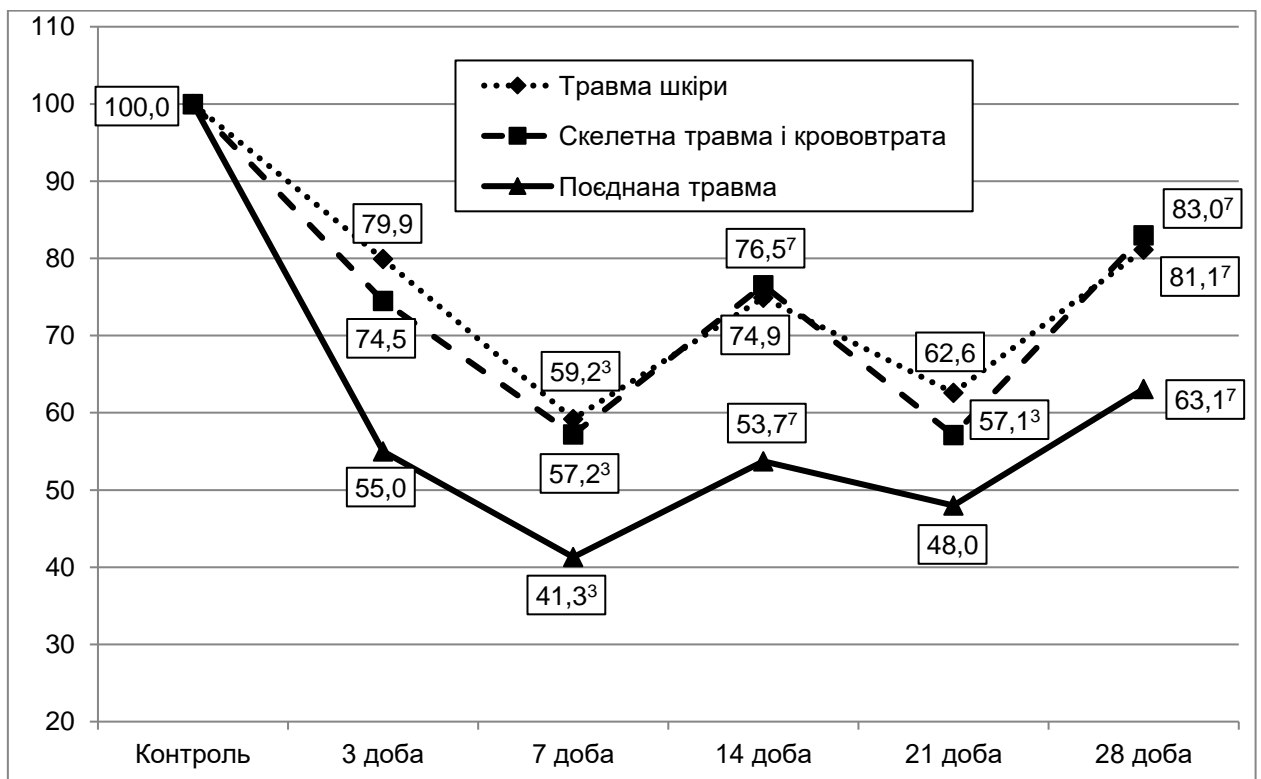


Рисунок 5.23 – Вплив поєднаної травми на динаміку швидкості екскреції кон'югованого білірубину (у відсотках до рівня контролю)



Через 14 діб показник у дослідних групах 2 і 3 істотно зростав ( $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження), у дослідній групі 1 практично не змінювався ( $p > 0,05$ ). Через 21 добу показник у дослідній групі 2 повторно знижувався (відповідно на 25,3 % порівняно з попереднім терміном спостереження,  $p < 0,05$ ). У дослідних групах 1 і 3 через 21 показник залишався на такому ж рівні, що й через 14 діб ( $p > 0,05$ ). У подальшому через 28 діб у дослідних групах показник істотно збільшувався порівняно з результатом 7 доби ( $p < 0,05$ ), проте не досягав рівня контрольною залишався меншим: у дослідній групі 1 – на 18,9 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 2 – на 17,0 % ( $p < 0,05$ ), у дослідній групі 3 – 36,9 % ( $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп показало, що протягом усього посттравматичного періоду не відмічали істотних відмінностей між дослідними групами 1 і 2 ( $p_{1-2} > 0,05$ ). Разом з тим, у дослідній групі 3 через 3, 7 та 14 діб спостереження показник був істотно меншим, ніж у дослідній групі 1 ( $p_{1-3} < 0,05$ ) та дослідній групі 2 ( $p_{2-3} < 0,05$ ). В інші терміни результати були статистично не вірогідними ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ).

Застосування PRP-терапії у групі тварин з поєднаною травмою, порівняно з аналогічною групою без корекції (рис. 5.24), показало, що швидкість екскреції кон'югованого білірубіну під впливом корекції зростала у всі терміни спостереження, проте результат виявився статистично вірогідним через 7, 14 і 21 доби спостереження (відповідно на 29,5, 20,4 та 35,8 %,  $p > 0,05$ ).

У свою чергу швидкість екскреції некон'югованого білірубіну (табл. 5.13, рис. 5.25) у дослідній групі щурів з ізольованою травмою шкіри впродовж посттравматичного періоду практично не відрізнявся від рівня контролю ( $p > 0,05$ ). В його динаміці відмічали період зростання через 14 діб, що виявилось статистично значущим, порівняно з результатом 3 і 7 діб ( $p < 0,05$ ). Після нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, показник теж протягом 3-21 діб істотно не відрізнявся від

контролю ( $p>0,05$ ). Разом з тим, через 28 днів показник зростає, що виявилось статистично вірогідно більшим порівняно з результатом усіх попередніх термінів спостереження ( $p<0,05$ ), а також порівняно з контрольною групою (на 20,2 %,  $p<0,05$ ).

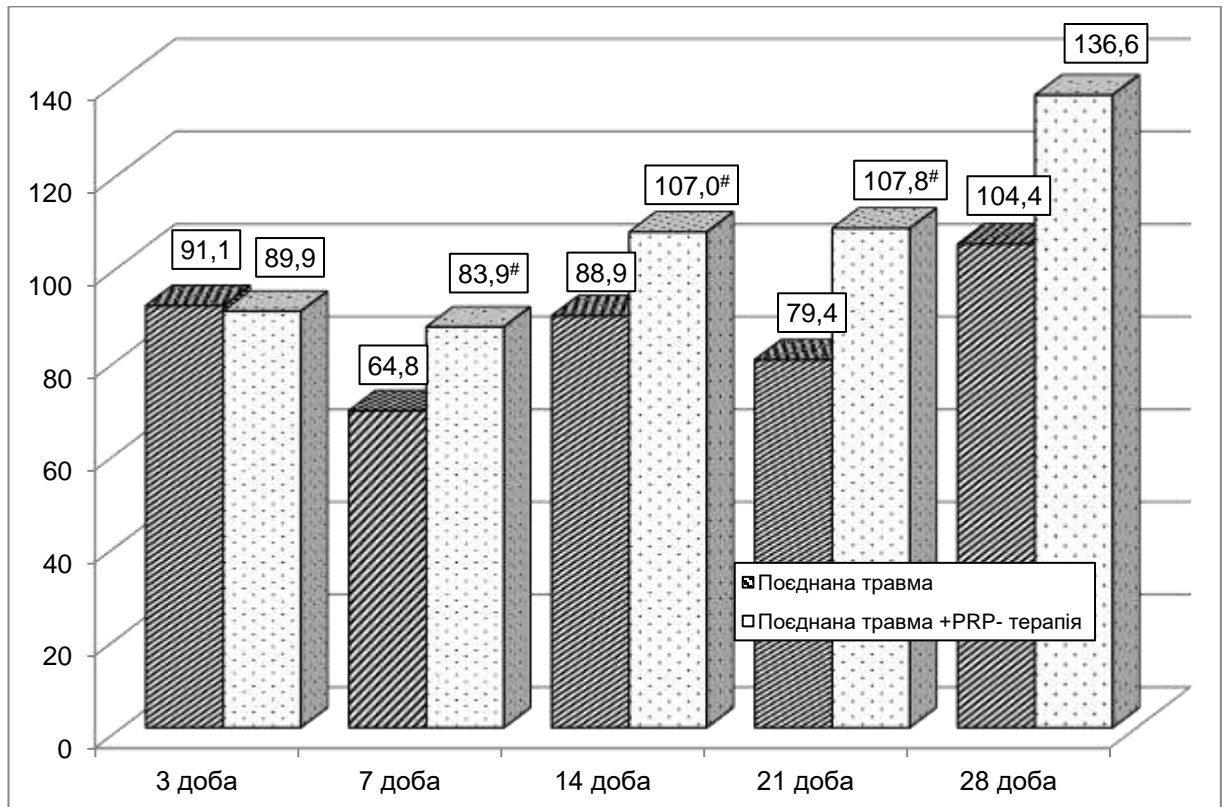


Рисунок 5.24 – Вплив PRP-терапії на динаміку швидкості екскреції кон'югованого білірубину за умов поєднаної травми (%)

Моделювання поєднаної травми через 3, 14, 21 та 28 днів посттравматичного періоду не викликало істотних відхилень від рівня контролю швидкості екскреції некон'югованого білірубину ( $p>0,05$ ), проте через 7 днів показник виявився істотно меншим (на 21,4 %,  $p<0,05$ ).

Порівняння дослідних груп показало, що через 3 та 21 доби за величиною швидкості екскреції некон'югованого білірубину істотних відмінностей між дослідними групами не було ( $p_{1-2}>0,05$ ,  $p_{1-3}>0,05$ ,  $p_{2-3}>0,05$ ). Разом з тим, через 7 і 28 днів у дослідній групі 3 показник виявився істотно меншим, ніж у дослідній групі 2 (відповідно на 11,9 та 17,1 %,  $p_{2-3}<0,05$ ),

через 14 діб показник показник у дослідній групі 2 був суттєво меншим, ніж у дослідній групі 1 (на 28,0 %,  $p_{1-2} < 0,05$ ).

Таблиця 5.13 – Швидкість екскреції некон'югованого білірубіну ( $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі))

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	78,61 (66,81; 84,26)				
Дослідна група 1 Пошкодження шкіри	78,89 (64,70; 81,02) (n=6)	66,92 (52,21; 74,61) (n=6)	105,8 (83,16; 115,4) (n=6)	70,42 (68,47; 82,41) (n=6)	87,16 (77,54; 95,06) (n=6)
Дослідна група 2 Скелетна травма + гостра крововтрата	68,59 (64,64; 70,82) (n=9)	70,17 (64,97; 74,55) (n=8)	76,13 (73,35; 80,58) (n=8)	70,24 (67,73; 75,74) (n=7)	94,50* (91,27; 98,33) (n=7)
Дослідна група 3 Поєднана травма	66,54 (55,45; 76,56) (n=8)	61,82* (56,52; 64,43) (n=7)	74,11 (72,73; 84,53) (n=6)	69,81 (60,74; 81,05) (n=6)	78,31 (65,46; 84,53) (n=6)
$p_{1-2}$	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
$p_{1-3}$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
$p_{2-3}$	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Застосування PRP-терапії у групі тварин з поєднаною травмою, порівняно з аналогічною групою без корекції (рис. 5.26), показало, що швидкість екскреції некон'югованого білірубіну під впливом корекції зростала, проте результат у всі терміни спостереження виявився статистично не вірогідним ( $p > 0,05$ ).

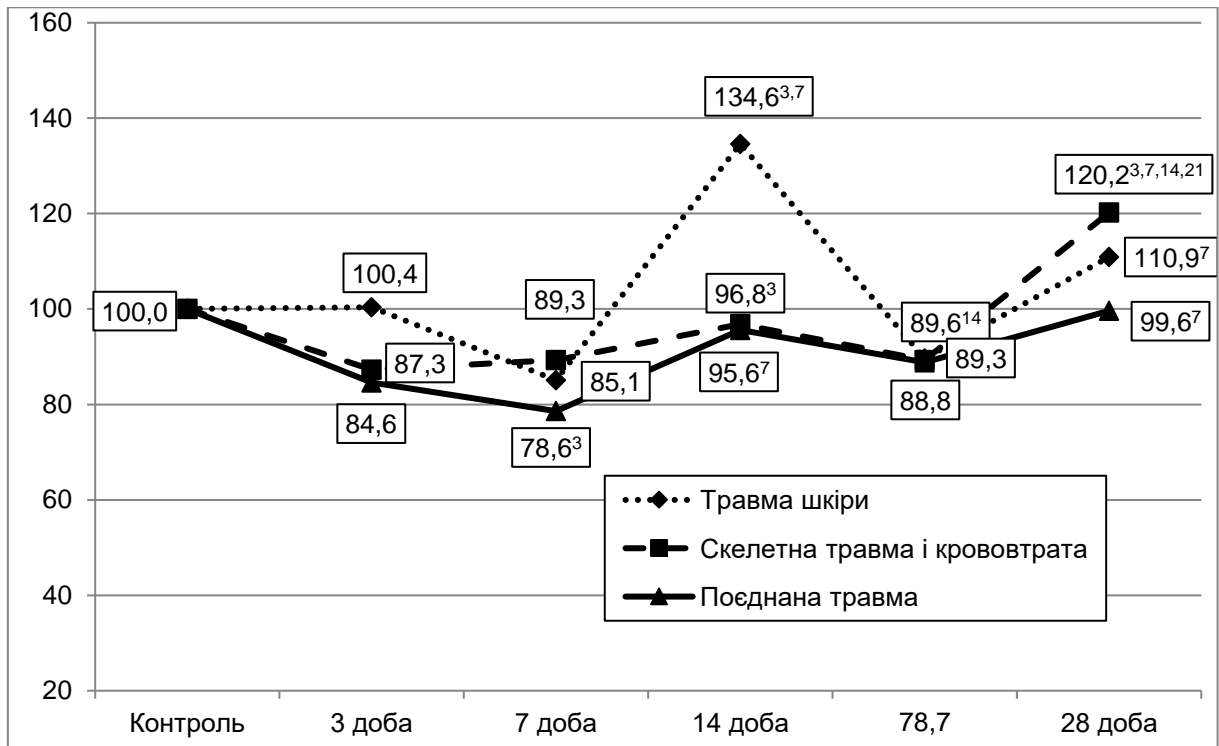


Рисунок 5.25 – Вплив поєднаної травми на динаміку швидкості екскреції некон'югованого білірубину (у відсотках до рівня контролю)

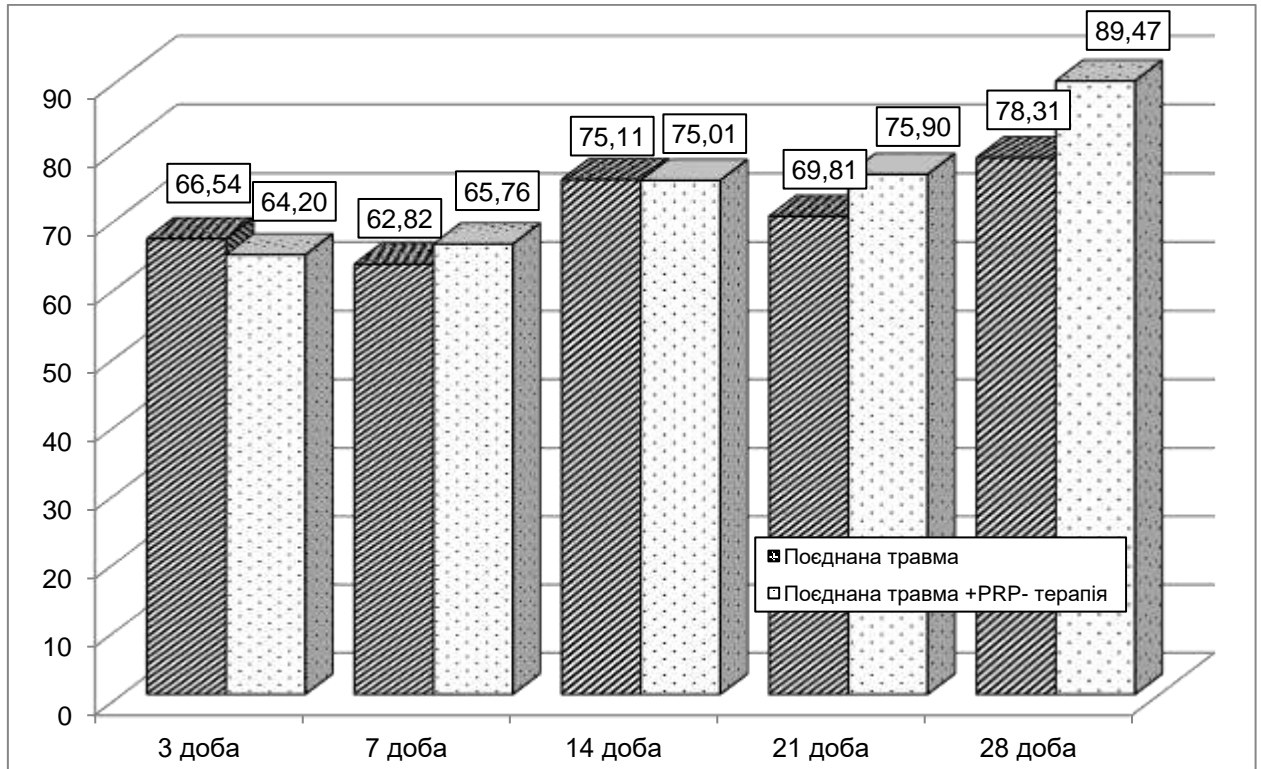


Рисунок 5.26 – Вплив PRP-терапії на динаміку швидкості екскреції некон'югованого білірубину за умов поєднаної травми (%)

Таким чином, механічне пошкодження шкірних покривів, скелетна травма, ускладнена гострою крововтратою, та їх поєднання супроводжуються істотним зменшенням швидкості жовчовиділення. Динаміка й амплітуда порушення швидкості жовчовиділення протягом 3–21 доби у щурів з ізольованою травмою шкіри та щурів із скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою істотно не відрізняється. Встановлено, що додаткове пошкодження шкіри на тлі скелетної травми та гострої крововтрати суттєво поглиблює порушення швидкості відтоку жовчі.

За умов застосування PRP-терапії у щурів з поєднаною травмою порушення жовчовиділення порівняно з тваринами без корекції є меншим, що статистично вірогідно через 21 і 28 діб посттравматичного періоду.

Наведені порушення швидкості жовчовиділення позначаються на швидкості екскреції досліджуваних компонентів жовчі. Швидкість виділення сумарних жовчних кислот у всіх дослідних групах у всі терміни посттравматичного періоду істотно менша, ніж у контролі. В динаміці показник знижується до 7 доби і залишається на такому ж рівні з незначним коливанням до 21 доби з наступним зростанням до 28 доби, яке не досягає рівня контролю. У всі терміни спостереження величина швидкості екскреції сумарних жовчних кислот істотно не відрізняється у групах з ізольованим ураженням шкіри та скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою. За умов поєднаної травми порушення досліджуваного показника є більшими, ніж в інших дослідних групах в усі терміни спостереження.

За умов модельованих травм порівняно з контролем відмічають істотне зниження швидкості екскреції холестеролу, яке після нанесення ізольованої травми шкіри статистично вірогідне через 3 і 21 доби експерименту, після скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, показник суттєво знижується тільки через 21 добу, водночас після моделювання поєднаної травми показник істотно знижується через 7, 14 і 21 доби експерименту. В динаміці показник досягає мінімуму через 7 діб і поступово зростає до 28

доби, однак ці відхилення є статистично не значущими. Так само немає істотних відмінностей між дослідними групами і в динаміці експерименту.

За умов модельованих травм порівняно з контролем встановлено істотне зниження швидкості екскреції загального білірубину, який у всіх дослідних групах у всі терміни спостереження є статистично вірогідно меншим, ніж у контролі. Динаміка порушень досліджуваного показника є двофазною з першим зниженням через 7 діб, і другим – через 21 добу. останній є статистично значущим у групі щурів з ізольованою травмою шкіри. Порівняння дослідних груп не виявило істотних відмінностей у всі терміни спостереження у групах щурів з ізольованою травмою шкіри та скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою. Водночас на тлі поєднаної травми показник у всі терміни спостереження істотно нижчий, ніж в інших дослідних групах. Застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою порівняно з тваринами без корекції не вплинуло на величину швидкості екскреції загального білірубину.

Аналогічну динаміку відмічають й за величиною швидкості екскреції кон'югованого білірубину. У всі терміни спостереження у всіх дослідних групах показник є статистично вірогідно меншим, ніж у контролі. Динаміка порушень досліджуваного показника у групі щурів з ізольованою травмою шкіри є двофазовим з двома фазами зниження через 7 і 21 доби. В той час в інших дослідних групах показник досягає мінімуму через 7 діб і залишається на такому ж рівня до 21 доби з наступним зростанням, яке не досягає рівня контролю. Порівняння дослідних груп не виявило істотних відмінностей у всі терміни спостереження у групах щурів з ізольованою травмою шкіри та скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою. Водночас на тлі поєднаної травми показник у всі терміни спостереження істотно нижчий, ніж в інших дослідних групах. Застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою порівняно з тваринами без корекції викликає зростання швидкості екскреції кон'югованого білірубину через 7, 14 та 21 доби експерименту.

У свою чергу за величиною швидкості екскреції некон'югованого білірубину порівняно з контролем відмічають істотне зниження його величини тільки у групі щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою через 28 діб та з поєднаною травмою – через 7 діб. В динаміці тільки за умов ізольованої травми шкіри показник через 14 діб суттєво зростає, перевищуючи результат 3, 7 та 21 діб. Застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою порівняно з тваринами без корекції не вплинуло на величину швидкості екскреції некон'югованого білірубину.

На основі наведених у розділі результатів можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. Під впливом модельованих травм вміст сумарних жовчних кислот у жовчі в усіх дослідних групах до 7 доби знижується, залишається на такому ж рівні до 21 доби, а далі до 28 доби експерименту зростає, не досягаючи рівня контролю. Вміст у жовчі сумарних жовчних кислот був найменшим за умов поєднаної травми, починаючи з 7 доби експерименту. Застосування PRP-терапії у тварин з поєднаною травмою порівняно з аналогічною групою без корекції викликає істотне зростання вмісту сумарних жовчних кислот, починаючи з 21 доби експерименту.

2. Вміст холестеролу в посттравматичному періоді змінюється хвилеподібно і статистично вірогідно зростає порівняно з контролем після скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, через 7 і 21 доби та після поєднаної травми – через 3, 14 та 21 доби. Відмічається істотно більший вміст холестеролу в жовчі після поєднаної травми через 3 та 21 доби посттравматичного порівняно з ізольовано травмою шкіри. Під впливом PRP-терапії порівняно з тваринами без корекції істотних відмінностей не виявлено.

3. Модельовані травми викликають статистично значуще зниження холато-холестеролового коефіцієнта після моделювання ізольованого пошкодження шкіри та скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою,

починаючи з 7 доби посттравматичного періоду, після поєднаної травми – вже через 3 доби. В динаміці показник досягає мінімальної величини через 7 діб і залишається на такому ж рівні до 21 доби з наступним зростанням до 28 доби, яке не досягає рівня контролю. У дослідній групі щурів з поєднаною травмою показник істотно більший, ніж в інших дослідних групах у всі терміни спостереження. Водночас, за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, величина холато-холестеролового коефіцієнта статистично вірогідно менша тільки через 3 та 28 діб експерименту. Застосування PRP-терапії у групі тварин з поєднаною травмою, порівняно з аналогічною групою без корекції, зумовлює статистично вірогідне зростання досліджуваного показника лише через 21 добу експерименту.

4. Вміст загального білірубину практично не змінюється порівняно з контролем в динаміці ізолюваного пошкодження шкіри та скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою. Після нанесення поєднаної травми показник стає меншим від контролю через 7 діб. В динаміці показник досягає мінімуму через 7 діб, проте результат порівняно з іншими термінами спостереження статистично не вірогідний. PRP-терапія у групі тварин з поєднаною травмою не викликає статистично значущих відмінностей порівняно з тваринами без корекції.

5. Вміст кон'югованого білірубину під впливом травм порівняно з контролем теж знижувався, причому після моделювання ізолюваного пошкодження шкіри результат був статистично вірогідним тільки через 7 та 21 доби посттравматичного періоду, після скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою – через 7, 14 та 21 доби експерименту, після нанесення поєднаної травми в усі терміни спостереження. Порівняння дослідних груп не виявило істотних відмінностей через 3, 14, 21 та 28 діб експерименту, за виключенням 7 доби. В цей термін за умов моделювання поєднаної травми вміст кон'югованого білірубину виявився істотно меншим, ніж після моделювання ізолюваного пошкодження шкіри.



6. Після моделювання ізольованої травми шкіри та скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, ступінь кон'югації білірубину статистично вірогідно менший порівняно з контролем, починаючи з 7 доби експерименту, після поєднаної травми – в усі терміни. В динаміці показник в усіх дослідних групах досягає мінімальної величини через 7 діб і поступово зростає до 28 доби, не досягаючи рівня контролю. В усі терміни посттравматичного періоду істотних відмінностей між дослідними групами не спостерігають.

7. Вміст некон'югованого білірубину під впливом травм порівняно з контрольною групою зростає. Результат статистично вірогідний після нанесення ізольованого пошкодження шкіри через 14, 21 і 28 діб посттравматичного періоду, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою – через 7, 21 і 28 діб, після поєднаної травми – через 7, 14 та 21 добу. Порівняння дослідних груп виявило статистично вірогідно більший вміст некон'югованого білірубину у дослідній групі 3 порівняно з дослідною групою 2 – через 14 діб, та у дослідній групі 2 порівняно з дослідною групою 1 – через 28 діб.

8. Механічне пошкодження шкірних покривів, скелетна травма, ускладнена гострою крововтратою, та їх поєднання супроводжуються істотним зменшенням швидкості жовчовиділення. Динаміка й амплітуда порушення швидкості жовчовиділення протягом 3 – 21 доби у щурів з ізольованою травмою шкіри та щурів із скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою істотно не відрізняється. Встановлено, що додаткове пошкодження шкіри на тлі скелетної травми та гострої крововтрати суттєво поглиблює порушення швидкості відтоку жовчі. За умов застосування PRP-терапії у щурів з поєднаною травмою порушення жовчовиділення порівняно з тваринами без корекції є меншим, що статистично вірогідно через 21 і 28 діб посттравматичного періоду.

9. Швидкість виділення сумарних жовчних кислот у всіх дослідних групах у всі терміни посттравматичного періоду істотно менша, ніж у

контролі. В динаміці показник знижується до 7 доби і залишається на такому ж рівні з незначним коливанням до 21 доби з наступним зростанням до 28 доби, яке не досягає рівня контролю. У всі терміни спостереження величина швидкості екскреції сумарних жовчних кислот істотно не відрізняється у групах з ізольованим ураженням шкіри та скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою. За умов поєднаної травми порушення досліджуваного показника є більшими, ніж в інших дослідних групах в усі терміни спостереження.

10. За умов модельованих травм порівняно з контролем відмічають істотне зниження швидкості екскреції холестеролу, яке після нанесення ізольованої травми шкіри статистично вірогідне через 3 і 21 доби експерименту, після скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, показник суттєво знижується тільки через 21 добу, водночас після моделювання поєднаної травми показник істотно знижується через 7, 14 і 21 доби експерименту. В динаміці показник досягає мінімуму через 7 діб і поступово зростає до 28 доби, однак ці відхилення є статистично не значущими. Так само немає істотних відмінностей між дослідними групами і в динаміці експерименту.

11. За умов модельованих травм порівняно з контролем встановлено істотне зниження швидкості екскреції загального білірубину, який у всіх дослідних групах у всі терміни спостереження є статистично вірогідно меншим, ніж у контролі. Динаміка порушень досліджуваного показника є двофазною з першим зниженням через 7 діб, і другим – через 21 добу. останній є статистично значущим у групі щурів з ізольованою травмою шкіри. Порівняння дослідних груп не виявило істотних відмінностей у всі терміни спостереження у групах щурів з ізольованою травмою шкіри та скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою. Водночас на тлі поєднаної травми показник у всі терміни спостереження істотно нижчий, ніж в інших дослідних групах. Застосування PRP-терапії у групі щурів з

поєднаною травмою порівняно з тваринами без корекції не вплинуло на величину швидкості екскреції загального білірубіну.

12. У всі терміни спостереження у всіх дослідних групах показник є статистично вірогідно меншим, ніж у контролі. Динаміка порушень досліджуваного показника у групі щурів з ізольованою травмою шкіри є двофазовим з двома фазами зниження через 7 і 21 доби. В той час в інших дослідних групах показник досягає мінімуму через 7 діб і залишається на такому ж рівня до 21 доби з наступним зростанням, яке не досягає рівня контролю. Порівняння дослідних груп не виявило істотних відмінностей у всі терміни спостереження у групах щурів з ізольованою травмою шкіри та скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою. Водночас на тлі поєднаної травми показник у всі терміни спостереження істотно нижчий, ніж в інших дослідних групах. Застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою порівняно з тваринами без корекції викликає зростання швидкості екскреції кон'югованого білірубіну через 7, 14 та 21 доби експерименту.

13. За величиною швидкості екскреції некон'югованого білірубіну порівняно з контролем відмічають істотне зниження його величини тільки у групі щурів зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою через 28 діб та з поєднаною травмою – через 7 діб. В динаміці тільки за умов ізольованої травми шкіри показник через 14 діб суттєво зростає, перевищуючи результат 3, 7 та 21 діб. Застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою порівняно з тваринами без корекції не вплинуло на величину швидкості екскреції некон'югованого білірубіну.

Наведені в розділі результати знайшли своє відображення у наукових публікаціях автора [272, 273, 274, 278].

## РОЗДІЛ 6

### ГІСТОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ШКІРИ ЗОНИ ДЕФЕКТУ ТА ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ІЗОЛЬОВАНОГО МЕХАНІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ, СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ КРОВОВТРАТОЮ, ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ PRP-ТЕРАПІЇ

6.1 Гістологічна структура шкіри та печінки у щурів з ізольованим механічним пошкодженням шкіри

Гістологічна структура ділянки шкіри в зоні механічного дефекту представлена на рис. 6.1. У досліджуваній тканині виявлено глибокий дефект поверхневого шару із відсутністю епітеліальних структур та придатків шкіри.

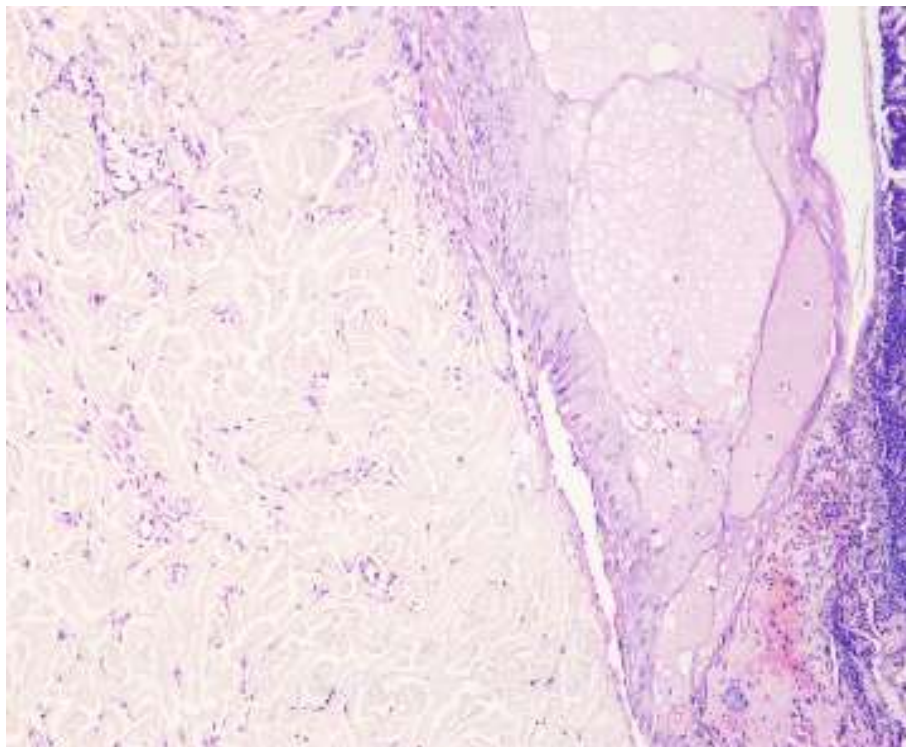


Рисунок 6.1 – Структура шкіри через 3 доби після моделювання механічної травми. Помірний набряк колагенової стромы, дефект поверхневого шару шкіри. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$

В цій ділянці візуалізуються некротично змінена тканина із помірною кількістю еритроцитів. В глибоких шарах дерми спостерігається виражений

набряк, який поширюється навколо колагенових волокон, нашарування фібрину із поодинокими сегментоядерними лейкоцитами. Навколо судин строми також візуалізується периваскулярний набряк із помірною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією. Судини мікроциркуляторного русла малокровні.

В печінці структура часточки збережена. Центральні вени частково розширені, молоккровні, центролобулярні гепатоцити переважно збережені, із проявами білкової дистрофії. Балкова організація гепатоцитів збережена, міжклітинні контакти порушені незначно. В просвітах синусоїдів візуалізується помірна кількість макрофагів (рис. 6.2).

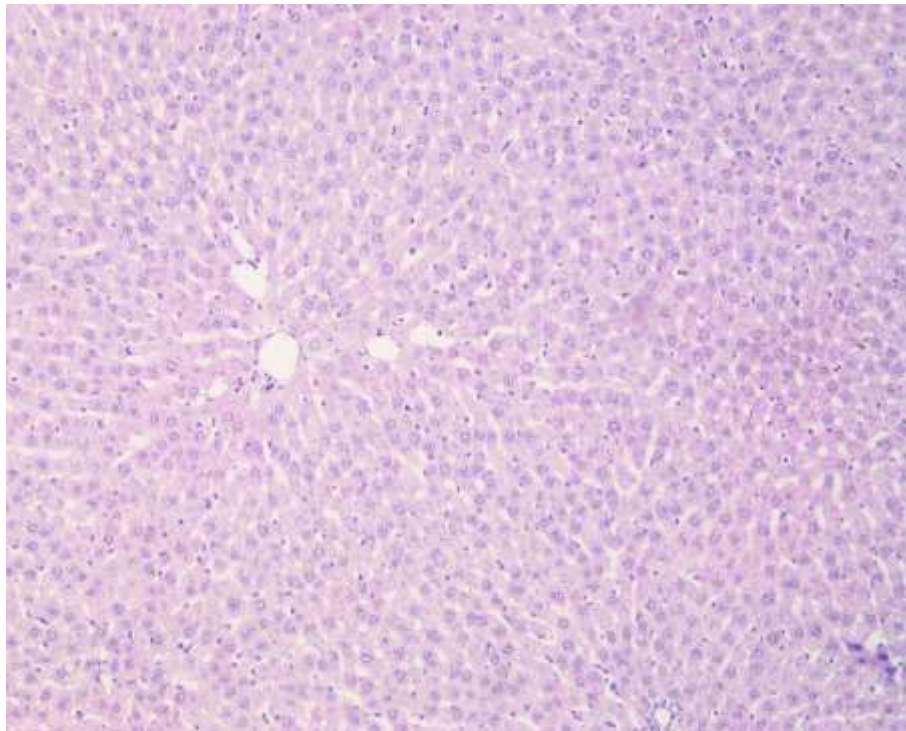


Рисунок 6.2 – Структура печінки через 3 доби після моделювання механічної травми шкіри. Деяко розширені малокровні центральні вени. Забарвлення гематоксиліном та еозином.×200

Через 7 діб експерименту в ділянці ушкодження шкіри візуалізується нашарування некротичних мас, оточених валом переважно сегментоядерних лейкоцитів, моноцитів, збільшення кількості макрофагів та фіброblastів. Набряк колагенової строми помірно зменшився, проте в ділянках поміж

колагенових волокон збільшується кількість клітин запального інфільтрату (рис. 6.3). В судинах мікроциркуляторного русла нерівномірне кровонаповнення, із незначним периваскулярним набряком. Протеолітичне пошкодження базальних мембран судин потенціює утворення капілярних відростків та міграцію клітин та сприяє проліферації дрібних кровоносних судин та фібробластів.

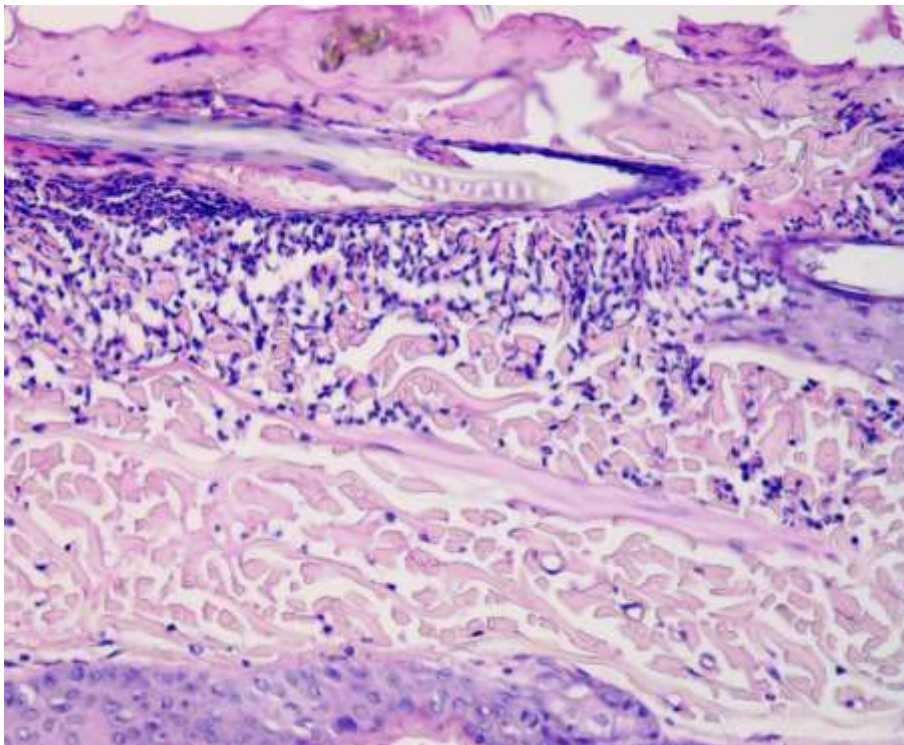


Рисунок 6.3 – Структура шкіри через 7 діб після моделювання механічної травми. Виражена запальна інфільтрація ділянок колагенової строми навколо пошкодження. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

В печінці помірно збільшується кровонаповнення центральних вен, наростає розширення синусоїдів централобулярних ділянок часточки, що свідчить про зростання застою в системі портальної вени. Зростає кількість гепатоцитів із проявами білкової дистрофії. Балкова організація часточок помірно порушується, з'являються ділянки некрозів, оточені гепатоцитами із компенсаторною гіпертрофією (рис. 6.4). Кількість макрофагів у синусоїдах зростає помірно.

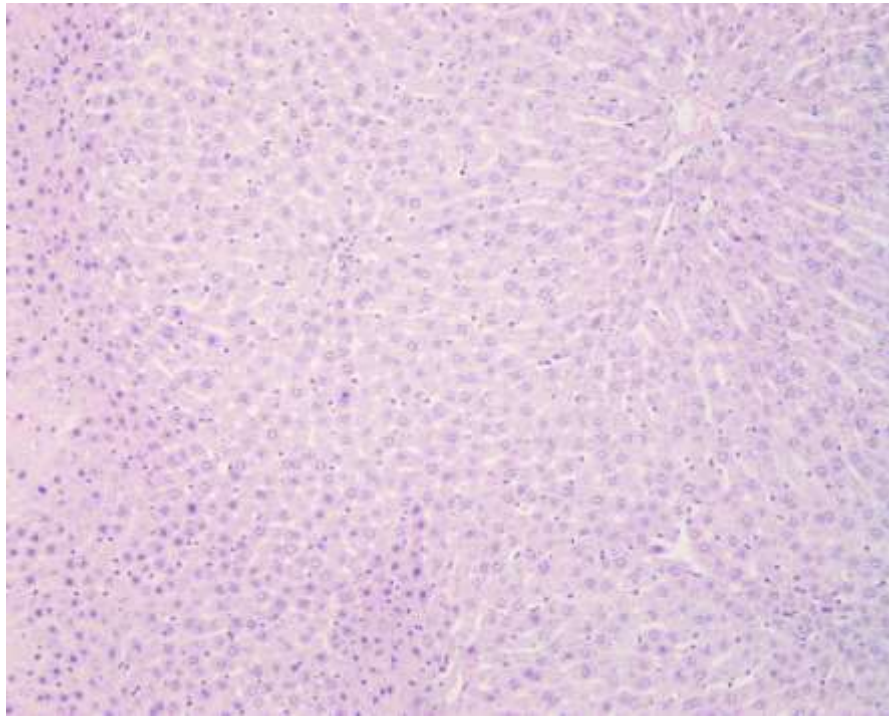


Рисунок 6.4 – Структура печінки через 7 діб після моделювання механічної травми шкіри. Ділянки некрозів гепатоцитів, оточені гіпертрофованими клітинами. Забарвлення гематоксилином та еозином. × 200

Через 14 діб експерименту в ділянці ушкодження шкіри візуалізуються залишки некротичних мас, незначна кількість запального ексудату, множинні макрофаги, гістіоцити, лімфоцити, базофіли. Серед запального інфільтрату та в колагеновій стромі візуалізуються множинні фібробласти. Серед колагенових волокон дерми спостерігається проліферація ендотеліоцитів та їх дозрівання із формуванням капілярних трубок (рис. 6.5). Переважна більшість просвітів не містить еритроцитів. Кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла нерівномірне. набряк колагенової стромі незначний. Придатки шкіри не візуалізуються.

В печінці візуалізується незначне (помірне) розширення центральних вен та централобулярних синусоїдів. В значній частини гепатоцитів візуалізуються прояви білкової гіаліново-крапельної та пілевидної жирової дистрофії. В просвітах синусоїдів лише поодинокі макрофаги. Балкова організація гепатоцитів збережена частково, міжклітинні контакти значної кількості клітин пошкоджені (рис. 6.6).

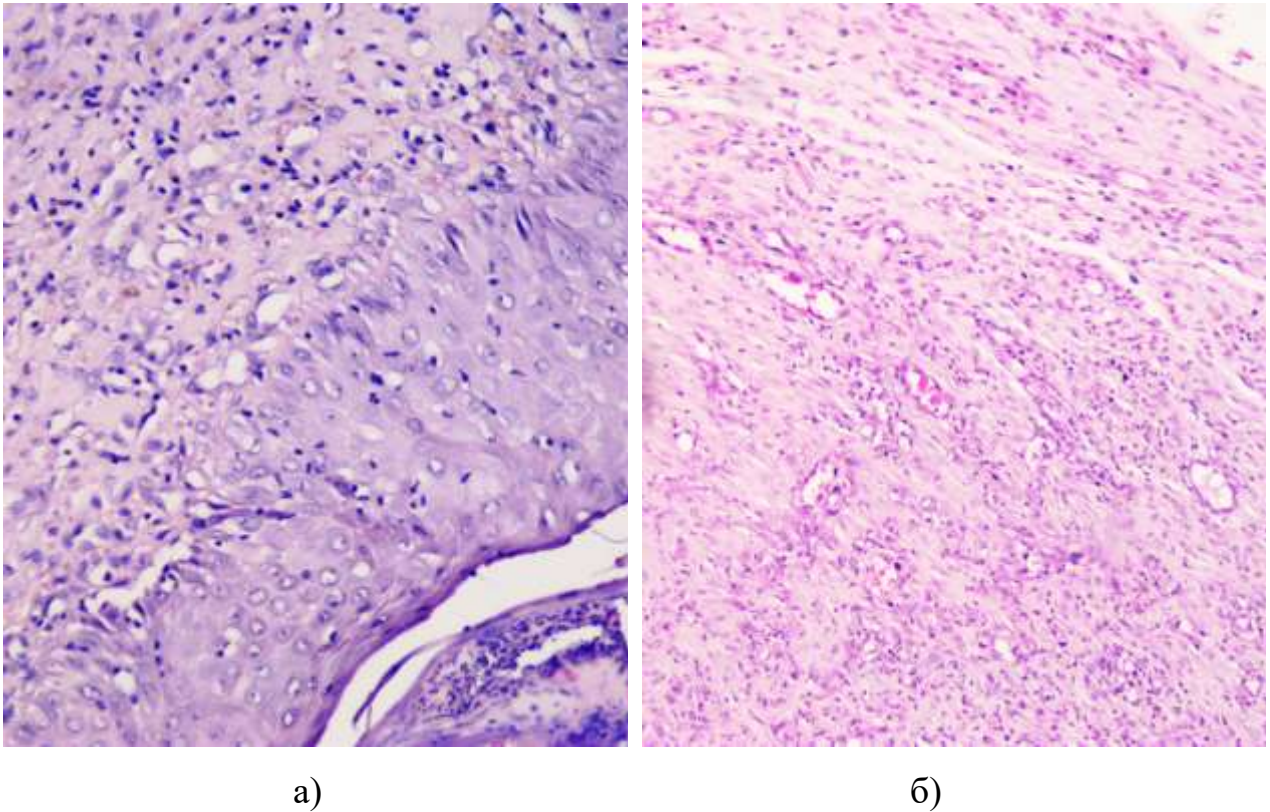


Рисунок 6.5 – Структура шкіри через 14 діб після моделювання механічної травми. а) Формування капілярних трубок серед колагенової строми; б) грануляційна тканина. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Через 21 добу експерименту в ділянці ушкодження шкіри спостерігається підвищена проліферація покривного епітелію, збільшення кровонаповнення судин базальної мембрани. Периваскулярний набряк помірно знижується. В дермі ділянки ушкодження візуалізується посилена проліферація фібробластів та значна кількість колагенової строми практично без набряку. Судини грануляційної тканини добре сформовані, із видимими мембранами, їх просвіти переважно не містять еритроцитів. Периваскулярно візуалізується помірна кількість лімфо-та гістіоцитів, макрофагів, базофілів та незначна кількість сегментоядерних лейкоцитів (рис. 6.7). Периваскулярний набряк не візуалізується.

В печінці спостерігається відновлення структури часточки, балкової організації гепатоцитів, зменшення проявів дистрофічних змін, відновлення міжклітинних контактів. Переважна більшість клітин містила ядра. Лише в



окремих гепатоцитах виявлялись прояви дрібнокрапельної жирової дистрофії. Просвіти синусоїдів добре візуалізувались, містили поодинокі макрофаги (рис. 6.8). Центральні вени та судини портальних трактів незначно розширювались, містили невелику кількість еритроцитів, в периваскулярних просторах візуалізувались поодинокі лімфо- та гістіоцити.

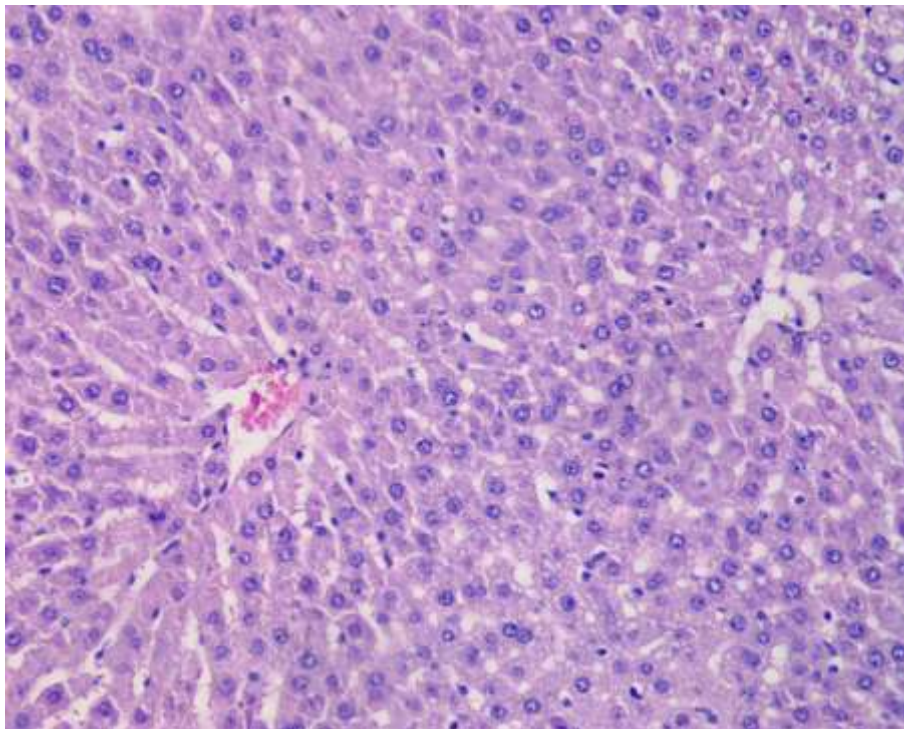


Рисунок 6.6 – Структура печінки через 14 діб після моделювання механічної травми шкіри. Незначна білкова та жирова дистрофія гепатоцитів.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Через 28 діб експерименту в ділянці пошкодження шкіри візуалізувалась епітелізація дефекту шляхом проліферації епітелію. В базальних відділах спостерігається часткове відновлення структури сосочкового шару. В оточуючій колагеновій стромі дерми візуалізуються поодинокі структури грануляційної тканини із незначною лімфо- та гістіоцитарною інфільтрацією (рис. 6.9а).

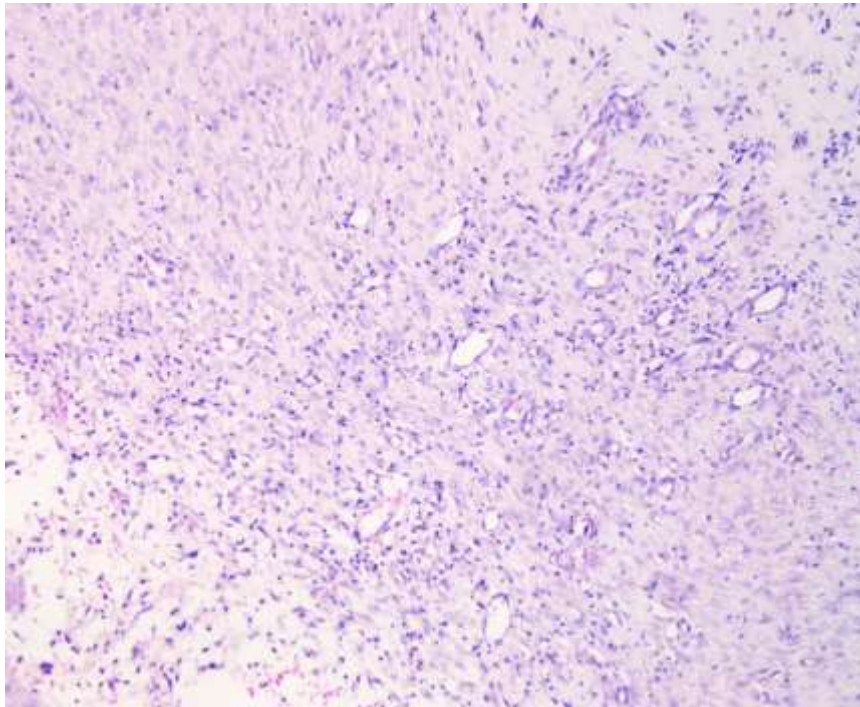


Рисунок 6.7 – Структура шкіри через 21 дів після моделювання механічної травми. Гіперплазія фібробластів, збільшення кількості колагенової стоми із формуванням рубцевої тканини. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$

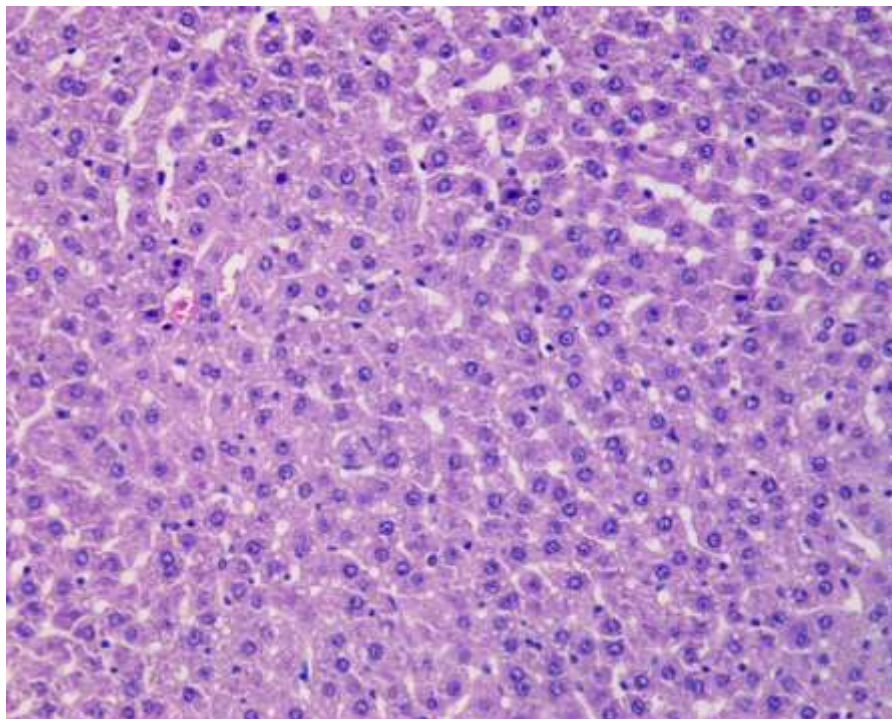
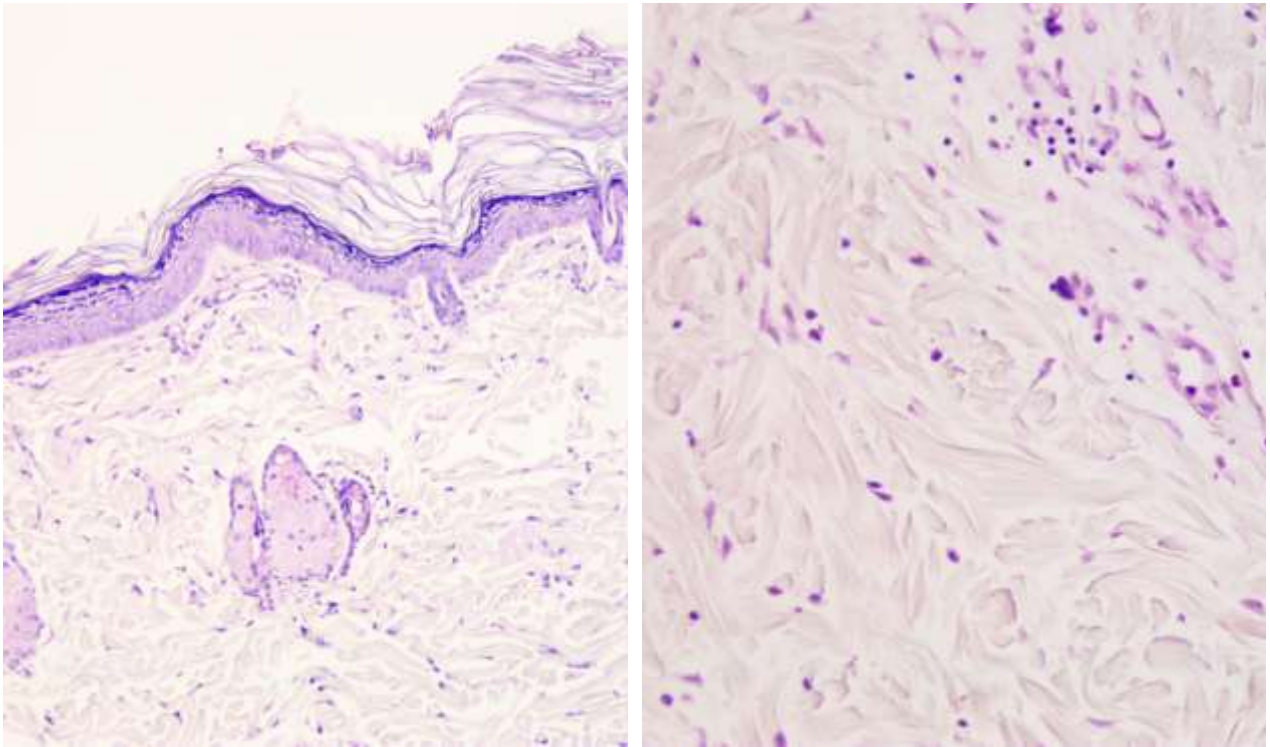


Рисунок 6.8 – Структура печінки через 21 добу після моделювання механічної травми шкіри. Відновлення балкової організації гепатоцитів.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

В пучковому шарі дерми спостерігається підвищена колагенізація. Придатки шкіри в ушкодженій ділянці відсутні. Навколо окремих волокон спостерігається незначний набряк. Судини мікроциркуляторного русла строми малокровні, окремі оточені поодинокими лімфо-та гістіоцитами (рис. 6.9б).



а)

б)

Рисунок 6.9 – Структура шкіри через 28 діб після моделювання механічної травми: а) незначна кількість грануляційної тканини в сосочковому шарі дерми, помірний набряк колагенових волокон; б) незначна периваскулярна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

×200

У печінці спостерігається відновлення структури часточок (рис. 6.10) та балкової організації гепатоцитів. Центральні вени залишалися розширеними частково, добре візуалізувались простіти синусоїдів, кількість макрофагів залишалась незначно. Дистрофічні зміни в гепатоцитах залишалися в окремих часточках переважно в ділянках середньої третини

часточки. Судини портальних трактів були дещо розширені, без периваскулярного набряку, проте із проявами помірної периваскулярної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації.

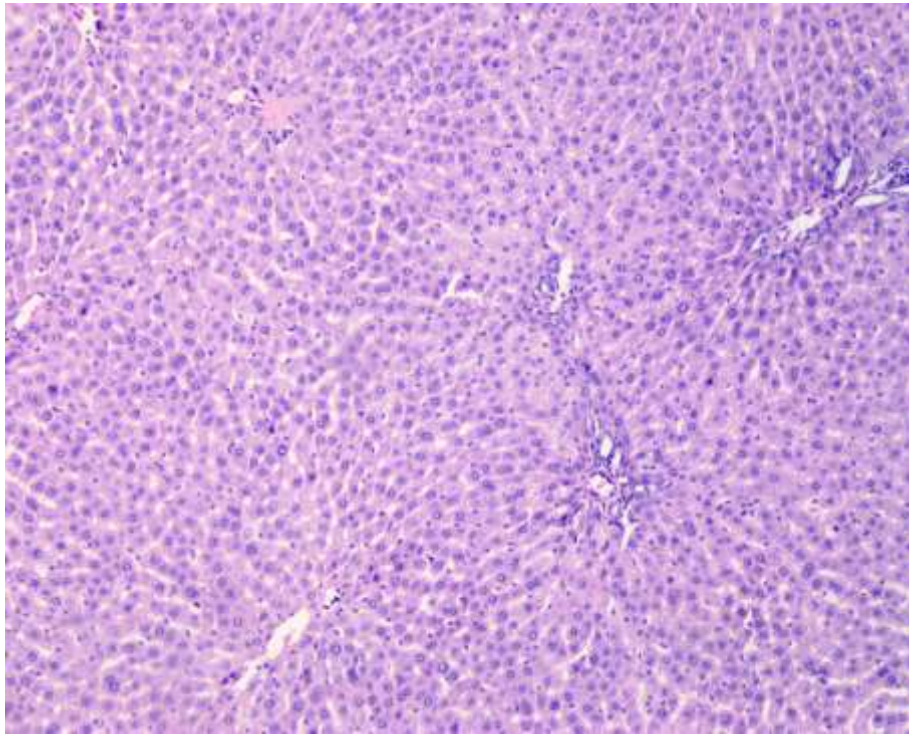


Рисунок 6.10 – Структура печінки через 28 діб після моделювання механічної травми шкіри. Відновлення структури часточки. Вогнищева периваскулярна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація судин портальних трактів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$

Таким чином, ізольоване механічне пошкодження шкіри супроводжується змінами в гістологічній структурі печінки, що виявляють помірним збільшенням кровонаповнення центральних вен, розширенням синусоїдів централобулярних ділянок часточки, збільшенням кількості гепатоцитів із проявами білкової дистрофії, помірним порушенням балкової організації часточок, появою ділянок некрозів, оточених гепатоцитами із компенсаторною гіпертрофією, помірним зростанням кількості макрофагів у синусоїдах з максимумом виявлених змін через 7 діб експерименту і наступним відновленням структури часточки до 28 доби.

6.2 Гістологічна структура шкіри та печінки у тварин із ізольованою механічною травмою шкіри у поєднанні зі скелетною травмою та гострою крововтратою

Гістологічна структура шкіри в ділянці механічної травми у поєднанні із скелетною травмою та кровотечею через 3 доби представлена переважно некротично зміненими епітеліальними структурами із домішкою лейкоцитів (рис. 6.11), множинними еритроцитами та фібриновими тромботичними нашаруваннями. У прилеглий тканині візуалізувались помірно розширені судини із пристінковими тромбами. Спостерігався периваскулярний набряк, який поширювався глибоко по колагеновій стромі. Судини мікроциркуляторного русла залишались малокровними (рис. 6.12).

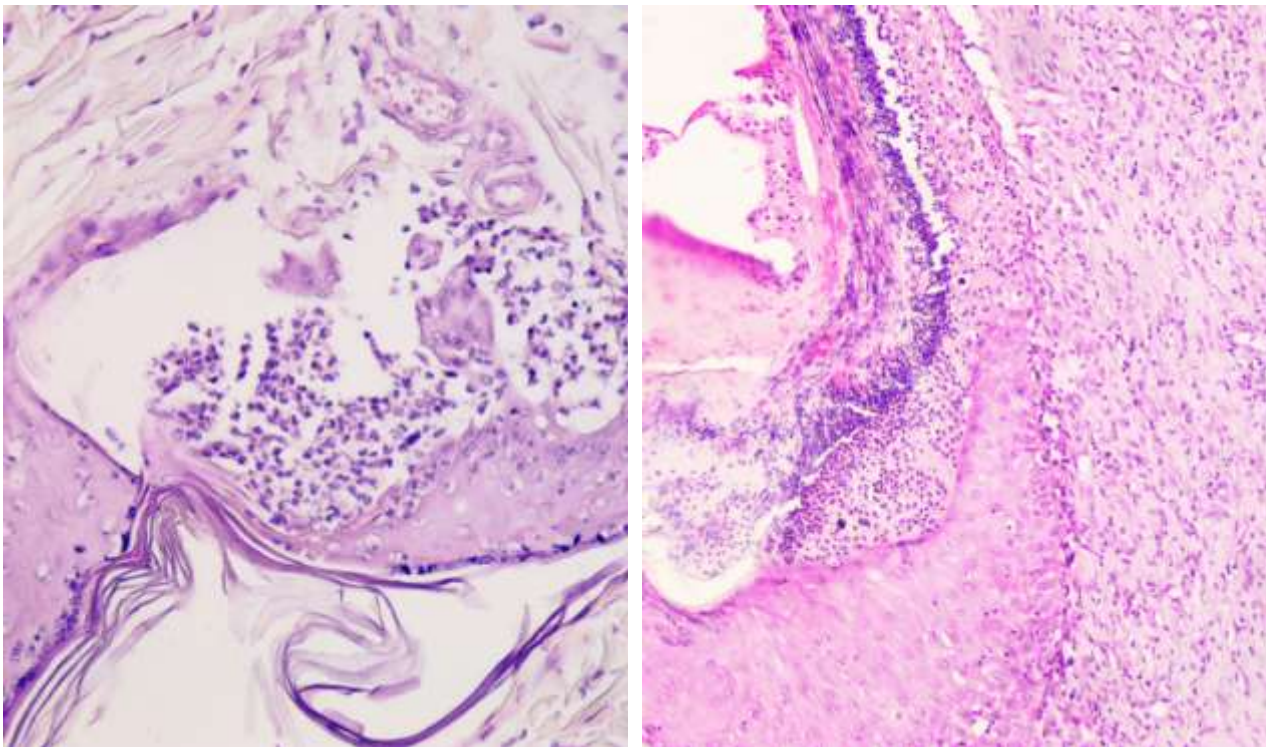


Рисунок 6.11 – Структура шкіри через 3 доби після моделювання механічної травми шкіри у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою. Некротично змінені епітеліальні структури густо інфільтровані лейкоцитами.

Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200, 100$

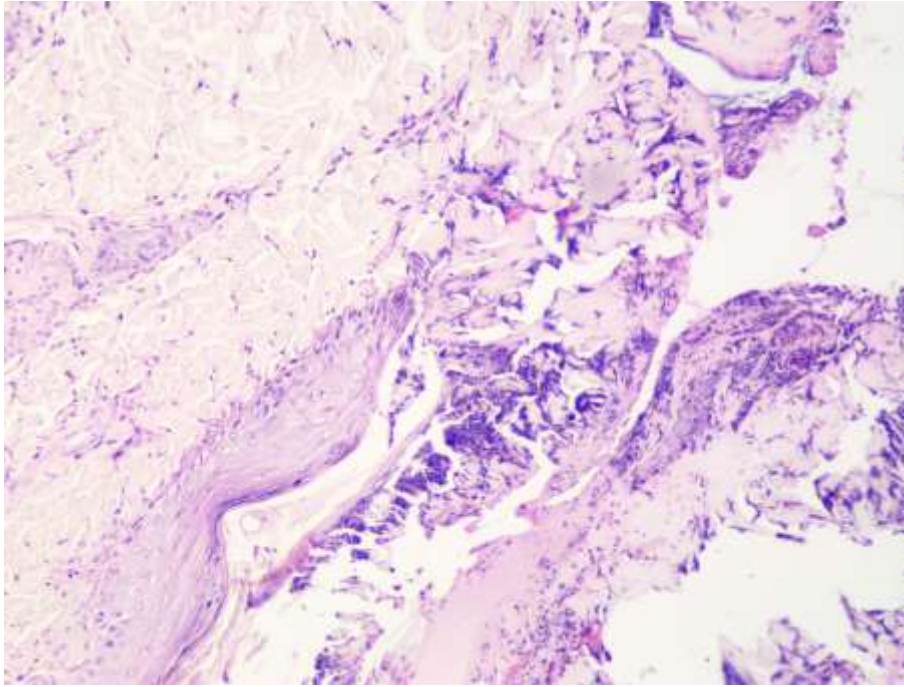


Рисунок 6.12 – Структура шкіри через 3 добу після моделювання механічної травми шкіри у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою.

Некроз епітеліального шару. Малокровні судини колагенової строми.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$

В печінці візуалізувались порушення структури часточки та балкової організації гепатоцитів особливо центrorлобулярних зон та середньої третини часточки (рис. 6.13). Дистрофічні прояви в клітинах наростали, розміри клітин різко змінювались, міжклітинні контакти втрачались. В значній частині гепатоцитів візуалізувались каріопікноз та каріорексис. Просвіти синусоїдів не контурувались. Судини портальних трактів розширювались частково, лімфо-гістіоцитарна інфільтрація була незначною.

Через 7 діб експерименту в ділянці ушкодження шкіри візуалізується структура сухого тромба із значною кількістю фібрину. В колагеновій стромі дерми помірно наростав набряк волокон, збільшувалась периваскулярна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація та кількість гемосидерофагів (рис. 6.14).

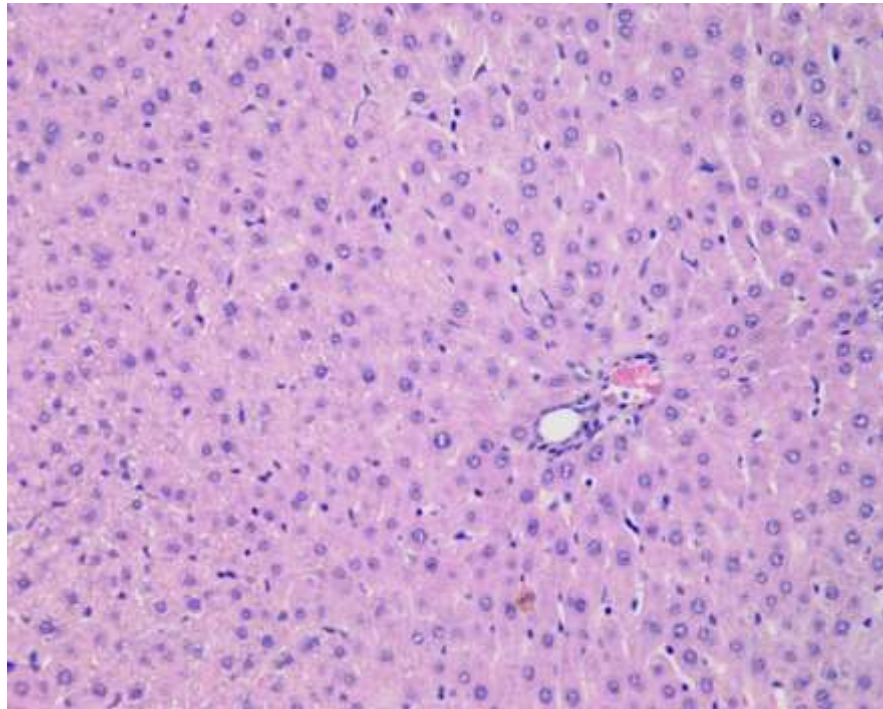


Рисунок 6.13 – Структура печінки через 3 доби після моделювання механічної травми шкіри у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою. Порушення балкової організації, переважно білкова дистрофія гепатоцитів середньої третини часточки. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

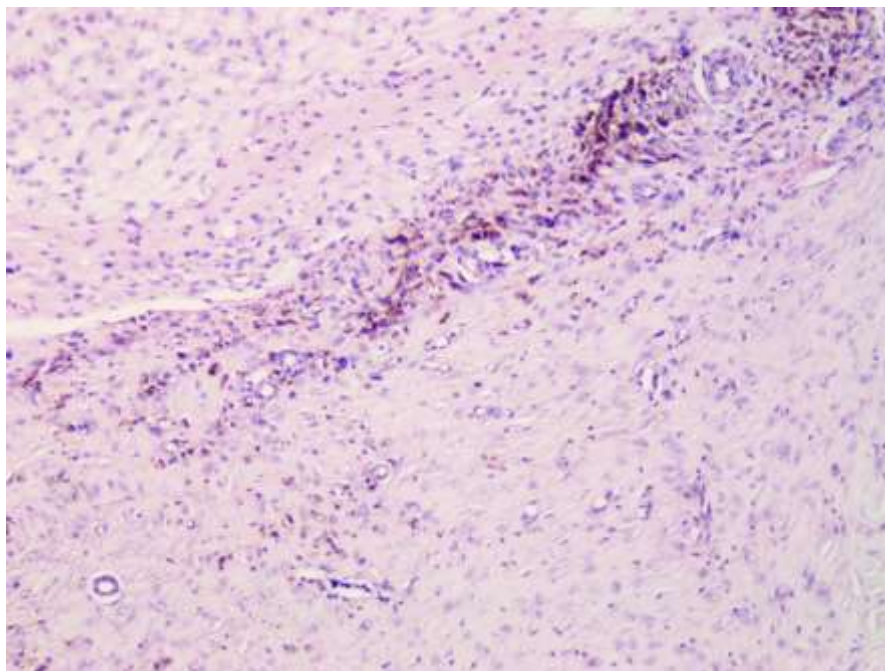


Рисунок 6.14 – Структура шкіри через 7 діб після моделювання механічної травми у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою. Вогнищевий гемосидероз колагенової стромы, лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

В запальному інфільтраті, який оточує зону пошкодження, переважали сегментоядерні лейкоцити (рис. 6.15). В судинах мікроциркуляторного русла кровонаповнення різко знижене, проте кількість фібробластів зростає.

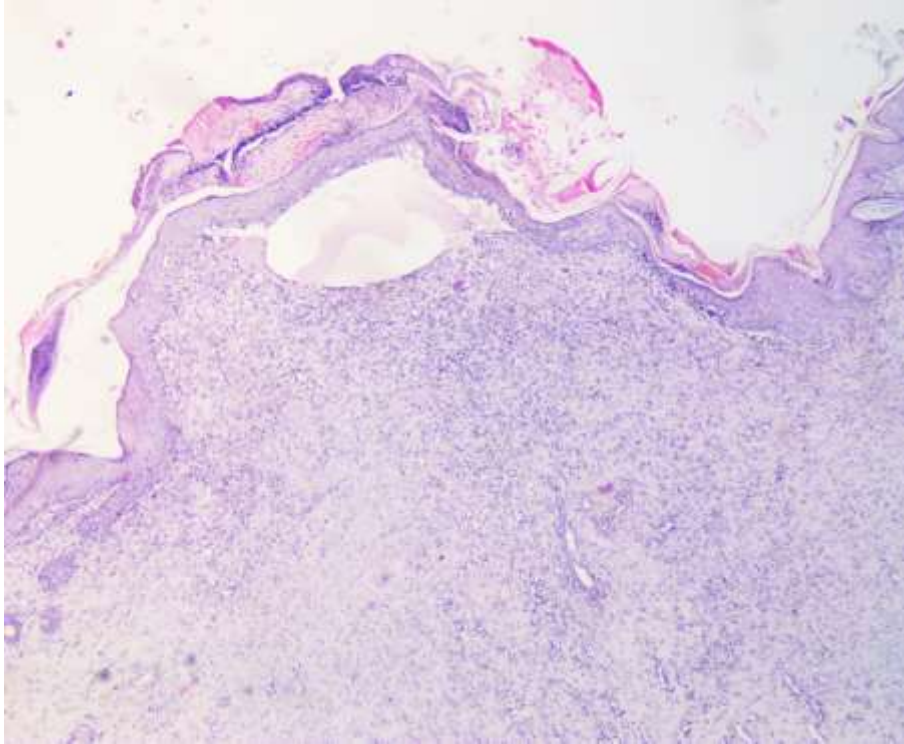


Рисунок 6.15 – Структура шкіри через 7 діб після моделювання механічної травми у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою. Виражена запальна інфільтрація. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 100$

В печінці різко наростали порушення структури часточки. Пошкоджувалась балкова організація гепатоцитів, просвіти синусоїдів не візуалізувались, а в ділянках їх проекції спостерігали поодинокі еритроцити. Клітини різко збільшувались у розмірах за рахунок вираженої гідропічної білкової дистрофії (рис. 6.16). Міжклітинні контакти втрачались. Ядра переважної більшості клітин перебували на різних стадіях некрозу (рис. 6.16). Судини портальних трактів частково розширювались, ставали повнокровними, між гепатоцитами виявлялись скупчення еритроцитів. Макрофагальна активність залишалась низькою у всіх ділянках часточки.



Такі морфологічні прояви свідчать ознаки застою в системі портальної вени внаслідок масивного пошкодження гепатоцитів.

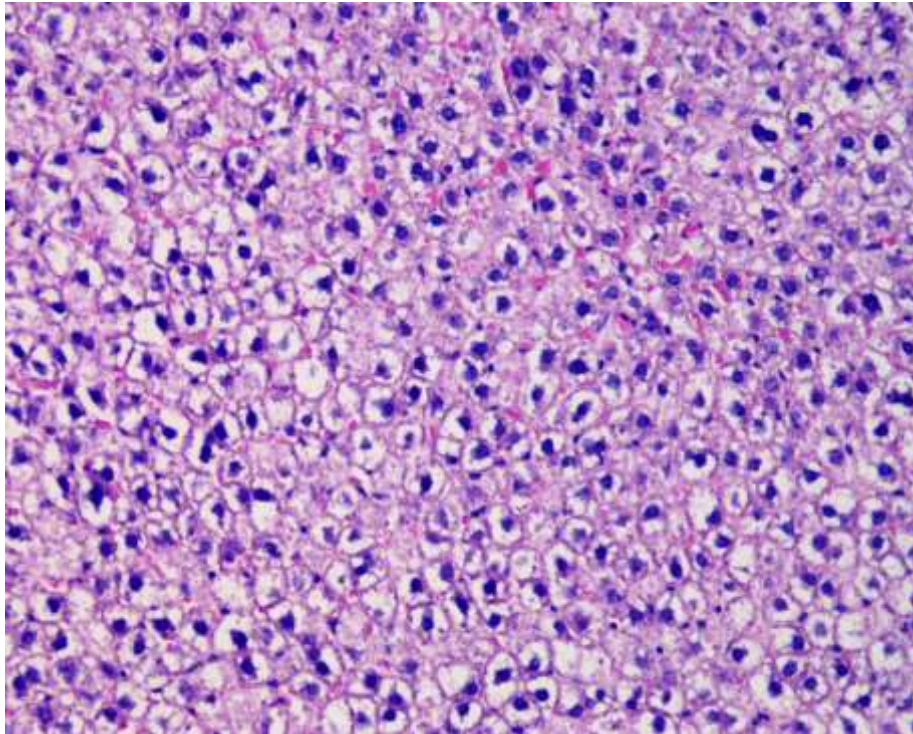


Рисунок 6.16 – Структура печінки через 7 діб після моделювання механічної травми шкіри у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою. Виражена переважно гідропічна дистрофія гепатоцитів, вогнищеві некрози.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Через 14 діб експерименту в ділянці ушкодження шкіри візуалізувався виражений набряк колагенової стромі із інвазією запального інфільтрату в глибокі шари, із поширенням на м'язові структури. В запальному інфільтраті переважали макрофаги, гістіоцити, лімфоцити та поодинокі базофіли, з'являлись множинні фібробласти. Серед колагенових волокон дерми добре візуалізувались розширені просвіти судин, проте не містили еритроцитів (рис. 6.17). Кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла знижене. Придатки шкіри не візуалізувались.

В печінці продовжували наростати дистрофічно-некротичні зміни в гепатоцитах із переважанням гідропічної жирової дистрофії. В централобу-

лярних ділянках наростали некрози. Синусоїди не візуалізувались (рис. 6.18), центральні вени незначно розширювались, були малокровними. Міжклітинні контакти залишались порушеними. Макрофагальна активність в проекції синусоїдів та периваскулярних ділянок портальних трактів була мінімальною.

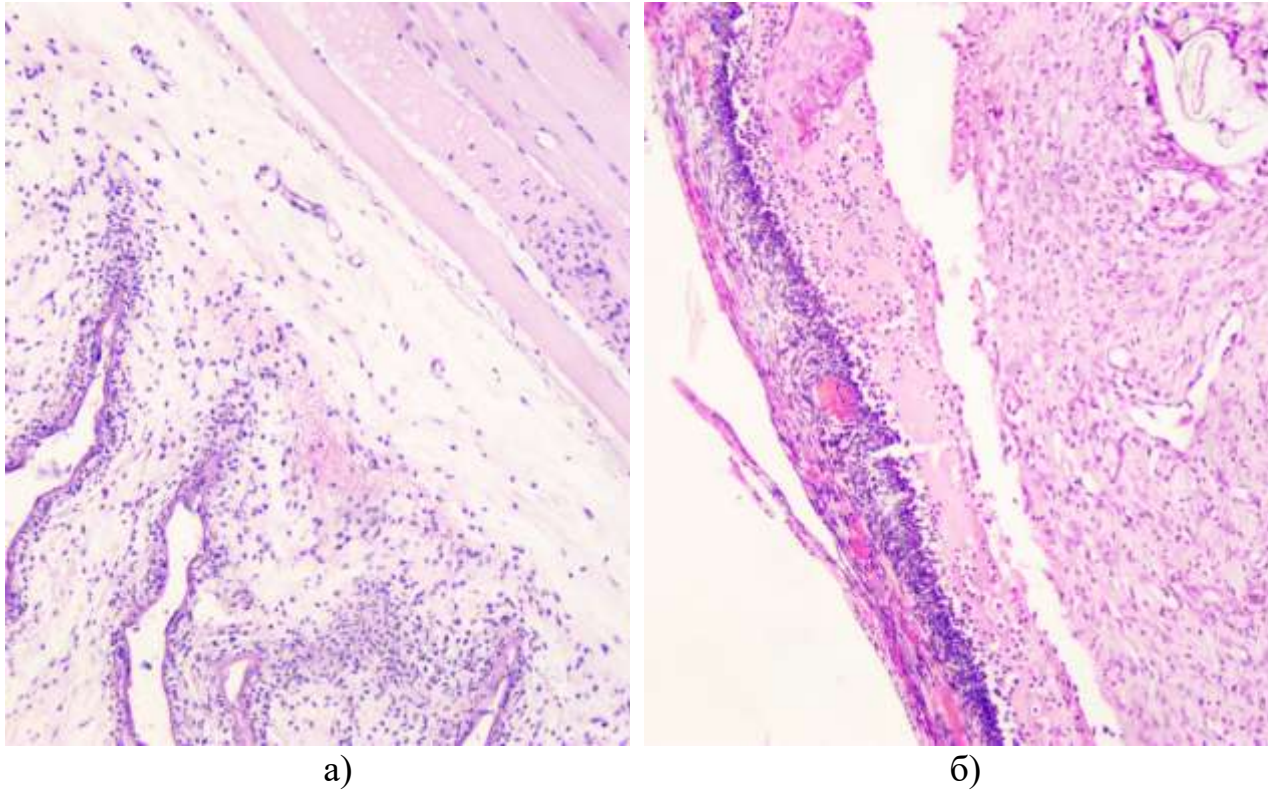


Рисунок 6.17 – Структура шкіри через 14 діб після моделювання механічної травми у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою.

а) виражений набряк колагенової стромы; б) розширені просвіти судин.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Через 21 добу експерименту в ділянці ушкодження шкіри підвищується проліферація покривного епітелію, помірно зростає кровонаповнення судин. Периваскулярний набряк помірний. В ділянці ушкодження епідермісу та дерми зростає проліферація фібробластів. Судини грануляційної тканини уже добре сформовані, із видимими мембранами, їх просвіти містять незначну кількість еритроцитів. Базальні мембрани судин із проявами мукоїдного набряку та підвищеної проникності. Периваскулярно візуалізується помірна кількість лімфо-та гістіоцитів, макрофагів, базофілів та виражене зростання

кількості сегментоядерних лейкоцитів (рис. 6.19), поодинокі еритроцити, що свідчить про підвищення проникності судинної стінки та потенціювання гострого запалення. Периваскулярний набряк помірний.

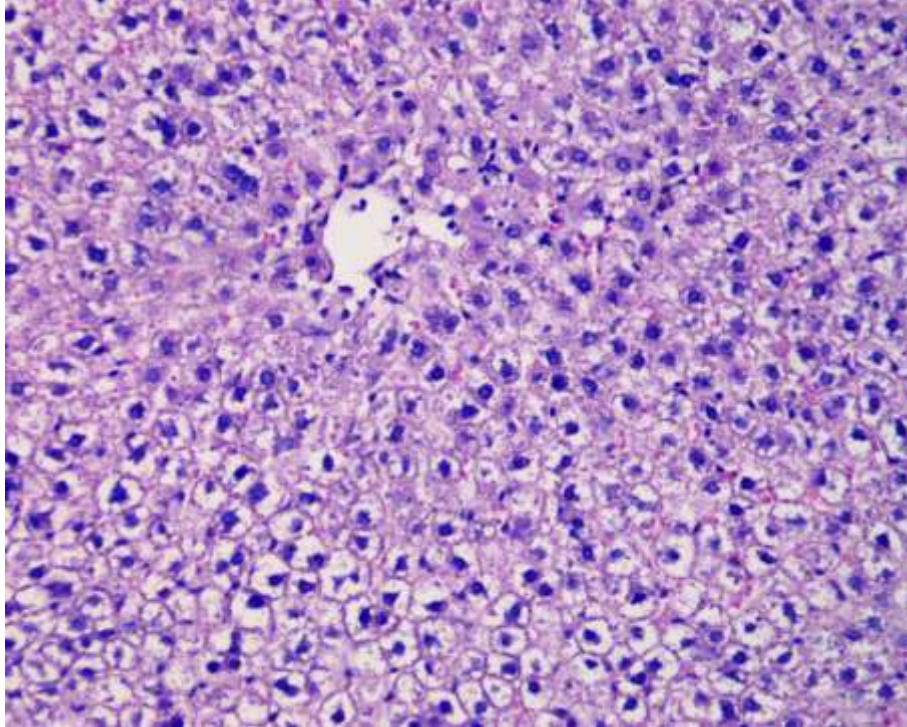


Рисунок 6.18 – Структура печінки через 14 діб після моделювання механічної травми шкіри у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою.

Виражені дистрофічно-некротичні зміни гепатоцитів, центрлобулярні некрози. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

В печінці візуалізується зменшення проявів дистрофії, часткове відновлення структури часточки та балкової організації в основному в перипортальних зонах (рис. 6.20). Проте ступінь ураження печінки залишався значним. В переважній частині гепатоцитів залишались прояви як білкової так і жирової дистрофії. Контури мембран клітин біли нечіткими, частково розмитими, міжклітинні контакти відновлювались повільно. Ядра контуровані, проте різних розмірів та локалізації, що свідчить про недостатність функціонування клітин. Макрофагальна активність помітно зростала по всій величині часточки. Візуалізувались просвіти синусоїдів.

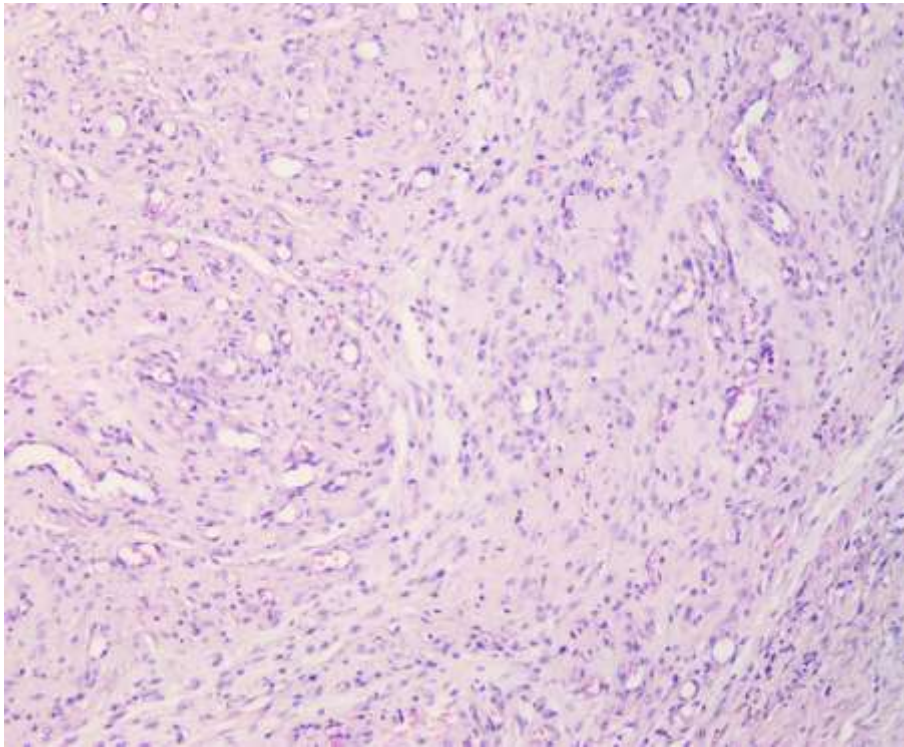


Рисунок 6.19 – Структура шкіри через 21 добу після моделювання механічної травми у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою. Виражена проліферація фібробластів в ділянці ушкодження шкіри. Забарвлення гематоксиліном та еозином . $\times 200$

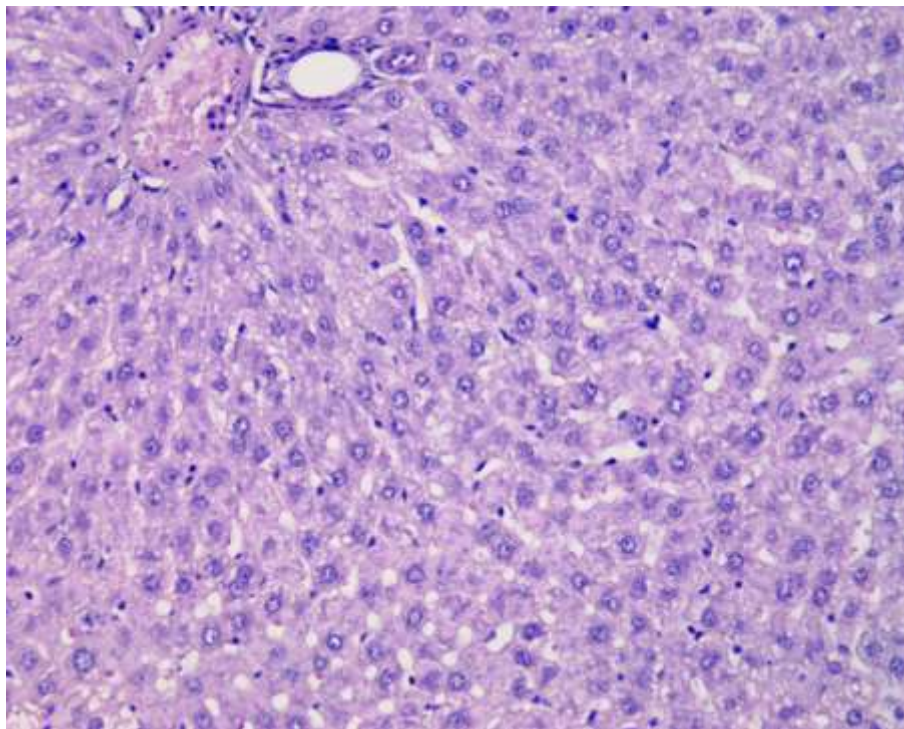


Рисунок 6.20 – Структура печінки через 21 добу після моделювання механічної травми шкіри у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Через 28 днів експерименту в ділянці пошкодження шкіри візуалізувалась епітелізація дефекту шляхом проліферації епітелію, проте епітеліальний шар залишався стоншеним із порушенням структури базального шару епідермісу. Субепітеліально виявлялись ділянки скупчення лімфо- та гістіоцитів, в колагеновій стромі поряд із помірним набряком волокон спостерігаються ділянки склерозу, що свідчить про формування щільної сполучної тканини. Придатки шкіри в ушкодженій ділянці відсутні. Судини мікроциркуляторного русла стромі залишались малокровними (рис. 6.21).

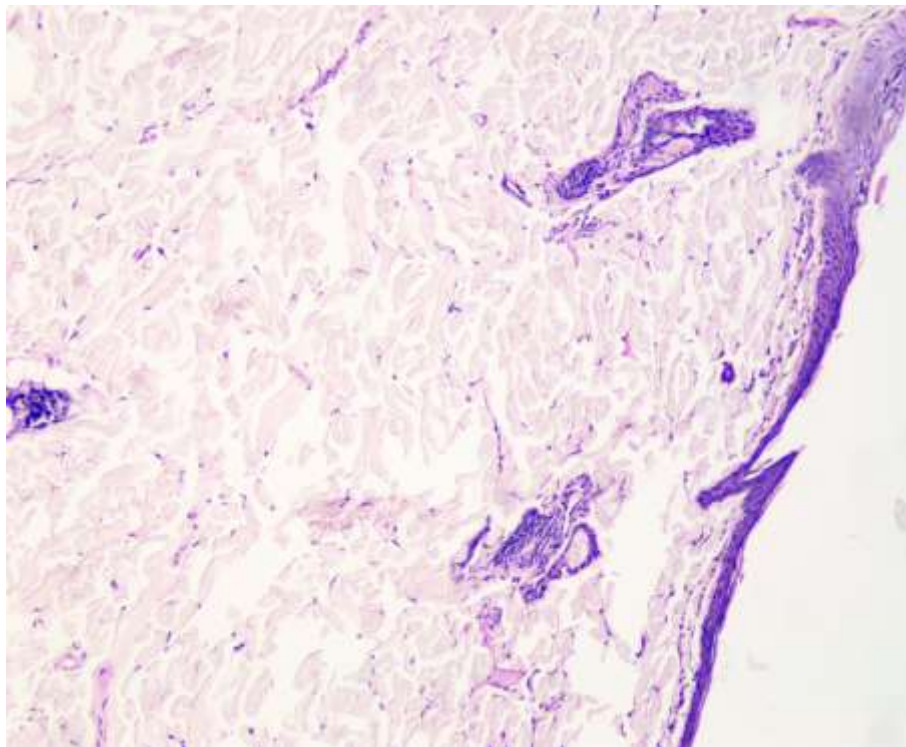


Рисунок 6.21 – Структура шкіри через 28 днів після моделювання механічної травми у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою. Стоншення епітеліального шару, порушення структури базальної мембрани.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

В печінці візуалізується помірне відновлення структури. Дещо зменшуються прояви білкової дистрофії, проте з'являються ознаки дрібнокрапельної жирової дистрофії. Міжклітинні контакти гепатоцитів помірно відновлюються, з'являються просвіти синусоїдів, проте балкова

організація гепатоцитів залишалась порушеною. Центральні вени помірно розширені, містять незначну кількість еритроцитів. Частково збільшується кількість лімфо- та гістіоцитів в периваскулярних просторах портальних трактів та зростає кількість макрофагів в просвітах синусоїдів (рис. 6.22).

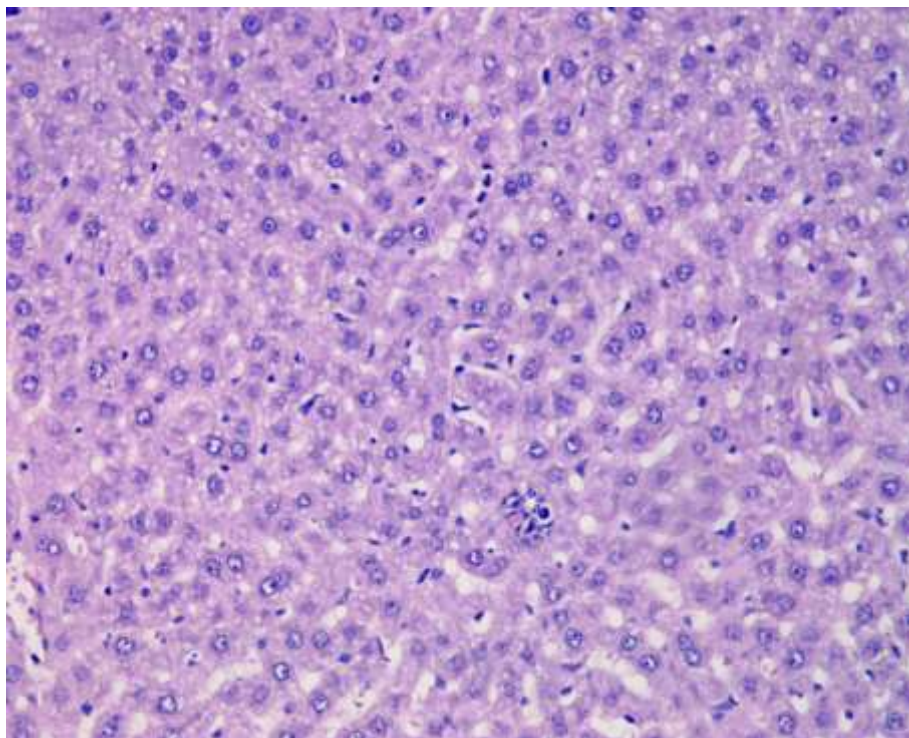


Рисунок 6.22 – Структура печінки через 28 діб після моделювання механічної травми шкіри у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою.

Помірна візуалізація просвітів синусоїдів, часткове відновлення міжклітинних контактів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Таким чином, механічна травма шкіри у поєднанні зі скелетною травмою та гострою крововтратою вже з 3 доби посттравматичного періоду супроводжувалася порушенням балкової організації печінки, білковою дистрофією гепатоцитів середньої третини часточки, через 7 діб виникала гідропічна дистрофія гепатоцитів з появою вогнищевих некрозів, які до 14 доби супроводжувалися вираженими дистрофічно-некротичними змінами гепатоцитів та центрлобулярними некрозами. До 28 доби зміни в печінки

зменшувалися. Візуалізувалися просвіти синусоїдів, частково відновилися міжклітинні контакти.

У шкірі через 3 доби відмічали некротично змінені епітеліальні структури, виражений набряк оточуючої колагенової стромы, через 7 діб – у мікропрепаратах шкіри нагромаджувався фібрин у поєднанні із запальним інфільтратом, збільшувалася кількість макрофагів та сидерофагів, через 14 діб спостерігали виражену проліферацію ороговіваючого епітелію із частковим порушенням структури базального шару, множинні грануляції із дрібними тонкостінними судинами та помірним кровонаповненням, значну кількість макрофагів та сидерофагів, незначну кількість фіброblastів; через 21 добу візуалізуються виражена проліферація епітеліоцитів частково із формуванням паракератозу, в сосочковому шарі дермі – незначні прояви колагенізації із формуванням сполучної тканини, навколо дрібних судин дерми візуалізувались поодинокі лімфо-гістіоцитарні інфільтрати; через 28 діб – наростала епітелізація ділянки ушкодження шкіри з частковим відновленням структур придатків шкіри.

6.3 Гістологічна структура шкіри та печінки у тварин із ізольованою механічною травмою шкіри у поєднанні зі скелетною травмою та гострою крововтратою на тлі PRP-терапії

Гістологічна структура шкіри в ділянці механічної травми у поєднанні із скелетною травмою та кровотечею на тлі PRP-терапії через 3 доби представлена переважно некротично зміненими епітеліальними структурами із домішкою лейкоцитів, множинними еритроцитами та фібриновими тромботичними нашаруваннями. У прилеглий тканині візуалізувались помірно розширені судини із пристінковими тромбами. Спостерігався периваскулярний набряк, який поширювався глибоко по колагеновій стромі. Судини мікроциркуляторного русла залишались малокровними (рис. 6.23).

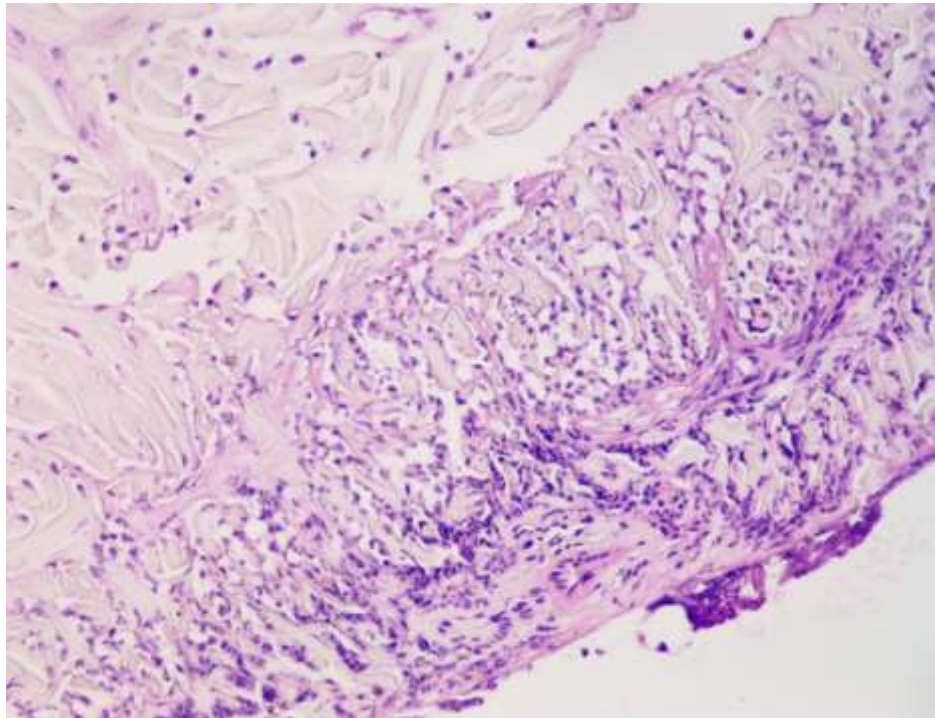


Рисунок 6.23 – Структура шкіри через 3 доби після моделювання механічної травми у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою на тлі PRP-терапії. Некротично змінені епітеліальні структури, виражений набряк оточуючої колагенової стромі. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

В печінці візуалізується помірно виражений набряк гепатоцитів, проте ядра переважної більшості клітин чітко структуровані, окремі гіперхромні. З'являються поодинокі двоядерні гепатоцити. Балкова організація клітин частково порушена, кількість макрофагів в просвітах синусоїдів незначна (рис. 6.24). Просвіти центральних вен частково розширені, помірно повнокровні. В ділянках портальних трактів помірною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією.

Через 7 діб поєднаної травми на фоні лікування в шкірі в ділянці ушкодження візуалізується нагромадження фібрину у поєднанні із еритроцитами, лейкоцитами, макрофагами та збільшенням кількості базофілів. В запальному інфільтраті оточуючої тканини дерми переважали лейкоцити, проте збільшувалась кількість макрофагів (рис. 6.25а). Судини повнокровні, в периваскулярних ділянках помірний набряк (рис. 6.25б). Кількість фібробластів помірна.



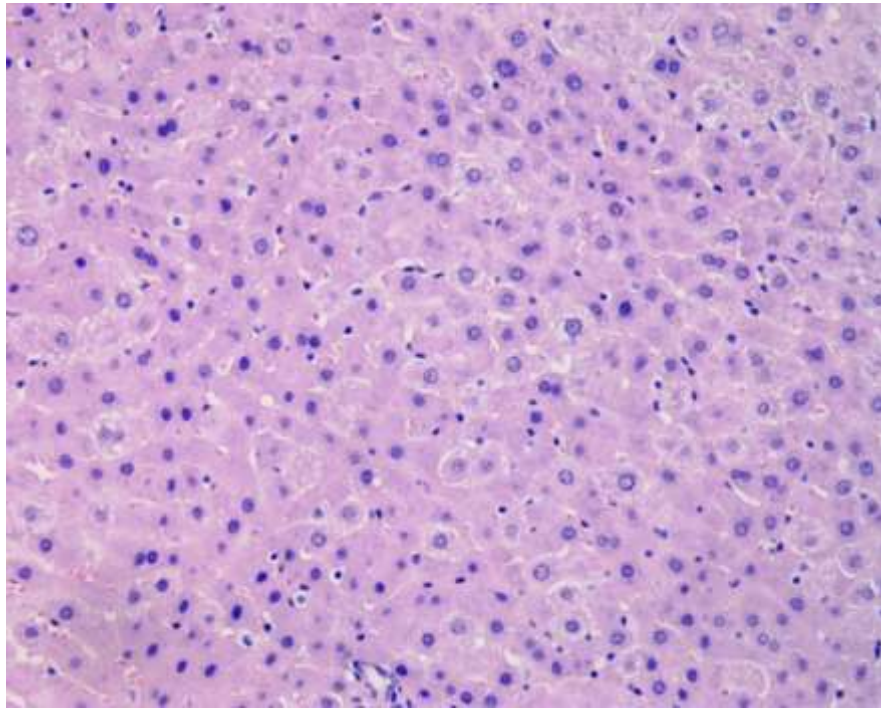
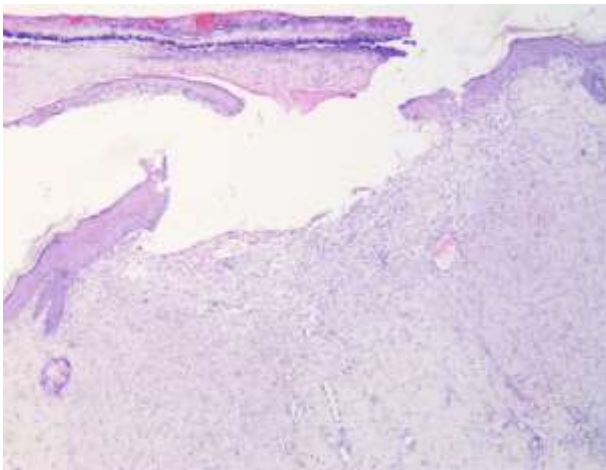
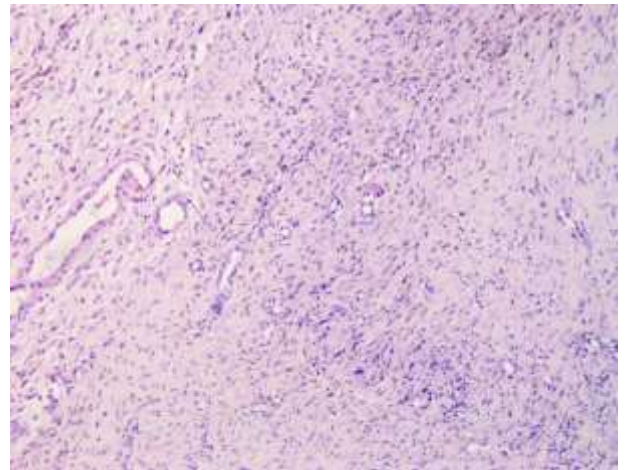


Рисунок 6.24 – Структура печінки через 3 доби після моделювання механічної травми шкіри у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою на тлі PRP-терапії. Набряк гепатоцитів, помірна макрофагальна активність в просвітах синусоїдів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$



а)



б)

Рисунок 6.25 – а) структура шкіри через 7 днів після моделювання механічної травми у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою на тлі PRP-терапії. Нагромадження фібрину у поєднанні із запальним інфільтратом, збільшення кількості макрофагів, б) збільшення кількості макрофагів та сидерофагів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$

В печінці візуалізується порушення часточкової структури через виражені дистрофічно-некротичні зміни гепатоцитів. В середній третині часточки візуалізуються виражені поля некрозів клітин, проте в ділянках портальних трактів спостерігається значна регенерація із формуванням структурованої балкової організації (рис. 26). Центральні вени помірно розширені, повнокровні. Незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація переважає в ділянках портальних трактів.

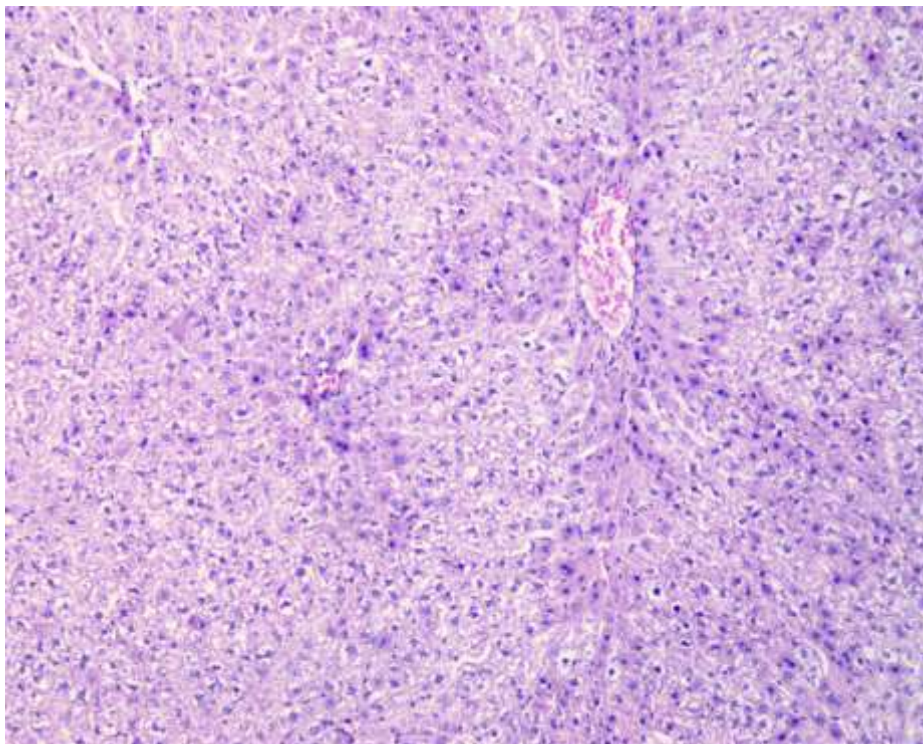


Рисунок 6.26 – Структура печінки через 7 діб після моделювання механічної травми шкіри у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою на тлі PRP-терапії. Посилення регенерації гепатоцитів в ділянках портальних трактів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Через 14 діб експерименту в ділянці ушкодження шкіри візуалізуються фрагменти поверхневого тромба із некротично зміненими лейкоцитами. Спостерігається виражена проліферація ороговіваючого епітелію із частковим порушенням структури базального шару, множинні грануляції із дрібними тонкостінними судинами та помірним кровонаповненням, значна

кількість макрофагів та сидерофагів, незначна кількість фібробластів. В запальному ексудаті колагенової стромы переважали лімфо- та гістіоцити, поодинокі базофіли. набряк колагенової стромы незначний. Придатки шкіри в ділянці пошкодження не візуалізуються (рис. 6.27).

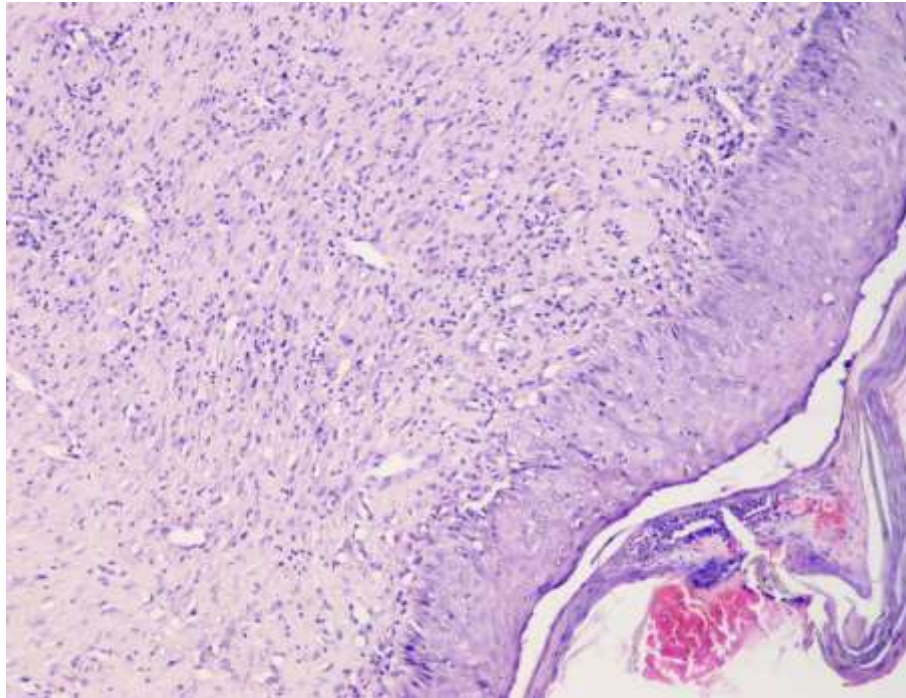


Рисунок 6.27 – Структура шкіри через 14 днів після моделювання механічної травми шкіри у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою на тлі PRP-терапії. Збарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

В печінці візуалізується часткове відновлення балкової організації гепатоцитів в централобулярних ділянках часточки. Спостерігається стабілізація міжклітинних контактів. Візуалізуються просвіти синусоїдів та незначно розширені центральні вени. В середній третині часточки візуалізуються виражені поля некрозів клітин (рис. 6.28). Незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація переважає в ділянках портальних трактів.

Через 21 добу експерименту в ділянці травмованої шкіри візуалізуються виражена проліферація епітеліоцитів частково із формуванням паракератозу. Базальний шар епітелію містить незначну частку грануляційної тканини (рис. 6.29). Судини базальної мембрани незначно

повнокровні, окремі із проявами гіалінозу. В сосочковому шарі дермі візуалізуються незначні прояви колагенізації із формуванням сполучної тканини. Навколо дрібних судин дерми візуалізувались поодинокі лімфо-гістіоцитарні інфільтрати. набряк колагенової строми не спостерігається. В ділянці ушкодження тканини придатки шкіри не візуалізуються.

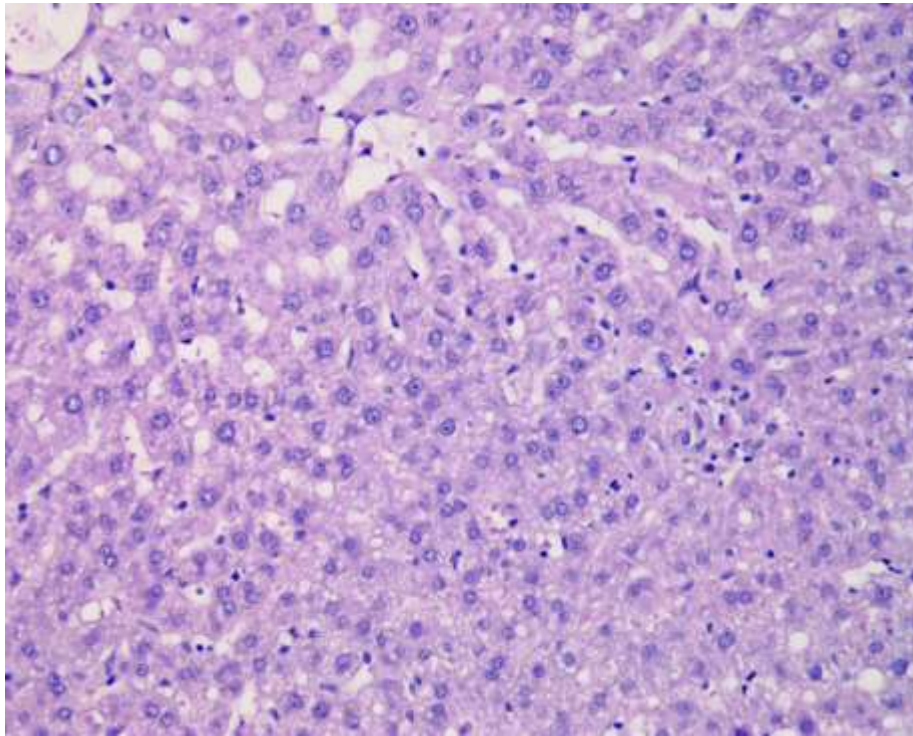


Рисунок 6.28 – Структура печінки через 14 днів після моделювання механічної травми шкіри у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою на тлі PRP-терапії. Відновлення балкової організації централобулярних гепатоцитів. Збарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

В печінці переважно в централобулярних ділянках спостерігалось виражене відновлення структури гепатоцитів та міжклітинних контактів. Центральні вени залишались дещо розширеними, проте не містили еритроцитів (рис. 6.30). Добре візуалізувались централобулярні ділянки синусоїдів, в їх просвітах спостерігались поодинокі макрофаги. Дистрофічні прояви гепатоцитів переважали в середній третині часточки. Судини портальних трактів залишались частково розширеними та повнокровними,

периваскулярний набряк та лімфогістіоцитарна інфільтрація залишалися незначними.

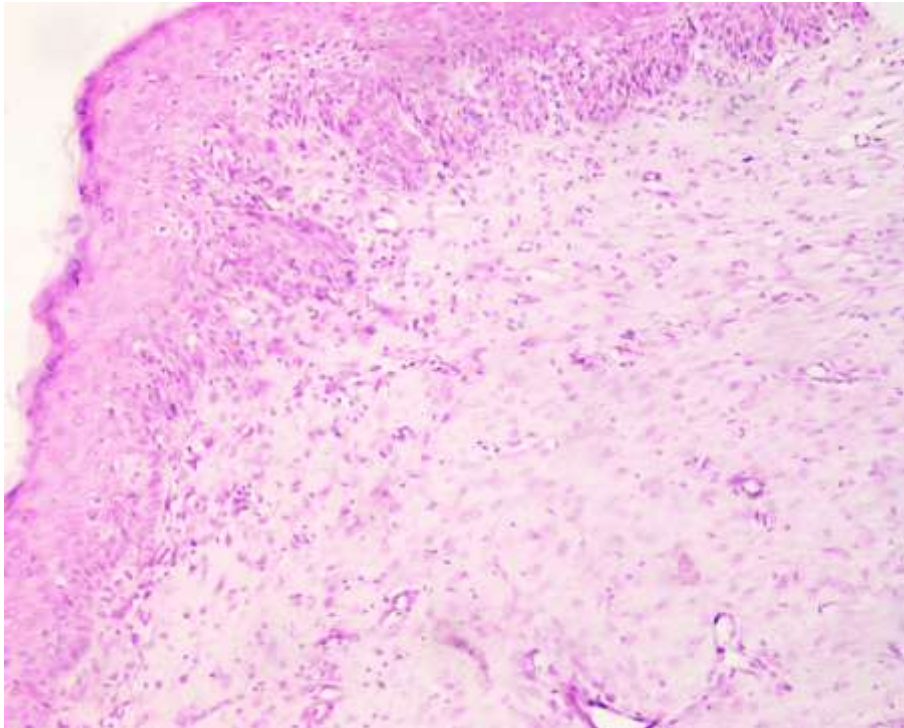


Рисунок 6.29 – Структура шкіри через 21 добу після моделювання механічної травми у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою на тлі PRP-терапії. Проліферація ороговіваючого епітелію, незначні ділянки грануляційної тканини в сосочковому шарі дерми. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Через 28 днів в ділянці пошкодження шкіри проявлялась епітелізація дефекту шляхом проліферації багат шарового ороговіваючого епітелію без порушення його стратифікації. Субепітеліально значно зменшувались прояви структур грануляційної тканини, зменшувалась кількість лімфо- та гістіоцитів навколо колагенових волокон. В сосочковому шарі дерми кількість колагенових структур залишалась сталою, їх хід не мав хаотичного характеру. Базальна мембрана епідермісу частково гіалінізована, судини із помірно зниженим кровонаповненням. Серед колагенових волокон пучкової зони дерми візуалізуються скупчення клітин придатків шкіри, проте їх

структура повністю не відновлена (рис. 6.31). Груба волокниста тканина в дермі не візуалізується, проявів набряку волокон не спостерігається, в поодиноких судинах спостерігаються дрібні вогнищеві лімфо-гістіоцитарні інфільтрати.

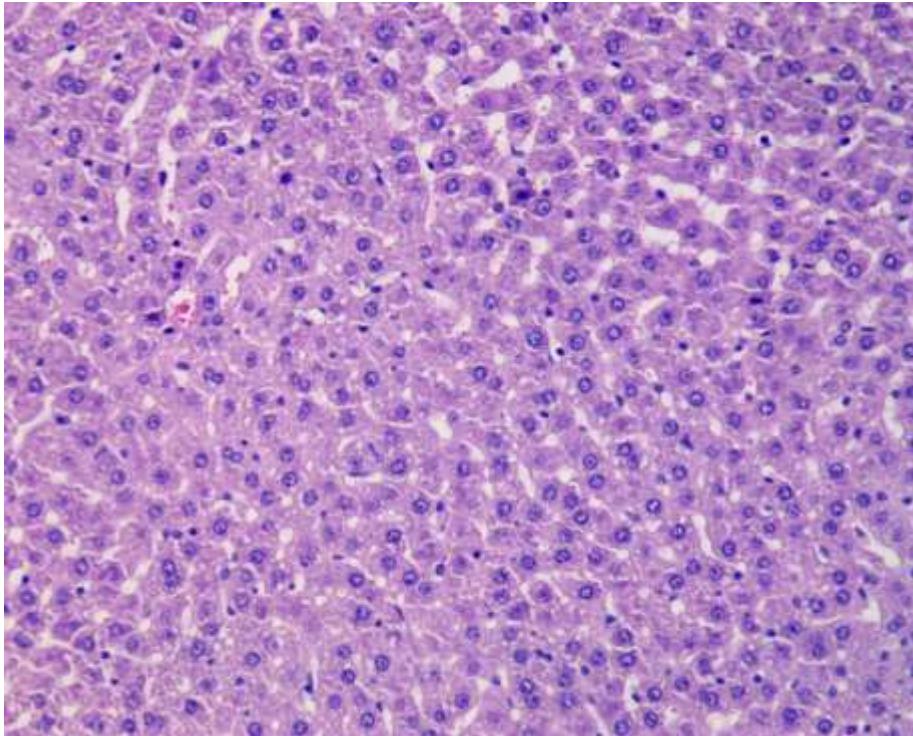


Рисунок 6.30 – Структура печінки через 21 добу після моделювання механічної травми шкіри у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою на тлі PRP-терапії. Відновлення структури центролобулярних гепатоцитів. Дистрофічні зміни в гепатоцитах переважно середньої третини часточки. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Через 28 діб експерименту в печінці спостерігалось виражене відновлення балкової організації гепатоцитів по всій величині часточки. Прояви дистрофічних змін різко знижувались, цитоплазма ставала насиченою, однорідною. Ядра візуалізувались практично у всіх клітин, міжклітинні контакти збережені, продовжувала зростати кількість двоядерних клітин. Добре візуалізувались просвіти синусоїдів із незначною кількістю макрофагів (рис. 6.32).

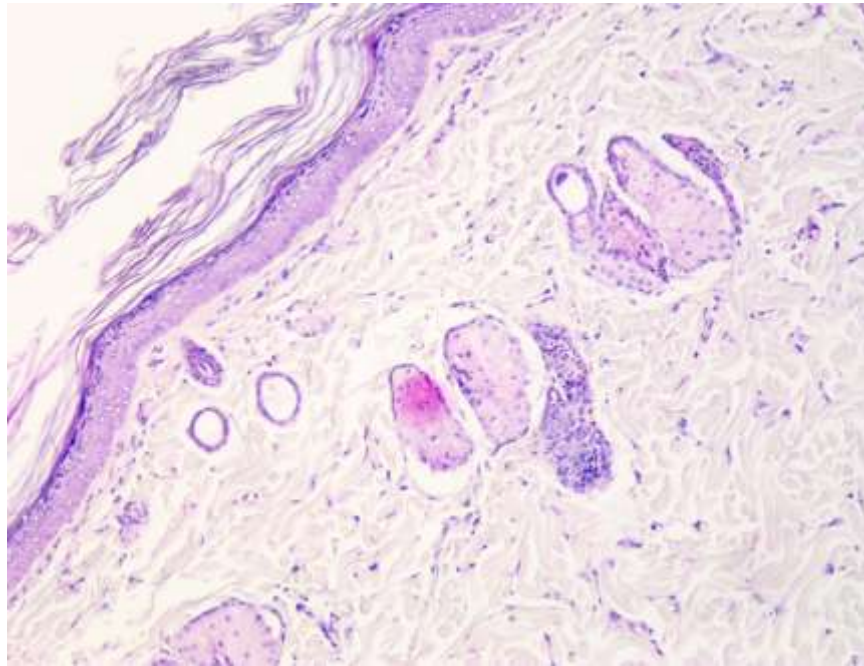


Рисунок 6.31 – Структура шкіри через 28 днів після моделювання механічної травми у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою на тлі PRP-терапії. Епітелізація ділянки ушкодження шкіри, часткове відновлення структур придатків шкіри. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$

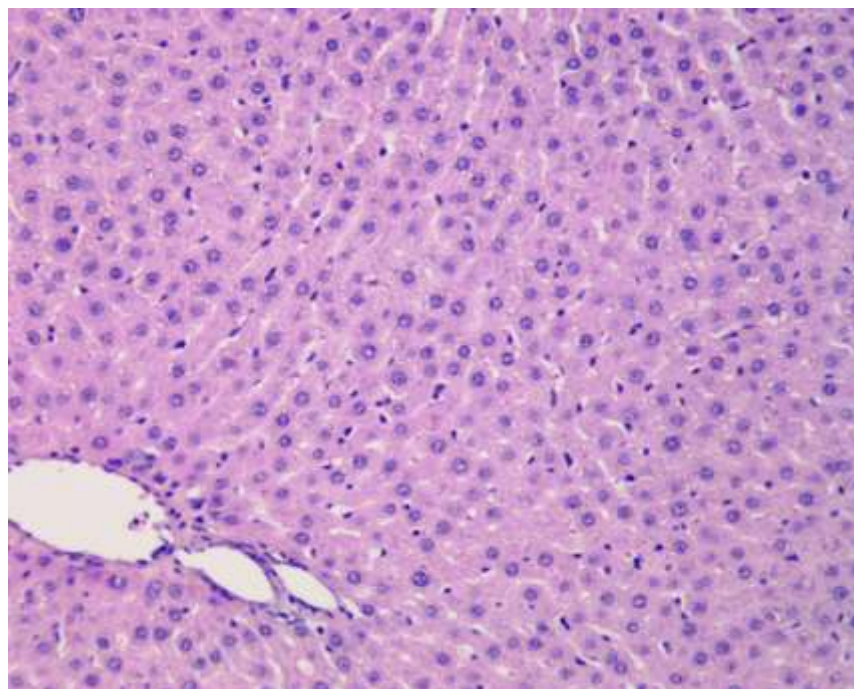


Рисунок 6.32 – Структура печінки через 28 днів після моделювання механічної травми шкіри у поєднанні із скелетною травмою та гострою крововтратою на тлі PRP-терапії. Відновлення структури часточки та балкової організації гепатоцитів, різке зменшення проявів білкової та жирової дистрофії.

Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$

Центральні вени та судини порталних трактів частково розширювались, проте не містили еритроцитів. Периваскулярний набряк не спостерігався, лімфогістіоцитарна інфільтрація залишалась незначною.

Таким чином, на тлі застосування PRP-терапії за умов механічного пошкодження шкіри, скелетної травми та гострої крововтрати через 3 доби у печінці відмічали набряк гепатоцитів, помірну макрофагальну активність в просвітах синусоїдів, через 7 діб відмічали ознаки регенерації гепатоцитів в ділянках порталних трактів, через 14 діб – ознаки відновлення балкової організації централобулярних гепатоцитів, через 21 добу – спостерігали ознаки відновлення структури централобулярних гепатоцитів зі зниженням дистрофічних змін в гепатоцитах, через 28 діб спостерігали відновлення структури часточки та балкової організації гепатоцитів, різке зменшення проявів білкової та жирової дистрофії.

У шкірі під впливом PRP-терапії через 3 доби спостерігали некротично змінені епітеліальні структури, виражений набряк оточуючої колагенової строми, через 7 діб відмічали нагромадження фібрину у поєднанні із запальним інфільтратом, збільшення кількості макрофагів та сидерофагів, через 14 діб виявили виражену проліферацію ороговіваючого епітелію із частковим порушенням структури базального шару, множинні грануляції із дрібними тонкостінними судинами та помірним кровонаповненням, значну кількість макрофагів та сидерофагів, незначну кількість фіброblastів, через 21 добу посилювалася проліферація ороговіваючого епітелію, спостерігали незначні ділянки грануляційної тканини в сосочковому шарі дерми, через 28 діб виявляли епітелізацію ділянки ушкодження шкіри, часткове відновлення структур придатків шкіри.

На основі отриманих результатів сформульовано такі проміжні висновки:

1. Ізольоване механічне пошкодження шкіри супроводжується змінами в гістологічній структурі печінки, що виявляють помірним збільшенням



кровонаповнення центральних вен, розширенням синусоїдів централобулярних ділянок часточки, збільшенням кількості гепатоцитів із проявами білкової дистрофії, помірним порушенням балкової організації часточок, появою ділянок некрозів, оточених гепатоцитами із компенсаторною гіпертрофією, помірним зростанням кількості макрофагів у синусоїдах з максимумом виявлених змін через 7 діб експерименту і наступним відновленням структури часточки до 28 доби.

2. Механічна травма шкіри у поєднанні зі скелетною травмою та гострою крововтратою вже з 3 доби посттравматичного періоду супроводжується порушенням балкової організації печінки, білковою дистрофією гепатоцитів середньої третини часточки, через 7 діб гідропічною дистрофією гепатоцитів з появою вогнищевих некрозів, які до 14 доби супроводжувалися вираженими дистрофічно-некротичними змінами гепатоцитів та централобулярними некрозами. До 28 доби зміни в печінки зменшувалися. Візуалізувалися просвіти синусоїдів, частково відновилися міжклітинні контакти.

3. У шкірі за умов поєднаної травми через 3 доби відмічали некротично змінені епітеліальні структури, виражений набряк оточуючої колагенової строми, через 7 діб – у мікропрепаратах шкіри нагромаджувався фібрин у поєднанні із запальним інфільтратом, збільшувалася кількість макрофагів та сидерофагів, через 14 діб спостерігали виражену проліферацію ороговіваючого епітелію із частковим порушенням структури базального шару, множинні грануляції із дрібними тонкостінними судинами та помірним кровонаповненням, значну кількість макрофагів та сидерофагів, незначну кількість фібробластів; через 21 добу візуалізуються виражена проліферація епітеліоцитів частково із формуванням паракератозу, в сосочковому шарі дерми – незначні прояви колагенізації із формуванням сполучної тканини, навколо дрібних судин дерми візуалізувались поодинокі лімфо-гістіоцитарні

інфільтрати; через 28 діб – посилювалась епітелізація ділянки ушкодження шкіри з частковим відновленням структур придатків шкіри.

4. На тлі застосування PRP-терапії за умов механічного пошкодження шкіри, скелетної травми та гострої крововтрати через 3 доби у печінці відмічали набряк гепатоцитів, помірну макрофагальну активність в просвітах синусоїдів, через 7 діб відмічали ознаки регенерації гепатоцитів в ділянках порталних трактів, через 14 діб – ознаки відновлення балкової організації центролобулярних гепатоцитів, через 21 добу – спостерігали ознаки відновлення структури центролобулярних гепатоцитів зі зниженням дистрофічних змін в гепатоцитах, через 28 діб спостерігали відновлення структури часточки та балкової організації гепатоцитів, різке зменшення проявів білкової та жирової дистрофії.

5. У шкірі під впливом PRP-терапії через 3 доби спостерігали некротично змінені епітеліальні структури, виражений набряк оточуючої колагенової строми, через 7 діб відмічали нагромадження фібрину у поєднанні із запальним інфільтратом, збільшення кількості макрофагів та сидерофагів, через 14 діб виявили посилену проліферацію ороговіваючого епітелію із частковим порушенням структури базального шару, множинні грануляції із дрібними тонкостінними судинами та помірним кровонаповненням, значну кількість макрофагів та сидерофагів, незначну кількість фібробластів, через 21 добу посилювалася проліферація ороговіваючого епітелію, спостерігали незначні ділянки грануляційної тканини в сосочковому шарі дерми, через 28 діб виявляли епітелізацію ділянки ушкодження шкіри, значно меншу кількість рубцевої тканини, часткове відновлення елементів придатків шкіри.

Наведені в розділі результати знайшли своє вдображення у наукових публікаціях автора [274, 275].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕУЗЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Останніми роками суттєво зросла частота надзвичайних ситуацій мирного і воєнного часу. За цих обставин у структурі травми домінують тяжкі множинні та поєднані ураження, викликані ураженням кісток скелета, гострою крововтратою, масивним пошкодженням м'яких тканин та шкіри. Незважаючи на значні успіхи у розробці технологій надання медичної допомоги травмованим на догоспітальному та госпітальному етапах, летальність при тяжкій травмі продовжує залишатися високою і зумовлена сукупністю системних порушень, які призводять до розвитку поліорганної недостатності [1]. Її пусковим механізмом є розвиток системної відповіді організму на запалення, що зумовлено надмірним синтезом медіаторів запалення, посиленням утворенням активних форм кисню, розвитком системної мембранопатії та накопиченням ендотоксинів [279, 280].

Однак у доступній літературі недостатньо висвітлена роль механічного ураження шкіри у перебігу тяжкої травми. Немає даних про ефективність за цих умов біотрансплантатів на основі тромбоцитів (Platelet Rich Plasma (PRP) терапія), які здатні значно прискорити регенерацію пошкоджених м'яких тканин та шкіри [281], а відтак зменшити прояви системних порушень, зокрема ендотоксикозу та імунних реакцій.

Тому метою нашої роботи стало: з'ясувати вплив механічного пошкодження шкіри на перебіг системних проявів скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та оцінити ефективність PRP-терапії в корекції виявлених порушень.

На першому етапі наших експериментів ми вирішили дослідити інтенсивність ПОЛ – універсального маркера пошкодження мембран клітин ураженого організму. У зв'язку з цим, першим завданням нашої роботи стало: встановити показники процесів ліпідної пероксидації в печінці через 3,

7, 14, 21 і 28 діб після моделювання механічного пошкодження шкіри та скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

Вибраний діапазон досліджень охопив період ранніх (3 і 7 доба експерименту) та пізніх (14, 21 та 28 доба) проявів травматичної хвороби [282].

Наші дослідження показали, що внаслідок моделювання механічного пошкодження шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та їх поєднання у печінці піддослідних тварин посилювалися процеси ліпідної пероксидації, що супроводжувалося зростанням вмісту їх первинних (ДК) і вторинних продуктів (ТБК-активних продуктів ПОЛ), вміст яких не досягав рівня контролю до закінчення експерименту.

Динаміка досліджуваних показників була хвилеподібною з першим максимумом через 7 діб посттравматичного періоду і повторним – через 21 добу, причому дана закономірність за вмістом ТБК-активних продуктів ПОЛ в печінці була більше характерна для дослідних груп, в яких моделювали ізольоване ураження шкіри та скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою, а за вмістом ДК у печінці – для всіх дослідних груп. Звертає на себе увагу той факт, що за умов поєднаної травми вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ в печінці поступово зростав до 21 доби з незначним зниженням – через 14 діб. До 28 доби показники у всіх дослідних групах зменшувалися, проте не досягали рівня контролю. Поєднана травма викликала статистично вірогідно більший вміст ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ у період пізніх проявів травматичної хвороби – починаючи з 14 доби посттравматичного періоду.

Відомо, що активація процесів ПОЛ у печінці, як свідчать дані літератури, є характерною ознакою травматичної хвороби, пов'язаною із ураженням кісток скелета, черепа, грудної клітки, гострої крововтрати [279, 283, 284]. Проте ми вперше показали, що ізольована травма шкіри здатна викликати аналогічні порушення, що вказує на вагомий роль пошкодження шкірних покривів у системних проявах травматичної хвороби, зокрема тих,

що зумовлюють посилене утворення активних форм кисню, посилення процесів ліпідної пероксидації клітинних мембран, і, як наслідок, порушення їх проникності та функції, посилення ендотоксикозу та зниження функціональної спроможності внутрішніх органів. В їх основі, очевидно, лежить активація нейтрофілів і макрофагів у зоні механічного дефекту шкірних покривів, які є основними генераторами активних форм кисню та медіаторів запалення, зданих викликати вторинні порушення в органах і тканинах, віддалених від місця безпосереднього пошкодження, в тому числі і в печінці. Звертає на себе увагу той факт, що зі збільшенням тяжкості травми, активність процесів ліпідної пероксидації в печінці теж збільшувалася, особливо в період пізніх проявів травматичної хвороби:

травма шкіри ← скелета травма і крововтрата ← поєднана травма.
--

Ці дані додатково свідчать про те, що травма шкіри здатна поглиблювати сукупність системних порушень, викликаних скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою.

Варто відмітити, що динаміка досліджуваних показників була хвилеподібною з першим максимумом через 7 діб посттравматичного періоду і повторним – через 21 добу. Даний факт, очевидно, свідчить про домінування через 7 і 21 доби прооксидантних механізмів. Подібна хвилеподібна динаміка з періодами загострення та тимчасового благополуччя зустрічається й у роботах інших авторів [151].

На основі отриманих результатів був сформульований перший висновок: внаслідок моделювання механічного пошкодження шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та їх поєднання в печінці піддослідних тварин посилюються процеси ліпідної пероксидації, що порівняно з контролем виявляють зростанням концентрації дієнових кон'югатів та реагентів до тіобарбітурової кислоти, причому вміст останніх не досягає контролю до закінчення експерименту в усіх дослідних групах

( $p < 0,05$ ). За умов додаткового механічного пошкодження шкіри, порівняно з самою скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою, у щурів спостерігають суттєво більший вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти через 14, 21 та 28 діб експерименту (відповідно на 38,2, 19,4 та 18,8 %,  $p < 0,05$ ), дієвих кон'югатів – через 14 та 21 доби (відповідно на 13,2 та 10,9 %,  $p < 0,05$ ).

Відомо, що у посиленні процесів ліпідної пероксидації за умов травми вагому роль відіграє не тільки посилення прооксидантних механізмів, але й виснаження чинників антиоксидантного захисту [151, 295]. Тому наступним завданням нашої роботи стало: вивчити динаміку показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту печінки після додаткового моделювання механічного пошкодження шкіри за умов скелетної травми та гострої крововтрати.

Насамперед ми звернули увагу на ензимну ланку антиоксидантного захисту, зокрема СОД- та каталазну активність, які знаходяться на першому рубежі знешкодження активних форм кисню [285, 286].

Наші дослідження показали, що у відповідь на модельовані травми наставали порушення енезимної ланки антиоксидантного захисту, що супроводжувалося зниженням порівняно з контролем СОД- та каталазної активності печінки. Після нанесення ізольованої механічної травми шкіри СОД- і каталазна активність ставала статистично вірогідно меншою від контролю через лише 21 добу експерименту. Після моделювання скелетної травми та гострої крововтрати досліджувані показники були статистично значуще меншими від контролю, починаючи з 7 доби експерименту. Після нанесення поєднаної травми показники суттєво знижувалися порівняно з контролем вже через 3 доби посттравматичного періоду. В їх динаміці теж прослідковувалася фазовість з першим періодом зниження через 7 діб і другим – через 21 добу. Зазначені коливання більш характерними для динаміки каталазної активності. Показники до 28 доби зростали, проте у

групах зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою, та поєднаною травмою не досягали рівня контролю.

Важливо відмітити, що через 14 діб величина досліджуваних показників за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою була суттєво меншою, порівняно з групою з ізольованим пошкодженням шкіри. У всі терміни спостереження СОД- і каталазна активність печінки ставала статистично вірогідно меншою за умов поєднаної травми порівняно з ізольованим пошкодження шкіри, а через 3, 14 та 28 діб СОД-активність печінки та, починаючи з 7 доби – каталазна активність були суттєво меншими порівняно із дослідною групою, в якій моделювали скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою.

Отримані результати свідчать про те, що, дійсно, зі зростанням тяжкості нанесеної травми швидше наставали порушення ензимної ланки антиоксидантного захисту печінки: знижувалася СОД- та каталазна активність. Це дозволяє припустити вагому роль виснаження цієї ланки антиоксидантного захисту в патогенезі посилення ПОЛ за умов модельованих травм, що підтверджено рядом досліджень за умов моделювання травм різної локалізації [151, 283]. Однак, нами вперше доведено, що саме ізольоване механічне пошкодження шкірних покривів супроводжується сукупністю патогенних механізмів, здатних знизити активність досліджуваних ензимів у печінці, що статистично вірогідно через 21 добу експерименту. Наведений механізм спрацьовує й при додатковому нанесенні пошкодження шкіри на тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою. За цих умов настає істотне зниження величини досліджуваних показників, порівняно з дослідною групою, в якій моделювали лише скелетну травму та гостру крововтрату, в основному в період пізніх проявів травматичної хвороби.

Отже, пошкодження механічне пошкодження шкіри здатне поглибити порушення енезимної ланки антиоксидантного захисту на тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою. Враховуючи той факт, що

зниження СОД- і каталазної активності пов'язане з нейтралізацією супероксиданіон-радикалу та гідрогену пероксиду, можна стверджувати, що у патогенезі досліджуваних травм має місце посилене утворення активних форм кисню, що, як зазначалося, може бути викликане як гіпоксією пошкоджених ділянок внаслідок розладів мікроциркуляції, так і активацією нейтрофілів і макрофагів в зоні пошкодження [151].

Додатковим підтвердженням ролі виснаження антиоксидантних механізмів у патогенезі досліджуваних травм є динаміка величини АПІ. Було встановлено, що починаючи з 7 доби експерименту зі зростанням тяжкості травми статистично вірогідно знижувалася величина АПІ, що вказує на домінування прооксидантних механізмів та недостатність антиоксидантних і є характерною ознакою механічної травми та гострої крововтрати крововтрати [279].

Разом з тим, серед показників антиоксидантного захисту помітно виділяється глутатіонова антиоксидантна система. ВГ як один з основних її компонентів є донатором протону в системі складних окисно-відновних реакцій. Завдяки спектру глутатіон-залежних ферментів ВГ, насамперед ГП- та глутатіонтрансферазної активності, захищає тканини від активних сполук кисню, сповільнює активність процесів ліпідної пероксидації, бере участь у нейтралізації ксенобіотиків, впливає на проліферацію клітин, підтримує функціональний стан біологічних мембран [285, 286]. У зв'язку з цим, дослідження глутатіонової антиоксидантної системи внутрішніх органів є чутливим діагностичним критерієм системних проявів травматичної хвороби [287, 288].

Отримані результати показали, що порушення глутатіонової антиоксидантної системи печінки відіграє вагомий роль у патогенезі системних порушень за умов ізольованої травми шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та їх поєднання. Це проявляється статистично значущим зниженням вмісту ВГ та ГП-активності в печінці, починаючи з 3 доби експерименту, яка практично не нормалізується до 28 доби у жодній із дослідних груп, за виключенням ізольованого пошкодження



шкірних покривів. У цій дослідній групі ГП-активність печінки через 28 діб досягала рівня контролю. Отримані дані підтверджують дослідження окремих авторів, які теж спостерігали порушення ГАПС за умов травматичної хвороби [287, 289].

Особливе місце в патогенезі зазначених порушень відіграє крововтрата, за якої в організмі внаслідок гіперперфузії у внутрішніх органах, насамперед шлунково-кишковому тракту, посилюються процеси ліпідної пероксидації та настає виснаження ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантного захисту, зокрема вмісту ВГ та ГП-активності [279, 290].

Однак, ми вперше показали, що зниження вмісту ВГ та ГП-активності в печінці виникає вже на тлі ізольованого ураження шкіри, що доводить важливе місце цього виду ураження в патогенезі системних порушень у внутрішніх органах, зокрема виснаження глутатіонової антиоксидантної системи.

Додатковим свідченням цього припущення є посилення виявлених порушень після нанесення додаткового механічного пошкодження шкіри на тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою. За цих умов порушення досліджуваних показників практично в усі терміни спостереження були істотно більшими. Спостерігали закономірне зростання порушень вмісту ВГ та ГП-активності в печінці від ізольованої травми шкіри до скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та до поєднаної травми. Отже, має місце нашарування патогенних механізмів усіх видів травм, в основі яких лежить посилення гіпоксії внутрішніх органів, стимуляція утворенню активних форм кисню та медіаторів запалення лейкоцитами, інтенсифікація процесів ліпідної пероксидації та виснаження антиоксидантного захисту [291] і підтверджує вагому роль глутатіонової антиоксидантної системи у гомеостатичному регулюванні про- та антиоксидантного балансу в печінці за умов травми.

Крім цього, відомо, що ВГ не тільки акцептує гідроксильні радикали, але під впливом глутатіонтрансферази бере участь у знешкодженні ксенобіотиків

та ендогенних токсинів [292]. Тому, можна припустити, що виснаження показників глутатіонової антиоксидантної системи зумовлено ще й нейтралізацією токсинів, поява яких є постійним супутником травматичної хвороби.

Звертає на себе увагу той факт, що за умов усіх модельованих травм досліджувані показники антиоксидантного захисту змінювалися фазово з першим зниженням через 3 доби і другим, проте з меншою амплітудою – через 21 добу. На наш погляд, подібна динаміка відображає сукупність адаптаційно-компенсаторних процесів, які відбуваються в організмі під впливом патогенних пошкоджувальних чинників. Зазначену закономірність описують як динаміку співвідношення патогенетично-саногенетичних механізмів, які з одного боку виникають внаслідок впливу пошкоджувальних чинників, а з іншого – одночасно стимулюють механізми, спрямовані на відновлення уражених структур [293].

На основі отриманих даних був сформульований другий висновок: механічне пошкодження шкіри в печінці піддослідних щурів викликає порушення показників енезимної та глутатіонової ланок антиоксидантної системи, що порівняно з контролем виявляють статистично значущим зниженням у печінці супероксиддисмутазної та каталазної активності через 21 добу експерименту, вмісту відновленого глутатіону та глутатіонпероксидазної активності – починаючи з 7 доби експерименту, величини антиоксидантно-прооксидантного індексу – у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду ( $p < 0,05$ ). Нанесення додаткового механічного пошкодження шкіри суттєво поглиблює порушення досліджуваних показників, викликаних скелетною травмою та гострою крововтратою, зокрема величина антиоксидантно-прооксидантного індексу, каталазна активність та вміст відновленого глутатіону статистично вірогідно менші починаючи з 7 доби експерименту, супероксиддисмутазна активність – через 3, 14 та 28 діб, глутатіонпероксидазна активність – через 3, 7, 21 та 28 діб ( $p < 0,05$ ).

Відомо, що внаслідок переокиснення ліпідів цитоплазматичних мембран гепатоцитів, в останніх збільшується проникність, виникають явища цитолізу. У міжклітинний простір, а далі у кров потрапляє внутрішньоклітинний вміст, посилюється ендотоксикоз. У зону ураження мігрують нейтрофіли і макрофаги. Посилюється не тільки утворення активних форм кисню, але й активізуються імунні реакції з утворенням циркулюючих імунних комплексів. У зв'язку з цим, наступним завданням нашої роботи стало: дослідити інтенсивність процесів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій під впливом скелетної травми, гострої крововтрати та механічного пошкодження шкіри.

Дослідження показали, що нанесення механічної травми шкіри в організмі піддослідних тварин зумовлювало посилення процесів цитолізу, що супроводжувалося збільшенням у сироватці крові АлАТ- і АсАТ активності. Динаміка досліджуваних показників була хвилеподібною з першим максимумом через 7 діб, періодом тимчасового благополуччя – через 14 діб і повторним зростанням через 21 добу. У всі ці терміни показники статистично вірогідно перевищували контрольну групу. До 28 доби активність маркерів цитолізу знижувалася. Величина АсАТ в сироватці крові досягала рівня контролю, тоді як активність АлАТ продовжувала залишатися підвищеною.

Аналогічною була й закономірність динаміки АлАТ і АсАТ за умов нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, однак з більшою амплітудою. До 28 доби обидва показники не досягали рівня контролю. Враховуючи подібну закономірність в динаміці активності АлАТ й АсАТ сироватки крові, можна припустити, що в основі посилення процесів цитолізу як після ураження м'яких тканин шкіри, так і скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, лежить вторинне ураження внутрішніх органів, зокрема печінки [3, 294]. Останнє, ймовірно, зумовлює системний вплив прозапальних чинників, які утворюються внаслідок травми. Пусковим механізмом вважають порушення мікроциркуляції з розвитком гіпоксії,

утворенням активних форм кисню та активацією процесів пероксидації ліпідів і білків клітинних мембран, що сприяє посиленню їх проникності й надходження у кров цитоплазматичних ферментів [295]. Важливо відмітити, що дана закономірність характерна як для пошкодження шкіри, так і для скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, що свідчить про вагомий роль травми шкіри в патогенезі системних порушень організму. Останнє підтверджує ще більше посилення процесів цитолізу за умов поєднаної травми. В основі виявленого феномену, очевидно, лежить ефект взаємного обтяження, зумовленого сумациєю системного пошкоджувального впливу шкіри, скелетної травми та гострої крововтрати [295].

Дослідження динаміки маркерів ендотоксикозу показало, що під впливом модельованих травм вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>238</sub> ставав істотно більшим у всі терміни спостереження. У дослідних групах, яким наносили ізольоване механічне пошкодження шкіри та скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою, динаміка досліджуваного показника була двофазною з першим максимумом через 7 діб і другим – більшим за амплітудою – через 21 добу. За умов поєднаної травми показник поступово досягав максимуму через 21 добу з наступним зниженням. Протягом усього терміну спостереження поєднана травма супроводжувалася істотно більшим вмістом фракції МСМ<sub>238</sub>, порівняно з іншими дослідними групами.

Отримані результати свідчать про те, що ізольоване механічне пошкодження шкіри здатне посилити накопичення у сироватці крові фракції МСМ<sub>238</sub> у всі терміни спостереження та поглибити ці порушення за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

Враховуючи той факт, що фракція МСМ<sub>238</sub> сироватки крові відображує вміст низькомолекулярних пептидів з молекулярною масою до 2000 Da і на 95 % виділяються з сечею шляхом гломерулярної фільтрації [264], можна висловити припущення, що її накопичення після нанесення досліджуваних травм вказує на вторинне ураження нирок. В механізмі такої нефропатії,

ймовірно, відіграє роль посилене утворення сукупності медіаторів запалення в зоні нанесення травми з їх надходженням у системний кровотік. Насамперед це стосується прозапальних цитокінів, які негативно впливають на паренхіматозні органи, запускаючи механізми апоптозу, що може призвести також до порушень не тільки гломерулярної фільтрації, але й процесів проксимального і дистального транспорту, що ще більше поглиблює дисфункцію нирок. Наведені механізми відповідають дослідженням Мерлева Д. І., який довів, що зі збільшенням вмісту прозапальних цитокінів поглиблюються порушення швидкості клубочкової фільтрації, діурезу, проксимального і дистального транспорту іонів натрію, у сироватці крові накопичується вміст креатиніну [296, 297].

Крім цього, нами встановлено, що під впливом модельованих травм вміст у сироватці крові фракції  $M_{254}$  виявився статистично вірогідно більшим, ніж у контролі в всі терміни спостереження. Показник у всіх дослідних групах поступово зростав з 3 до 21 доби, а далі знижувався не досягаючи рівня контрольної групи. Через 3, 7 та 14 діб у дослідній групі, в якій моделювали поєднану травму показник суттєво перевищував дослідну групу, в якій наносили скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою, а в усі терміни – порівняно з ізольованим механічним пошкодженням шкірних покривів. Таким чином, ізольоване механічне пошкодження шкіри здатне посилити накопичення у сироватці і крові фракції  $M_{254}$ , та поглибити порушення за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

Відомо, що рівень  $M_{254}$  вважають загальним інтегральним показником вмісту речовин низької й середньої молекулярної маси (від 500 Da до 5000 Da). Суди відносять пептиди та близько двохсот сполук нормального й аномального метаболізму [264], отже модельоване ураження шкіри здатне викликати та поглиблювати в організмі піддослідних щурів й метаболічні порушення

Дослідження показали, що під впливом модельованих травм у сироватці крові істотно зростав вміст фракції МСМ<sub>260</sub> теж у всі терміни спостереження. В динаміці показник до 7 доби досягав максимальної величини, залишається на такому ж рівні до 21 доби, а далі знижувався, не досягаючи рівня контролю. Починаючи з 7 доби зі збільшенням тяжкості травми, вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>260</sub> зростав. Концентрація МСМ<sub>260</sub> свідчить про вміст нуклеотидної фракції [264], Отже, деструкція клітин при модельованих травмах торкається також і нуклеотидів, що відображає глибину пошкодження тканин та розвиток полі органного ураження.

Крім цього, нанесення ізольованого пошкодження шкіри супроводжується накопичення у сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub>, вміст яких у всі терміни перевищує рівень контролю. Враховуючи, що фракція МСМ<sub>280</sub> відображає переважно вміст ароматичних амінокислот [265], які є наслідком тяжких метаболічних порушень у внутрішніх органах, можна припустити, що модельоване пошкодження шкірних покривів здійснює системний вплив на організм з формуванням синдрому ендогенної інтоксикації. В його основі, очевидно, лежить поява аномального метаболізму в печінці, а також порушення видільної функції нирок. Отриманий результат дозволяє припустити вагому роль ураження шкіри в патогенезі системних порушень організму. Показник досягав максимуму через 7 діб експерименту й до 28 доби поступово знижувався, не досягаючи рівня контролю.

За умов моделювання скелетної травми та гострої крововтрати накопичення у сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub> було ще більшим, однак протягом 3, 7 і 14 діб експерименту їх рівень статистично вірогідно не відрізнявся від аналогічного після ізольованого пошкодження шкіри. Враховуючи, що в патогенезі посилення ендотоксикозу за умов скелетної травми та гострої крововтрати є поглиблення гіпоксії внутрішніх органів із посиленням процесів ліпідної пероксидації та вратою мембранозалежних функцій [279, 280] можна припустити, що й після

механічного пошкодження шкіри виникають передумови для аналогічних порушень, що, ймовірно, може бути зумовлено активацією лейкоцитів і макрофагів у ділянці пошкодження з посиленням утворенням активних форм кисню та прозапальних медіаторів, які, потрапляючи в кровотік, здійснюють системний вплив на організм. Подібний механізм, очевидно, зумовлює й посилення процесів цитолізу, що показано нами вище. Звертає на себе увагу той факт, що через 21 добу посттравматичного періоду за умов скелетної травми та гострої крововтрати вміст фракції  $MCM_{280}$  тимчасово зростає, до 28 доби – знижувався і в обидва терміни був суттєво більшим, ніж за умов ізольованого механічного пошкодження шкірних покривів. Можна припустити, що сукупність системних порушень за умов скелетної травми та гострої крововтрати, особливо в період пізніх проявів травматичної хвороби є більшим, ніж після ізольованого ураження шкіри.

Додатковим свідченням вагомої ролі пошкодження шкіри у системних проявах травматичної хвороби є моделювання поєднаної травми, за якої порушення вмісту в сироватці крові фракції  $MCM_{280}$ , особливо через 7 і 14 доби експерименту, є більшими, ніж після нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою. Отже, додаткове нанесення механічного пошкодження шкіри суттєво поглиблює ендотоксикоз, особливо в період ранніх проявів травматичної хвороби.

Нами також встановлено, що наряду з посиленням рівня ендогенної інтоксикації, в організмі травмованих тварин посилюють імунні реакції, що призводить до накопичення в сироватці крові ЦІК. Подібні результати за умов експериментальної політравми внаслідок додаткового антигенного навантаження встановлено й іншими авторами [298]. Звертає на себе увагу той факт, що за умов ізольованого механічного пошкодження шкіри та поєднаної травми динаміка ЦІК носила двофазний характер з першим максимумом через 7 діб і другим, проте з меншою амплітудою – через 21 добу. Отже, антигенне навантаження організму має дві фази підвищення, що

свідчить про специфіку адаптаційно-компенсаторних процесів в організмі піддослідних тварин. Можна припустити, що накопичення ЦК є одним із патогенних механізмів розвитку системних реакцій на модельовані травми. Відомо, що ЦК, накопичуючись у тканинах, сприяє посиленій агрегації та адгезії тромбоцитів з порушенням процесів мікроциркуляції та облітерацією судин гемомікроциркуляторного русла, що може призвести до пошкодження і некрозу тканин. Взаємодіючи з моноцитами та макрофагами, ЦК може стимулювати вихід протеолітичних ферментів та інших медіаторів запалення, стимулюючи каскад реакцій органів і тканин запального характеру.

Отже, механічне пошкодження шкіри викликає суттєве зростання явищ цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, а також зумовлює їх значне поглиблення та тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

На основі отриманих результатів був сформульований третій висновок: механічне пошкодження шкіри в організмі піддослідних щурів викликає посилення процесів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, що порівняно з контролем проявляється зростанням в сироватці крові аланін- і аспартатамінотрансферазної активності, вмісту фракцій молекул середньої маси (238, 254, 260 та 280 нм) та циркулюючих імунних комплексів з максимумом для більшості показників через 7 та 21 доби, які не повертаються до рівня контролю до 28 доби експерименту. Нанесення механічного пошкодження шкіри суттєво поглиблює виявлені порушення, зумовлені скелетною травмою та гострою крововтратою і зумовлює статистично вірогідне зростання амінотрансферазної активності та вмісту фракції молекул середньої маси (238 нм) – у всі терміни спостереження ( $p < 0,05$ ), інших фракцій – в через 7 і 14 діб ( $p < 0,05$ ), циркулюючих імунних комплексів – через 3-21 доби експерименту ( $p < 0,05$ ).

З метою поглибленого вивчення системних порушень, зумовлених модельованими травмами, ми вирішили дослідити функціональний стан печінки, порушення якого є надійним маркером формування поліорганного



ураження за умов травматичної хвороби [299, 300]. Тому наступним завданням нашої роботи стало: вивчити жовчоутворювальну та жовчовидільну функції печінки за умов модельованих травм.

Дослідження показали, що вміст сумарних жовчних кислот у жовчі в усіх дослідних групах до 7 доби знижувався, залишався на такому ж рівні до 21 доби, а далі до 28 доби експерименту зростав, не досягаючи рівня контролю. Знову ж відімчали закономірність збільшення тяжкості порушень досліджуваного показника зі зростанням тяжкості травми, починаючи з 7 доби експерименту. Як і за вмістом інших показників, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот був найбільшим за умов поєднаної травми, що вказує на поглиблення процесів синтезу жовчних кислот за умов додаткового механічного пошкодження шкіри.

Як свідчать дані літератури, жовчні кислоти жовчі є результатом метаболічного перетворення холестеролу, першим етапом якого є  $7\alpha$ -гідроксилювання холестерину, що каталізується ферментом мембран ендоплазматичного ретикулуму  $7\alpha$ -гідроксилазою [301]. Отже, синтез жовчних кислот є мембарнозалежним процесом і досить чутливим до патогенних чинників, здатних активізувати вільнорадикальне окиснення ліпідів і білків клітинних мембран. Це дає підставу припустити, що в основі порушення утворення сумарних жовчних кислот лежить саме активація процесів ліпідної пероксидації в печінці, яка у першу чергу негативно впливає на структуру ендоплазматичних мембран, викликаючи порушення їх функцій [88]. Підтвердженням цьому припущенню є також і той факт, що максимум порушень процесів утворення сумарних жовчних кислот за амплітудою і часом співпадає з активізацією ліпідної пероксидації в печінці. Подібну закономірність за умов тяжкої травми відмічали й інші автори [283, 302, 303].

Вміст холестеролу в посттравматичному періоді змінювався хвилеподібно і статистично вірогідно зростав порівняно з контролем після скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, через 7 і 21 доби та

після поєднаної травми – через 3, 14 та 21 доби. Відмічався істотно більший вміст холестеролу в жовчі після поєднаної травми через 3 та 21 доби посттравматичного порівняно з ізольовано травмою шкіри. Отже, за умов додаткового ураження шкіри порушення вмісту холестеролу в жовчі були більшими. Враховуючи, що холестерол, який виводиться з жовчю, належить до катаболічного пулу холестеролу, який утворюється при розпаді ліпопротеїнів [301] і залежить від інтенсивності такого розпаду та синтетичної здатності ендоплазматичного ретикулуму з перетворення холестеролу в жовчні кислоти, можна припустити, що додаткове механічне пошкодження шкіри сприяє посиленню розпаду ліпопртеїнів та сповільнює метаболізм холестеролу. Останнє також що було доведено за зниженим вмістом сумарних жовчних кислот.

Зазначені порушення призвели до статистично значущого зниження холато-холестеролового коефіцієнта після моделювання ізольованого пошкодження шкіри та скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, починаючи з 7 доби посттравматичного періоду, після поєднаної травми – вже через 3 доби. В динаміці показник досягав мінімальної величини через 7 діб і залишався на такому ж рівні до 21 доби з наступним зростанням до 28 доби, яке не досягало рівня контролю. Порівняння дослідних груп показало, що за умов поєданої травми показник був істотно меншим, ніж в інших дослідних групах у всі терміни спостереження. Відомо, що співвідношення вмісту холатів і холестеролу забезпечує колоїдну стабільність жовчі, тому зниження величини холато-холестеролового коефіцієнта є інформативним критерієм літогенності жовчі [255]. Це дає підставу вважати, що механічне ураження шкіри є етіологічним чинником збільшення літогенності жовчі.

Дослідження білірубіну та його фракцій у жовчі показало, що вміст загального білірубіну практично не змінювався порівняно з контролем в динаміці ізольованого пошкодження шкіри та скелетної травми, ускладненої

гострою крововтратою. Після нанесення поєднаної травми показник ставав меншим від контролю через 7 діб. В динаміці показник досягав мінімуму через 7 діб, проте результат порівняно з іншими термінами спостереження статистично не вірогідний. Слід відмітити, що подібну динаміку вмісту загального білірубину в жовчі відмічали й інші автори [304].

Проте значно більше діагностичне значення в оцінюванні дисфункції печінки відіграє вміст у жовчі кон'югованого білірубину. Останній, як і жовчні кислоти, утворюється в мікросомальній ферментній системі гепатоцитів. У цьому процесі бере участь складний комплекс ферментів трансглюкуронідаз, які забезпечують утворення глюкуронідів в гепатоцитах, в т.ч. і білірубінглюкуроніду, який є водорозчинною нетоксичною формою білірубину [301].

Дослідження показали, що вміст кон'югованого білірубину під впливом травм порівняно з контролем теж знижувався, причому після моделювання ізольованого пошкодження шкіри результат був статистично вірогідним тільки через 7 та 21 доби посттравматичного періоду, після скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою – через 7, 14 та 21 доби експерименту, після нанесення поєднаної травми – в усі терміни спостереження. Порівняння дослідних груп не виявило істотних відмінностей через 3, 14, 21 та 28 діб експерименту, за виключенням 7 доби. В цей термін за умов моделювання поєднаної травми вміст кон'югованого білірубину виявився істотно меншим, ніж після моделювання ізольованого пошкодження шкіри.

Подібну динаміку відмічали і за величиною ступеня кон'югації білірубину. Після моделювання ізольованої травми шкіри та скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою показник був статистично вірогідно меншим порівняно з контролем, починаючи з 7 доби експерименту, після поєднаної травми – в усі терміни. В динаміці показник в усіх дослідних групах досягав мінімальної величини через 7 діб і поступово зростав до 28

доби, не досягаючи рівня контролю. В усі терміни посттравматичного періоду істотних відмінностей між дослідними групами не спостерігають.

Таким чином, отриманий результат додатково підтверджує ураження мікросомальних ферментних систем гепатоцитів, що є істотно більшим за умов поєднаної травми, компонентом якої є механічне пошкодження шкіри.

Цілком закономірним стало зростання порівняно з контрольною групою вмісту некон'югованого білірубіну під впливом модельованих травм. Результат був статистично вірогідним після нанесення ізольованого пошкодження шкіри через 14, 21 і 28 діб посттравматичного періоду, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою – через 7, 21 і 28 діб, після поєднаної травми – через 7, 14 та 21 добу. Порівняння дослідних груп виявило статистично вірогідно більший вміст некон'югованого білірубіну за умов поєднаної травми порівняно зі скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою – через 14 діб.

Що стосується жовчовидільної функції печінки, то наші дослідження показали, що механічне пошкодження шкірних покривів, скелетна травма, ускладнена гострою крововтратою, та їх поєднання супроводжувалися істотним зменшенням швидкості жовчовиділення. Динаміка й амплітуда порушення швидкості жовчовиділення протягом 3 – 21 доби у щурів з ізольованою травмою шкіри та щурів із скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою, істотно не відрізнялася. Встановлено, що додаткове пошкодження шкіри на тлі скелетної травми та гострої крововтрати суттєво поглиблювало порушення швидкості відтоку жовчі.

Отже, додаткове пошкодження шкіри створює додаткові передумови для порушення відтоку жовчі. В їх основі можуть лежати порушення транспорту компонентів жовчі у жовчний капіляр через мембрану біліарного полюса гепатоцита, а також порушення току жовчі по капілярі. Як зазначалося в гепатоцитах під впливом модельованих травм домінують прооксидантні механізми, які можуть викликати пошкодження структурних

компонентів цитоплазматичної мембрани з боку жовчного капіляра зі сповільненням активного транспорту компонентів жовчі. З іншого боку жовч травмованих щурів набула підвищених літогенних властивостей, що теж негативно впливає на її текучість. Крім цього, вагому роль у сповільненні відтоку жовчі відіграє розвиток набряку органа, про що свідчили результати світлооптичного дослідження мікропрепаратів печінки і підтверджено дослідженнями інших авторів [305]. Окремі автори відмічають розвиток дискінезії жовчних шляхів внаслідок механічної травми [306], що створює додаткові передумови погіршення відтоку жовчі. Слід відмітити, що сповільнення витоку жовчі є характерною патогенетичною ознакою травми різної локалізації та крововтрати [307, 308 та ін.].

Наведені порушення швидкості жовчовиділення позначилися й на швидкості екскреції досліджуваних компонентів жовчі. Швидкість виділення сумарних жовчних кислот у всіх дослідних групах у всі терміни посттравматичного періоду була істотно меншою, ніж у контролі. В динаміці показник знижувався до 7 доби і залишався на такому ж рівні з незначним коливанням до 21 доби з наступним зростанням до 28 доби, яке не досягало рівня контролю. У всі терміни спостереження величина швидкості екскреції сумарних жовчних кислот істотно не відрізнялася у групах з ізольованим ураженням шкіри та скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою. За умов поєднаної травми порушення досліджуваного показника були більшими, ніж в інших дослідних групах в усі терміни спостереження.

Подібною була й динаміка швидкості екскреції інших досліджуваних компонентів жовчі.

На основі отриманих результатів був сформульований четвертий висновок: механічне пошкодження шкіри в організмі піддослідних щурів викликає порушення функціонального стану печінки, що проявляється зниженням вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот та кон'югованого білірубіну, посиленням літогенних властивостей жовчі, сповільнення відтоку

жовчі та досліджуваних її компонентів. Динаміка порушень цих показників є хвилеподібною з першим періодом порушень через 7 діб і другим – через 21 добу. Додаткове нанесення механічної травми шкіри на тлі скелетної травми та гострої крововтрати поглиблює виявлені порушення: вміст в жовчі сумарних жовчних кислот істотно менший, ніж у групі без ураження шкірних покривів – через 7-28 діб експерименту ( $p < 0,05$ ), холато-холестероловий коефіцієнт – через 3-21 доби ( $p < 0,05$ ), швидкість жовчовиділення та екскреції її основних компонентів – починаючи з 3 доби експерименту ( $p < 0,05$ ).

З метою об'єктивізації отриманих біохімічних, метаболічних та функціональних порушень ми дослідили морфологічні зміни з боку печінки та ушкодженої шкіри в динаміці поєднаної травми, що стало нашим наступним завданням.

Дослідження показали, що саме ізольоване механічне пошкодження шкіри викликало зміни в гістологічній структурі печінки. Насамперед це проявлялося судинними порушеннями, а саме помірним збільшенням кровонаповнення центральних вен, розширенням синусоїдів централобулярних ділянок часточки. У подальшому з 7 доби виявили помірне порушення балкової організації часточок, зростала кількість гепатоцитів із проявами білкової дистрофії, з'являлися ділянки некрозів, оточених гепатоцитами із компенсаторною гіпертрофією. У синусоїдах зростала кількість макрофагів. До 28 доби структура часточки відновлювалася.

Отже, ізольоване механічне пошкодження шкіри здатне не тільки викликати функціональні та біохімічні порушення з боку печінки, але й морфологічні зміни, які свідчать про погіршення кровопостачання печінки, розвиток застійних явищ, а також ураження мембранних структур гепатоцитів, що виявляється розвитком дистрофії, аж до появи некрозів. Ми отримали додатковий доказ того, що механічна травма шкіри здатна викликати системні порушення і стимулювати дисфункцію внутрішніх органів.

В доступній літературі прутину немає даних щодо подібного впливу ізолюваного механічного пошкодження шкіри на стан внутрішніх органів. Тільки в роботах Секели Т. Я., зокрема йдеться про те, що подібні порушення можуть бути зумовлені посиленням больової імпульсації зі зони пошкодження, стресогенною дією травми, надходженням у системний кровотік медіаторів запалення та активних форм кисню лейкоцитів із зони пошкодження [310].

Тому зовсім не дивно, що механічна травма шкіри у поєднанні зі скелетною травмою та гострою крововтратою супроводжувалася значними змінами з боку печінки, в якій вже з 3 доби посттравматичного періоду виникали порушення балкової організації печінки, білкова дистрофія гепатоцитів середньої третини часточки, через 7 діб – спостерігали гідропічну дистрофією гепатоцитів з появою вогнищевих некрозів, які до 14 доби супроводжувалися центролобулярними некрозами.

Важливо відмітити, що через 21 добу в печінці посилювалися явища запалення, де на тлі білкової і жирової дистрофії значної частини гепатоцитів з нечіткими та розмитими контурами, а також ядрами різних розмірів та локалізацій, помітно зростала макрофагальна активність по всій величині часточки. Ось морфологічне підґрунтя феномену «вторинного загострення», яке ми спостерігали через 21 добу за біохімічними, метаболічними та функціональними показниками.

В цей час у зоні ушкодженої шкіри візуалізується помірна кількість лімфо- та гістіоцитів, макрофагів, базофілів та виражене зростання кількості сегментоядерних лейкоцитів, що свідчить про підвищення проникності судинної стінки та потенціювання гострого запалення. Отже, має місце ефект вторинної активації лейкоцитів та посилення їх міграції у зону ушкодженої шкіри, що за терміном співпадає з тривалістю формування імунної відповіді на пошкодження і відповідає дослідженням інших авторів [311].

До 28 доби у печінці морфологічно відмічали покращення, що

виявлялося помірним відновленням міжклітинних контактів та просвітів синусоїдів, проте балкова організація гепатоцитів залишалась порушеною.

На основі отриманих результатів був сформульований п'ятий висновок: механічне пошкодження шкіри в організмі піддослідних щурів викликає зміни в гістологічній структурі печінки, що з 3 доби виявляють помірним збільшенням кровонаповнення центральних вен, розширенням синусоїдів централобулярних ділянок часточки, з 7 доби – помірним порушенням балкової організації часточок, зростанням кількості гепатоцитів із проявами білкової дистрофії та ділянок некрозів. До 28 доби структура часточки відновлюється. Додаткове нанесення механічної травми шкіри на тлі скелетної травми та гострої крововтрати поглиблює виявлені порушення: вже з 3 доби посттравматичного періоду виникають порушення балкової організації печінки, білкова дистрофія гепатоцитів середньої третини часточки, через 7 діб – гідропічна дистрофія гепатоцитів з появою вогнищевих некрозів, які до 14 доби супроводжувалися централобулярними некрозами. Через 21 добу в печінці посилюються явища запалення, зростає макрофагальна активність по всій величині часточки. До 28 доби у печінці морфологічно відмічали покращення, що виявлялося помірним відновленням міжклітинних контактів та просвітів синусоїдів, проте балкова організація гепатоцитів залишалась порушеною.

З метою корекції виявлених порушень ми вирішили застосувати біо-трансплантати на основі тромбоцитів (PRP-терапія). Відомо, що тромбоцити відіграють важливу роль у загоєнні пошкоджених тканин організму [11]. Вони володіють достатньо високим репаративним і регенераторним потенціалами, які можуть бути використані для відновлення пошкоджених тканин [309]. У зв'язку з цим, виникла робоча гіпотеза про можливість корекції системних порушень, зумовлених травмою шкіри, завдяки PRP-терапії. Тому останнім завданням нашої роботи стало: дослідити вплив PRP-терапії на динамку



досліджуваних показників під впливом механічного пошкодження шкіри та скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою.

Дослідження показали, що застосування PRP-терапії у тварин з поєднаною травмою порівняно з тваринами без корекції викликало істотне зниження вмісту у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ та ДК через 14, 21 і 28 діб експерименту. За цих умов відмічали збільшення СОД-активності та величини АПІ починаючи з 14 доби експерименту та каталазної активності – починаючи з 21 доби експерименту.

Внаслідок застосування PRP-терапії спостерігали зменшення порушень досліджуваних показників глутатіонової антиоксидантної системи. Вміст ВГ у печінці за умов поєднаної травми порівняно з травмованими тваринами без корекції ставав істотно більшим починаючи з 21 доби експерименту, а ГП-активність печінки – через 7, 21 і 28 діб.

Внаслідок застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою порівняно з травмованими тваринами без корекції з 14 доби експерименту відмічали зниження активності в сироватці крові АЛАТ та АсАТ, зменшення вмісту в сироватці крові фракцій МСМ<sub>238-280</sub> та ЦІК.

Внаслідок застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою, порівняно з тваринами без корекції суттєво покращилися показники жовчоутворювальної функції печінки. Так, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот ставав істотно більшим порівняно з тваринами без корекції, починаючи з 21 доби експерименту, холато-холестероловий індекс – через 21 добу, вміст у жовчі кон'югованого білірубіну – через 28 діб, величина ступеня кон'югації білірубіну виявилася істотно більшою через 21 добу. У свою чергу вміст некон'югованого білірубіну ставав суттєво меншим, порівняно з тваринами без корекції через 14 і 21 доби.

Застосування PRP-терапії у групі щурів з поєднаною травмою, порівняно зі щурами без корекції, супроводжувалося статистично вірогідним збільшенням швидкості жовчовиділення та швидкості екскреції сумарних

жовчних кислот через 21 і 28 діб експерименту, швидкості екскреції кон'югованого білірубину – через 14 і 21 доби.

Звертає на себе увагу той факт, що внаслідок PRP-терапії ми не відмічали повторного загострення ряду досліджуваних показників через 21 добу експерименту, що було характерно для дослідної групи щурів з поєднаною травмою без корекції. Феномен повторного загострення через 21 добу, як показали дослідження інших авторів, є характерною рисою поєднаної травми [151-158]. Його пов'язують із завершенням формування імунної відповіді організму.

Отже, внутрішньодермальне введення збагаченої тромбоцитами аллогенної плазми знижує системні прояви травматичної хвороби, що проявляється пригніченням процесів ліпідної пероксидації в печінці та зниженням порушень функціонального стану мембран ендоплазматичного ретикулуму. Можна припустити, що біологічно-активні речовини трансплантованих тромбоцитів, які включають тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту фібробластів (FGF), трансформуючий фактор росту (TGF- $\beta$ 1), інсуліноподібний фактор росту (IGF-1), фактор росту судин та ендотелію (VEGF, VGF) завдяки локальній стимуляції гістіогенезу, хемотаксису та диференціювання клітин дерми [281, 300, 309] знижує її системний вплив на організм, що в'являється зменшенням інтенсивності ліпідної пероксидації в печінці та меншим ураженням мембран ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів. Останнє має важливе значення для попередження розвитку печінкової дисфункції за умов травми, компонентом якої є механічне пошкодження шкірних покривів.

Пояснити позитивний вплив PRP-терапії на організм піддослідних щурів з поєднаною травмою можна завдяки аналізу результатів змін морфологічної картини ділянки ушкодженої шкіри та печінки.

Морфологічно застосування на тлі поєднаної травми PRP-терапії у порівнянні з тваринами без корекції у шкірі з 14 доби сприяло посиленій

проліферації ороговіваючого епітелію із частковим порушенням структури базального шару, появи множинних грануляцій із дрібними тонкостінними судинами та помірним кровонаповненням. Виявлені позитивні зміни посилювалися через 21 добу, де також спостерігали незначні ділянки грануляційної тканини в сосочковому шарі дерми. Через 28 днів виявляли епітелізацію ділянки ушкодження шкіри, значно меншу кількість рубцевої тканини, часткове відновлення елементів придатків шкіри. Отже, PRP-терапія суттєво прискорила епітелізацію поверхні пошкодженої шкіри.

В цей час у печінці вже через 7 днів відмічали ознаки регенерації гепатоцитів в ділянках порталних трактів, через 14 днів – ознаки відновлення балкової організації централобулярних гепатоцитів, через 21 добу – ознаки відновлення структури централобулярних гепатоцитів зі зниженням дистрофічних змін в гепатоцитах, через 28 днів – відновлення структури часточки та балкової організації гепатоцитів, різке зменшення проявів білкової та жирової дистрофії. Можна припустити, що прискорене відновлення морфологічної картини печінки, а також її метаболічного та функціонального стану з одного боку зумовлене прискоренням епітелізації ділянки ураженої шкіри зі зниженням її системного прозапального впливу, а з іншого – системним впливом біологічно активних речовин збагаченої тромбоцитами аллоплазми.

Отримані результати були підтверджені на основі динаміки площі рани під впливом PRP (рис. 7.1, табл. 7.1)

Дослідження показали, що у щурів з ізольованим механічним пошкодженням шкіри площа рани дещо зростала порівняно – вхідним станом (на 13,0 %). у подальшому – експоненціально знижувалася зі сповільненням через 21 добу експерименту.

Аналогічно, проте повільніше, площа рани знижувалася й після нанесення поєднаної травми.

За умов застосування PRP-терапії площа рани знижувалася таж експоненціально, проте без вираженого періоду загострення через 21 добу.

Величина площі, починаючи з 14 доби була статистично вірогідно меншою, ніж у групі щурів з поєднаною травмою без корекції ( $p_{2-3} < 0,05$ ).

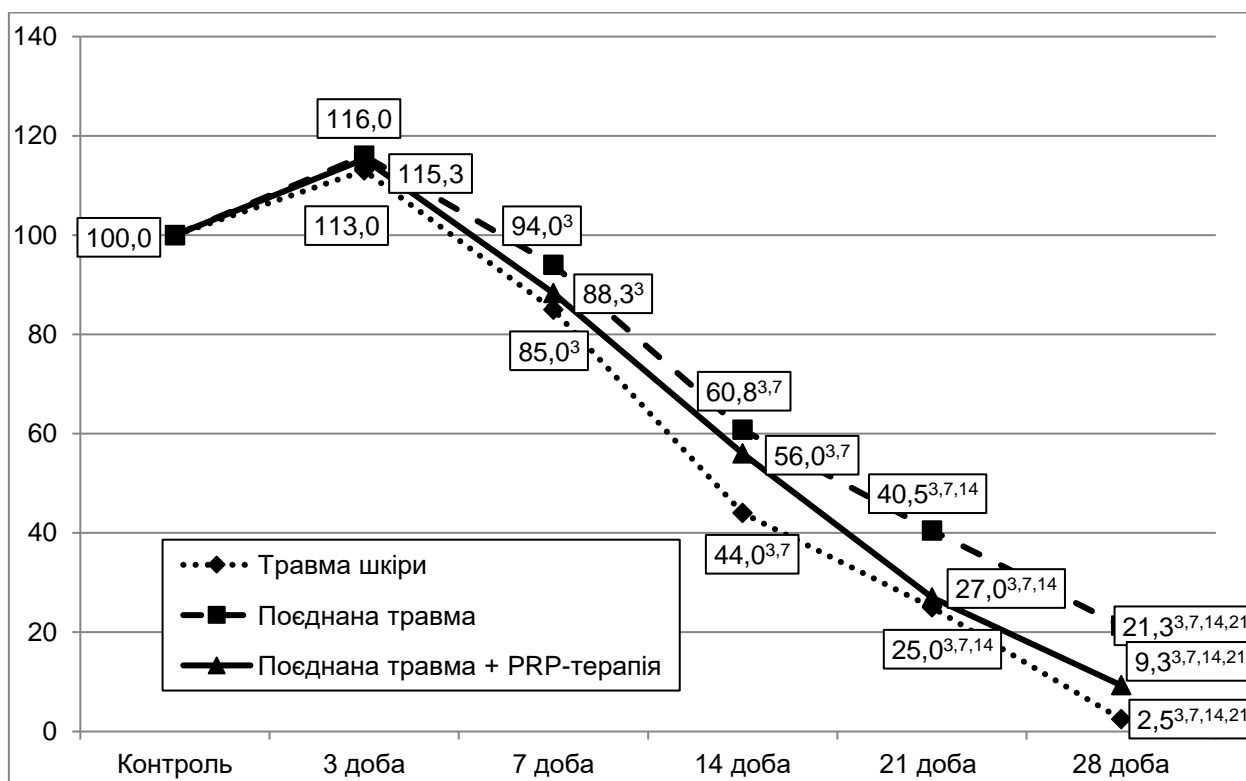


Рисунок 7.1 – Динаміка зміни величини площі рани шкіри внаслідок PRP-терапії (у відсотках до вихідного рівня)

Примітка. <sup>3,7,14,21</sup> – відмінності стосовно абсолютних величин результатів 3, 7, 14 та 21 доби статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ).

На основі отриманих результатів був сформульований останній висновок: На основі отриманих результатів був сформульований останній висновок: застосування PRP-терапії за умов механічного пошкодження шкіри, скелетної травми та гострої крововтрати порівняно з тваринами без корекції сприяє зниженню проявів метаболічних порушень, явищ цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, функціонального та структурного стану печінки – починаючи 14-21 діб експерименту. Через 21 аланінамінотрансферазна активність сироватки крові нижча на 25,0 %, вміст фракції МСМ<sub>280</sub> – на 17,7 %, величина антиоксидантно-прооксидантного індексу печінки вища у 2,29 раза; вміст сумарних жовчних кислот у жовчі – на 25,3 %; ступінь

кон'югації білірубину – на 18,3 %; швидкість жовчовиділення – на 20,9 % ( $p < 0,05$ ), має місце прискорення епітелізації поверхні пошкодженої шкіри та відновлення структурних змін у печінці.

Таблиця 7.1 – Вірогідність відмінностей величини площі рани шкіри внаслідок PRP-терапії під впливом ізольованої механічної травми шкіри, поєднаної травми, та поєднаної травми, корегованої PRP-терапією

Термін після травми	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
$p_{1-2}$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
$p_{1-3}$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$
$p_{2-3}$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$

Примітка 1.  $p_{1-2}$  – вірогідність відмінностей між дослідною групою щурів з ізольованим механічним пошкодженням шкіри та дослідною групою з поєднаною травмою.  
Примітка 2.  $p_{1-3}$  – вірогідність відмінностей між дослідною групою щурів з ізольованим механічним пошкодженням шкіри та дослідною групою з поєднаною травмою, корегованою PRP-терапією.  
Примітка 3.  $p_{2-3}$  – вірогідність відмінностей між дослідною групою з поєднаною травмою та дослідною групою з поєднаною травмою, корегованою PRP-терапією.

Отже, позитивний ефект PRP-терапії пов'язаний з прискоренням загоєння механічного дефекту шкірних покривів та зниженням його патогенного впливу на внутрішні органи. Неможна також виключити і системний вплив біологічно активних речовин трансплантованих аллотромбоцитів на організм травмованих тварин. Все це в комплексі доводить перспективність PRP-терапії за умов поєднаної травми, компонентом якої є механічне пошкодження шкірних покривів.

Отримані результати мають вагоме значення для клініки з метою зменшення ризику виникнення поліорганного ушкодження, що вимагає свого подальшого поглибленого вивчення.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні ролі механічного пошкодження шкіри у поглибленні метаболічних, функціональних та структурних порушень у печінці, посиленні явищ цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, зумовлених скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою, та доведенні ефективності PRP-терапії у корекції виявлених порушень.

1. Внаслідок моделювання механічного пошкодження шкіри, скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та їх поєднання в печінці піддослідних тварин посилюються процеси ліпідної пероксидації, що порівняно з контролем виявляють зростанням концентрації дієнових кон'югатів та реагентів до тіобарбітурової кислоти, причому вміст останніх не досягає контролю до закінчення експерименту в усіх дослідних групах ( $p < 0,05$ ). За умов додаткового механічного пошкодження шкіри, порівняно з самою скелетною травмою, ускладненою гострою крововтратою, у щурів спостерігають суттєво більший вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти через 14, 21 та 28 діб експерименту (відповідно на 38,2, 19,4 та 18,8 %,  $p < 0,05$ ), дієнових кон'югатів – через 14 та 21 доби (відповідно на 13,2 та 10,9 %,  $p < 0,05$ ).

2. Механічне пошкодження шкіри в печінці піддослідних щурів викликає порушення показників енезимної та глутатіонової ланок антиоксидантної системи, що порівняно з контролем виявляють статистично значущим зниженням у печінці супероксиддисмутазної та каталазної активності через 21 добу експерименту, вмісту відновленого глутатіону та глутатіонпероксидазної активності – починаючи з 7 доби експерименту, величини антиоксидантно-прооксидантного індексу – у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду ( $p < 0,05$ ). Нанесення додаткового механічного пошкодження шкіри суттєво поглиблює порушення досліджуваних показ-

ників, викликаних скелетною травмою та гострою крововтратою, зокрема величина антиоксидантно-прооксидантного індексу, каталазна активність та вміст відновленого глутатіону статистично вірогідно менші починаючи з 7 доби експерименту, супероксиддисмутазна активність – через 3, 14 та 28 діб, глутатіонпероксидазна активність – через 3, 7, 21 та 28 діб ( $p < 0,05$ ).

3. Механічне пошкодження шкіри в організмі піддослідних щурів викликає посилення процесів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, що порівняно з контролем проявляється зростанням в сироватці крові аланін-і аспаргатамінотрансферазної активності, вмісту фракцій молекул середньої маси (238, 254, 260 та 280 нм) та циркулюючих імунних комплексів з максимумом для більшості показників через 7 та 21 доби, які не повертаються до рівня контролю до 28 доби експерименту. Нанесення механічного пошкодження шкіри суттєво поглиблює виявлені порушення, зумовлені скелетною травмою та гострою крововтратою і зумовлює статистично вірогідне зростання амінотрансферазної активності та вмісту фракції молекул середньої маси (238 нм) – у всі терміни спостереження ( $p < 0,05$ ), інших фракцій – в через 7 і 14 діб ( $p < 0,05$ ), циркулюючих імунних комплексів – через 3-21 доби експерименту ( $p < 0,05$ ).

4. Механічне пошкодження шкіри в організмі піддослідних щурів викликає порушення функціонального стану печінки, що проявляється зниженням вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот та кон'югованого білірубіну, посиленням літогенних властивостей жовчі, сповільнення відтоку жовчі та досліджуваних її компонентів. Динаміка порушень цих показників є хвилеподібною з першим періодом порушень через 7 діб і другим – через 21 добу. Додаткове нанесення механічної травми шкіри на тлі скелетної травми та гострої крововтрати поглиблює виявлені порушення: вміст в жовчі сумарних жовчних кислот істотно менший, ніж у групі без ураження шкірних покривів – через 7-28 діб експерименту ( $p < 0,05$ ), холато-холестероловий коефіцієнт – через 3-21 доби ( $p < 0,05$ ), швидкість жовчовиділення та екскреції

її основних компонентів – починаючи з 3 доби експерименту ( $p < 0,05$ ).

5. Механічне пошкодження шкіри в організмі піддослідних щурів викликає зміни в гістологічній структурі печінки, що з 3 доби виявляють помірним збільшенням кровонаповнення центральних вен, розширенням синусоїдів централобулярних ділянок часточки, з 7 доби – помірним порушенням балкової організації часточок, зростанням кількості гепатоцитів із проявами білкової дистрофії та ділянок некрозів. До 28 доби структура часточки відновлюється. Додаткове нанесення механічної травми шкіри на тлі скелетної травми та гострої крововтрати поглиблює виявлені порушення: вже з 3 доби посттравматичного періоду виникають порушення балкової організації печінки, білкова дистрофія гепатоцитів середньої третини часточки, через 7 діб – гідропічна дистрофія гепатоцитів з появою вогнищевих некрозів, які до 14 доби супроводжувалися централобулярними некрозами. Через 21 добу в печінці посилюються явища запалення, зростає макрофагальна активність по всій величині часточки. До 28 доби у печінці морфологічно відмічали покращення, що виявлялося помірним відновленням міжклітинних контактів та просвітів синусоїдів, проте балкова організація гепатоцитів залишалась порушеною.

6. Застосування PRP-терапії за умов механічного пошкодження шкіри, скелетної травми та гострої крововтрати порівняно з тваринами без корекції сприяє зниженню проявів метаболічних порушень, явищ цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, функціонального та структурного стану печінки – починаючи 14-21 діб експерименту. Через 21 аланінамінотрансферазна активність сироватки крові нижча на 25,0 % , вміст фракції  $M_{280}$  – на 17,7 %, величина антиоксидантно-прооксидантного індексу печінки вища у 2,29 раза; вміст сумарних жовчних кислот у жовчі – на 25,3 %; ступінь кон'югації білірубину – на 18,3 %; швидкість жовчовиділення – на 20,9 % ( $p < 0,05$ ), має місце прискорення епітелізації поверхні пошкодженої шкіри та відновлення структурних змін у печінці.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гур'єв С. О., Філь А. Ю., Танасієнко О. М. Аналіз безпосередніх причин смерті у постраждалих із політравмою та пошкодженням скелета. *Травма*. 2015. Т. 16, № 4. С. 7–10.
2. Гур'єв С. О., Яровий Д. М., Кушнір В. А. Структура інвалідності внаслідок дорожньо-транспортних пригод в Україні. *Травма*. 2018. Т. 19, № 4. С. 49–52.
3. Pfeifer R., Pape H. C. [Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients]. *Der Chirurg*. 2016. Vol. 87, № 2. P. 165–173. DOI: 10.1007/s00104-015-0139-0. [Article in German].
4. Гур'єв С. О., Яровий Д. М. Клініко-анатомічна характеристика постраждалих, інвалідизованих внаслідок дорожньо-транспортних пригод в Україні. *Військова медицина України*. 2018. Т. 18, № 3. С. 65–68.
5. Degloving injuries with versus without underlying fracture in a sub-Saharan African tertiary hospital: a prospective observational study / H. M. Lekuya, R. Alenyo, I. Kajja et al. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2018. № 13. P. 2. DOI: 10.1186/s13018-017-0706-9.
6. Patterns and management of degloving injuries: a single national level 1 trauma center experience / S. Hakim, K. Ahmed, A. El-Menyar et al. *World Journal of Emergency Surgery*. 2016, Vol 11. P 35. DOI: 10.1186/s13017-016-0093-2.
7. Wójcicki P., Wojtkiewicz W., Drozdowski P. Severe lower extremities degloving injuries-medical problems and treatment results. *Polski Przegląd Chirurgiczny*. 2011. Vol. 83. P. 276–282.
8. The management of degloving injury of lower extremities: technical refinement and classification / H. Yan, W. Gao, Z. Li et al. *Journal Trauma*. 2013. Vol. 74. P 604–610.

9. The therapeutic challenges of degloving soft-tissue injuries / R. Latifi, H. El-Hennawy, A. El-Menyar et al. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*. 2014. Vol. 7. P. 228–232. DOI: 10.4103/0974-2700.136870.

10. [Effects and mechanism of allogeneic platelet rich plasma on collagen synthesis in wound healing] / F. C. Chen, M. C. Chen, T. T. Yan et al. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2017. Vol. 55, № 4. P. 303–307. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.04.013. [Article in Chinese].

11. Conde Montero E. PRP in wound healing. *Clinical Indications and Treatment Protocols with Platelet-Rich Plasma in Dermatology* / eds: R. Alves, R. Grimalt. Barcelona : Ediciones Mayo, 2016. P. 59–72.

12. Первый клинически опыт местного лечения кожных поражений при сахарном диабете с помощью плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов / А. А. Троянов, Г. Г. Кондратенко, М. П. Потапнев и др. *Медицинский журнал*. 2018. № 1. С. 116–120.

13. Биологические эффекты и ранозаживляющее действие плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, в условиях экспериментальной гипергликемии / А. А. Троянов, Г. Г. Кондратенко, М. П. Потапнев и др. *Медицинский журнал*. 2018. № 2. С. 107–112.

14. Care of the injured worldwide: trauma still the neglected disease of modern society / J. V. Sakran, S. E. Greer, E. Werlin, M. McCunn. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2012. Vol. 20. P. 64. DOI: 10.1186/1757-7241-20-64.

15. Annual Report 2019 – TraumaRegister DGU® for the time period 2018 / eds: C. Hofer, R. Lefering. 2019. URL: [https://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user\\_upload/TR-DGU\\_annual\\_report\\_2019.pdf](https://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user_upload/TR-DGU_annual_report_2019.pdf) [Accessed 13.07.2022].

16. Degloving injuries of trunk and limbs: comparison of outcomes of early versus delayed assessment by the plastic surgery team / D. F. Mello, J. C. Assef,

S. C. Solda, A. Helene jr. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2015. Vol. 42. № 3. P. 143–148. DOI: 10.1590/0100-69912015003003.

17. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline / D. R. Spahn, B. Bouillon, V. Cerny et al. *Critical Care*. 2013. Vol. 17, № 2. P. R76. DOI: 10.1186/cc12685.

18. Sobrino J., Shafi S. Timing and causes of death after injuries. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2013; Vol. 26 № 2. P. 120–123. DOI: 10.1080/08998280.2013.11928934.

19. Huber-Lang M., Lambris J. D., Ward P. A. Innate immune responses to trauma. *Nature Immunology*. 2018. Vol. 19, № 4. P. 327–341. DOI: 10.1038/s41590-018-0064-8.

20. Relja B., Mors K., Marzi I. Danger signals in trauma. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2018. Vol. 44, № 3. P. 301–316. DOI: 10.1007/s00068-018-0962-3.

21. Patterns of mortality and causes of death in polytrauma patients--has anything changed? / R. Pfeifer, I. S. Tarkin, B. Rocos, H. C. Pape. *Injury*. 2009. Vol. 40, № 9. 907–911. DOI: 10.1016/j.injury.2009.05.006.

22. [Pathophysiology of multiple trauma : intensive care medicine and timing of treatment] / S. Wutzler, T. Lustenberger, B. Relja et al. *Chirurg*. 2013. Vol. 84, № 9. P. 753-8. DOI: 10.1007/s00104-013-2477-0. [Article in German].

23. Гур'єв С., Танасієнко П., Т, Сацик С. Клініко-епідеміологічна характеристика постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми внаслідок ДТП. *Медицина сьогодні і завтра*. 2012. № 1. С. 54.

24. Поєднана травма: дожити до світанку (проблемна стаття) / О. В. Лінчевський, В. Д. Мясніков, А. В. Макаров, В. Г. Гетьман. *Травма*. 2012; Т. 13, № 2. P. 98–102.

25. Ельський В., Зяблицев С. Моделирование черепно-мозговой травмы. Донецк : Новый мир; 2008. 139 с.

26. Штейнле А. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм (часть 2). *Сибирский медицинский журнал*. 2009. Т. 24, № 3. С. 35–42.

27. Watson A. J., Hughes K.R. TNF-alpha-induced intestinal epithelial cell shedding: implications for intestinal barrier function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012. Vol. 1258. P. 1–8. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06523.x.

28. Pepe P. E. Shock in polytrauma. *British Medical Journal*. 2003; Vol. 327, № 7424. P. 1119–1120. DOI: 10.1136/bmj.327.7424.1119.

29. Сепсис при крайне тяжелой сочетанной травме как этап выздоровления / А. Тулупов, С. Тания, Г. Бесаев, Г. Синенченко. *Инфекции в хирургии*. 2014. № 3. С. 40.

30. Acute coagulopathy in children with multiple trauma: a retrospective study / G. Sakellaris, E. Blevrakis, I. Petrakis et al. *Journal of Emergency Medicine*. 2014. Vol. 47, № 5. P. 539–545. DOI: 10.1016/j.jemermed.2014.06.018.

31. Vincent J. Organ dysfunction scores in critical illness. *Journal of Organ Dysfunction*. 2005. Vol. 1, № 1. P. 18–24.

32. Коновчук В. Геморагічний гіповолемічний шок та розвиток поліорганного ушкодження. *Буковинський медичний вісник*. 2009. Т. 13, № 1. P. 12–17.

33. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment / J. M. Lord, M. J. Midwinter, Y. F. Chen et al. *Lancet*. 2014. Vol. 384, № 9952. P. 1455–1465. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5.

34. Land W. Allograft injury mediated by reactive oxygen species: from conserved proteins of *Drosophila* to acute and chronic rejection of human transplants. Part II: Role of reactive oxygen species in the induction of the heat

shock response as a regulator of innate. *Transplantation Reviews*. 2003. Vol. 17, № 1. P. 31–44. DOI: <https://DOI.org/10.1053/trre.2003.2>.

35. Immune response to traumatic injury: harmony and discordance of immune system homeostasis / A. Osuka, H. Ogura, M. Ueyama et al. *Acute Medicine & Surgery*. 2014. Vol. 1, № 2. P. 63–69. DOI: 10.1002/ams2.17.

36. Hotchkiss R. S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infectious Diseases*. 2013. Vol. 13, № 3. P. 260-268. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X.

37. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality / M. F. Osuchowski, K. Welch, J. Siddiqui, D. G. Remick. *Journal of Immunology*. 2006. Vol. 177, № 3. P. 1967–1974. DOI: 10.4049/jimmunol.177.3.1967.

38. A genomic storm in critically injured humans / W. Xiao, M. N. Mindrinos, J. Seok et al. *Journal of Experimental Medicine*. 2011. Vol. 208, № 13. P. 2581–2590. DOI: 10.1084/jem.20111354.

39. Alcoholinduced attenuation of posttraumatic inflammation is not necessarily liverprotective following trauma/hemorrhage / N. Wagner, S. Dieteren, N. Franz, et al. *International Journal of Molecular Medicine*. 2019. Vol. 44, № 3. P. 1127–1138. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4259.

40. Contributing factors in the development of acute lung injury in a murine double hit model / P. Stormann, N. Becker, L. Kunnemeyer et al. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2020. Vol. 46, № 1. P. 21–30. DOI: 10.1007/s00068-019-01121-5.

41. Tsukamoto T., Chanthaphavong R. S., Pape H. C. Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma. *Injury*. 2010. Vol. 41, № 1. P. 21–26. DOI: 10.1016/j.injury.2009.07.010.

42. Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGFbeta) as potential biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients / G. Volpin, M. Cohen,

M. Assaf et al. *International Orthopaedics*. 2014. Vol. 38, № 6. P. 1303-1309. DOI: 10.1007/s00264-013-2261-2.

43. Kim P. K., Deutschman C. S. Inflammatory responses and mediators. *Surgical Clinics of North America*. 2000. Vol. 80, № 3. P. 885–894. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70102-x.

44. Postinjury multiple organ failure / D. Dewar, F. A. Moore, E. E. Moore, Z. Balogh. *Injury*. 2009. Vol. 40, № 9. P. 912–918. DOI: 10.1016/j.injury.2009.05.024.

45. Assessment of the clinical course with inflammatory parameters / H. C. Pape, T. Tsukamoto et al. *Injury*. 2007. Vol. 38, № 12. P. 1358-1364. DOI: 10.1016/j.injury.2007.09.026.

46. Multiorgan failure in the serious trauma patient / J. A. Llompert-Pou, M. Talayero, J. Homar, C. Royo ; Grupo de trabajo de Trauma y Neurointensivismo de SEMICYUC. *Medicina Intensiva*. 2014. Vol. 38, № 7. P. 455–462. DOI: 10.1016/j.medin.2014.05.004.

47. Postinjury neutrophil priming and activation: an early vulnerable window / A. J. Botha, F. A. Moore, E. E. Moore et al. *Surgery*. 1995. Vol. 118, № 2. P. 358-364; discussion 64-65. DOI: 10.1016/s0039-6060(05)80345-9.

48. The two-event construct of postinjury multiple organ failure / E. E. Moore, F. A. Moore, A. H. Harken et al. *Shock*. 2005. Vol. 24, № 1. P. 71–74. DOI: 10.1097/01.shk.0000191336.01036.fe.

49. Stahel P. F., Smith W. R., Moore E. E. Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma. *Injury*. 2007. Vol. 38, № 12. P. 1409–1422. DOI: 10.1016/j.injury.2007.09.023.

50. Guo R. F., Ward P. A. Role of C5a in inflammatory responses. *Annual Review of Immunology*. 2005. № 23. P. 821–852. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115835.

51. Mortality Patterns in Patients with Multiple Trauma: A Systematic Review of Autopsy Studies / R. Pfeifer, M. Teuben, H. Andruszkow et al. *PLoS*

*One*. 2016. Vol. 11, № 2. e0148844. DOI: 10.1371/journal.pone.0148844.

52. Cattle P. M., Cotton B. A. Prediction of Massive Transfusion in Trauma. *Critical Care Clinics*. 2017. Vol. 33, № 1. P. 71–84. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.08.002.

53. Traumatic injury pattern is of equal relevance as injury severity for experimental (poly)trauma modeling / B. Yang, K. Bundkirchen, C. Krettek et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, № 1. P. 5706. DOI: 10.1038/s41598-019-42085-1.

54. Acute alcohol intoxication reduces mortality, inflammatory responses and hepatic injury after hemorrhage and resuscitation in vivo / B. Relja, C. Hohn, F. Bormann et al. *British Journal of Pharmacology*. 2012. 165, № 4b. P. 1188–1199. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01595.x.

55. Role of hemorrhagic shock in experimental polytrauma / S. Denk, S. Weckbach, P. Eisele et al. *Shock*. 2018. Vol. 49, № 2. P. 154–163. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000925.

56. Early structural changes of the heart after experimental polytrauma and hemorrhagic shock / C. K. Braun, M. Kalbitz, R. Halbgebauer et al. *PLoS One*. 2017. Vol. 12. № 10. P. e0187327. DOI: 10.1371/journal.pone.0187327.

57. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase after hemorrhage but before resuscitation mitigates hepatic damage and inflammatory response in male rats / B. Relja, B. Schwestka, V. S. Lee et al. *Shock*. 2009. Vol. 32, № 5. P. 509–516. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181a2530d.

58. Interleukin-6 and interleukin-10 plasma levels and mRNA expression in polytrauma patients / H. B. Sapan, I. Paturusi, A. A. Islamet al. *Chinese Journal of Traumatology*. 2017. Vol. 20, № 6. P. 318–322. DOI: 10.1016/j.cjtee.2017.05.003.

59. Early immunologic response in multiply injured patients with orthopaedic injuries is associated with organ dysfunction / G. E. Gaski, C. Metzger, T. McCarroll et al. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2019. Vol. 33, № 5. P. 220–228. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001437.

60. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German

Trauma Registry on 8724 patients / M. Maegele, R. Lefering, N. Yucel et al. *Injury*. 2007. Vol. 38. № 3. P. 298–304. DOI: 10.1016/j.injury.2006.10.003.

61. Early coagulopathy predicts mortality in trauma / J. B. MacLeod, M. Lynn, M. G. McKenney et al. *Journal of trauma*. Vol. 2003. Vol. 55, № 1. P. 39–44. DOI: 10.1097/01.TA.0000075338.21177.EF.

62. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties / S. E. Niles, D. F. McLaughlin, J. G. Perkins et al. *Journal of trauma*. 2008. Vol. 64, № 6. P. 1459–1463; disc. 63–65. DOI: 10.1097/TA.0b013e318174e8bc.

63. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? / K. Brohi, M. J. Cohen, M. T. Ganter et al. *Annals of Surgery*. 2007. Vol. 245, № 5. P. 812–818. DOI: 10.1097/01.sla.0000256862.79374.31.

64. 12-year prospective study of postinjury multiple organ failure: has anything changed? / D. J. Ciesla, E. E. Moore, J. L. Johnson et al. *Archives of Surgery*. 2005. Vol. 140, № 5. P. 432–438; disc.n 8-40. DOI: 10.1001/archsurg.140.5.432.

65. Temporal trends of postinjury multiple-organ failure: still resource intensive, morbid, and lethal / A. Sauaia, E. E. Moore, J. L. Johnson et al. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014. Vol. 76. № 3. P 582–592, disc. 92-93. DOI: 10.1097/TA.0000000000000147.

66. [Epidemiological profile of late mortality in severe polytraumas] / F. Alberdi, F. Azaldegui, M. Zabarte, et al. *Medicina Intensiva*. 2013. Vol. 37, № 6. P. 383–390. DOI: 10.1016/j.medin.2012.07.001. [Article in Spanish]

67. Changes in the epidemiology and prediction of multiple-organ failure after injury / D. C. Dewar, S. M. Tarrant, K. L. King, Z. J. Balogh. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013. Vol. 74, № 3. P. 774–779. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827a6e69.

68. Pathophysiology of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome /



J. A. Carcillo, B. Podd, R. Aneja et al. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017. Vol. 18, № 1. P. S32–S45. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001052.

69. Petersen M. C., Vatner D. F., Shulman G. I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017. Vol. 13, № 10. P. 572–587. DOI: 10.1038/nrendo.2017.80.

70. Jaeschke H., McGill M. R., Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metabolism Reviews*. 2012. Vol. 44, № 1. P. 88–106. DOI: 10.3109/03602532.2011.602688.

71. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside / A Kimmoun, E Novy, T Auchet et al. *Critical Care*. 2015. Vol. 19. P. 175. DOI: 10.1186/s13054-015-0896-7.

72. Bonanno F. G. Physiopathology of shock. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*. 2011. Vol. 4, № 2. P. 222–232. DOI: 10.4103/0974-2700.82210.

73. Complement C5a Functions as a Master Switch for the pH Balance in Neutrophils Exerting Fundamental Immunometabolic Effects / S. Denk, M. D. Neher, D. A. C. Messerer et al. *Journal of Immunology*. 2017. Vol. 198, № 12. P. 4846–4854. DOI: 10.4049/jimmunol.1700393.

74. Targeting Complement Pathways in Polytrauma- and Sepsis-Induced Multiple-Organ Dysfunction / E. Karasu, B. Nilsson, J. Kohl et al. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 543. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00543.

75. Калинин О. Г. Травматическая болезнь. *Травма*. 2013. Т. 14, № 3. С. 59–63. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36559>. (Дата обращения 13.07.2022).

76. Котельников Г. П., Труханова И. Г. Некоторые философские и методологические положения концепции «травматическая болезнь». *Политравма*. 2007. № 1. С. 15–20.

77. Долгих В. Т., Ларин А. И., Пилипчук И. А. Метаболические

нарушения при критических состояниях. *Политравма*. 2007. № 3. С. 73–86.

78. Системна запальна відповідь при атеросклеротичній оклюзії стегнопідколінного сегмента у стадії хронічної критичної ішемії / Л. Ковальчук, С. Вадзюк, О. Зарудний, та ін. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 1. С. 5–10.

79. Peripheral perfusion index as an early predictor for central hypovolemia in awake healthy volunteers / M. E. van Genderen, S. A. Bartels, A. Lima et al. *Anesthesia & Analgesia*. 2013. Vol. 116, № 2. P. 351–356. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318274e151.

80. Treatment for peripheral arterial obstructive disease: An appraisal of the economic outcome of complications / H. Flu, J. H. van der Hage, B. Knippenberg et al. *Journal of Vascular Surgery*. 2008. Vol. 48, № 2. P. 368–376. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.03.029.

81. Blaisdell F. W. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovascular Surgery*. 2002. Vol. 10, № 6. P. 620–630. DOI: 10.1016/s0967-2109(02)00070-4.

82. Early structural changes of the heart after experimental polytrauma and hemorrhagic shock / C. K. Braun, M. Kalbitz, R. Halbgebauer et al. *PLoS One*. 2017. Vol. 12, № 10. P. e0187327. DOI: 10.1371/journal.pone.0187327.

83. Celes M. R., Prado C. M., Rossi M. A. Sepsis: going to the heart of the matter. *Pathobiology*. 2013. Vol. 80, № 2. P. 70–86. DOI: 10.1159/000341640.

84. Gawande N. B., Tumram N. K., Dongre A. P. Cardiac changes in hospitalized patients of trauma. *Shock*. 2014. Vol. 42, № 3. P. 211–217. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000194.

85. Pyle W. G., Solaro R. J. At the crossroads of myocardial signaling: the role of Z-discs in intracellular signaling and cardiac function. *Circulation Research*. 2004. Vol. 94, № 3. P. 296–305. DOI: 10.1161/01.RES.0000116143.74830.A9.

86. Systemic and Cardiac Alterations After Long Bone Fracture / B. Weber,

I. Lackner, D. Knecht et al. *Shock*. 2020. Vol. 54, № 6. P. 761–773. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001536.

87. Reaming of femoral fractures with different reaming irrigator aspirator systems shows distinct effects on cardiac function after experimental polytrauma / I. Lackner, B. Weber, T. Miclau et al. *Journal of Orthopaedic Research*. 2020. Vol. 38, № 12. P. 2608-2618. DOI: 10.1002/jor.24830.

88. Волотовська Н. В., Гудима А. А. Роль гемічної гіпоксії в патогенезі порушень жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки а тлі скелетної травми в ранньому посттравматичному періоді. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2011. Vol. 2, № 15. P. 31–33.

89. Волотовська Н. В. Патогенетичні особливості ураження печінки в умовах тяжкої травми і кровотечі. *XVI Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 23–25 квітня 2012 р.:* матеріали конгресу. Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. 182 р.

90. Копач Л. Є., Гудима А. А., Гарасимів І М. Роль хронічної інтоксикації солями міді й цинку в патогенезі порушень жовчоутворювальної функції печінки в умовах механічної травми різної тяжкості. *Шпитальна хірургія*. 2014. Vol. 1. P. 32–35.

91. Копач О. Є., Гудима А. А. Роль надлишку йонів міді і цинку в патогенезі механічної травми різної тяжкості. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : збірник матеріалів підсумкової наук.-практ. конф., 21 травня 2014 р., м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2014. С. 118–119.

92. Гудима А. А., Ярема В. В. Порушення жовчоутворення і жовчовиділення в ранній період політравми у тварин з різною метаболізувальною здатністю печінки. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2012. № 2. С. 48–52.

93. Mikusev I. E, Mikusev G. I., Khabibullin R. F. Traumatic detachment of the skin: diagnosis and treatment. *Practical Medicine*. 2013. Vol. 2. P. 104–107.

94. Morris M., Schreiber M. A., Ham B. Novel management of closed degloving injuries. *Journal of trauma*. 2009. Vol. 67, № 4. P. E121– E123. DOI: 10.1097/TA.0b013e31803420be.

95. Korostelev M. Yu., Shikhaleva N. G. The current state of the problem of treating patients with extensive detachment of integumentary soft tissues (literature review). *Genius of Orthopedics*. 2017. Vol. 23, № 1. P. 88–94.

96. Traumatic detachment of soft tissues: diagnosis and treatment tactics / V. N. Bordakov, I. A. Elin, P. V. Bordakov et al. *Military Medicine*. 2015. № 4. P. 116-119.

97. Closed traumatic detachment of the skin / G. I. White, A. Yu. Spesivtsev, H. A. the Ramada. *Priorov Herald of Traumatology and Orthopedics*. 2004. № 1–2. P. 38–40.

98. Terlecky S. R. Peroxisomes, oxidative stress, and inflammation. *World Journal of Biological Chemistry*. 2012. № 3. P. 93. DOI: 10.4331/wjbc.v3.i5.93.

99. Luca L., Rogobete A. F., Bedreag O. H. Oxidative stress and antioxidant therapy in critically ill polytrauma patients with severe head injury. *Journal of Critical Care Medicine*. 2015. №1. P. 83–91. DOI: 10.1515/jccm-2015-0014.

100. Roberts C. K Sindhu K. K. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sciences*. 2009. Vol. 84. P. 705–12. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.02.026.

101. Miller A-F. Superoxide dismutases: ancient enzymes and new insights. *FEBS Letters*. 2012. Vol. 586. P. 585–95. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.10.048.

102. Redox changes induced by general anesthesia in critically ill patients with multiple traumas / M. Papurica, A. F. Rogobete, D. Sandesc et al. *Molecular Biology International*. 2015. Vol. 2015. P 238586. DOI: 10.1155/2015/238586.

103. The use of lipid peroxidation expression as a biomarker for the molecular damage in the critically ill polytrauma patient / F. G. Horhat, A. F. Rogobete, M. Papurica et al. *Clinical Laboratory*. 2016. Vol. 62, № 9. P. 1601–1607.

104. Lee J., Giordano S., Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative

stress: cross-talk and redox signalling. *Biochemical Journal*. 2012. Vol. 441, № 2. P. 523–540.

105. Granger D. N., Kvietys P. R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of a concept. *Redox Biology*. 2015. № 6. P. 524–551.

106. Nrf2-ARE stress response mechanism: a control point in oxidative stress-mediated dysfunctions and chronic inflammatory diseases / S. Singh, S. Vrishni, B. K. Singh et al. *Free Radical Research*. 2010. Vol. 44, № 11. P. 1267–1288. DOI: 10.3109/10715762.2010.507670.

107. Zhang D. D., Hannink M. Distinct cysteine residues in Keap1 are required for Keap1-dependent ubiquitination of Nrf2 and for stabilization of Nrf2 by chemopreventive agents and oxidative stress. *Molecular and Cellular Biology*. 2003. Vol. 23, № 22. P. 8137–8151. DOI: 10.1128/MCB.23.22.8137-8151.2003.

108. Oxidative stress and antioxidant therapy in traumatic spinal cord injuries / O. H. Bedreag, A. F. Rogobete, M. Sarandan et al. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*. 2014. Vol. 21, № 2. P. 123–129.

109. The use of redox expression and associated molecular damage to evaluate the inflammatory response in critically ill patient with severe burn / L. M. Bratu, A. F. Rogobete, D. Sandesc et al. *Biochemical Genetics*. 2016. Vol. 54. P. 1–16.

110. Advances in biomarkers in critical ill polytrauma patients / M. Papurica, A. F. Rogobete, D. Sandesc et al. *Clinical Laboratory*. 2016. Vol. 62, № 6. P.977–986.

111. Detection of myocardial injury using miRNAs expression as genetic biomarkers in acute cardiac care / A. F. Rogobete, O. H. Bedreag, S. E. Popovici et al. *Journal of Cardiovascular Emergencies*. 2016. № 2. P. 169–172.

112. Effects of supplementation of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in critically ill patients / C. R. Nogueira, F. Borges, E. Lameu et al. *Nutricion hospitalaria*. 2013. Vol. 28, № 5. P. 1666–1672. DOI: 10.3305/nh.2013.28.5.6590

113. Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*. 2007. Vol. 87. № 1. P. 315–424. DOI: 10.1152/physrev.00029.2006.

114. Nitric oxide as an indicator for severity of injury in polytrauma / E. Beitzl, A. Banasova, M. Vlcek et al. *Bratislava Medical Journal*. 2016. Vol. 117, № 4. P. 217–220. DOI: 10.4149/bll\_2016\_041.

115. Role of reactive oxygen species in the regulation of HIF-1 by prolyl hydroxylase 2 under mild hypoxia / H. Niecknig, S. Tug, B. D. Reyes et al. *Free Radical Research*. 2012. Vol. 46, № 6. 705–717. DOI: 10.3109/10715762.2012.669041.

116. Nitric oxide elevation in polytrauma is driven by oxygen radicals / E. Beitzl, A. Banasova, D. Mikova, V. Hampl. *Physiological Research*. 2017. Vol. 66, ;№ 4. P. S561–S565. DOI: 10.33549/physiolres.933793.

117. Preiser J. C. Oxidative stress. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012. Vol. 36, № 2. P. 147–154. DOI: 10.1177/0148607111434963.

118. Differential susceptibility of plasma proteins to oxidative modification: Examination by western blot immunoassay / E. Shacter, J. A. Williams, M. Lim, R. L. Levine. *Free Radical Biology and Medicine*. 1994. Vol. 17, № 5. P. 429–437. DOI: [https://DOI.org/10.1016/0891-5849\(94\)90169-4](https://DOI.org/10.1016/0891-5849(94)90169-4).

119. Oxidative stress leads to cholesterol accumulation in vascular smooth muscle cells / L. Gesquière, N. Loreau, A. Minnich et al. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999. Vol. 27, № 1-2. P. 134–145. DOI: [https://DOI.org/10.1016/S0891-5849\(99\)00055-6](https://DOI.org/10.1016/S0891-5849(99)00055-6).

120. Blazek A. D., Paleo B. J., Weisleder N. Plasma membrane repair: a central process for maintaining cellular homeostasis. *Physiology*. 2015. Vol. 30. P. 438–448. DOI: 10.1152/physiol.00019.2015.

121. Cooper S. T., McNeil P. L. Membrane repair: mechanisms and pathophysiology. *Physiological Reviews*. 2015. Vol. 95. P. 1205–1240. DOI: 10.1152/physrev.00037.2014.

122. Kozlov A. V., Grillari J. Pathogenesis of Multiple Organ Failure: The Impact of Systemic Damage to Plasma Membranes. *Frontiers in Medicine*. 2022. Vol. 9. P. 806462. DOI: 10.3389/fmed.2022.806462.

123. Волоотовська Н. В., Гудима А. А. Роль вільнорадикальних процесів у патогенезі ураження печінки умовах скелетної травми різної тяжкості. *XI-е читання им. В. В. Подвысоцкого* : бюллетень матеріалів научної конференції (24–25 мая 2012 г.). Одеса, 2012. С. 23–24.

124. Волоотовська Н. В. Динаміка показників вільнорадикального окислення і антиоксидантного захисту тканин печінки в умовах політравми. *Медицина хімія*. 2011. № 4. С. 224.

125. Козак Д. В., Волоотовська Н. В. Антиоксидантно-прооксидантний статус крові та печінки в ранньому періоді тяжкої травми. *Вісник наукових досліджень*. 2011. № 4. С. 35–36.

126. Козак Д. В., Волоотовська Н. В. Стан вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту печінки і крові в ранньому періоді тяжкої травми. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* : збірник матеріалів LV підсумкової наук.-практ. конференції, 9 червня 2011 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. 137 с.

127. Волоотовська Н. В., Гудима А. А. Особливості реакції пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації та цитолізу під впливом травми різного ступеня тяжкості. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2012. № 1. С. 29–33.

128. Гудима А. А., Ярема В. В. Особливості метаболізувальної функції печінки в динаміці раннього періоду політравми. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2012. № 3. С. 106–109.

129. Гудима А. А., Ярема В. В. Динаміка показників вільнорадикального окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у тварин із різною метаболізувальною здатністю печінки у ранньому періоді політравми. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 3. С. 70–74.

130. Близнюк Р. В., Гудима А. А., Цицюра Р. В. Вплив політравми на динамку показників ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту тканини кіркового шару нирки у тварин із хронічним гепатитом у ранній період травматичної хвороби. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2015. №3. С. 17–20.

131. Близнюк Р. В. Динаміка показників ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту тканини печінки в ранній період після нанесення політравми у тварин з хронічним гепатитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 2,3. С. 32–36.

132. Близнюк Р. В., Угляр Ю. В., Козак Д. В. Вплив хронічного гепатиту на динаміку показників цитолізу і холестазу в ранній період після експериментальної політравми. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2015. № 4. С. 142–148.

133. Ковальов В. В. Динаміка активності супероксиддисмутази кіркового і мозкового шару нирок та рівень низькомолекулярних пептидів за умов скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2018. № 4. С. 56–61.

134. Ковальов В. В. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу мозкового шару нирки під впливом скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018. № 4. С. 140–148.

135. Ковальов В. В. Особливості ферментативної ланки антиоксидантного захисту кіркового і мозкового шару нирок в гострий період скелетної травми різної тяжкості. *Матеріали XVIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 28–30 квітня 2014 р. Тернопіль* : Укрмедкнига. 2014. С. 194.

136. Ковальов В. В., Попович Д. В. Вплив скелетної травми різної тяжкості, ускладненої крововтратою, на антиоксидантно-прооксидантний баланс кіркового шару нирки. *Здобутки клінічної і експериментальної*



медицини. 2018. № 3. С. 170–175.

137. Мерлев Д. І., Гудима А. А. Особливості антиоксидантно-прооксидантного стану кіркового шару нирки в умовах скелетної, черепно-мозкової травм та їх поєднання. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013. № 2. С. 140–142.

138. Мерлев Д. І. Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу сосочкового шару нирки в умовах скелетної, черепно-мозкової травм та їх поєднання. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2014. № 2. С. 61–65.

139. Merlev D., Gudyma A. The peculiarities of antioxidant-prooxidant balance of kidney's papillary layer in skeletal and craniocerebral injuries and their combinations. *Journal of Health Sciences*. 2014. Vol. 4. № 1. P. 134–144..

140. Cardiac damage after experimental blunt chest trauma and multiple trauma with hemorrhagic shock / M. Kalbitz, B. Weber, C. Braun et al. *The Journal of Immunology*. 2018. Vol. 200, № 1. P. 166.54.

141. Михайлюк І. А., Михайлюк В. М. Антиоксидантно-прооксидантний баланс у тканині печінки в динаміці скелетної, черепно-мозкової травм та їх поєднання у період ранніх проявів травматичної хвороби. *Медична хімія*. 2015. Т. 17, № 1. Р. 42–45.

142. Михайлюк І. А., Гудима А. А., Михайлюк В. М. Динаміка показників цитолізу в умовах раннього періоду травматичної хвороби після скелетної, черепно-мозкової травми та їх поєднання. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 1. С. 120–122.

143. Михайлюк І. А., Гудима А. А. Метаболічні порушення в печінці в пізній період краніоскелетної травми та їх корекція тіоцетамом. *Медична і клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 2. С. 56–58.

144. Придруга С. М., Бондаренко Ю. І., Борис Р. М. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів травматичної хвороби та їх корекція тіотриазоліном. *Клінічна та*

*експериментальна патологія*. 2013. Т. 12, № 1. С. 42–45.

145. Придруга С. М. Динаміка вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів в печінці щурів у період пізніх проявів травматичної хвороби та корекції відхилень тіотриазоліном. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. № 1. С. 244–247.

146. Придруга С. М. Особливості антиоксидантного захисту в патогенезі проявів травматичної хвороби та їх корекція. *Медична хімія*. 2013. № 1. С. 85–89.

147. Серватович А. М. Динаміка порушень процесів ліпідної пероксидації в період пізніх проявів травматичної хвороби після краніоскелетної травми та ефективність корекції фіто збором. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. С. 106–109.

148. Серватович А. М. Особливості ліпідної пероксидації, антиоксидантного захисту, процесів цитолізу та ендотоксикозу в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми. *Інноваційні технології в стоматології* : матеріали наук.-практ. конференції (23 вересня 2016 р., м. Тернопіль). Тернопіль: Укрмедкнига. 2016. С. 7.

149. Серватович А. М. Особливості процесів цитолізу в патогенезі перебігу пізніх проявів травматичної хвороби після краніоскелетної травми та ефективність його корекції фітозасобом. *Вісник морської медицини*. 2016. № 3. С. 96–102.

150. Servatovych A. M., Gudyma A. A. The role of antioxidant defense disturbances in pathogenesis of the late manifestations of traumatic disease after cranio-skeletal injury and effectiveness of its correction by phytomixture. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. Vol. 5, № 12. P. 271–278.

151. Козак Д. В. Антиоксидантно-прооксидантний баланс тканини серця, легень і печінки в динаміці політравми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2014. № 17–20.

152. Козак Д. В. Антиоксидантно-прооксидантний баланс у тканині печінки в динаміці політравми. *Шпитальна хірургія*. 2013. № 4. С. 40–44.
153. Козак Д. В. Вплив політравми на динаміку антиоксидантно-прооксидантного балансу у тканині печінки в динаміці політравми. *Медична хімія*. 2014. Т 16, № 1. С. 65–68.
154. Козак Д. В. Динаміка показників антиоксидантного захисту у відповідь на політравму. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 3(59). Р. 60–64.
155. Козак Д. В. Динаміка показників цитолізу в умовах політравми. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 2. С. 50–52.
156. Козак Д. В. Интенсивность перекисного окисления липидов в динамике тяжёлой травмы. *Вестник врача*. 2013. № 4. С. 96–98.
157. Козак Д. В. Особливості пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у тканині міокарда при політравмі (експериментальні дослідження). *Спортивна медицина*. 2014. № 1. С. 155–157.
158. Козак Д. В. Особливості показників пероксидного окислення ліпідів в динаміці раннього і пізнього періодів політравми. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2012. № 3. С. 103–106.
159. Kozak D. V. Lipid peroxidation, antioxidant defence, endogenous intoxication and cytolysis variations in early and late manifestations of traumatic disease. *Journal of Health Sciences*. 2013. Vol. 3, № 4. 108–117.
160. Significance of oxygen free radicals in the pathophysiology of hemorrhagic shock – A protocol / S. Premaratne, D. T. Amaratunga, F. E. Mensah, J. J. McNamara. *International Journal of Surgery Protocols*. 2018. Vol. 9. P. 15–19. DOI: 10.1016/j.isjp.2018.04.002.
161. The detection and quantification of highly reactive oxygen species using the novel HPF fluorescence probe in a rat model of focal cerebral ischemia / S. Tomizawa, H. Imai, S. Tsukadaet al. *Neuroscience Research*. 2005. Vol. 53, № 3. P. 304–313. DOI: 10.1016/j.neures.2005.08.002.

162. Bortolotti P., Faure E., Kipnis E. Inflammasomes in Tissue Damages and Immune Disorders After Trauma. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 1900. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01900.

163. Danger signals activating the immune response after trauma / S. Hirsiger, H. P. Simmen, C. M. Werner et al. *Mediators of Inflammation*. 2012. Vol. 2012. P. 315941. DOI: 10.1155/2012/315941.

164. Mixed antagonist response and sepsis severity-dependent dysbalance of pro- and anti-inflammatory responses at the onset of postoperative sepsis / A. R. Novotny, D. Reim, V. Assfalg et al. *Immunobiology*. 2012. Vol. 217, № 6. P. 616–621. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.10.019.

165. Sauaia A., Moore F. A., Moore E. E. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. *Critical Care Clinics*. 2017. Vol. 33, № 1. P. 167–191. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.08.006.

166. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care / L. F. Gentile, A. G. Cuenca, P. A. Efronet al. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012. Vol. 72, № 6. 1491–01. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000.

167. Stoecklein V. M., Osuka A., Lederer J. A. Trauma equals danger--damage control by the immune system. *Journal of Leukocyte Biology*. 2012. 92. № 3. P. 539–551. DOI: 10.1189/jlb.0212072.

168. Moore F. A., Moore E. E., Read R. A. Postinjury multiple organ failure: role of extrathoracic injury and sepsis in adult respiratory distress syndrome. *New Horizons*. 1993. Vol. 1, № 4. P. 538–549.

169. Priming for enhanced alveolar fibrin deposition after hemorrhagic shock: role of tumor necrosis factor / J. Fan, A. Kapus, Y. H. Li et al. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2000. Vol. 22, №4. 412–421. DOI: 10.1165/ajrcmb.22.4.3857.

170. Altered inhibitory kappaBalpha expression in LPS-stimulated alveolar macrophages following resuscitated hemorrhagic shock / G. Papia, J. Fan,

A Kapus et al. *Shock*. 2011. Vol. 35. № 2. P. 171–177. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181f21d2d.

171. Injury primes the innate immune system for enhanced Toll-like receptor reactivity / H. M. Paterson, T. J. Murphy, E. J. Purcell et al. *Journal of Immunology*. 2003. Vol. 171, № 3. P. 1473–1483. DOI: 10.4049/jimmunol.171.3.1473.

172. Injury-induced GR-1+ macrophage expansion and activation occurs independently of CD4 T-cell influence / F. M. O’Leary, G. Tajima, A. J. Delisle et al. *Shock*. 2011. Vol. 36, № 2. P. 162–169. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31821af669.

173. Inflammation and the Host Response to Injury Collaborative Research Program. Early elevation in random plasma IL-6 after severe injury is associated with development of organ failure / J. Cuschieri, E. Bulger, V. Schaeffer et al. *Shock*. 2010. Vol. 34. P 346–351.

174. Early inflammatory response in polytraumatized patients: Cytokines and heat shock proteins. A pilot study / M. C. Guisasola, A. Ortiz, F. Chana et al. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2015. Vol. 101, № 5. P. 607–511. DOI: 10.1016/j.otsr.2015.03.014.

175. Origin of immunomodulation after soft tissue trauma: potential involvement of extracellular heat-shock proteins / S. B. Flohe, J. M. Bangen, S. Flohe et al. *Shock*. 2007. Vol. 27, № 5. P. 494–502. DOI: 10.1097/shk.0b013e31802dec51.

176. Данилов И. А., Овечкин А. М. Полиорганная недостаточность: состояние проблемы и современные методы лечения с использованием с использованием низкопоточных мембранных технологий. *Общая реаниматология*. 2011. № 6. С. 66–71.

177. Мосенцев Н. Н., Мальцева Л. А., Мосенцев Н. Ф. Современная схема патофизиологии сепсиса, основанная на анализе значимости его биомаркеров. *Вестник интенсивной терапии*. 2010. № 4. С. 9–16.

178. Серебрякова Е. Н., Волосников Д. К., Глазырина Г. А. Синдром полиорганной недостаточности: современное состояние проблемы. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2013. Т. 10, № 5. С. 60–66.

179. The marker level of endogenous intoxication in the midst of bronchopneumonia and during the convalescence of calves / Y. Alekhin, M. Zhukov, S. Grin, A. Koshchayev. *BIO Web of Conferences*. 2020. Vol. 17. P. 00097.

180. Гудима А. А., Ярема В. В. Відхилення показників цитолізу та ендогенної інтоксикації в динаміці періоду ранніх проявів політравми в щурів із різною метаболізувальною здатністю печінки. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2012. № 3. С. 196–201.

181. Близнюк Р. В., Гудима А. А., Сван О. Б. Особливості формування синдрому ендогенної інтоксикації та динаміка вмісту імунних комплексів у ранній період після нанесення політравми в тварин із хронічним гепатитом. *Вісник наукових досліджень*. 2015. Т. 80, № 3. С. 116–118.

182. Копач О. Є. Вплив хронічної інтоксикації солями міді і цинку на рівень ендогенної інтоксикації в динаміці механічної травми різного ступеня тяжкості. *Вісник наукових досліджень*. 2014. № 1. С. 89–91.

183. Левчук Р. Д. Патогенетичні особливості розвитку ентеральної дисфункції в умовах черепно-мозкової, скелетної травм та їх поєднання : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» Тернопіль. 2017. 20 с.

184. Ковальов В. Особливості перебігу синдрому ендогенної інтоксикації в умовах механічної травми різного ступеня тяжкості. *Матеріали XVII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених*, 22–24 квітня 2013 р. Тернопіль : Укрмедкнига. 2013. 238 с.

185. Ковальов В. Патогенетичні особливості синдрому ендогенної інтоксикації в умовах скелетної травми різної тяжкості. *Матеріали*

*XXII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 23–25 квітня 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига. 2018. 236 с.

186. Козак Д. В. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в умовах політравми. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2012. № 1. С. 69–71.

187. Козак Д. В. Динамічні зміни пероксидного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації та цитолізу в період ранніх та пізніх проявів травматичної хвороби. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : збірник матеріалів підсумкової наук.-практ. конференції, 18 червня 2013 р. Тернопіль : ТДМУ. 2013. 156 с.

188. Козак Д. В. Динаміка синдрому ендогенної інтоксикації в умовах політравми та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 2–3. С. 58–60.

189. Серватович А. М., Гудима А. А. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів травматичної хвороби після краніоскелетної травми та ефективність їх корекції фітозбором. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2016. № 1. С. 58–63.

190. Серватович А. М., Марчишин С. М., Гудима А. А. Вплив фітозасобу на динаміку показників ендогенної інтоксикації в умовах краніоскелетної травми в пізній період травматичної хвороби. *Клінічна стоматологія*. 2015. № 3-4. С. 92–93.

191. Variability of platelet-rich plasma preparations / R. P. Russell, J. Apostolakos, T. Hirose et al. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*. 2013. Vol. 21. P. 186–190.

192. Platelet-rich plasma (PRP): Methodological aspects and clinical applications / L. F. Marques, T. Stessuk, I. C. Camargo et al. *Platelets*. 2015. 26. P. 101–113.

193. Moshiri A., Oryan A. Role of platelet rich plasma in soft and hard connective tissue healing: An evidence based review from basic to clinical

application. *Hard Tissue*. 2013. Vol. 2. P.6.

194. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors / S. G. Boswell, B. J. Cole, E. A. Sundman et al. *Arthroscopy*. 2012. Vol. 28, № 3. P. 429–439.

195. Platelet-derived bio-products: classification update, applications, concerns and new perspectives / A. Acebes-Huerta, T. Arias-Fernandez, A. Bernardo et al. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020. Vol. 59, № 1. P. 102716.

196. Alsousou J., Ali A., Willett K., Harrison P. The role of PRP in tissue regeneration. *Platelets*. 2013. Vol. 24, № 3. P. 173–182.

197. Orthobiologics and platelet rich plasma M. S./ Dhillon, P. Behera, S. Patel, V. Shetty. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2014. Vol. 48. P1–9.

198. Sampson S., Gerhardt M., Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries : a review. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2008. Vol. 1. P. 165–674.

199. Hesseler M. J., Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in medical dermatology: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019. Vol. 81, № 3. P. 834–846.

200. Xu P. C., Xuan M. Cheng B. Effects and mechanism of platelet-rich plasma on military drill injury: a review. *Military Medical Research*. 2020. Vol. 7. P. 56. DOI: 10.1186/s40779-020-00285-1.

201. A topical cell therapy approach for diabetic chronic ulcers: effects of mesenchymal stromal cells associated with platelet-rich plasma / T. Stessuk, J. T. Ribeiro-Paes, P. T. Colpas et al. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020. Vol. 19. № 10. P. 2669–2678.

202. Garbin L. C, Olver C. S. Platelet-rich products and their application to osteoarthritis. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2020. Vol. 86. P. 102820.

203. Multiple platelet-rich plasma injections versus single platelet-rich plasma injection in early osteoarthritis of the knee: an experimental study in a Guinea pig model of early knee osteoarthritis / D. K. Chouhan, M. S. Dhillon,



S. Patel et al. *American Journal of Sports Medicine*. 2019. Vol. 47, № 10. P. 2300–2307.

204. Unique antimicrobial effects of PRP and its efficacy as a prophylaxis to prevent implant-associated spinal infection / H. Li, T. Hamza, J. E. Tidwell et al. *Advanced Healthcare Materials*. 2013. Vol. 2. № 9. P. 1277–1284.

205. Regeneration of mandibular osteoradionecrosis defect with platelet-rich plasma gel / M. Scala, M. Gipponi, P. Mereu et al. *In Vivo*. 2010. Vol. 24, № 6. P. 889–893.

206. Mishra A., Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *American Journal of Sports Medicine*. 2006. Vol. 34. P. 1774–1778.

207. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing / Y. Kajikawa, T. Morihara, H. Sakamoto et al. *Journal Cellular Physiology*. 2008. Vol. 215. P. 837–845.

208. Magesh D. P., Kumaravelu C., Maheshwari G. U. Efficacy of platelet-rich plasma in the reconstruction of mandibular segmental defects using iliac bone grafts. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013. Vol. 12. № 2. P. 160–167.

209. Daif E. T. Effect of autologous platelet-rich plasma on bone regeneration in mandibular fractures. *Dental Traumatology*. 2013. Vol. 29. № 5. P. 399–403.

210. Effectiveness of PRP and bone graft in the treatment of intrabony defects: a clinico-radiographic study / M. Jalaluddin, J. Mahesh, R. Mahesh et al. *Open Dentistry Journal*. 2018. Vol. 12. P. 133–154.

211. Effects of leukocyte-platelet-rich fibrin (L-PRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review / P. Dragonas, T. Katsaros, G Avila-Ortiz et al. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019. Vol. 48, № 2. P. 250–262.

212. The effect of adipose-derived mesenchymal stem cells and chondrocytes with plateletrich fibrin releasates augmentation by intra-articular

injection on acute osteochondral defects in a rabbit model / Y. Hsu, S. Sheu, C. Wang et al. *Knee*. 2018. Vol. 25, № 6. P. 1181–1191.

213. Freeze-dried platelet-rich plasma induces osteoblast proliferation via platelet-derived growth factor receptor-mediated signal transduction / H. Kinoshita, S. Orita, K. Inage et al. *Asian Spine Journal*. 2020. Vol. 14. № 1. P. 1–8.

214. Kim J., Ha Y., Kang N. H. Effects of growth factors from platelet-rich fibrin on the bone regeneration. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2017. Vol. 28, № 4. P. 860–865.

215. Is PRP injection more effective than steroid injection in the treatment of chronic plantar fasciitis in achieving long-term relief? / P. Soraganvi, K. V. Nagakiran, R. P. Raghavendra-Raju et al. *Malaysian Orthopaedic Journal*. 2019. Vol. 13, № 3. P. 8–14.

216. Jain K., Murphy P. N., Clough T. M. Platelet rich plasma versus corticosteroid injection for plantar fasciitis: a comparative study. *Foot (Edinb)*. 2015. Vol. 25, № 4. P. 235–237.

217. Growth factors improve muscle healing in vivo / J. Menetrey, C. Kasemkijwattana, C. S. Day et al. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2000. Vol. 82. P. 131–137.

218. Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: animal experiments using a muscle contusion model / T. Wright-Carpenter, P. Opolon, H. J. Appell, et al. *International Journal of Sports Medicine*. 2004. Vol. 25. P. 582–587.

219. Use of autologous platelet-rich plasma to treat muscle strain injuries / J. W. Hammond, R. Y. Hinton, L. A. Curl et al. *American Journal of Sports Medicine* 2009. Vol. 37. P. 1135–1142.

220. Use of an antifibrotic agent improves the effect of platelet-rich plasma on muscle healing after injury / S. Terada, S. Ota, M. Kobayashi, et al. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2013. Vol. 95. P. 980–988.

221. Hamilton B. H., Best T. M. Platelet-enriched plasma and muscle strain injuries: challenges imposed by the burden of proof. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2011. Vol. 21. 3. 31–36.

222. Rationale, secondary outcome scores and 1-year follow-up of a randomised trial of platelet-rich plasma injections in acute hamstring muscle injury: the Dutch Hamstring Injection Therapy study / G. Reurink, G. J. Goudswaard, M. H. Moen, et al. *British Journal of Sports Medicine*. 2015. Vol. 49, № 18. P. 1206–1212. DOI:10.1136/bjsports-2014-094250.

223. McLellan J. Does it matter which platelet-rich plasma we use? *Equine Veterinary Education*. 2011. Vol. 23, № 2. P. 101–104.

224. Eby B. W. Platelet-rich plasma: Harvesting with a single-spin centrifuge. *Journal of Oral Implantology* 2002. Vol. 28, № 6. P. 297–301.

225. Textor J. Autologous biologic treatment for equine musculoskeletal injuries: platelet-rich plasma and IL-1 receptor antagonist protein. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 2011. Vol. 27, № 2. P. 275–298. DOI:10.1016/j.cveq.2011.05.001.

226. Hamid M. S., Yusof A., Mohamed Ali M. R. Platelet-rich plasma (PRP) for acute muscle injury: a systematic review. *PLoS One*. 2014. Vol. 9 № 2. P. e90538. DOI: 10.1371/journal.pone.0090538.

227. P.R.L. platelet rich lipotransfert: our experience and current state of art in the combined use of fat and PRP / V. Cervelli, I. Bocchini, C. Di Pasquali et al. *BioMed Research International*. 2013. Vol. 2013. P. 434191.

228. Mościcka P, Przyłipiak A. History of autologous platelet-rich plasma: A short review. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021. Vol. 20. P. 2712–2714. DOI: 10.1111/jocd.14326.

229. A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) for skin aging / A. L. Maisel-Campbell, A. Ismail, K. A. Reynolds, et al. *Archives of Dermatological Research*. 2020. Vol. 312. P. 301–315.

230. The effect of platelet-rich plasma in hair regrowth: a randomized placebo-controlled trial / P. Gentile, S. Garcovich, A. Bielli, Scioli MG, Orlandi A, Cervelli V. et al. *Stem cells translational medicine*. 2015. Vol. 4, № 11. P. 1317–1323.

231. Gentile P.,Garcovich S. Systematic review – the potential implications of different platelet-rich plasma (PRP) Concentrations in regenerative medicine for tissue repair. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 16. P. 5702. DOI: 10.3390/ijms21165702.

232. Application of platelet-rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro evaluation / V. Cervelli, P. Gentile, M. G. Scioli, et al. *Tissue Engineering. Part C: Methods*. 2009. Vol. 15, № 4. P. 625–634.

233. Platelet-rich plasma accelerates skin wound healing by promoting re-epithelialization / P. Xu, Y. Wu, L. Zhou et al. *Burns Trauma*. 2020. Vol. 8, № 4. P. tkaa028. DOI: 10.1093/burnst/tkaa028.

234. The role of autologous PRP on deep partial-thickness burn wound healing in Bama pigs / Y. Sun, Y. Cao, R. Zhao et al. *Journal of Burn Care & Research*. 2020. Vol. 41, № 3. P. 657–662.

235. Synergistic effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma in streptozotocin-induced diabetic rats / Z. Lian, X. Yin, H. Li et al. *Annals of Dermatology*. 2014. Vol. 26, № 1. P. 1–10.

236. Platelet-rich plasma reduces skin flap inflammatory cells infiltration and improves survival rates through induction of angiogenesis: an experiment in rabbits / B. Wang, Q. Geng, J. Hu et al. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*. 2016. Vol. 50, № 4. P. 239–245.

237. Chai J., Ge J., Zou J. Effect of autologous platelet-rich plasma gel on skin flap survival. *Medical Science Monitor*. 2019. Vol. 25. P. 1611–1620.

238. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 2011. Vol. 146, № 6. P. 873–887.

239. Alhajj M., Bansal P., Goyal A. Physiology, Granulation Tissue.

Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2020.

240. Wound repair and regeneration / G. C. Gurtner, S. Werner, Y. Barrandon, M. T. Longaker. *Nature*. 2008. Vol. 453, № 7193. P. 314–321.

241. Kinetic expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM 1/CD31) during embryonic stem cell differentiation / Z. J. Li, Z. Z. Wang, Y. Z. Zheng et al. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2005. Vol. 95, № 3. P. 559–570.

242. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling / Y. Peng, S. Wu, Y. Li, J. L. Crane. *Theranostics*. 2020. Vol. 10, № 1. P. 426–36.

243. Zachary I. VEGF signalling: integration and multi-tasking in endothelial cell biology. *Biochem Soc Trans*. 2003. Vol. 31, № 6. P. 1171–1177.

244. A novel microcurrent dressing for wound healing in a rat skin defect model / C. Yu, Z. X. Xu, Y. H. Hao et al. *Military Medical Research*. 2019. Vol. 6, № 1. P. 22–31.

245. Smooth muscle-specific TMEM16A expression protects against angiotensin II-induced cerebrovascular remodeling via suppressing extracellular matrix deposition / X. L. Zeng, L. Sun, H. Q. Zheng et al. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2019. Vol. 134. P. 131–143.

246. Yang L., Witten T. M., Pidaparti R. M. A biomechanical model of wound contraction and scar formation. *Journal of Theoretical Biology*. 2013. Vol. 332. P. 228–248.

247. Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs / C. H. Jee, N. Y. Eom, H. M. Jang. et al. *Journal of Veterinary Science*. 2016. Vol. 17, № 1. P. 79–87.

248. In vitro study of cartilage tissue engineering using human adipose-derived stem cells induced by platelet-rich plasma and cultured on silk fibroin scaffold / I. Rosadi, K. Karina, I. Rosliana et al. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019. Vol. 10. № 1. P. 369–384.

249. Hinz B., McCulloch C. A., Coelho N. M. Mechanical regulation of

myofibroblast phenoconversion and collagen contraction. *Experimental Cell Research*. 2019. Vol. 379, № 1. P. 119–128.

250. Ribatti D, Tamma R. Giulio Gabbiani and the discovery of myofibroblasts. *Inflammation Research*. 2019. Vol. 68, № 3. P. 241–245.

251. MeCP2 epigenetically regulates alpha-smooth muscle actin in human lung fibroblasts / Z. Xiang, Q. Zhou, M. Hu, Y. Y. Sanders. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2020. Vol. 12, № 7. P. 3616–3625.

252. Ra Hara G., Basu T. Platelet-rich plasma in regenerative medicine. *Biomedical Research and Therapy*. 2014. № 1. P. 25–31.

253. Левчук Р. Д., Михайлюк І. А., Мерлев Д. І. Спосіб моделювання політравми : патент на корисну модель 81107. Україна, МПК (2006.01) G09В 23/28 № и 2012 13575 ; заявник і патентовласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» ; заявл. 27.11.12 ; опубл. 25.06.13, Бюл. № 12.

254. A standardized research protocol for platelet-rich plasma (PRP) preparation in rats / M. R. Messori, M. J. H. Nagata, F. A. C. Furlaneto et al. *RSBO*. 2011. Vol. 8, № 3. P. 299–304.

255. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.

256. Методы изучения стрессовых и адаптационных реакций организма по показателям системы крови / А. В. Дерюгина, А. С. Корягин, С. В. Копылова и др. Нижний Новгород : Изд-во Нижегородского гос.ун-та, 2010. 25 с.

257. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1988. № 11. С. 41–43.

258. Чевари С., Чаба И., Сокей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лабораторное дело*. 1985. № 11. С. 678–681.

259. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.

260. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридїна. *Одеський медичний журнал*. 2006. № 1. С. 22–25.

261. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1959. Vol. 82, № 1. P. 70–77.

262. Куликова Г. О, Штурман И. М. Глутатионпероксидазная и глутатионредуктазная активность печени крыс после введения селенита натрия. *Український біохімічний журнал*. 1976. Т. 48, № 2. С. 223–227.

263. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : метод. рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко та ін. Київ, 1998. С. 10–13.

264. Карякина Е. В, Белова С. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений : (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004. № 3. С. 3–7.

265. Зяблицев С. В., Коровка С. Я., Чернобrivцев П. А. Механизмы и ключевые звенья развития синдрома эндогенной интоксикации при черепно-мозговой травме. *Міжнародний вісник медицини*. 2013. Т. 6, № 1. С. 18–23.

266. Чернушенко Е. Ф., Когосова Л. С. Иммунологические методы исследования в клинике. Київ : Здоров'я, 1978. 159 с.

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

268. Сапожников А. Г. Доросевич А. Е. Гистологическая и микроскопическая техника : рук-во. Смоленск : САУ, 2000. 476 с.

269. Смаглий З. В., Галникіна С. О. Динаміка показників цитолітичного синдрому під впливом скелетної травми в поєднанні з гострою крововтратою, ушкодженням шкіри та ефективність PRP-терапії. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23. № 4. С. 75–81. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12741.

270. Смаглий З. В. Вплив механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 1. С. 95–102. DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12977.

271. Смаглий З. В. Вплив механічного пошкодження шкіри на показники глутатіонової антиоксидантної системи печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 2. С.

272. Смаглий З. В. Роль процесів ліпідної пероксидації у розвитку порушень жовчоутворювальної функції печінки за умов скелетної травми і гострої крововтрати, поєднаної з механічним пошкодженням шкіри, та ефективність PRP-терапії. *Шпитальні хірургія. Журнал імені Л. Я Ковальчука*. 2022. № 2. С. 27-36. DOI: 10.11603/2414-4533.2022.2.13172

273. Smahlii Z. V. The effect of PRP-therapy on the development of impaired bile excretion under the influence of mechanical damage to the skin, skeletal trauma complicated by acute blood loss, and combined trauma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022. Vol. 12, № 2. P. 292–301. DOI: 10.12775/JEHS.2022.12.02.031

274. Смаглий З. В. Системні прояви скелетної травми, ускладненої пошкодженням шкіри, та ефективність застосування PRP-терапії. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII Всеукраїнської наук.-практ. конференції, присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е. Н. і 90-



річчю проф. Маркової О. О. 29–30 жовтня 2020 р., м. Тернопіль. Тернопіль, 2020. С. 95. (Галицькі читання II).

275. Смаглій З. До методики застосування PRP-терпії для корекції пошкоджень шкіри в експериментальній травматології. *Матеріали XXV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*. 13–15 квітня 2020 р., м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 184.

276. Смаглій З. В. Вплив скелетної травми, ускладненої пошкодженням шкіри, на активність процесів ліпідної пероксидації та ефективність застосування PRP-терапії. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXIV підсумкової наук.-практ. конференції. 11 червня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 178–179.

277. Смаглій З. Вплив PRP-терапії на інтенсивність процесів ліпідної пероксидації за умов скелетної травми, ускладненої пошкодженням шкіри. *Матеріали XXV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*. 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 180.

278. Смаглій З., Примаченко Т. Вплив пошкодження шкіри на функціональний стан печінки і нирок за умов скелетної травми та ефективність PRP-терапії. *Матеріали XXVI Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*. 13–15 квітня 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 162–163.

279. Горбань І. І. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та його корекція карбацетамом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 2. С. 93–100.

280. Jeremy W. Hemorrhagic Shock. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378, № 4. P. 370–379.

281. Lacci K. M., Dardik A. Platelet-rich Plasma: support for its use in wound healing. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2010. Vol. 83, №. 1. P. 1–9.

282. Патологическая физиология травмы (обзор экспериментального коллективного

исследования проблемы за 40 лет) / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк и др. *Вісник морфології*. 2015. Т. 21, № 1. С. 242–251.

283. Зачепа О. А., Гудима А. А., Сушко Ю. І. Вплив поєднаної травми живота і грудної клітки на активність процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту в період ранніх проявів травматичної хвороби та їх корекція тіотриазоліном. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2019. № 4. С. 132–143.

284. Кашак Т. В., Гудима А. А. Інтенсивність процесів ліпідної пероксидації та рівень маркерів запалення в пізній період комбінованої травми в експерименті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2018. № 4 (84). С. 62–68.

285. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) / І. Ф. Беленічев, Е. Л. Левицький, Ю. І. Гунський та ін. *Сучасні проблеми токсикології*. 2002. № 3. С. 24–29.

286. Свободнорадикальные процессы в биосистемах / Т. Н. Попова, А. Н. Пашков, А. В. Семенихина и др. Воронеж, 2008. 192 с.

287. Яворська І. В. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на динаміку показників глутатіонової антипероксидазної системи в селезінці та його корекція карбацетамом. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 2. С. 77–84.

288. Порушення вмісту відновленого глутатіону в легенях щурів на тлі гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та їх корекція карбацетамом / О. В. Стахів, А. А. Гудима, І. В. Корда, Ю. В. Угляр. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 3. С. 74–80.

289. Борис Р. М., Гоженко А. І. Динаміка показників глутатіонової антипероксидазної системи у період ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби в умовах експериментальної краніо-скелетної травми та її корекція кріоконсервованими фетальними нервовими клітинами. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини збірник матеріалів підсумкової наук.-практ.*

конференції, 18 червня 2013 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2013. С. 143–144.

290. Кузьмінський І. В. Зміни у глутатіоновій антиоксидантній системі тканин печінки в умовах поєднаної травми органів черевної порожнини та синдромі ішемії-реперфузії. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р., м. Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 236–238.

291. Кузьмінський І. В. 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). С. 23–32.

292. Кругликова Г. О., Штурман І. М. Глутатионпероксидазная и глутатионредуктазная активность печени крыс после введения селенита натрия. *Український біохімічний журнал*. 1976. Т. 48, № 2. С. 223–227.

293. Гоженко А. І., Гудима А. А., Борис Р. М. Патогенетично-саногенетичні співвідношення в період гострої реакції на поєднану краніо-скелетну травму. *XII-е чтения им. В. В. Подвысоцкого* : бюллетень материалов научной конференции, 23–24 мая 2013 г. Одесса, 2013. С. 32.

294. Котельников Г.П., Труханова И. Г., Шабанова А. Ю. Политравма: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Врач скорой помощи*. 2014. № 12. С. 4–10.

295. Гудима А. А. Кашак Т. В., Шепітько К. В. Антиоксидантно-прооксидантний та цитокіновий баланс у пізній період комбінованої травми в експерименті. *Світ медицини та біології*. 2019. № 1 (67). С. 42–47.

296. Мерлев Д. І, Гудима А. А.. Динаміка функціонального стану нирок в умовах скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травми у період ранніх проявів травматичної хвороби. *Вісник наукових досліджень*. 2014. № 2. С. 90–93.

297. Мерлев Д. І., Гудима А. А. Функціональні зміни нирок та системні порушення у тварин із модельованою скелетною, черепно-мозковою та

поєднаною травмою у період ранніх проявів травматичної хвороби. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* : збірник матеріалів підсумкової наук.-практ. конференції, 21 трав. 2014 р. Тернопіль : ТДМУ, 2014. С. 124–125.

298. Козак Д. В. Вплив карбацетаму на динаміку показників цитолізу та вміст циркулюючих імунних комплексів в умовах полі травми. *Вісник наукових досліджень*. 2014. № 2 (75). С. 80–82.

299. Козак Д. В. Особливості жовчоутворювальної функції печінки в динаміці політравми в експерименті. *Journal of Health Sciences*. 2013. Vol. 3, № 12. С. 241–256.

300. Порушення біохімічного складу жовчі за умов поєднаної травми живота і грудної клітки в період ранніх проявів травматичної хвороби та його корекція тіотриазоліном / О. А. Зачепа, А. А. Гудима, Ю. І. Сушко, Т. Я. Ярошенко. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21. № 4 (82). С. 74–82.

301. Чекман И. С., Посохова Е. А., Береговая Е. Г. Микросомальная ферментная система организма. Київ, 1996. 80 с.

302. Influence of two-hour tourniquets ischemia of limb and acute blood loss on systemic disorders of the body in the reperfusion period (experimental study) / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, I. V. Antonyshyn. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. 73, № 7. P. 1330–1333.

303. Zachepa O. A., Hudyma A. A., Sushko Y. I. The influence of combined abdominal and thoracic trauma on the bile excretory function of the liver in the period of early manifestations of traumatic disease and their correction with thiotriazoline. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9. №. 12. P. 136–147.

304. Horban I. I., Hudyma A. A. The dynamics of abnormalities of the biochemical composition of bile under the influence of two-hour tourniquet limb ischemia and acute blood loss in the experiment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 2. P. 231–240.

305. Козак Д. В., Дацко Т. В. Динаміка структурних змін тканини печінки у періоди ранніх і пізніх проявів експериментальної травматичної хвороби. *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можсаєва*. 2013. Т. 14, № 3. С. 85–90.

306. Бадінов О. В., Лук'янчук В. Д., Савченкова Л. В. Сучасні уявлення про патогенез ендотоксикозу посттравматичного генезу. *Сучасні проблеми токсикології*. 2003. № 4. С. 10–16.

307. Заєць Т. А., Гудима А. А. Стан жовчовидільної функції печінки за умов краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою. *Медична хімія*. 2014. Т. 16, № 1. С. 69–72.

308. Заєць Т. Особливості функціонального стану печінки в умовах краніоскелетної травми, ускладненої кровотечею, та ефективність застосування фетальних нервових клітин. *Матеріали XVIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 28–30 квітня 2014 р. Тернопіль* : Укрмедкнига, 2014. С. 193.

309. Ozdemir B., Okte E. J. Treatment of intrabony defects with betatricalciumphosphate alone and in combination with plateletrich plasma. *Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2012. Vol. 100, №. 4. P. 976–983.

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

311. Козак Д. В. Динаміка вмісту циркулюючих імунних комплексів та імуноглобулінів у відповідь на політравму в експерименті. *Клінічна хірургія*. 2013. № 12. С. 76–78.

## ДОДАТОК А.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського  
МОЗ України

проф. І. М. Кліщ

керівник закладу, в якому проведено впровадження



02

2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Дослідження впливу механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та оцінка ефективності PRP-терапії в корекції виявлених порушень.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

**Розроблювачі:** Смаглій Зоряна Володимирівна.

**3. Джерела інформації:** Смаглій З. В. Вплив механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, 2022. № 1. С. 95-102

**4. Впроваджено:** Центральна науково-дослідна лабораторія  
назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** 2022 н.р.

**6. Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У наукову роботу при дослідженні ендотоксикозу та імунних реакцій після моделювання краніоскелетної травми та гострої крововтрати, додатково ускладнених механічним пошкодженням шкірних покривів, а також оцінки ефективності за цих умов PRP-терапії.

**Показники ефективності:** Нанесення додаткового механічного пошкодження шкіри за умов скелетної травми та гострої крововтрати викликає суттєве посилення ендотоксикозу та імунних реакцій, що виявляють зростанням у сироватці крові вмісту фракції МСМ<sub>280</sub> і ЦІК. Внутрішньодермальне введення на цьому тлі збагаченої тромбоцитами аллогенної плазми порівняно з травмованими тваринами без корекції суттєво знижує вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub> та ЦІК.

**8. Зауваження, пропозиції:** Відсутні  
Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

канд. мед. наук, доц. Лісничук Н. Є.  
посада, прізвище, ім'я, по батькові

## ДОДАТОК А.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Тернопільського національного  
медичного університету

імені І.Я. Горбачевського

МОЗ України

проф. А. Г. Шульгай

керівник факультету, в якому проведено впровадження



січня

2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Роль цитолітичного синдрому у системних проявах механічного пошкодження шкіри, поєднаного зі скелетною травмою та гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

**Розроблювачі:** Смаглій Зоряна Василівна, Галнікіна Світлана Олександрівна.

**3. Джерела інформації:** Смаглій З. В., Галнікіна С. О. Динаміка показників цитолітичного синдрому під впливом скелетної травми в поєднанні з гострою крововтратою, ушкодженням шкіри та ефективність PRP-терапії. Медична та клінічна хімія. 2021, Т. 23, № 4. С. 75-81.

**4. Впроваджено:** кафедра патологічної фізіології ТНМУ  
назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** 2022 н.р.

**6. Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичного заняття з курсу патологічної фізіології на тему «Патофізіологія печінки»

**Показники ефективності:** Застосування результатів досліджень Смаглій З.В. та Галнікіної С.О. дозволять поглибити знання студентів про роль цитолітичного синдрому у системний проявах механічного пошкодження шкіри, поєднаного зі скелетною травмою та гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії.

**8. Зауваження, пропозиції:** \_\_\_\_\_

не вноситься

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

д-р мед. наук, професор Денефіль О.В.

посада, прізвище, ім'я, по батькові

## ДОДАТОК А.3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Тернопільського національного

медичного університету

імені І.Я. Горбачевського

МОЗ України

проф. А. Г. Шульгай

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

17.10.2022

2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Вплив механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії в корекції виявлених порушень.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

**Розроблювачі:** Смаглій Зоряна Володимирівна.

**3. Джерела інформації:** Смаглій З. В. Вплив механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 1. С. 95-102

**4. Впроваджено:** кафедра медицини катастроф та військової медицини  
ТНМУ назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** 2022 н.р.

**6. Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичного заняття з дисципліни «Медична допомога пораненим на догоспітальному етапі».

**Показники ефективності:** Нанесення додаткового механічного пошкодження шкіри за умов скелетної травми та гострої крововтрати викликає суттєве посилення ендотоксикозу та імунних реакцій, що виявляють зростанням у сироватці крові вмісту фракції МСМ<sub>280</sub> і ЦІК. Внутрішньодермальне введення на цьому тлі збагаченої тромбоцитами аллогенної плазми порівняно з травмованими тваринами без корекції суттєво знижує вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub> та ЦІК.

**8. Зауваження, пропозиції:** не вносилася

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

канд. мед. наук, доц. Лотоцький В.В.

посада, прізвище, ім'я, по батькові



## ДОДАТОК А.4



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Вплив механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії в корекції виявлених порушень.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ Укоаїни, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

**Розроблювачі:** Смаглій Зоряна Володимирівна.

**3. Джерела інформації:** Смаглій З. В. Вплив механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 1. С. 95-102

**4. Впроваджено:** кафедра патофізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова  
назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** березень-травень 2022 н.р.

**6. Впроваджено в навчальний процес:** у матеріали лекцій та практичного заняття з курсу патологічної фізіології на тему «Патофізіологія імунної системи».

**Показники ефективності:** розширення знань про нанесення механічного пошкодження шкіри викликає суттєве зростання у сироватці крові вмісту фракції МСМ<sub>280</sub> і ЦІК та здатне посилювати процеси ендотоксикозу та імунні реакції за умов скелетної травми та гострої крововтрати. Внутрішньодермальне введення на цьому тлі збагаченої тромбоцитами аллогенної плазми порівняно з травмованими тваринами без корекції суттєво знижує вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub> та ЦІК.

**7. Зауваження, пропозиції:** не надбались

Відповідальний за впровадження:

Виконуючий обов'язки завідувача  
кафедри патофізіології  
ВНМУ ім. М.І. Пирогова

доц. ЗВО Михайло Березняк

## ДОДАТОК А.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з науково –  
 педагогічної роботи  
 закладу вищої освіти  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 доцент  
 Ігор Геруш

2022 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень Смаглій З. В. у навчальний процес

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Роль цитолітичного синдрому у системних проявах механічного пошкодження шкіри, поєднаного зі скелетною травмою та гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії».

**2. Ким запропоновано:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, здобувач кафедри Смаглій Зорян Володимирівна.

**3. Джерело інформації:** матеріали дисертаційної роботи Смаглій З.В. «Роль пошкодження шкіри у системних проявах скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії», які представлені у наступній роботі:

Смаглій З. В., Галнікіна С. О. Динаміка показників цитолітичного синдрому під впливом скелетної травми в поєднанні з гострою крововтратою, ушкодженням шкіри та ефективність PRP-терапії. Медична та клінічна хімія. 2021. Т. 23. № 4. С. 75-81.

**4. Де та коли впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету при проведенні практичних занять та лекцій по темі «Патофізіологія печінки».

**5. Результати впровадження:** Застосування результатів досліджень Смаглій З. В. дозволять поглибити знання студентів про роль цитолітичного синдрому у системних проявах механічного пошкодження шкіри, поєднаного зі скелетною травмою та гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії.

**6. Зауваження та пропозиції:** не внесено

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач кафедри патологічної фізіології,  
 доктор медичних наук, професор



Юрій Роговий

## ДОДАТОК А.6

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 В.о. директора ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України»  
 д-р мед. наук В. О. Крилюк  
 керівник закладу, в якому проведено впровадження  
 « 23 » 06 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Вплив механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії в корекції виявлених порушень.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

**Розроблювачі:** Смаглій Зоряна Володимирівна.

**3. Джерела інформації:** Смаглій З. В. Вплив механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 1. С. 95-102

**4. Впроваджено:** ДЗ «УНПЦ ЕМД та МК» відділ підготовки інструкторів  
назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** 2022 н.р.

**6. Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичного заняття «Рани та їх ускладнення»

**Показники ефективності:** Нанесення механічного пошкодження шкіри викликає суттєве зростання у сироватці крові вмісту фракції МСМ<sub>280</sub> і ЦІК та здатне посилювати процеси ендотоксикозу та імунні реакції за умов скелетної травми та гострої крововтрати. Внутрішньодермальне введення на цьому тлі збагаченої тромбоцитами аллогенної плазми порівняно з травмованими тваринами без корекції суттєво знижує вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub> та ЦІК.

**8. Зауваження, пропозиції:** \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

канд мед. наук Кузьмінський Іван Володимирович  
посада, прізвище, ім'я, по батькові



## ДОДАТОК Б

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Смаглій З. В., Галникіна С. О. Динаміка показників цитолітичного синдрому під впливом скелетної травми в поєднанні з гострою крововтратою, ушкодженням шкіри та ефективність PRP-терапії. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23. № 4. С. 75-81. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12741

2. Смаглій З. В. Вплив механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 1. С. 95-102. DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12977

3. Смаглій З. В. Вплив механічного пошкодження шкіри на показники глутатіонової антиоксидантної системи печінки за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії. *Здобутки клінічної експериментальної медицини*. 2022. № 2. . С. 139-147. DOI: DOI 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13145

4. Смаглій З. В. Роль процесів ліпідної пероксидації у розвитку порушень жовчоутворювальної функції печінки за умов скелетної травми і гострої крововтрати, поєднаної з механічним пошкодженням шкіри, та ефективність PRP-терапії. *Шпитальні хірургія. Журнал імені Л. Я Ковальчука*. 2022. № 2. С. 27-36. DOI: 10.11603/2414-4533.2022.2.13172

5. Smahlii Z. V. The effect of PRP-therapy on the development of impaired bile excretion under the influence of mechanical damage to the skin, skeletal trauma complicated by acute blood loss, and combined trauma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022. Vol. 12, № 2. P. 292–301. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.02.031>

6. Смаглій З. В. Системні прояви скелетної травми, ускладненої пошкодженням шкіри, та ефективність застосування PRP-терапії. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII Всеукраїнської наук.-практ. конф., присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання II, 29-30 жовтня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 95.

7. Смаглій З. До методики застосування PRP-терпії для корекції пошкоджень шкіри в експериментальній травматології. *Матеріали XXIV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 13-15 квітня 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 184.

8. Смаглій З. В. Вплив скелетної травми, ускладненої пошкодженням шкіри, на активність процесів ліпідної пероксидації та ефективність застосування PRP-терапії. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIV наук.-практ. конф., 11 червня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 178–179.

9. Смаглій З. Вплив PRP-терапії на інтенсивність процесів ліпідної пероксидації за умов скелетної травми, ускладненої пошкодженням шкіри. *Матеріали XXV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 180.

10. Смаглій З., Примаченко Т. Вплив пошкодження шкіри на функціональний стан печінки і нирок за умов скелетної травми та ефективність PRP-терапії. *Матеріали XXVI Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 162–163.

## ДОДАТОК В

### **Відомості про апробацію матеріалів дисертації:**

- XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвячена Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання II (м. Тернопіль 29-30 жовтня 2020 р.) – *усна доповідь і публікація;*
- XXIV Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.) – *усна доповідь і публікація;*
- підсумкова LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль 11 червня 2021 р.) – *стендова доповідь і публікація;*
- XXV Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) – *усна доповідь і публікація;*
- XXVI Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) – *усна доповідь і публікація.*