

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

ПРОХОРЕНКО ОЛЬГА ОЛЕГІВНА

УДК 616.83-008-092:616.748-005.1/-005.4-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ
ПОРУШЕНЬ ПЕЧІНКИ В ПІЗНІЙ ПЕРІОД КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ
ТРАВМИ ЗА УМОВ СУПУТНЬОГО ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ ТА ЇХ
КОРЕКЦІЯ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

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

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

Тернопіль – 2022

АНОТАЦІЯ

Прохоренко О. О. Особливості метаболічних та функціональних порушень печінки в пізній період краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та їх корекція. – 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, 2023.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у з'ясуванні ролі хронічного гепатиту у проявах метаболічних, функціональних і структурних порушень печінки та нирок за умов краніоскелетної травми в період пізніх проявів травматичної хвороби та доведенні ефективності 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинату в корекції виявлених порушень.

Дослідження проведено на 136 нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях із масою тіла 180-200 г. Піддослідні тварини поділено на п'ять груп: дві контрольних та три дослідних. Контрольну групу 1 склали щурі, яким моделювали хронічний гепатит, контрольну групу 2 – інтактні щурі, яких тільки вводили у наркоз. У першій дослідній групі моделювали краніоскелетну травму і досліджували через 14, 21, 28 і 35 діб посттравматичного періоду, у другій дослідній групі – хронічний гепатит, на тлі якого наносили краніоскелетну травму і досліджували через 14, 21, 28 і 35 діб посттравматичного періоду. У третій дослідній групі щурам, яким моделювали хронічний гепатит та краніоскелетну травму, з метою корекції застосовували армадин і досліджували через 14, 21, 28 і 35 діб

посттравматичного періоду У групі порівняння (друга дослідна група) аналогічно вводили фізіологічний розчин.

Щурів контрольної групи 1 виводили з експерименту відразу після моделювання хронічного гепатиту. Щурів дослідних груп виводили з експерименту через 14, 21, 28 і 35 діб посттравматичного періоду. В усіх групах у щурів забирали жовч і розраховували швидкість жовчовиділення. Для дослідження брали сироватку крові, жовч, печінку та нирки. В сироватці крові визначали аланін- і аспартатамінотрансферазну активність, вміст молекул середньої маси фракції 238, 254, 260 та 280 нм, циркулюючих імунних комплексів та церулоплазміну; у жовчі – вміст сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального білірубину та його фракцій. За цими даними розраховували холато-холестероловий коефіцієнт та ступінь кон'югації білірубину. У гомогенаті печінки та нирок визначали концентрацію дієнових кон'югатів, реагентів до тіобарбітурової кислоти, супероксидисмутазну та каталазну активність, вміст відновленого глутатіону та глутатіонпероксидазну та глутатіонредуктазну активність, розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс. Проводили світлооптичне дослідження мікропрепаратів печінки та нирок.

Моделювання краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби (через 14, 21, 28 та 35 діб) порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки зумовлює статистично значуще посилення активності процесів ліпідної пероксидації у печінці та нирках у всі терміни посттравматичного періоду з максимальним зростанням вмісту дієнових кон'югатів в печінці на 14 добу (на 25,7 %, $p < 0,05$), нирках на 21 добу (на 34,1 %, $p < 0,05$), реагентів до тіобарбітурової кислоти – в печінці та нирках через 21 добу (відповідно на 38,5 та 31,2 %, $p < 0,05$). Показники в досліджуваних органах до 35 доби знижуються, проте не досягають рівня контролю ($p < 0,05$).

Нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту порівняно з травмованими щурами без хронічного ураження печінки у всі

терміни спостереження зумовлює більше зниження показників антиоксидантного захисту печінки та нирок (супероксиддисмутазної та каталазної активності, вмісту SH-груп, глутатіонпероксидазної та глутатіонредуктазної активності, антиоксидантно-прооксидантного індексу) та зростання церулоплазміну в сироватці крові. Порушення досліджуваних показників найбільші через 14-21 діб і суттєво зменшуються до 35 доби, проте не досягають рівня контролю ($p < 0,05$). В цей термін антиоксидантно-прооксидантний індекс печінки у травмованих щурів з хронічним ураженням печінки нижчий на 39,3 % ($p < 0,05$), нирки – на 33,7 % ($p < 0,05$), вміст церулоплазміну сироватки крові більший на 58,3 % ($p < 0,05$), ніж у щурів з краніоскелетної травмою без хронічного ураження печінки.

В досліджуваних експериментальних умовах значно посилюється активність процесів цитолізу, ендотоксикозу, імунних реакцій та зростають прояви системної відповіді організму на запалення. В сироватці крові піддослідних щурів у всі терміни посттравматичного періоду відмічено більше зростання аланін- і аспартатамінотрансферазної активності, вмісту фракцій молекул середньої маси (238, 254, 260 та 280 нм), циркулюючих імунних комплексів та церулоплазміну, а також величини еритроцитарного індексу інтоксикації порівняно з травмованими щурами без супутнього хронічного ураження печінки. Максимум зростання більшості показників відмічають через 21 добу з наступним зниженням до 35 доби, яке не досягає рівня контролю ($p < 0,05$).

Краніоскелетна травма на тлі хронічного гепатиту зумовлює більші порушення жовчутворювальної і жовчовидільної функцій печінки порівно із травмованими тваринами без хронічного ураження. Вміст у жовчі сумарних жовчних кислот, холестеролу, швидкість жовчовиділення та їх екскреції у всі терміни посттравматичного періоду істотно менші, ніж у тварин без хронічного гепатиту ($p < 0,05$). Аналогічно нижчими є вміст кон'югованого білірубіну, холатохолестероловий коефіцієнт та ступінь кон'югації білірубіну, проте результат статистично вірогідний через 35 діб після

нанесення травми (відповідно на 27,6, 16,6 та 22,7 %, $p < 0,05$). У цей термін швидкість жовчовиділення менша на 36,6 % ($p < 0,05$).

Після моделювання краніоскелетної травми в період пізніх проявів травматичної хвороби в печінці спостерігались структурні зміни, які проявлялися порушенням структури часточки, балкової організації гепатоцитів та розладами кровообігу. В нирках наростали структурні зміни клубочків та епітелію каналців. Найбільш виражені зміни відмічали через 14 та 21 добу експерименту з частковим відновленням через 35 діб. Нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту супроводжується значно глибшими морфологічними змінами у печінці та нирках, що проявляються наростанням дистрофічно-некротичних змін в гепатоцитах, глибокими ураженнями ендотелію судин клубочків та епітелію вивідних каналців нирок, які відмічали протягом усього періоду експерименту.

Застосування 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинату у щурів з краніоскелетною травмою і хронічним гепатитом порівняно з аналогічною групою без корекції, починаючи з 21 доби після нанесення травми викликає статистично значуще зниження вмісту в печінці та нирках продуктів пероксидного окиснення ліпідів, істотне зростання показників енезимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, починаючи з 28 доби експерименту – суттєве зменшення вмісту в сироватці крові досліджуваних фракцій молекул середньої маси, циркулюючих імунних комплексів, аланін- та аспартатамінотрансферазної активності, а також вмісту циркулюючих імунних комплексів та церулоплазміну. На тлі корекції суттєво покращуються показники жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій. Через 28 діб експерименту величина антиоксидантно-прооксидантного індексу печінки порівняно зі щурами без корекції зростає на 25,7 % ($p < 0,05$), нирок – на 33,3 % ($p < 0,05$), швидкість екскреції сумарних жовчних кислот – на 35,3 % ($p < 0,05$). Через 28-35 діб внаслідок корекції відмічають істотне зниження дистрофічно-некротичних змін у печінці та нирках.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертації вперше встановлено роль хронічного ураження печінки у проявах системних порушень, викликаних експериментальною краніоскелетною травмою в період пізніх проявів травматичної хвороби. Вперше наведено динаміку порушень показників функціонального стану печінки, активності ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту печінки і нирок, процесів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакції, а також морфологічних змін печінки і нирок через 14, 21, 28 та 35 діб після нанесення краніоскелетної травми на тлі супутнього хронічного гепатиту порівняно з травмованими тваринами без супутнього хронічного ураження печінки. Вперше доведено ефективність 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинату у корекції виявлених порушень за умов краніоскелетної травми та хронічного гепатиту.

Вперше показано, що моделювання краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби зумовлює тривале посилення активності процесів ліпідної пероксидації в печінці та нирках, яке в усі терміни посттравматичного періоду порівняно з контролем (травмованими щурами без хронічного ураження печінки) супроводжується статистично вірогідно більшим вмістом дієнових кон'югатів та реагентів до тіобарбітурової кислоти. За цих умов вперше доведено, що у печінці і нирках істотно знижуються показники ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту. Величина досліджуваних показників у всі терміни посттравматичного періоду істотно менша, ніж у травмованих щурів без хронічного гепатиту. Аналогічно в сироватці крові знижується і вміст церулоплазміну, проте результат статистично значущий лише через 14 і 35 діб експерименту.

Вперше встановлено, що нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби викликає посилення процесів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, що проявляється збільшенням у сироватці крові аланін- і

аспартатамінотрансферазної активності, вмісту фракцій молекул середньої маси та циркулюючих імунних комплексів, які у всі терміни перевищують групу травмованих тварин без супутнього ураження печінки.

Вперше показано, що моделювання краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту викликає більші порушення показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки, ніж у тварин без хронічного ураження, зокрема протягом усіх термінів спостереження суттєво меншими стають вміст у жовчі сумарних жовчних кислот та холестеролу, через 21 діб – загального білірубіну, через 35 діб – кон'югованого білірубіну і ступеня його кон'югації. За цих умов у всі терміни посттравматичного періоду суттєво знижуються швидкість жовчовиділення та швидкість екскреції досліджуваних компонентів жовчі.

Доведено, що нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту супроводжується значно глибшими морфологічними змінами у печінці та нирках, що проявляються наростанням дистрофічно-некротичних змін в гепатоцитах, глибокими ураженнями ендотелію судин клубочків та епітелію вивідних каналців нирок, які відмічали протягом усього періоду експерименту.

Вперше доведено, що застосування з 14 доби посттравматичного періоду у щурів з хронічним гепатитом 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинату, порівняно з тваринами без корекції, викликає зниження вмісту в печінці реагентів до тіобарбітурової кислоти, що статистично значуще через 21 і 35 діб експерименту, величини дієвих кон'югатів – через 21, 28 та 35 діб, у нирці – починаючи з 21 доби експерименту. В цей термін у печінці та нирках зростає величина досліджуваних показників антиоксидантного захисту. Вперше показано, що за умов корекції, починаючи з 28 доби експерименту, статистично вірогідно зменшуються показники ендогенної інтоксикації, імунних реакцій та цитолізу, покращуються показники жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки – через 28 і 35 діб істотно збільшується вміст у жовчі

сумарних жовчних кислот і холато-холестеролового коефіцієнта, через 35 діб – вміст у жовчі холестеролу, загального білірубіну та ступеня кон'югації білірубіну, починаючи з 21 діб – швидкість жовчовиділення та екскреції сумарних жовчних кислот, починаючи з 28 доби – швидкість екскреції загального і кон'югованого білірубіну, через 35 діб – швидкість екскреції холестеролу.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані експериментальні дані дозволяють розширити існуючі уявлення про особливості перебігу краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби, що є теоретичним підґрунтям для вдосконалення діагностики, моніторингу та вибору методів інтенсивної комплексної терапії з урахуванням супутньої патології.

Доведена за цих умов ефективність 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату є теоретичною основою для корекції метаболічних, функціональних та морфологічних порушень печінки і нирок в комплексній інтенсивній терапії краніоскелетної травми, ускладненої супутнім хронічним гепатитом, що доцільно враховувати у клініці.

Ключові слова: краніоскелетна травма, травматична хвороба, пізній період, хронічний гепатит, печінка, нирки, функція печінки, ліпідна пероксидація, антиоксидантний захист, супероксиддисмутаза, каталаза, цитоліз, ендотоксикоз, армадін.

ABSTRACT

Prokhorenko O. O. The peculiarities of metabolic and functional changes of the liver in the late period of cranioskeletal trauma in case of concomitant chronic hepatitis and its correction. – Manuscript rights.

Thesis for obtaining scientific degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 “Medicine” (22 “Healthcare”). – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation provides a theoretical summary and a new solution to an actual scientific problem that arises in the identification of the role of chronic hepatitis in the manifestations of metabolic, functional and structural disorders of liver and kidneys in case of cranioskeletal trauma in the period of late manifestations of the traumatic disease and proving the effectiveness of 3-oxypridine 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxyperidine succinate in the correction of detected changes.

The study was conducted on 136 non-linear white sexually mature male rats with a body weight of 180-200 g. The experimental animals were divided into five groups: two control and three experimental. Control group 1 consisted of rats that were modeled with chronic hepatitis, control group 2 - intact rats that had just been anesthetized. In the first experimental group, a cranioskeletal injury was modelled and examined after 14, 21, 28 and 35 days of the post-traumatic period, in the second experimental group – chronic hepatitis together with cranioskeletal trauma which was examined after 14, 21, 28 and 35 days of the post-traumatic period. In the third experimental group, rats with chronic hepatitis and cranioskeletal trauma were treated with armadine and furtherly were examined 14, 21, 28 and 35 days after post-traumatic period. In the comparison group (second experimental group), normal saline solution was similarly administered.

Rats of control group 1 were removed from the experiment immediately after simulation of chronic hepatitis. The rats from the experimental groups were removed from the experiment after 14, 21, 28 and 35 days of the post-traumatic period. Bile was collected from rats in all groups and the rate of bile secretion was calculated. Blood serum, bile, liver, and kidneys were taken for the investigation. Alanine and aspartate aminotransferase activity, the content of molecules of the medium mass of the fraction of 238, 254, 260 and 280 nm, circulating immune complexes and ceruloplasmin were determined in blood serum; in bile – the content of total bile acids, cholesterol, total bilirubin and its fractions. Based on

these data, the cholate-cholesterol ratio and the degree of bilirubin conjugation were calculated. In the homogenate of the liver and kidneys, the concentration of diene conjugates, reagents for thiobarbituric acid, superoxide dismutase and catalase activity, the content of reduced glutathione, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity were determined, and the antioxidant-prooxidant index was calculated. A light-optical study of micro preparations of the liver and kidneys was also performed.

Modeling of cranioskeletal trauma with concomitant chronic hepatitis in the period of late manifestations of the traumatic disease (after 14, 21, 28 and 35 days) compared to animals without chronic liver damage leads to statistically significant increase in the activity of lipid peroxidation processes in the liver and kidneys in all terms of the post-traumatic period with a maximum increase in the content of diene conjugates in the liver on the 14th day (by 25.7 %, $p < 0.05$), in the kidneys on the 21st day (by 34.1 %, $p < 0.05$), reagents for thiobarbituric acid – in liver and kidneys after 21 days (by 38.5 and 31.2 % respectively, $p < 0.05$). Parameters in the studied organs decrease up to 35 days, but do not reach the control level ($p < 0.05$).

The application of cranioskeletal trauma on the background of chronic hepatitis compared to injured rats without chronic liver damage in all observation periods leads to a greater decrease in the parameters of antioxidant protection of liver and kidneys (superoxide dismutase and catalase activity, the content of SH-groups, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity, antioxidant-prooxidant index) and increase in serum ceruloplasmin. Violations of the investigated parameters are greatest after 14-21 days and significantly decrease by 35 days, but do not reach the control level ($p < 0.05$). During this period, the antioxidant-prooxidant index of the liver in traumatized rats with chronic liver damage is lower by 39.3 % ($p < 0.05$), in kidneys by 33.7 % ($p < 0.05$), the content of ceruloplasmin in blood serum is higher on 58.3 % ($p < 0.05$) than in rats with cranioskeletal trauma without chronic liver damage.

In the investigated experimental conditions, the activity of the cytolytic processes, endotoxicosis, and immune reactions significantly increase, the

manifestations of the body's systemic response to inflammation also increase. In the blood serum of experimental rats at all times of the post-traumatic period it was observed a greater increase in alanine and aspartate aminotransferase activity, the content of fractions of medium-mass molecules (238, 254, 260 and 280 nm), circulating immune complexes and ceruloplasmin, as well as the value of the erythrocyte intoxication index was noted compared to the injured rats without concomitant chronic liver damage. The maximum growth of most parameters is noted after 21 days, followed by a decrease to 35 days, which does not reach the control level ($p < 0.05$).

Cranioskeletal trauma with concomitant chronic hepatitis leads to greater violations of the bile-forming and bile-secreting functions of the liver compared to injured animals without chronic liver damage. The content of total bile acids in bile, cholesterol, the rate of bile secretion and their excretion in all periods of the post-traumatic period are significantly lower than in animals without chronic hepatitis ($p < 0.05$). Similarly, the content of conjugated bilirubin, the cholate-cholesterol ratio and the degree of bilirubin conjugation are lower, but the result is statistically significant 35 days after the injury (by 27.6, 16.6 and 22.7 %, respectively, $p < 0.05$). In this term, the rate of bile secretion is lower by 36.6 % ($p < 0.05$).

After modelling of cranioskeletal injury in the period of late manifestations of traumatic disease in the liver, structural changes were observed, which were manifested by a violation of the lobule structure, organization of hepatocytes and circulation disorders. Structural changes in the glomeruli and tubule epithelium increased in the kidneys. The most profound changes were noted after 14 and 21 days of the experiment with partial recovery after 35 days. The application of cranioskeletal trauma to a concomitant chronic hepatitis is accompanied by much deeper morphological changes in the liver and kidneys, which are manifested by an increase in dystrophic and necrotic changes in hepatocytes, deep lesions of the vascular endothelium of the glomeruli and the epithelium of the excretory

tubules of the kidneys, which were noted throughout the entire period of the experiment.

The use of 3-oxypyridine 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxyperidine succinate in rats with cranioskeletal injury and chronic hepatitis compared to a similar group without correction, starting 21 days after the injury causes a statistically significant decrease in the content of peroxide lipid oxidation products in the liver and kidneys, a significant increase in the parameters of the enzyme and glutathione links of antioxidant protection, starting from the 28th day of the experiment - a significant decrease in the content of the studied fractions of medium mass molecules, circulating immune complexes, alanine and aspartate aminotransferase activity, as well as the content of circulating immune complexes and ceruloplasmin in the blood serum. With the use of armadine treatment, parameters of bile-forming and bile-excreting functions significantly improve. 28 days after the experiment, the value of the antioxidant-prooxidant index of the liver compared to rats without correction increases by 25.7 % ($p < 0.05$), in kidney – by 33.3 % ($p < 0.05$), the rate of excretion of total bile acids – by 35.3 % ($p < 0.05$). 28-35 days after correction, a significant reduction in dystrophic and necrotic changes in the liver and kidneys is noted.

Scientific novelty of received results. In the dissertation, for the first time, the role of chronic liver damage in the manifestations of systemic disorders caused by experimental cranioskeletal trauma in the period of late manifestations of the traumatic disease was established. For the first time, the dynamics of violations of parameters of the functional state of the liver, the activity of lipid peroxidation and antioxidant protection of the liver and kidneys, the processes of cytolysis, endotoxiosis, and immune reactions were showed, as well as the morphological changes of the liver and kidneys 14, 21, 28, and 35 days after application of cranioskeletal injury in case of concomitant chronic hepatitis compared to injured animals without accompanying chronic liver damage. For the first time, the effectiveness of 3-oxypyridine 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxyperidine succinate in

the correction of detected disorders under conditions of cranioskeletal trauma and chronic hepatitis was proven.

For the first time, it was shown that modelling of cranioskeletal trauma on the background of chronic hepatitis in the period of late manifestations of a traumatic disease leads to a long-term increase in the activity of lipid peroxidation processes in the liver and kidneys, which is accompanied by statistically significantly greater content of diene conjugates and reagents for thiobarbituric acid. Under these conditions, it was proven for the first time that the enzyme and glutathione links of antioxidant protection significantly decrease in the liver and kidneys. The value of the studied parameters in all terms of the post-traumatic period is significantly lower than in traumatized rats without chronic hepatitis. Similarly, the content of ceruloplasmin in blood serum also decreases, but the result is statistically significant only after 14 and 35 days of the experiment.

It was established for the first time that the application of cranioskeletal trauma on the background of chronic hepatitis in the period of late manifestations of the traumatic disease causes an increase in the processes of cytolysis, endotoxiosis and immune reactions, which is manifested by an increase in the blood serum of alanine and aspartate aminotransferase activity, the content of fractions of medium mass molecules and circulating immune complexes, which in all terms exceed the group of injured animals without accompanying liver damage.

For the first time, it was shown that modelling of cranioskeletal trauma on the background of chronic hepatitis causes greater violations of the bile-forming and bile-secreting function of the liver than in animals without chronic damage, in particular, during all periods of observation, the content of total bile acids and cholesterol in bile becomes significantly lower, after 21 days - total bilirubin, after 35 days – conjugated bilirubin and the degree of its conjugation. Under these conditions, in all periods of the post-traumatic period, the rate of bile secretion and the rate of excretion of the studied bile components are significantly reduced.

It has been proven that the application of cranioskeletal trauma on the background of chronic hepatitis is accompanied by much deeper morphological changes in the liver and kidneys, which are manifested by the growth of dystrophic and necrotic changes in hepatocytes, deep lesions of the vascular endothelium of the glomeruli and the epithelium of the excretory tubules of the kidneys, which were noted throughout the entire period of the experiment.

For the first time, it was proved that the use of 3-oxypyridine 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxyperidine succinate in rats with chronic hepatitis from the 14th day of the post-traumatic period, compared to animals without correction, causes a decrease in the content of reagents to thiobarbituric acid in the liver, which is statistically significant after 21 and 35 days of the experiment, values of diene conjugates – after 21, 28 and 35 days, in the kidney - starting from the 21st day of the experiment. During this period, the value of the studied parameters of antioxidant protection increases in liver and kidneys.

It was shown for the first time that under the conditions of correction, starting from the 28th day of the experiment, the parameters of endogenous intoxication, immune reactions and cytolysis are statistically significantly reduced, the parameters of the bile-forming and bile-secreting functions of the liver improve – after 28 and 35 days the content of total bile acids in bile, also significantly increases cholate-cholesterol coefficient, after 35 days - the content of cholesterol, total bilirubin and the degree of conjugation of bilirubin in bile, starting from 21st day – the rate of bile secretion and excretion of total bile acids, starting from 28th day – the rate of excretion of total and conjugated bilirubin, after 35 days – cholesterol excretion rate.

Practical meaning of received results. The obtained experimental data make it possible to expand the existing ideas about the peculiarities of the course of cranioskeletal trauma on the background of chronic hepatitis in the period of late manifestations of the traumatic disease, which is a theoretical basis for improving diagnostics, monitoring and choosing methods of intensive complex therapy, taking into account concomitant pathology.

The proven effectiveness of 3-oxypyridine 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxyperidine succinate under these conditions is a theoretical basis for the correction of metabolic, functional and morphological disorders of the liver and kidneys in the complex intensive therapy of cranioskeletal trauma complicated by accompanying chronic hepatitis, which should be taken into account in clinical setting.

Key words: cranioskeletal injury, traumatic disease, late period, chronic hepatitis, liver, kidneys, liver function, lipid peroxidation, antioxidant protection, superoxide dismutase, catalase, cytolysis, endotoxycosis, armadine.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка активності процесів ліпідної пероксидації в пізній період краніоскелетної травми за умов хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 4. С. 15–21. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12728

2. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників функціональної активності печінки в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 1. С. 119–126. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12998

3. Прохоренко О. О., Гудима А. А., Цимбалюк Г. Ю. Вплив краніоскелетної травми та інтенсивність процесів ліпідної пероксидації в нирці за умов хронічного гепатиту та його корекція. *Здоров'я суспільства*. 2022. Т. 11, № 1. С. 10–15. DOI: 10.22141/2306-2436.11.1.2022.287.

4. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов

супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 2. С. 115–123. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13141

5. Прохоренко О. О. Вплив краніоскелетної травми та інтенсивність процесів ліпідної пероксидації в нирці за умов хронічного гепатиту і його корекція. *Медична та клінічна хімія*. 2022. Т. 24, № 3. С. 62–69. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i3.13377

6. Prokhorenko O. O. The dynamics of cytolytic syndrome parameters in the period of late manifestations of cranioskeletal trauma in case of concomitant chronic hepatitis and the effectiveness of armadine correction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 11. С. 392–401. DOI: 10.12775/JEHS.2021.11.11.037

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Прохоренко О. О., Гудима А. А. Особливості порушень антиоксидантного захисту в пізній період краніоскелетної травми на тлі супутнього хронічного гепатиту. *Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Галицькі читання», 19–20 верес. 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 53–54.

8. Прохоренко О. О., Перевівзник Б. О., Джавадова Н. А. Вплив краніоскелетної травми на прояви синдрому цитолізу в пізній період травматичної хвороби на тлі супутнього хронічного гепатиту. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: матеріали LXIV підсумкової науко-практ. конф., 11 черв. 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 173–175.

9. Вплив супутнього хронічного гепатиту на метаболічні та структурні порушення у нирках за умов краніоскелетної травми в пізній період травматичної хвороби та їх корекція / О. О. Прохоренко, А. А. Гудима, Г. Ю. Цимбалюк, Т. В. Дацко. *Здобутки клінічної та експериментальної*

медицини: матеріали LXV підсумкової науко-практ. конф., 9 черв. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 103–105.

10. Прохоренко О., Вегера І. Вплив супутнього хронічного гепатиту на інтенсивність процесів ліпідної пероксидації в пізній період краніоскелетної травми. *Матеріали XXIV міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 183.

11. Прохоренко О., Перевізник Б., Джавадова Н. Вплив краніоскелетної травми на динамку показників ендогенної інтоксикації у тварин із хронічним гепатитом у пізній період травматичної хвороби. *Матеріали XXV міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 322–323.

12. Прохоренко О. Впливу супутнього хронічного гепатиту на морфофункціональний стан печінки за умов краніоскелетної травми в пізній період травматичної хвороби. *Матеріали XXVI міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 162.

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень.....	21
Вступ.....	22
Розділ 1 Сучасні погляди на механізми травматичної хвороби, їх взаємозв'язок з хронічними захворюваннями печінки та ефективність застосування антиоксидантів (огляд літератури).....	31
1.1 Взаємозв'язок між травмами та хронічними захворюваннями.....	31
1.2 Особливості дисфункції печінки в різні періоди краніоскелетної травми.....	35
1.3 Роль процесів вільнорадикального окиснення в різні періоди краніоскелетної травми за умов хронічного гепатиту.....	41
1.4 Ефективність корекції антиоксидантами за умови травматичного ушкодження	49
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження.....	55
2.1 Відбір тварин для дослідження.....	55
2.2 Методики експериментальних досліджень.....	57
Розділ 3 Вплив хронічного гепатиту на динаміку показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в печінці в пізній період краніоскелетної травми та ефективність корекції армадіном.....	62
3.1 Динаміка показників пероксидного окиснення ліпідів у печінці.....	62
3.2 Динаміка показників антиоксидантного захисту в печінці....	67
Розділ 4 Вплив хронічного гепатиту на динаміку показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в нирці	

в пізній період краніоскелетної травми та ефективність корекції армадіном.....	84
4.1 Динаміка показників пероксидного окиснення ліпідів у нирці	84
4.2 Динаміка показників антиоксидантного захисту в нирці.....	89
Розділ 5 Вплив хронічного гепатиту на динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації в пізній період краніоскелетної травми та ефективність корекції армадіном.....	106
5.1 Динаміка показників цитолізу.....	106
5.2 Динаміка показників ендогенної інтоксикації.....	111
5.3 Динаміка вмісту циркулюючих імунних комплексів і церулоплазміну.....	123
Розділ 6 Вплив хронічного гепатиту на динаміка показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки в пізній період краніоскелетної травми та ефективність корекції армадіном....	131
6.1 Динаміка показників жовчоутворювальної функції печінки.....	131
6.2 Динаміка показників жовчовидільної функції печінки.....	147
Розділ 7 Вплив хронічного гепатиту на морфологічні зміни з боку печінки та нирок в пізній період краніоскелетної травми та ефективність корекції армадіном.....	164
7.1 Структурні зміни в печінці та нирках при краніоскелетній травмі у віддалені періоди.....	164
7.2 Структура печінки і нирки в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми.....	165
7.3 Структура печінки та нирок у тварин при моделюванні хронічного гепатиту.....	173

7.4 Структура печінки та нирок у тварин із краніоскелетною травмою на фоні хронічного гепатиту.....	175
7.5 Структура печінки та нирок тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту та корекції армадіном.....	183
Розділ 8 Аналіз та узагальнення результатів досліджень.....	192
Висновки.....	214
Список використаних джерел.....	217
Додатки.....	245

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
ДК	– дієнові кон'югати
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
АФО	– активні форми кисню
ВГ	– відновлений глутатіон
ГГТ	– гамаглутамілтранспептидаза
ГП	– глутатіонпероксидаза
ГР	– глутатіонредуктаза
ДГ	– дослідна група
ЕІ	– еритроцитарний індекс інтоксикації
КГ	– контрольна група
КСТ	– краніоскелетна травма
МСМ	– молекули середньої маси
ОС	– оксидативний стрес
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів
СОД	– супероксиддисмутаза
ТБК	– тіобарбітурова кислота
ЦК	– циркулюючі імунні комплекси
ЦП	– церулоплазмін
ЧМТ	– черепно-мозкова травма
ІЛ	– інтерлейкін

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Травматизм належить до актуальних медичних і соціальних проблем сьогодення. За даними ВООЗ, у світі від травм щорічно гине до 2 млн осіб і понад 45 млн осіб стають інвалідами. Уже сьогодні травматизм належить до основних причин смерті осіб працездатного віку й, за прогнозами в розвинених країнах, невдовзі охопить усі вікові групи [1].

Ріст травматизму в сучасному урбанізованому суспільстві зумовлений значним збільшенням числа надзвичайних ситуацій техногенного, природного, соціального і воєнного характеру. У їх структурі останнім часом домінують множинні і поєднані ушкодження. Серед них поєднана травма голови та кісток скелета характеризується особливо тяжким перебігом та високою летальністю, що пов'язано з синдромом взаємного обтяження та розвитком поліорганної дисфункції і недостатності [2, 3].

В Україні проблема травматизму останнім часом набула особливої актуальності у зв'язку з тривалою антитерористичною операцією у східній частині країни та повномасштабним російським вторгненням [4]. Незважаючи на зміну характеру ведення війни і водночас вдосконалення засобів захисту тіла, у структурі бойової травми теж перше місце займають ураження кінцівок та голови (відповідно 52,0 та 16,8 %) [5]. Тому поглиблення дослідження механізмів формування поліорганної недостатності за умов краніоскелетної травми є актуальним завданням сучасної медицини.

Відомо, що в Україні, як і у світі загалом, спостерігають істотне збільшення кількості осіб з хронічною патологією гепатобіліарної системи. Її поширеність з року в рік зростає й усе частіше торкається осіб працездатного віку. Шкідливі звички, безконтрольний прийом медикаментів, погіршення екологічної обстановки сприяють формуванню хронічних дифузних захворювань печінки [6, 7].

Все це збільшує ймовірність травмування осіб з хронічним ураженням печінки, а перебіг на цьому тлі травматичної хвороби в доступній літературі практично не висвітлений.

Одними з органів-мішеней системної реакції організму на травму є печінка і нирки. У численних публікаціях показано, що внаслідок отримання поєднаної черепно-мозкової та скелетної травми в печінці і нирках виникають виражені морфофункціональні порушення, знижується детоксикаційна функція гепатоцитів та екскреторна функція нирок [8, 9, 10]. В патогенезі їх ураження провідне місце займає травматичний шок, синдром гіперметаболізму, порушення мікроциркуляції, розвиток гіпоксії тканин і органів, які віддалені від місця безпосереднього травмування, з посиленням генерації в них активних форм кисню та процесів пероксидації ліпідів і білків клітинних мембран, які належить до універсальних механізмів ушкодження і за умов травматичної хвороби є пусковим чинником розвитку поліорганної недостатності [11].

В окремих публікаціях розглядають питання щодо перебігу періоду ранніх проявів травматичної хвороби за умов хронічного гепатиту. Нанесення політравми на тлі супутнього хронічного гепатиту в ранній період супроводжується більшими порушеннями жовчутворювальної і жовчовидільної функцій печінки порівно із травмованими тваринами без гепатиту. Виявлені порушення зумовлені більшою інтенсифікацією процесів ліпідної пероксидації, ендогенної інтоксикації, цитолізу та холестазу [12-16].

Однак динаміка метаболічних, функціональних та морфологічних порушень печінки та нирок в період пізніх проявів травматичної хвороби на тлі хронічного гепатиту практично не вивчено, немає даних щодо ефективних засобів корекції.

Відомо, що провідним патогенетично обґрунтованим напрямком системної корекції травматичної хвороби та зниження проявів поліорганної дисфункції є боротьба з гіпоксією та посилення антиоксидантного захисту організму. Одним з перспективних засобів, який поєднує як антигіпоксичні,

так і антиоксидантні властивості є 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинат [17]. Це комплекс емоксипіну (похідне оксипіридину) з бурштиною кислотою (сукцинат), який використовують для корекції неврологічної і серцево-судинної патології [18]. Результати досліджень показали, що препарат швидко проникає у клітини, а потім дисоціює в цитозолі на 2 компоненти, кожен з яких чинить самостійний позитивний вплив. Емоксипін сприяє пригніченню вільнорадикальних процесів. Бурштинова кислота дозволяє підтримувати процеси утворення високоенергетичних сполук [19]. Метаболічна дія препарату не тільки в центральній нервовій системі, але й у периферичних органах ставить його у ряд перспективних засобів системної корекції за умов травми і хронічного гепатиту, що вимагало спеціального 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 був співвиконавцем даної НДР.

Мета дослідження: з'ясувати динаміку метаболічних, функціональних та структурних порушень печінки та нирок за умов краніоскелетної травми та хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби й оцінити ефективність корекції виявлених порушень 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинатом.

Завдання дослідження:

1. Встановити показники процесів ліпідної пероксидації в печінці та нирці через 14, 21, 28 і 35 діб після нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту.

2. Вивчити динаміку показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту в печінці та нирках в динаміці краніоскелетної

травми у тварин з хронічним гепатитом.

3. Вивчити вплив модельованої патології на динаміку показників імунних реакцій, ендогенної інтоксикації та процесів цитолізу.

4. Вивчити жовчоутворювальну та жовчовидільну функції печінки в пізній період після нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту.

5. Встановити морфологічні зміни з боку печінки та нирок в динаміці краніоскелетної травми і супутнього хронічного гепатиту.

6. Дослідити вплив 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинату на динаміку досліджуваних показників під впливом краніоскелетної травми та хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби.

Об'єкт дослідження: перебіг пізнього періоду експериментальної краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту.

Предмет дослідження: антиоксидантні, прооксидантні, функціональні та морфологічні зміни в печінці та нирках, імунні реакції, рівень ендотоксикозу та цитолізу за умов модельованої патології та після застосування 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинату.

Методи дослідження: експериментальні – для моделювання краніоскелетної травми та хронічного гепатиту; функціональні – для оцінки функціонального стану печінки методом визначення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки (швидкість жовчовиділення, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот, холестеролу, фракцій білірубіну 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 та глутатіонредуктазна активність), маркерів цитолізу (аланін- і аспартатамінотрансферазна активність сироватки крові); маркерів імунних реакцій (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 та нирок; математико-статистичні – для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертації вперше встановлена роль хронічного ураження печінки у проявах системних порушень, викликаних експериментальною краніоскелетною травмою в період пізніх проявів травматичної хвороби. Вперше наведено динаміку порушень показників функціонального стану печінки, активності ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту печінки та нирок, процесів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакції, а також та морфологічних змін печінки та нирок через 14, 21, 28 та 35 діб після нанесення краніоскелетної травми на тлі супутнього хронічного гепатиту порівняно з травмованими тваринами без супутнього хронічного ураження печінки. Вперше доведено ефективність 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинату у корекції виявлених порушень за умов краніоскелетної травми та хронічного гепатиту.

Вперше показано, що моделювання краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби зумовлює тривале посилення активності процесів ліпідної пероксидації в печінці та нирках, яке в усі терміни посттравматичного періоду порівняно з контролем (травмованими щурами без хронічного ураження печінки) супроводжується статистично вірогідно більшим вмістом дієнових кон'югатів та реагентів до тіобарбітурової кислоти. За цих умов вперше доведено, що у печінці і нирках істотно знижуються показники ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного. Величина досліджуваних показників у всі терміни посттравматичного періоду істотно менша, ніж у травмованих щурів без хронічного гепатиту. Аналогічно в сироватці крові знижується і вміст цркулоплазміну, проте результат статистично значущий лише через 14 і 35 діб експерименту.

Вперше встановлено, що нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби викликає посилення процесів цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій, що проявляється збільшенням у сироватці крові аланін- і аспартатамінотрансферазної активності, вмісту фракцій молекул середньої маси та циркулюючих імунних комплексів, які у всі терміни перевищують групу травмованих тварин без супутнього ураження печінки.

Вперше показано, що моделювання краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту викликає більші порушення показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки, ніж у тварин без хронічного ураження, зокрема протягом усіх термінів спостереження суттєво меншими стають вміст у жовчі сумарних жовчних кислот та холестеролу, через 21 діб – загального білірубіну, через 35 діб – кон'югованого білірубіну і ступеня його кон'югації. За цих умов у всі терміни посттравматичного періоду суттєво знижуються швидкість жовчовиділення та швидкість екскреції досліджуваних компонентів жовчі.

Доведено, що нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту супроводжується значно глибшими морфологічними змінами у печінці та нирках, що в'являють наростанням дистрофічно-некротичних змін в гепатоцитах, глибокими ураженнями ендотелію судин клубочків та епітелію вивідних каналців нирок, які відмічали протягом усього періоду експерименту.

Вперше доведено, що застосування з 14 доби посттравматичного періоду у щурів з хронічним гепатитом 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, порівняно з тваринами без корекції, викликає зниження вмісту в печінці реагентів до тіобарбітурової кислоти, що статистично значуще через 21 і 35 діб експерименту, величини дієвих кон'югатів – через 21, 28 та 35 діб, у нирці – починаючи з 21 доби експерименту. В цей термін у печінці та нирках зростає величина досліджуваних показників антиоксидантного захисту. Вперше показано, що

за умов корекції, починаючи з 28 доби експерименту, статистично вірогідно зменшуються показники ендогенної інтоксикації, імунних реакцій та цитолізу, покращуються показники жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки – через 28 і 35 діб істотно збільшується вміст у жовчі сумарних жовчних кислот і холато-холестеролового коефіцієнта, через 35 діб – вміст у жовчі холестеролу, загального білірубину та ступеня кон'югації білірубину, починаючи з 21 діб – швидкість жовчовиділення та екскреції сумарних жовчних кислот, починаючи з 28 доби – швидкість екскреції загального і кон'югованого білірубину, через 35 діб – швидкість екскреції холестеролу.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані експериментальні дані дозволяють розширити існуючі уявлення про особливості перебігу краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби, що є теоретичним підґрунтям для вдосконалення діагностики, моніторингу та вибору методів інтенсивної комплексної терапії з урахуванням супутньої патології.

Доведена за цих умов ефективність 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату є теоретичною основою для корекції метаболічних, функціональних та морфологічних порушень печінки і нирок в комплексній інтенсивній терапії краніоскелетної травми, ускладненої супутнім хронічним гепатитом, що доцільно враховувати у клініці.

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. Особисто автором проведено інформаційний пошук, проаналізовано зібрані літературні джерела, намічено план досліджень, проведено усі експерименти із моделювання хронічного гепатиту та краніоскелетної травми; вивчено функціональний стан печінки шляхом дослідження жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій; визначено показники ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в печінці та нирках, маркери цитолізу, ендотоксикозу та імунних реакцій – в сироватці крові; здійснено забір матеріалу тканин печінки та нирок для морфологічних досліджень.

Експериментальну частину роботи виконано у Центральній науково-дослідній 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 мікрофотознімку проведено на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Автор самостійно узагальнила етапи дослідження та результати дисертаційної роботи в цілому. Разом із науковим керівником сформулювала основні наукові положення та висновки.

Автор провела статистичний аналіз результатів дослідження, написала й оформила розділи дисертації, усі наукові публікації, упровадила результати дослідження в практику. 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 науково-практичній конференції з міжнародною участю Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві і системні механізми» (Івано-Франківськ, 2019); XXIV, XXV і XXVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2020, 2021, 2022); Підсумковій LXIV та LXV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2021, 2022).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 – в іноземному періодичному виданні, 6 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій і конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Роботу викладено на 253 сторінках комп'ютерного тексту і проілюстровано 87 рисунками і 29 таблицями. Список використаних джерел, що налічує 254 найменувань, та додатки розміщені на 37 сторінках.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ,
ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ
ПЕЧІНКИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
АНТИОКСИДАНТІВ
(огляд літератури)

1.1 Взаємозв'язок між травмами та хронічними захворюваннями

На даний час травматизм належить до актуальних медичних і соціальних проблем сьогодення. За даними ВООЗ, у світі від травм щорічно вмирає до 2 млн осіб і понад 45 млн осіб стають інвалідами. Уже сьогодні травматизм належить до основних причин смерті осіб працездатного віку й, за статистичними прогнозами в розвинених країнах невдовзі охопить усі вікові групи [1].

Дослідники зазначають, що малорухливий спосіб життя є фактором ризику не тільки ожиріння, цукрового діабету 2 типу, серцево-судинних захворювань [20, 21], що веде до зростання смертності, але й незалежним фактором ризику травм опорно-рухового апарату. Насправді зростаюча кількість травм, спричинених низькою фізичною активністю серед підлітків і молодих людей стає справжнім тягарем для громадського здоров'я [22]. Було показано, що у військовому середовищі попередня відсутність фізичної активності і низька аеробна витривалість пов'язані з травмами опорно-рухового апарату під час військової підготовки [23, 24]. Травми опорно-рухового апарату є також основною причиною захворюваності військовослужбовців.

У структурі тяжких травм провідне місце займають поєднані ураження, за яких одночасно ушкоджуються дві й більше анатомічних ділянки тіла, що зумовлюють розвиток травматичної хвороби з летальністю до 80 % [2].

Небезпечним для життя ускладненням травматичної хвороби є вторинне ураження органів з формуванням поліорганної дисфункції і недостатності, яка стає основною причиною загибелі організму [25].

Травми є однією з основних причин смертності, захворюваності й інвалідності та впливають на всі вікові групи з різним ступенем тяжкості [26, 27]. Смертність, пов'язана з травмами, нині зменшується в країнах з високим рівнем доходу, а ймовірність довгострокового виживання після травм зростає завдяки значному прогресу невідкладної допомоги [28, 29]. Це, в свою чергу, підвищує рівень довгострокових ускладнень, що також може призвести до зниження якості та скорочення очікуваної тривалості життя [30, 31].

Розвиток хронічних захворювань після перенесених травм, таких як артеріальна гіпертензія, онкопатологія, цукровий діабет, хронічні респіраторні та серцево-судинні захворювання викликає зростаюче занепокоєння [32]. Чітке розуміння поширеності цих станів після політравми необхідне для оцінки травми та ймовірних ускладнень. Всебічні знання про розвиток хронічних захворювань та пов'язаних з ними факторів при політравмі також допоможуть лікарям і пацієнтам оцінити прогноз [33].

Вважається, що етіологічний зв'язок між травмами та хронічними фізичними захворюваннями багатофакторний. Наприклад, психологічні реакції на травму (такі як стрес, страх, занепокоєння та депресія) можуть сприяти зниженню мотивації дотримуватись здорового способу життя та викликати ризиковану поведінку, пов'язану зі здоров'ям, яка може призвести до хронічних фізичних розладів [34, 35]. До ризикованої поведінки дослідники відносять куріння або споживання алкоголю, використання ліків, що відпускаються за рецептом, відсутність фізичної активності та вживання наркотиків [36, 37]. Несприятливі психологічні реакції на травму також можуть спричинити порушення регуляції фізіологічних механізмів (таких як зміни в нервовій системі та гормональному балансі), що може збільшити ризик хронічних захворювань. Вважається, що реакції на травми, такі як

хронічне запалення, також сприяють розвитку хронічних розладів [38, 39]. Поширеність серцево-судинних захворювань після травм вивчалось рядом науковців. Stewart та ін. [40] повідомили про поширеність артеріальної гіпертензії у військовослужбовців США, які отримали бойові поранення, яка складала 14,3 %, тоді як Melcer T. та ін. [41] повідомили про поширеність гіпертензії відповідно у 9, 14 та 15 % учасників із врятованою кінцівкою, пізньою та ранньою ампутаціями. 1,4 % поранених військовослужбовців США мали ішемічну хворобу серця протягом періоду спостереження [40]. Probst C. et al. підраховали, що 22,6 % пізніх смертей після травми були спричинені серцево-судинними захворюваннями такими як аритмії, інфаркт міокарда та хронічна серцева недостатність [37]. 1,2 % учасників даного дослідження мали метаболічні / ендокринні захворювання. Поширеність цукрового діабету та хронічної хвороби нирок серед травмованих військовослужбовців становила 2,1 та 1,4 % відповідно [40]. Дослідження тривалої смертності та причин смерті після значної політравми показало, що 5,9 % людей померли внаслідок раку бронхів, прямої кишки, передміхурової залози або молочної залози [37]. Загалом, смертність пацієнтів із політравмою внаслідок хронічних захворювань протягом 20 років після травми була вищою, ніж у загальній популяції [37].

З іншого боку, наявність хронічних станів, які передували травмі, ускладнюють перебіг травматичного процесу та є факторами ризику поліорганної недостатності [23, 40]. Результати дослідження Tan C.P. та співавторів у Новій Зеландії показали, що 71 % пацієнтів із травмами вже мали супутні захворювання, причому 23 % із них були серйозними супутніми захворюваннями [42].

Коагулопатія часто асоціюється з травмою, оскільки її виявляють у 46 % пацієнтів вже на місці події та у 60 % – при поступленні на стаціонарне лікування [43]. Падіння та травми, пов'язані з ним, виникають часто у хворих на хронічні захворювання печінки [44, 45]. «Печінкова остеодистрофія» у

пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки та цирозом приблизно вдвічі збільшує ризик виникнення перелому, незалежно від етіології [46]. Наявність захворювання печінки може ускладнити розвиток коагулопатії за умови політравми, причому тріада смерті стає більш імовірною, якщо пацієнти із захворюванням печінки будуть піддаватися гострим станам, що сприяють ацидозу, гіпотермії та коагулопатії. На жаль, адекватних рекомендацій щодо таких хворих наразі немає, і вони потребують подальших досліджень [47].

У хворих на цукровий діабет смертність після політравми становить понад 30 %, а загальна смертність підвищується навіть у порівнянні з віком і статтю [48]. Встановлено, що як рання гіперглікемія, так і дефіцит інсуліну підвищують смертність від черепно-мозкової травми, особливо у хворих на цукровий діабет [48, 49]. Ймовірно, це пов'язано з підвищеною нейрогормональною активністю, пов'язаною з самою політравмою, що ще більше підвищує рівень кортизолу і, отже, гіперглікемію та потребу в інсуліні [49, 50]. Хоча немає чіткого вторинного механізму несприятливого результату у хворих на діабет, попередні дослідження на тваринах показали, що алоксановий діабет може безпосередньо змінювати рівень судинного постачання мозку при травмах [48]. Отже, діабет є незалежним фактором підвищення смертності при політравмі. Дослідниками відзначено, що пацієнти з цукровим діабетом мають значно вищий рівень смертності від травми голови в контексті політравми порівняно з групою без травми [48]. При цьому авторами встановлено, що рівень смертності від травми голови у хворих на цукровий діабет у контексті політравми виявляється значно вищим, ніж смертність від ізольованої травми голови у хворих на діабет.

Аналіз наукових даних свідчить про вплив хронічних захворювань на перебіг політравми, а також про високий ризик ускладнень у хворих на травматичне ушкодження.

1.2 Особливості дисфункції печінки в різні періоди краніоскелетної травми

Незважаючи на значний прогрес у дослідженні травматичної хвороби, вона залишається основною причиною смертності серед осіб віком до 45 років [51, 52]. Хоча печінка певною мірою захищена від зовнішніх векторів механічної травми завдяки її частковому розташуванню за реберною дугою, все таки вона є одним з найбільш вразливих органів при травмі. Печінка є центральним метаболічним органом і є ключовим як для процесів дезінтоксикації, так і для регенераторних процесів. Таким чином, порушення функції печінки внаслідок травми впливає на посттравматичне відновлення, навіть незалежно від інших додатково залучених у патологічний процес органів [53, 54].

Щодо складних патофізіологічних механізмів, що лежать в основі посттравматичної дисфункції та пошкодження печінки, виділяють основні фактори, які включають ішемію та реперфузійне пошкодження, локальне печінкове та системне запалення, ендотоксемію, активацію вільнорадикального окиснення, клітинний апоптоз і некроз [48, 55]. Повне розуміння різноманітних реакцій печінки після травми є необхідним для розробки алгоритму лікування, а також профілактики порушень внаслідок непрямой травми печінки.

Печінкова недостатність виникає у 5–10 % пацієнтів із політравмою або геморагічним шоком [56]. У таких випадках функція печінки порушується з багатьох причин: через порушення макро- та мікроперфузії та пов'язані з ними гіпоксичні стани може виникнути порушення печінкового бар'єру, клітинний апоптоз, некроптоз і некроз, як це зазвичай виявляється при посттравматичних порушеннях печінки, але також після прямої її травми [57, 58]. Тому оцінка та моніторинг функції печінки у посттравматичному періоді є важливими для прогнозування наслідків пошкодження. Це може бути досягнуто шляхом вимірювання концентрації печінкових

трансаміназ, лужної фосфатази і протеїну печінкового типу, що зв'язує жирні кислоти (L-FABP).

Розвиток генералізованої мембранодеструкції за умови політравми пов'язаний з дефіцитом вуглеводів і кисню, які виникають внаслідок завершення окиснення жирних кислот на стадії утворення кетнових тіл, ацетону, ацетооцтової і β -оксималярної кислот при порушенні мікроциркуляції. Це, в свою чергу, веде до гіперкетонемії, кетонурії, активації ліпідної пероксидації та до пригнічення більшості ензимів і розвитку мембранодеструкції, лабораторним проявом якої є гіперензимемія [59, 60]. Дослідниками показано, що високий рівень активності аспартат- і аланін аміотрансфераз (відповідно АсАТ і АлАТ-активність сироватки крові) сироватки крові характерний протягом тривалого періоду, зокрема, впродовж 28 днів експериментального посттравматичного періоду [61].

Різка підвищення концентрації АсАТ і АлАТ у крові щонайменше в 20 разів вище норми може спостерігатися при шоківій печінці, також відомій як ішемічний гепатит [62]. Навпаки, при рідкісному, але важкому ускладненні посттравматичного склерозуючого холангіту АлАТ і АсАТ не підвищуються [63]. Попередньо, АсАТ і АлАТ трактувалися як маркери пошкодження клітин печінки, їх поява в кровообігу обумовлювалась пасивним витоком через пошкожені та некротизовані гепатоцити [64]. Сьогодні АлАТ і АсАТ все частіше розглядаються як індикатори «метаболічної активності печінки» [65]. АсАТ є не тільки в цитоплазмі і мітохондріях гепатоцитів, але, наприклад, в серцевих і скелетних м'язах, мозку, еритроцитах. Тому даному ензиму не вистачає специфічності як маркера ураження печінки. У людини АлАТ у різних ізоформах міститься у високих концентраціях у гепатоцитах (особливо в цитоплазмі), а також експресується у високих рівнях у жировій тканині, нирках і мозку. Таким чином, концентрація АлАТ краще відображає пошкодження гепатоцитів порівняно з АсАТ [66] і може вказувати на розвиток гострої печінкової недостатності. Окремі автори констатують, що після значної травми розвиток печінкової недостатності супроводжувався

значним підвищенням концентрацій лужної фосфатази і гамаглутамілтранспептидази (ГГТ) на ранніх стадіях посттравматичного періоду, тоді як концентрація трансаміназ у крові залишалася близькою до норми та дещо підвищувалася на пізніх стадіях [67]. ЛФ зростає у випадку, коли каналцева мембрана гепатоцита руйнується, що призводить до перенесення каналцевої мембрани на базальну поверхню гепатоцита та наступного витоку в сироватку [68]. ГГТ – це ензим, який каталізує перенесення γ -глутамінової частини пептидів, які містяться в мембранах багатьох клітин тканин. Він присутній у печінці в мембранах епітеліальних клітин жовчних шляхів і апікальних гепатоцитах [69]. Коли гепатоцити пошкоджені, ГГТ є чутливим індикатором наявності пошкодження печінки шляхом лізису та вивільнення пов'язаного з мембраною ГГТ у кров. L-FABP – це розчинний білок, який у великих кількостях міститься в цитоплазмі гепатоцитів і в проксимальних каналцевих епітеліальних клітинах нирок [70, 71]. Раніше вважалося, що зміни його рівнів пов'язані із захворюваннями печінки, включаючи цироз, гепатит і гепатоцелюлярну карциному. L-FABP є можливим предиктором виживання при хронічних захворюваннях печінки [71]. Концентрація L-FABP у сироватці може бути застосована для виявлення постгіпоксичного пошкодження тканини [72].

Феномен ішемії-реперфузії також є поширеним патофізіологічним процесом після політравми [73]. Оскільки печінка є одним з основних метаболізувальних органів та є чутливою до гіпоксії, політравма та травматичний шок обумовлює її функціональну недостатність. Ішемічні стани зі зниженням АТФ і споживанням глікогену, головним чином, у гепатоцитах є результатом відповідної відсутності достатнього доступу кисню. Під час наступної фази реперфузії індуковане киснем утворення системних і мітохондріальних активних форм кисню (АФО) може посилити пошкодження печінки. Індукована ішемією дисфункція та загибель клітин також призводять до генерації молекулярних структур, пов'язаних з пошкодженням (DAMP), включаючи гістони, мітохондріальну ДНК та групу

білка з високою мобільністю 1 (HMGB-1), а також медіаторів запалення, у тому числі інтерлейкінів (IL)-1 β та IL-6. Взаємодія цих печінкових і системних факторів сприяє активації «печінкової» імунної системи шляхом активації непаренхіматозних клітин печінки, включаючи нейтрофіли, клітини Купфера, дендритні клітини, природні клітини-кілери (NK-клітини) і Т-клітини [74, 75]. Ішемія-реперфузія індукує печінкову генерацію хемокінів і хемоаттрактантів (наприклад, продуктів активації комплементу), які, у свою чергу, рекрутують більше периферичних імунних клітин із кровообігу в печінку, що сприяє очищенню пошкоджених та інфікованих клітин, але, з іншого боку, також можуть посилювати ішемію-реперфузію, що відображає «вадове коло» пошкодження печінки [76, 77].

При черепно-мозковій травмі (ЧМТ) церебральна ішемія та внутрішньочерепна гіпертензія вказують на вторинне ураження головного мозку [78, 79]. При цьому відмічається значна активація симпатико-адреналової, гіпофізарно-адреналової і ренін-ангіотензинової системи, що посилює обмінні процеси [80, 81]. Внаслідок порушення балансу між потребою та доставкою кисню в мозок, розвивається гіпоксія, ступінь якої, на думку дослідників, корелює з тяжкістю та наслідками ЧМТ [82, 83]. Розвиток гіпоксії в мозку веде до активації анаеробного гліколізу, накопичення лактату і виснаження запасів АТФ, що призводить до порушення трансмембранного транспорту іонів [84]. В свою чергу, внутрішньоклітинне накопичення іонів кальцію, натрію та калію активує протеази та фосфоліпази, зумовлюючи мітохондріальну дисфункцію [85, 86]. В результаті, накопичуються вільні кисневі радикали, активуються каспазні механізми клітинної загибелі, структурної перебудови внутрішньоклітинних мембран і нуклеосомальних ДНК, що веде до некротичних або апоптотичних змін тканин мозку [87, 88]. Внаслідок цього спостерігаються порушення гемато-енцефалічного бар'єру, що зумовлює потрапляння в загальний кровотік мозкового детриту, продуктів пероксидного окиснення, ендотоксинів, що є основою системної відповіді організму на ураження мозку.

За умови політравми виявляються порушення вуглеводного обміну, посилюються глікогеноліз і глюконеогенез, що веде до так званої стресорної гіперглікемії, яка є характерною ознакою гіперметаболічного синдрому [89]. Несприятливий метаболічний фон для повноцінної роботи гепатоцитів обумовлений рядом чинників: активація фосфорилази адреналіном, що веде до розщеплення глікогену на глюкозу, ліпазу та фосфоліпазу в печінці та скелетних м'язах; зменшення секреції інсуліну та зростання резистентності гепатоцитів до нього на тлі викиду контрінсулярних гормонів.

Результати наукових досліджень свідчать про зниження вмісту глікогену в умовах політравми різного генезу у початковому посттравматичному періоді з наступним зростанням через 21 день стосовно попереднього терміну спостереження та нормалізацією на 28 день, значно перевищуючи в глікогену на 3, 7, 14 і 21 дні [90]. У ранньому посттравматичному періоді після перенесеної експериментальної комбінованої травми (термічного пошкодження шкіри та тяжкої механічної травми) (впродовж 1-7 діб) дослідниками також відмічали значне зниження вмісту глікогену у тканині печінки [91]. Аналіз літературних даних вказує на те, що в умовах політравми через нейрогуморальні зміни зменшується вміст глікогену у печінці у ранній посттравматичний період, що порушує енергозабезпечення печінки та зумовлює пізні поліорганні наслідки. В результаті сукупності перелічених змін формується системна мембранопатія, яка характерна від початку посттравматичного періоду і до 28 доби спостереження.

На додаток до метаболічних змін споживання глікогену, гіпоксії та виснаження АТФ, запальна імунна відповідь може індукувати прямі чи непрямі цитотоксичні механізми [76]. Цитокіни відіграють ключову роль як у прозапальній, так і в протизапальній реакції на травму [92]. Прозапальний цитокін інтерлейкін-6 (ІЛ6) секретується широким спектром клітин, включаючи нейтрофіли, Т- і В-лімфоцити та ендотеліальні клітини [70]. Продукція ІЛ6 посилюється після стимуляції мікроорганізмами та

цитокинами (TNF α , IL1 β) і вивільняється після пошкодження тканини та інфекції. Біологічна активність IL6 включає посилену активацію та проліферацію Т- і В-клітин, диференціювання цитотоксичних Т-клітин і зростання активності природних клітин-кілерів [93]. Крім того, IL6 опосередковує індукцію реакції гострої фази та активує апоптоз у нейтрофільних гранулоцитах [94]. Прозапальний цитокін IL8 є ендogenous хемоаттрактантом. Моноцити, макрофаги, нейтрофіли та ендотеліальні клітини секретують IL8, і його вивільнення посилюється після стимуляції IL1, TNF α , C5a та LPS [95]. Після активації IL8 індукує експресію молекул адгезії на нейтрофілах і ендотеліальних клітинах, що забезпечує міграцію нейтрофілів до місця ураження [96]. Протизапальний цитокін IL10 в основному синтезується лімфоцитами CD4⁺ TH2 і, меншою мірою, В-лімфоцитами, моноцитами та макрофагами [111]. Активованій IL10 знижує продукцію цитокінів клітинами TH1, знижує презентацію антигену макрофагами та подальшу проліферацію Т-лімфоцитів, а також пригнічує функцію моноцитів [97, 98]. Ці дії роблять IL10 одним із найважливіших медіаторів у протизапальній імунній відповіді. Прозапальний цитокін TNF α є одним із перших цитокінів, які виділяються після травми. Цитокін виробляється моноцитами, макрофагами, лімфоцитами і Т-лімфоцитами. Після секреції TNF α підвищує проникність ендотеліальних клітин і властивості адгезії, а також активує макрофаги, NK-клітини та лімфоцити. TNF α також індукує секрецію різних цитокінів (IL6, 8, 10, інтерферон (IFN- γ)) і продукцію імуноглобуліну [99, 100]. Вивільнення надмірної кількості TNF- α зрештою призводить до накопичення лейкоцитів в пошкоджених тканинах. Багато з цих цитокінів пов'язані з потенційним розвитком ускладнень у пацієнта з політравмою. Їх точна причинна роль ще не виявлена.

Отже, аналіз наукової літератури засвідчує, що печінка є одним із таргетних органів, які втягуються у патологічний процес за умови травматичної хвороби.

1.3 Роль процесів вільнорадикального окиснення в різні періоди краніоскелетної травми за умов хронічного гепатиту

Пацієнти з політравмою мають підвищений прозапальний статус, що призводить до збільшення частоти розвитку синдрому поліорганної дисфункції [101]. У цих умовах низка метаболічних розладів і біохімічних механізмів порушуються внаслідок агресивних реакцій, індукованих вільними радикалами та іншими клітинними прозапальними медіаторами.

Оксидативний стрес (ОС) є ще однією патологією, яка виявляється у великої кількості пацієнтів з політравмою. Численні дослідження підкреслили вплив ОС на результат лікування цих пацієнтів [102, 103]. Вони повідомили про численні ОС-асоційовані патології, які відповідають за підвищення рівня захворюваності та смертності важкохворих пацієнтів з політравмою. Встановлено, що оксидативний стрес є важливим механізмом вторинного пошкодження при ЧМТ. В експериментальних дослідженнях було виявлено ОС через годину після травми голови [90, 104].

Відомо, що вільні радикали – це молекули, які мають неспарений електрон на валентній орбіталі. Вільні радикали та пов'язані з ними реагенти не однаково токсичні. Вважається, що найбільш реакційноздатними і, отже, шкідливими продуктами є гідроксильний радикал на основі кисню та аніон пероксинітрити на основі нітрогену. Утворення молекулярного кисню у формі АФО є природною частиною аеробного життя, яке відповідає за ряд клітинних функцій, починаючи від шляхів передачі сигналу, захисту від мікроорганізмів і експресії генів до сприяння росту або смерті [105]. Надмірна кількість АФО дуже токсична для клітин. Окиснювальний стрес впливає на основні клітинні компоненти: білки, ліпіди та ДНК. Важливість активації процесів вільнорадикального окиснення зазвичай підкреслюється в патогенезі різних дегенеративних захворювань, таких як діабет, рак, серцево-судинні або нейродегенеративні захворювання, які нерозривно пов'язані зі станом хронічного оксидативного стресу [106]. Однак гострий вплив високих

рівнів АФО також може призвести до серйозних пошкоджень в організмі людини, наприклад, під час ішемії/реперфузії печінки. Окрім шкідливого впливу, АФО також сприймаються як молекулярні вторинні месенджери, які утворюються у відповідь на фактори росту, гормони, цитокіни та позаклітинний АТФ. Отже, роль оксидантів у клітинах є складною і залежить від балансу між оксидантними та антиоксидантними факторами. Процес утворення оксидантів починається з відновлення кисню до води і, як наслідок, утворюються вільні радикали, такі як супероксид-аніон-радикал (O^{2-}), гідроперекис водню (H_2O_2) і гідроксильні радикали. Мітохондріальні комплекси, NADPH-оксидази, пероксисоми, мікросомальний електротранспортний ланцюг (ЕТС), оксидаза, циклооксигенази та ксантинооксидаза є біологічними механізмами, задіяними в утворенні оксидантів [107, 108]. Мітохондрії відіграють головну роль в утворенні окисників, оскільки мітохондріальні комплекси-I та II в ЕТС передають електрони від відновлених субстратів через інші мітохондріальні комплекси-III та IV до кисню, утворюючи таким чином воду та O^{2-} . Комплекс-I у мітохондріях виробляє найбільшу кількість супероксиду. Окиснення сукцинату є основним процесом у комплексі-I, який потім використовується як субстрат, сукцинатдегідрогеназа – для комплексу-II [109]. Основним ферментом, що бере участь у виробленні вільних радикалів, є НАДФН-оксидаза, багатокomпонентний ферментний комплекс, що містить два мембранних і три цитозольні компоненти [110]. Цей фермент перетворює кисень в O^{2-} шляхом реакції NADPH разом з киснем до відновленої форми NADP + і O^{2-} , тоді як наступний біохімічний процес перетворює супероксид до H_2O_2 [111, 112]. Пероксисоми є іншим основним джерелом АФО у формі H_2O_2 , що виробляється пероксисомальними ферментами, такими як каталаза і глутатіонпероксидаза [113]. Період напіврозпаду АФО залежить від типу захисної системи або механізму (тобто різні окисники братимуть участь у реакції залежно від цільової молекули та місця утворення).

Клітини мають антиоксиданти, речовини, які відіграють важливу роль

у пригніченні окиснення субстрату, фізіологічно збалансовуючи рівні оксидантів у системі [114]. Захист антиоксидантами досягається шляхом перетворення АФО у менш шкідливі продукти через каскад реакцій за участю як неферментних, так і ферментних сполук [115]. Антиоксидантні неензимні сполуки, такі як α -токоферол (вітамін Е), аскорбінова кислота (вітамін С), флавоноїди, β -каротин (вітамін А) та багато інших сполук можуть запобігти пошкодженню, спричиненому АФО [116]. Антиоксидантні ензими, такі як каталаза і супероксиддисмутаза (СОД), діють проти H_2O_2 ; проте ензими каталаза і СОД не дуже ефективні в обмеженні взаємодії АФО з макромолекулами, які мають високу реакцію на ОС. Таким чином, необхідні ензими другої лінії захисту, такі як глутатіонпероксидаза і глутатіон-S-трансфераза, альдо-кеторедуктаза і альдегіддегідрогеназа при гіперпродукції АФО.

Глутатіон, сполука як у відновленій, так і в окисненій формі, бере участь, діючи як кофермент для різних ензимів, а також як субстрат для глутіонпероксидази і глутатіон-S-трансферази під час механізму захисту клітин від пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [110]. У фізіологічних умовах організм людини захищений від ОС ендogenous ферментною системою, представленою глутатіонами, каталазами, глутаредоксинами, тіоредоксинами і пероксиредоксинами [117-121]. Важливо усунути вторинні метаболіти, що утворюються під час активності цього ензиму, і це досягається за допомогою S-транспортера глутатіону, таким чином запобігаючи клітинному пошкодженню та клітинному апоптозу. Ці природні антиоксиданти можуть захистити від шкідливої дії АФО. Крім природних антиоксидантів, для захисту від активних кисневих метаболітів використовують також синтетичні антиоксиданти у вигляді лікарських засобів [117].

З біохімічної точки зору, найважливішими вільними радикалами є АФО, активні форми ліпідів і активні форми нітрогену. У фізіологічних умовах вільні радикали беруть участь у сигнальних каскадах, що дозволяє

комплексно контролювати структуру та функцію білка [118]. На розвиток патологічного процесу за умов політравми разом із підвищенням окиснювально-відновного статусу впливає ряд біологічних клітинних систем, таких як руйнування ДНК і білків або дисліпідемія, ліпідів та виробництво нових видів вільних радикалів.

Дослідження значної кількості авторів показало, що в основі активації ПОЛ лежить дефіцит кисню, тобто гіпоксія [122, 123], за умови якої знижується інтенсивність енергопродукуючих процесів та накопичуються основні джерела вільних радикалів – ксантиноксидази, убисеміхінонів, іонів марганцю.

Щодо оцінки та моніторингу ОС за допомогою специфічних сироваткових біомаркерів, найбільш репрезентативними на сьогоднішній день є малоновий діальдегід (MDA) і 4-гідроксиноненал (4-HNE) для перекисного окиснення ліпідів, тоді як для перекисного окиснення білків найважливішими є карбонільні групи та нітротирозин [93, 124-126]. Іншими біомаркерами, які можуть дати відповідь щодо прооксидантного та прозапального статусу, є специфічні цитокіни, такі як інтерлейкін 1 (IL1), інтерлейкін 2 (IL2), інтерлейкін 6 (IL6), інтерлейкін 8 (IL8) і фактор некрозу пухлини альфа (TNF α). Крім того, також повідомлялося про специфічні біомаркери ОС, такі як дисульфід глутатіону і відновлений глутатіон [127-129].

ОС у пацієнта з політравмою виникає незабаром після початку травми. Згодом він переходить з макроскопічного рівня на клітинний, а потім на молекулярний. На цьому рівні ОС посилюється та підтримується самостійно, створюючи другу хвилю ураження, яке потім відповідає за синдром системної запальної відповіді і за надмірний біосинтез вільних радикалів. Після ЧМТ глутамат, що виділяється в результаті первинної механічної травми, пошкоджує мітохондрії, вивільняючи надмірну кількість реактивних форм. Далі формується замкнений цикл, оскільки надмірне вивільнення вільних радикалів активує нейрозапальну реакцію, генеруючи знову вільні

радикали активованими імунними ефекторними клітинами мозку [130, 131]. Коли кількість вивільнених активних форм порушує гомеостатичний баланс за допомогою ендогенних антиоксидантів, виникає вторинне пошкодження внаслідок шкідливого впливу активних радикалів на ліпіди, білки та ДНК, молекули, які містяться в більшості структур мозку [132].

Важливим маркером ОС є окиснення білків, де підкреслюється роль тіолів цистеїну в окисно-відновних реакціях на основі тіолів [133]. Rael L. та ін. [134] провели серію вимірювань окиснювально-відновного потенціалу плазми (ОВП) у 39 пацієнтів із політравмою, від надходження у стаціонар і до виписки пацієнтів. Вони продемонстрували швидке збільшення показника ОВП протягом перших днів госпіталізації з наступним його зниженням до нормального рівня у день виписки. При цьому, у день максимуму ОВП активність параоксонази-арилестерази (PON-AE) у плазмі крові та рівень загального білка в плазмі крові були значно нижчими порівняно зі зразками тих самих пацієнтів при поступленні на стаціонарне лікування [135].

Гіперпродукція вільних радикалів та їх атака на циркулюючі ліпіди та мембранні ліпопротеїни призводить до їх аномальних рівнів у клітинах. У початковому періоді пероксидне окиснення ліпідів за умови політравми має адаптивний характер за рахунок сприяння роботи мембранних білків через підвищення проникності клітинних мембран. Проте, згодом процес ПОЛ прогресує, стає неконтрольованим, що співпадає з максимальною вираженістю запальної фази перебігу травматичного процесу [136].

У дослідженнях ряду авторів встановлено зростання показників ПОЛ разом зі зниженням антиоксидантних резервів у ранній період перенесеної експериментальної травми, при цьому до 7 доби більшість показників поступово нормалізувалися [137, 138]. У пізній період травматичної хвороби за даними окремих авторів рівень первинних і вторинних продуктів ПОЛ був вірогідно вищий контрольних значень через 28 діб спостереження з хвилеподібною динамікою, тобто встановлено 2 піки зростання продуктів пероксидації: на 1 і 21 доби [139, 140]. Ці ж дослідники показали також зміни

антиоксидантної ланки за умови політравми, які мали хвилеподібну динаміку: зниження СОД-активності на 3-7 та 21 доби та протилежний характер змін вмісту церулоплазміну (ЦП). Отримані результати подібні до даних інших дослідників, які вважають СОД та ЦП показниками з найбільшою діагностичною цінністю в прогнозуванні й оцінці динаміки посттравматичного періоду [141].

Зміни активності вільнорадикального окиснення виявляються не тільки в крові, але й в інших тканинах організму. Так, за умови експериментальної краніоскелетної травми в тканинах печінки встановлено зростання первинних і вторинних продуктів ПОЛ з максимальними значеннями на 14 добу посттравматичного періоду, які не поверталися до контрольних значень до кінця періоду спостереження (25 діб), при цьому відсутній період тимчасового благополуччя через 14 діб, що характерний після скелетної травми [138].

Серед пошкоджень клітин окиснювальний стрес порушує клітини паренхіми печінки, головним чином виробляючи АФО у мікросомах, мітохондріях і пероксисомах, тоді як зірчасті печінкові клітини, клітини Купфера та ендотеліальні клітини легко сенсibiliзуються молекулами АФО і активними формами нітрогену. Як наслідок, виробляються цитокіни, що призводить до запалення та апоптозу [142-143]. Оксидативний стрес не тільки викликає пошкодження печінки, але й змінює сигнальні шляхи біологічних функцій. Оскільки експресія білків і генів керується цими сигналами, це свідчить про те, що ОС є патологічним механізмом ініціації та прогресування захворювань печінки. Це також вказує на перехресний зв'язок між патологічними факторами, вільними радикалами, запаленням та імунними реакціями [105].

На тлі дії етанолу та продуктів його метаболізму також підвищується активність ПОЛ, окиснювальна модифікація ензимів-антиоксидантів, знижується швидкість їх синтезу, що призводить до зниження активності антиоксидантних ензимів [144]. В цих умовах знижується трансмембранний

потенціал клітинної мембрани, підвищується її проникність та виділення клітинних лізосом, гіперпродукція активних форм кисню та альдегідів, які у свою чергу активують каспазу, що індукує апоптоз. Таким чином, політравма є важким станом, перебіг та прогноз якого суттєво ускладнюються на фоні дії етанолу, зокрема, це впливає на активацію процесів вільнорадикального окиснення та інші метаболічні зміни, які відображаються характерними змінами периферичної крові [145].

Синдром гіпоксії-реоксигенації може бути пов'язаний з хронічним запаленням печінки. Окиснювальні агенти, які виробляються практично відразу після реперфузії ішемічної тканини, призводять до окисно-відновного стану, що є критичною причиною пошкодження гепатоцитів. Гіпоксія змінює мітохондріальний транспортний ланцюг електронів і сприяє збільшенню АФО [146]. Крім того, ішемія перетворює фізіологічну форму ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу. Цей модифікований ензим реагує з молекулярним киснем і в результаті виробляє АФО. Позаклітинний простір печінки може бути зоною найвищого рівня окисного стресу за умови гіпоксії-реоксигенації. Клітини Купфера відповідають за цей окисно-відновний стан [89, 148]. У генерації АФО після реперфузії беруть участь також нейтрофіли. НАДФН-оксидаза стимулює нейтрофіли вивільняти маркери оксидативного стресу переважно через 6-24 години від початку ішемії-реперфузії. Дослідниками запропоновано Mac-1 (CD11b/CD18) як найважливіший рецептор активації нейтрофілів і окисно-відновного потенціалу. Інгібування цього рецептора значно зменшує пошкодження печінки під час реперфузії [149].

На фоні різних видів експериментальних травм рядом авторів встановлено порушення жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки [150, 151], зокрема, зменшення вмісту у жовчі загальних жовчних кислот, холестеролу і прямого білірубину, що характеризують жовчоутворювальну функцію; зниження швидкості жовчовиділення та екскреції основних компонентів жовчі, що характеризують жовчовидільну

функцію та збільшення тривалості виділення бромсульфалеїну як маркера поглинально-видільної функцій печінки. При цьому дослідники зазначають значно вираженіші зміни функції печінки в дослідних тварин із низькою метаболізувальною здатністю печінки [152].

Крім того, окиснювальний стрес, викликаний захворюваннями печінки, а також індукований травматичним ушкодженням, в свою чергу може спричинити пошкодження позапечінкових органів. Рання відповідь після політравми проявляється синдромом системної запальної відповіді, який включає вивільнення реагентів гострої фази, які є прямими медіаторами запальної відповіді та ендотеліальної дисфункції. У результаті цього виникає нерегульований цитокіновий шторм і наступна запальна каскадна реакція, які можуть призвести до оборотної або необоротної дисфункції життєвоважливих органів [153]. Дослідниками також встановлено, що при комбінованій дії на організм ушкоджуючих чинників, у тому числі етанолу та тетрахлорометану активуються процеси вільнорадикального окиснення, в результаті чого утворюються токсичні продукти, які зумовлюють деструктивний вплив на біомакромолекули, поглиблюючи ендотоксемію організму. Ендотоксикоз характерний у ранні та пізні періоди травматичної хвороби, зростаючи хвилеподібно з максимумами на 3 і 21 доби посттравматичного періоду [154]. При цьому автор зазначає про вагомий вплив ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів політравми. Підсумовуючи, медіатори запалення та ендотоксини за рахунок ендотеліального пошкодження судин легень і печінки поглиблюють ендотоксикоз. В результаті розвивається органна дисфункція і недостатність [87].

Аналіз літературних джерел вказує на необхідність пошуку нових патогенетично обґрунтованих засобів корекції патологічних процесів за умов політравми.

1.4 Ефективність корекції антиоксидантами за умови травматичного ушкодження

Організм людини має антиоксидантну автономну систему, що складається з ряду ензимів або біомолекул, здатних переривати окиснювальну активність вільних радикалів: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіон, сечова кислота, метіонін [155]. При політравмі розвиваються фізіологічні дисбаланси та гіперметаболізм, що веде до виснаження антиоксидантних резервів організму [156]. Дослідниками була підкреслена роль антиоксидантної терапії в усуненні або мінімізації негативних наслідків, зумовлених порушенням редокс-контролю [157, 158]. Однак також повідомлялося про суперечливі результати, ймовірно, через відсутність рекомендацій щодо дозування та комбінованої терапії. Проведений дослідниками мета-аналіз 18 рандомізованих контрольованих досліджень, що вивчав вплив антиоксидантів на такі кінцеві точки як смертність та інфекційні ускладнення показав, що у важкохворих пацієнтів з політравмою терапія мікроелементами (включаючи антиоксиданти) корелювала зі зниженням смертності [159-161].

У пацієнтів із політравмою порушуються численні клітинні процеси, такі як функція ліпідів, синтез білка та запальна відповідь, головним чином через підвищення рівня ОС. Дослідження патогенезу політравми обґрунтовує застосування енерготропних засобів через їх здатність впливати на функцію мітохондрій. Зниження рівня ОС за допомогою антиоксидантних речовин, за даними ряду авторів значно корелювало з кращим прогнозом і результатом у пацієнтів з політравмою, включаючи покращення коагуляції, ліпідного, білкового та запального статусу. Для більш чіткого з'ясування механізму дії антиоксидантів у пацієнтів з політравмою необхідні подальші дослідження [162].

При різних видах травм порушення віддачі кисню тканинам є чинником зміни властивостей гемоглобіну на фоні зменшення рівня в еритроцитах органічних фосфатів, головним чином 2,3-дифосфогліцеринової

кислоти. Ступінь вираженості гіпоксії на початку посттравматичного періоду і в наступні періоди є головним чинником, який обумовлює тривалість посттравматичного періоду і ефективність проведеної терапії [163]. Особливе значення в посттравматичному періоді ЧМТ набуває індивідуальна стійкість організму до гострої гіпоксії, зв'язок якої з типологічними особливостями вищої нервової діяльності та метаболізму головного мозку визначає напрям фармакологічної корекції наслідків черепно-мозкової травми. Актуальною проблемою залишається вибір оптимального шляху відновлення функції центральної нервової системи та метаболізму головного мозку з урахуванням ризиків форсованої нормалізації та затримки на різних етапах реабілітації після травми. Ефективну корекцію відхилень у поведінці тварин та усунення метаболічних порушень у посттравматичний період можна досягти за допомогою антигіпоксичних та антиоксидантних засобів, які підвищують стійкість організму до дії гострої або хронічної гіпоксії.

Reddell L. та співавт. розглянули кілька антиоксидантних речовин (глутамін, аргінін, селен, цинк, вітамін С, N-ацетил-цистин і жирні кислоти), важливих для підтримки оксидантно-антиоксидантного балансу при різних видах травми. Вони вказали, що адекватне дозування антиоксидантів, шлях і час введення, тривалість терапії та роль монотерапії проти комбінованої терапії все ще потребують уточнення [161].

Кілька досліджень також показали сприятливий ефект від внутрішньовенного введення антиоксидантів, зокрема вітаміну С, вітамінів групи В, N-ацетилцистеїну, у пацієнтів з критичною травмою та геморагічним шоком [158, 164, 165]. Експериментальні дослідження довели, що введення вітаміну С здатне пригнічувати руйнування клітинної мембрани вільними радикалами [166]. Роль аскорбінової кислоти та N-ацетилцистеїну все ще може бути суперечливим, оскільки у недавньому дослідженні показано, що вітамін С і N-ацетилцистеїн можуть діяти як прооксиданти у людей під час запальних станів. Автори відзначили, що індукуючи гострофазову запальну відповідь ушкодженням ексцентричного м'яза руки,

введення вітаміну С і N-ацетил-цистеїн тимчасово посилювало пошкодження тканин (через підвищення ЛДГ і креатинкінази) і окиснювальний стрес [167]. В іншому дослідженні в групі, яка отримувала антиоксидантну терапію, спостерігалось достовірне зниження всіх гуморальних показників, у тому числі ЛДГ як маркера руйнування клітинної мембрани, у бік нормалізації [155]. Було показано, що аскорбінова кислота може впливати на ряд механізмів прозапального стану при травматичній хворобі, зокрема, порушення регуляції імунної системи, високий рівень активних форм кисню та пошкодження й підвищену проникність ендотелію [168]. В експериментальній моделі ЧМТ комбіноване введення помірних доз аскорбінової кислоти та вітаміну Е призвело до покращення механізму клітинного захисту та підтвердило виснаження важливих антиоксидантів після ЧМТ [169]. На моделі травми спинного мозку у тварин введення високих доз аскорбінової кислоти значно зменшувало некроз тканин і покращувало функціональні показники [170, 171]. Окрім виражених антиоксидантних властивостей вітаміну С, він здатний стабілізувати ендотелій і сприяти цілісності гематоенцефалічного бар'єру. Завдяки своїм потужним антиоксидантним властивостям високі дози аскорбінової кислоти можуть пом'якшити каскад порушень трансмембранних білків щільного з'єднання в базальній пластинці гематоенцефалічного бар'єру [172-174].

Антиоксидантна терапія суттєво зменшує ішемічно-реперфузійні ушкодження та корелює зі значним зниженням смертності у пацієнтів з політравмою [175, 176]. Варто зазначити, що використання традиційної інтенсивної терапії не завжди швидко усуває гіпоксію, а реперфузійні процеси тканин поглиблюють гіпоксію, що обґрунтовує додаткове застосування препаратів з антиоксидантною та антигіпоксичною дією.

До ефективних антиоксидантів належить 5-етокси-2-етилтіобензімідазол, дія якого опосередкована активацією синтезу білка та ензимів, що беруть участь в енергетичному обміні та антиоксидантних системах. Метаболічний тип дії 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу обумовлює

його значні захисні й актопротекторні властивості при цереброваскулярних порушеннях гіпоксичного походження [177].

З метою корекції гіпоксії при травмах було запропоновано «Мікстуру синього йоду», яка має мембраностабілізуючу активність за рахунок антиоксидантних властивостей [178]. В умовах експериментальної політравми дослідники також використовували препарат з антиоксидантними властивостями – карбацетам, який, згідно їх даних, позитивно впливав на структурні компоненти печінки, легень і серця після [179].

Результати досліджень Марущак М.І. та співавт. показали на позитивний ефект від використання антиоксидантів 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату та 3-окси-6-метил-2-етилпіридину гідрохлориду у посттравматичному періоді експериментальної поєднаної травми грудної клітки та обох стегон. Автори зазначають, що сукцинат в складі препарату виступає додатковим енергетичним субстратом, який окиснюється сукцинатдегідрогеназою, внаслідок чого утворюється дві молекули АТФ [180, 181]. Ефективність дії 2етил-6метил-3-оксипіридину сукцинату вже з третьої доби посттравматичного періоду підтверджується морфологічно в різних структурах організму [182].

З метою корекції антиоксидантних резервів також використовують сучасний препарат тіотриазолін, який належить до метаболітотропних засобів і, окрім антиоксидантної дії, проявляє протиішемічну, енерготропну, протизапальну, репаративну, антиапоптичну дії. Варто також вказати на вплив тіотриазоліну на печінку: він попереджує загибель гепатоцитів, знижує ступінь їх жирової інфільтрації, поширення центролобулярних некрозів печінки, нормалізує в гепатоцитах білковий, вуглеводний, ліпідний та пігментний обмін [183]. Механізм антиоксидантної дії тіотриазоліну відбувається двома шляхами: прямим за рахунок нейтралізації вільних кисневих радикалів в неактивний стан, а також непрямим через реактивацію антиоксидантних ензимів та захист від надмірного використання ендogenous антиоксидантів [184-186].

Серед органічних сполук з класу флавоноїдів кверцетин та його водорозчинна форма - корвітин має найпотужнішу антиоксидантну дію [187, 188]. Він проявляє швидкий терапевтичний ефект, що дозволяє використовувати його в медицині критичних станів [189].

Одним з перспективних препаратів, який поєднує як антигіпоксичні, так і антиоксидантні властивості є армадін – 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат [17]. Це комплекс емоксипіну (похідне оксипіридину) з бурштиною кислотою (сукцинат), який використовується для корекції неврологічної і серцево-судинної патології [190]. В основі даного препарату лежить своєрідний потрійний механізм дії даного засобу, що ціленаправлено полягає в спрямованому впливі на процеси окиснювального метаболізму і захист нейрональних мембран, що сприяє реалізації протективного ефекту щодо основних мембраносв'язаних ферментів (аденилатциклаза, фосфодіестераза та ін.); (активація природної антиоксидантної системи – ензимів каталази та супероксиддисмутази, а також біосинтеза глутатіону); 3) активацію провідної ланки циклу Кребса – ферменту сукцинатдегідрогенази і, відповідно, сукцинатзалежних реакцій, безпосередньо визначають накопичення макроергічних фосфатів (аденозинтрифосфат, аденозиндифосфат) і зниження концентрацій лактату.

Результати досліджень показали, що препарат швидко проникає у клітини, а потім дисоціює в цитозолі на два компоненти. Кожен з них складає самостійний позитив вплив. Емоксипін сприяє пригніченню вільнорадикальних процесів. Бурштинова кислота дозволяє підтримувати процеси утворення високоенергетичних сполук [19]. Отже, наукові дані вказують на здатність армадіну блокувати процеси ПОЛ у клітинних структурах, гальмуючи негативні реакції на стресові впливи, а також виступати енергетичним субстратом та активатором продукції макроергів у циклі трикарбонних кислот [191, 192]. Метаболічна дія препарату не тільки в центральній нервовій системі, але й у периферичних органах, ставить

армадін в ряд перспективних засобів системної корекції за умов травми і хронічного гепатиту, що вимагало спеціального дослідження.

На основі аналізу літератури можна зробити таке резюме:

1. Травматизм у сучасному урбанізованому суспільстві належить до актуальних проблем і належить до основної причини смерті в осіб працездатного віку. У структур травм домінують тяжкі поєднані ушкодження, серед яких найбільш небезпечними є ураження черепа та кісток скелета.

2. Тяжка травма є фактором ризику розвитку хронічних захворювань внутрішніх органів, що пов'язано з порушенням їх функції внаслідок системної відповіді на запалення та розвитком травматичної хвороби. Водночас, існують тільки поодинокі результати, як хронічні захворювання впливають на перебіг тяжкої травми.

3. Дослідження функції печінки належить до інформативних критеріїв розвитку поліорганної недостатності. За умов краніоскелетної травми в гострий період виникає порушення жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки, в основі яких лежить ураження клітинних мембран, спричинене гіпоксією, утворенням активних форм кисню, посиленням процесів пероксидного окиснення ліпідів та білків клітинних з втратою їх функції та загибеллю шляхом некрозу або апоптозу. Вважають, що печінка є одним із таргетних органів, які втягуються у патологічний процес за умови травматичної хвороби.

4. Недостатньо вивчено специфіку реакції печінки в період пізніх проявів травматичної хвороби після нанесення краніоскелетної травми, немає даних про особливості перебігу цього періоду за умов супутнього хронічного гепатиту, не розроблені напрямки медикаментозної корекції.

Все це спонукало нас до проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Відбір тварин для дослідження

Експериментальне дослідження проведено на 136 нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях масою 200–220 г на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (завідувач лабораторії – старший науковий співробітник, кандидат біологічних наук, доцент Н. Є. Лісничук) 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.) зранку (з 9 до 11 год) у спеціально відведеному приміщенні при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 лк. Усі етапи експериментів із нанесенням травм було проведено з дотриманням загальних правил і положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокої поведінки» (2006), а також висновку комісії з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 69 від 12 квітня 2022 року).

Усіх щурів поділили на п'ять груп: дві контрольних та три дослідних (табл. 2.1):

- контрольна група 1 – інтактні тварини;
- контрольна група 2 – тварини, яким моделювали хронічний гепатит;
- перша дослідна група – тварини, яким моделювали краніоскелетну травму (КСТ) і досліджували через 14, 21, 28 і 35 діб посттравматичного періоду;
- друга дослідна група – тварини, яким моделювали хронічний гепатит,

на тлі якого наносили КСТ і досліджували через 14, 21, 28 і 35 діб посттравматичного періоду;

– третя дослідна група – тварини, яким моделювали хронічний гепатит, КСТ та з метою корекції застосовували армадин і досліджували через 14, 21, 28 і 35 діб посттравматичного періоду.

Таблиця 2.1 – Розподіл тварин за дослідними групами

Група тварин	Термін обстеження			
	14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
Контрольна група 1 (КГ1) Хронічний гепатит	10/8			
Контрольна група 2 (КГ2) Інтактні тварини	6/6			
Дослідна група 1 (ДГ1) Краніоскелетна травма	10/1	10/2	10/2	10/3
Дослідна група 2 (ДГ2) Хронічний гепатит + краніоскелетна травма	10/3	10/4	10/6	10/6
Дослідна група 3 (ДГ3) Хронічний гепатит + краніоскелетна травма + армадин	10/2	10/2	10/2	10/2
Примітка. У чисельнику – загальна кількість тварин у групах; у знаменнику – кількість тварин, які вижили до закінчення експерименту.				

Усі експерименти з нанесення травм виконували за умов тіопентало-натрієвого знеболювання ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ маси).

Хронічний гепатит моделювали за методом Siegers C. P. et al. (1982) шляхом внутрішньоочеревинного введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі $0,2 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1}$ два рази на тиждень протягом чотирьох тижнів із заміною питної води 5 % розчином етанолу [193]. У групі порівняння замість розчину тетрахлорметану вводили фізіологічний розчин в еквівалентній дозі.

Через 4 тижні щурам другої і третьої дослідних груп моделювали КСТ. У першій дослідній групі (ДГ1) протягом 1 міс імітували моделювання хронічного гепатиту, а далі наносили КСТ. За умов тіопентал-натрієвого

наркозу ($40 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$) послідовно викликали черепно-мозкову травму середнього ступеня тяжкості шляхом нанесення дозованого удару по черепу в точці на 5 см допереду від міжвушної лінії з енергією 0,38 Дж та закритий перелом обох стегон шляхом нанесення дозованого механічного ушкодження по кожному стегну ударним пристроєм із клиноподібною насадкою з енергією 0,64 Дж [194]. У другій дослідній групі (ДГ2) моделювали КСТ після відтворення хронічного гепатиту. У третій дослідній групі (ДГ3) викликали хронічний гепатит, моделювали КСТ і з метою корекції щоденно внутрішньоочеревинно вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридина сукцинат (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма «Мікрохім», Україна) у дозі 20 мг/кг в 0,5 мл води для ін'єкцій починаючи з 15 доби посттравматичного періоду.

Контрольні групи склали інтактні тварини та тварини із хронічним гепатитом.

Тварин КГ1 виводили з експерименту відразу після моделювання хронічного гепатиту. Тварин ДГ1, ДГ2 та ДГ3 виводили з експерименту через 14, 21, 28 і 35 діб посттравматичного періоду. Ці терміни відповідають періоду пізніх проявів травматичної хвороби [61].

Піддослідних тварин наркотизували тіопенталом натрію ($60 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ маси тіла). В 6 особин кожної групи визначали жовчоутворювальну і жовчовидільну функції печінки, далі усіх тварин виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця. Для дослідження брали кров, тканину печінки, нирок та жовч.

2.2 Методики експериментальних досліджень

Визначення показників пероксидного окиснення ліпідів

Оцінку ПОЛ проводили за вмістом ДК та речовин, що вступають у реакцію з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активних продуктів ПОЛ) [146].

Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ визначали в 10 % гомогенаті печінки та нирок за методикою И. Д. Стальной, Т. Г. Гаришвили [146], що ґрунтується на здатності вторинних продуктів ПОЛ, зокрема малонового діальдегіду, при взаємодії з ТБК у кислому середовищі утворювати забарвлений комплекс, оптичну щільність якого реєструють при довжині хвилі 532 нм. Отриманий результат виражали у мікромольх на кілограм маси ($\text{мкмоль} \cdot \text{кг}^{-1}$).

Вміст ДК визначали в 10 % гомогенаті печінки та нирок за методикою В. Б. Гаврилова, М. И. Мишкорудной [146]. Зміст методики полягає в екстрагуванні гептано-ізопропіловою сумішшю ДК, які дають максимум поглинання при довжині хвилі 232 нм. Отриманий результат розраховували в умовних одиницях на грам тканини печінки ($\text{ум. од.} \cdot \text{г}^{-1}$).

Визначення показників антиоксидантного захисту

Для оцінки антиоксидантного захисту в гомогенаті печінки і нирок визначали супероксиддисмутазу (СОД) та каталазу активність, вміст відновленого глутатіону (ВГ), глутатіонпероксидазну та глутатіонпероксидазну активність (відповідно ГП- та ГР-активність), у сироватці крові – вміст церулоплазміну (ЦП).

Принцип методу визначення СОД-активності ґрунтується на здатності ферменту інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Кількість ферменту, яка здатна інгібувати відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 ум.од. активності [195]. СОД-активність виражали в умовних одиницях на кілограм ($\text{ум.од.} \cdot \text{кг}^{-1}$).

Каталазну активність визначали за методикою М.А. Королюка і співавт. [196]. Принцип методу полягає у здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс, інтенсивність якого обернено пропорційна активності каталази у досліджуваному субстраті. Результат виражали в мілікаталах на літр ($\text{мкат} \cdot \text{кг}^{-1}$).

На основі цих даних розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ = каталазна активність / вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ)

[197], що відображає баланс між антиоксидантними і прооксидантними механізмами.

Для оцінки вмісту ВГ у печінці та нирках використовували реактив Елмана [198]. Принцип методу полягає у взаємодії 5,5'-дитіобіс (2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) із SH-групами досліджуваного субстрату. При цьому утворюється тіонітрофенільний аніон, кількість якого прямо пропорційна вмісту SH-груп. Їх концентрацію виражали в мілімолях на літр (відповідно, $\text{мкмоль} \cdot \text{г}^{-1}$).

ГП-активність у гомогенаті печінки та нирок визначали за швидкістю окиснення ВГ, ГР-активність – за швидкістю відновлення глутатіону в присутності NADPH, як описано [199] і виражали у мілімолях за хвилину на кілограм маси ($\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$).

Визначення вмісту ЦП в сироватці крові проводили за методикою, описаною в довіднику [200]. Принцип методу ґрунтується на окисненні *p*-фенілендіаміну за присутності ЦП, що призводить до утворення забарвлених продуктів. Кількість ЦП ($\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$) прямо пропорційна інтенсивності забарвлення.

Визначення показників цитолізу

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

Оцінка рівня ендогенної інтоксикації

Рівень ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) та еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІ).

Метод визначення МСМ 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 [201]. Відповідно до рекомендацій [202, 203] визначення концентрації МСМ

проводили при довжині хвилі 238, 254, 260 і 280 нм, які відображають вміст їх різних фракцій (MCM₂₃₈, MCM₂₅₄, MCM₂₆₀, MCM₂₈₀).

ЕП визначали за здатністю еритроцитарної мембрани поглинати забарвлені речовини [204]. Еритроцитарну масу експонували з 0,025 % розчином метиленової синьки, а далі у відсотках визначали ступінь зменшення забарвлення вихідного розчину метиленової синьки після інкубації з еритроцитами.

Оцінка імунних реакцій

Маркером імунних реакцій став вміст у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів (ЦК), які визначали преципітацією їх розчином поліетиленгліколю – 6000 [205].

Оцінка функціонального стану печінки

Функціональний стан печінки оцінювали на основі визначення показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки, описаних в методичних рекомендаціях з доклінічного вивчення лікарських препаратів [146, 206].

Щурів наркотизували тіопенталом натрію (60 мг·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 – мл·год⁻¹·кг⁻¹.

В отриманій жовчі за методикою В.П. Мірошніченко і співавт. визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу [146]. принцип методу полягає у здатності 0,1 % розчину хлорного заліза в суміші рівних об'ємів льодяної оцтової та концентрованої сірчанних 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 (г·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 білірубину за методом Ван ден Берга в модифікації М.П. Скакуна [206]. Їх виражали в мікромольх на літр (мкмоль·л⁻¹). На основі отриманих даних розраховували ступінь кон'югації білірубину:

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

Статистичні методи

Отримані цифрові дані обраховували з використанням програмного пакету STATISTICA («StatSoft, Inc.», США). Розраховували медіану (Me), нижній і верхній квантилі (LQ;UQ), які представлені в таблицях. Крім цього, розраховували відхилення кожного показника у відсотках до рівня контролю (100,0 %), які представлені графічно.

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

РОЗДІЛ 3
ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ НА ДИНАМІКУ
ПОКАЗНИКІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ
ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПЕЧІНЦІ В ПІЗНІЙ
ПЕРІОД КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ
КОРЕКЦІЇ АРМАДІНОМ

3.1 Динаміка показників пероксидного окиснення ліпідів у печінці

Аналіз відмінностей між КГ-1 і КГ-2 показав, що моделювання хронічного гепатиту супроводжувалося статистично вірогідним зростанням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці (на 57,9 %, $p < 0,05$) (табл. 3.1, рис. 3.1).

Під впливом КСТ (ДГ-1) вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці через 14 діб експерименту був істотно більшим від КГ-1 (на 75,4 %, $p < 0,05$). В подальшому показник поступово знижувався, досягав мінімальної величини через 35 діб, що виявилось статистично вірогідно меншим, порівняно з 14, 21 і 28 добами спостереження ($p < 0,05$). Однак через 35 діб показник не досягав рівня КГ-1 й залишався на 21,4 % більшим ($p < 0,05$).

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) порівняно з КГ-2 теж супроводжувалося статистично значущим зростанням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці, проте максимум зростання показника відмічали через 21 добу спостереження (на 47,1 %, $p < 0,05$). В подальшому показник теж знижувався й, починаючи з 28 доби досягав найменшого рівня, що виявилось статистично вірогідним порівняно з 14 і 21 добами, проте на 16,0 % перевищувало КГ-2 ($p < 0,05$). На практично такому ж рівні показник залишався й до 35 доби експерименту.

Порівняння ДГ-1 і ДГ-2 показало, що нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ2) у всі терміни посттравматичного періоду супроводжувалося статистично вірогідно більшим вмістом ТБК-активних продуктів ПОЛ у

печінці порівняно з ДГ-1: через 14 діб – на 12,9 %, через 21 добу – на 38,5 %, через 28 діб – на 10,7 %, через 35 діб – на 47,8 % ($p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 3.1 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ (мкмоль·кг⁻¹) у печінці в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квантілі))

Група тварин	Контроль	Термін обстеження			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	15,37 (5,17; 5,61) n=6	9,42* (9,26; 9,56) n=9	9,01* (8,86; 9,14) n=8	8,15* (7,48; 8,68) n=8	6,52* (6,38; 7,07) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	28,48# (7,63; 8,76) n=8	10,64* (10,43; 10,78) n=7	12,48* (12,36; 12,97) n=6	9,84* (9,22; 10,15) n=6	9,64* (9,22; 10,00) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		10,03* (9,88; 10,35) n=8	9,86* (9,72; 10,71) n=8	9,18 (8,80; 9,64) n=8	7,90 (7,74; 8,56) n=8
p_{1-2}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}		>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Тут і в інших таблицях розділу 3: Примітка 1. ^{1,2} – відповідно КГ-1, КГ-2. Примітка 2. * – відмінності стосовно контролю статистично вірогідні ($p < 0,05$). Примітка 3. # – відмінності між КГ-1 і КГ-2 статистично вірогідні ($p < 0,05$). Примітка 4. p_{1-2} – вірогідність відмінностей між ДГ-1 ДГ-2. Примітка 5. p_{1-3} – вірогідність відмінностей між ДГ-1 і ДГ-3;. Примітка 6. p_{2-3} – вірогідність відмінностей між ДГ-2 і ДГ-3.					

Застосування з корегувальною метою армадіну у групі тварин з КСТ, яка була нанесена на тлі хронічного гепатиту (ДГ-3), зумовлювала суттєве зменшення вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2). Через 21 і 35 діб результат виявився статистично значущим (відповідно на 21,0 та 18,0 %, $p_{2-3} < 0,05$).

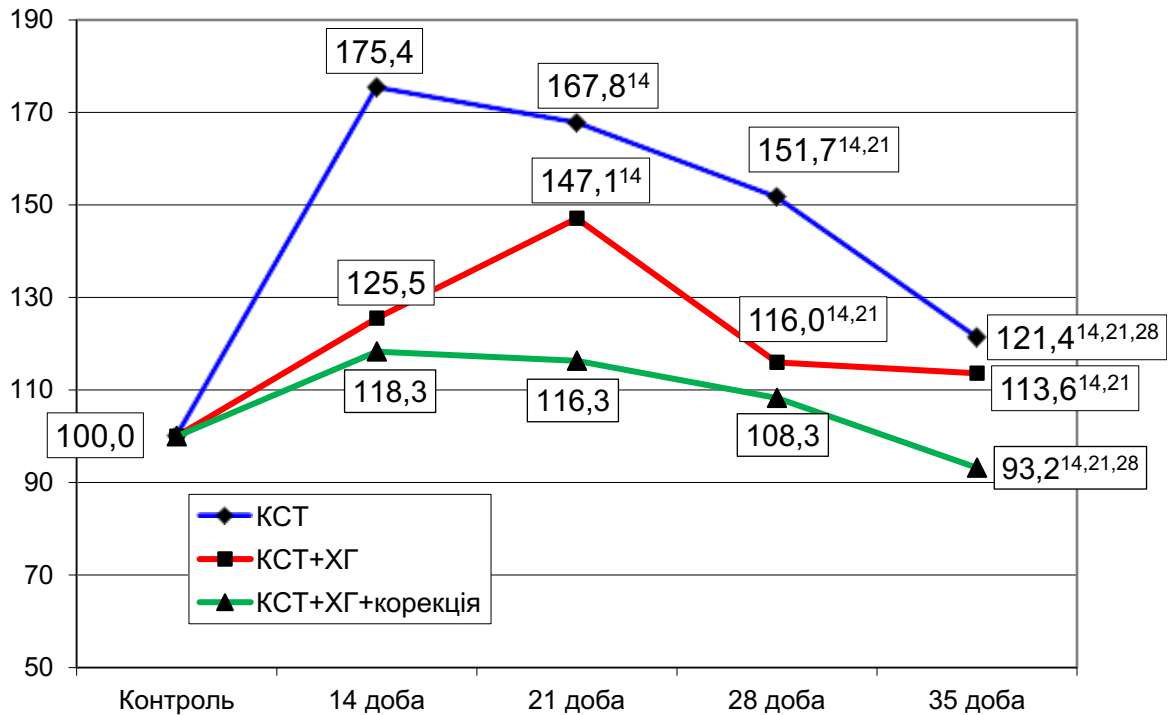


Рисунок 3.1 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Примітка. Ту і на інших рисунках розділу 3: ^{14,21,28} – показники стосовно 14, 21 і 28 діб спостереження статистично вірогідні, $p < 0,05$.

Незважаючи на корекцію показник у всі терміни спостереження перевищував величину ДГ-1 ($p_{1-3} < 0,05$), проте через 28 і 35 діб – досягав рівня КГ-2 ($p > 0,05$). В динаміці у групі тварин, яким моделювали хронічний гепатит, КСТ і проводили корекцію армадіном, відмічали найвищий вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ через 14 діб з наступним зниженням до закінчення експерименту. Через 35 діб показник ставав істотно меншим порівняно з попередніми термінами спостереження ($p < 0,05$).

У свою чергу аналіз відмінностей вмісту ДК у печінці між КГ-1 і КГ-2 показав, що моделювання хронічного гепатиту супроводжувалося статистично вірогідним зростанням показника (на 60,1 %, $p < 0,05$) (табл. 3.2, рис. 3.2). Під впливом КСТ (ДГ-1) вміст ДК у печінці через 14 діб експерименту був істотно більшим від КГ-1 (на 88,9 %, $p < 0,05$) (табл. 3.2, рис. 3.2). В подальшому

показник поступово знижувався, досягав мінімальної величини через 35 діб, що виявилось статистично вірогідно меншим, порівняно з 14, 21 і 28 добами спостереження ($p < 0,05$). Однак через 35 діб показник не досягав рівня КГ-1 й залишався на 18,8 % більшим ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2 – Вміст дієнових кон'югатів у печінці (ум.Од g^{-1}) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Група тварин	Контрольна група	Термін обстеження			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 2,88 (2,80; 3,07)	5,44* (5,34; 5,62) n=9	5,04* (4,86; 5,19) n=8	4,40* (4,30; 4,72) n=8	3,42* (3,31; 3,50) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 4,61# (4,50; 4,82)	6,84* (6,64; 7,04) n=7	5,71* (5,68; 5,87) n=6	5,91* (5,71; 6,15) n=6	5,51* (5,36; 5,74) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		6,61* (6,48; 6,77) n=8	5,09 (4,82; 5,26) n=8	4,52 (4,41; 4,76) n=8	4,77 (4,51; 5,02) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) порівняно з КГ-2 теж супроводжувалося статистично значущим зростанням вісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у печінці з максимумом зростання показника теж через 14 діб спостереження (на 48,4 %, $p < 0,05$). В подальшому через 21 добу показник знижувався (на 23,8 %, $p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 35 доби ($p > 0,05$)

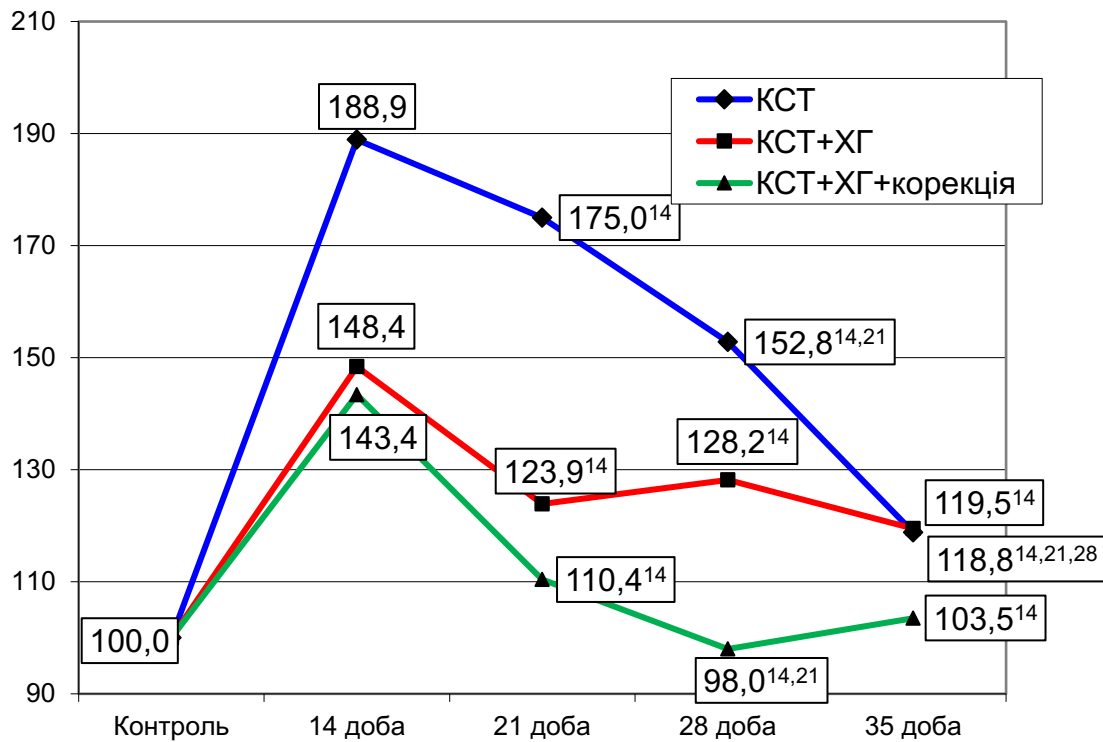


Рисунок 3.2 – Динаміка вмісту дієнових кон'югатів у печінці (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Порівняння ДГ-1 і ДГ-2 показало, що нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ2) у всі терміни посттравматичного періоду супроводжувалося статистично вірогідно більшим вмістом ДК у печінці порівняно з ДГ-1: через 14 діб – на 25,7 %, через 21 добу – на 13,3 %, через 28 діб – на 34,3 %, через 35 діб – на 61,1 % ($p_{1-2} < 0,05$).

Уведення з корегувальною метою армадіну у групі тварин з КСТ, яка була нанесена на тлі хронічного гепатиту (ДГ-3), зумовлювало суттєве зменшення вмісту ДК в печінці порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2). Починаючи з 21 доби результат виявився статистично значущим (відповідно на 10,8, 23,5 та 13,4 %, $p_{2-3} < 0,05$). Завдяки корекції показник починаючи з 21 доби істотно не відрізнявся від КГ-2 ($p > 0,05$).

Незважаючи на корекцію, у ДГ-3 показник через 14 і 35 діб спостереження перевищував величину ДГ-1 (відповідно на 21,5 та 39,5 %, $p_{1-3} < 0,05$), проте через 21 і 28 діб – досягав рівня КГ-1 ($p_{1-3} > 0,05$). В динаміці у групі

тварин, яким моделювали хронічний гепатит, КСТ і проводили корекцію армадіном, відмічали найвищий вміст ДК теж через 14 діб з наступним зниженням. Починаючи з 21 доби показник був істотно меншим, ніж через 14 діб ($p < 0,05$).

Таким чином, моделювання хронічного гепатиту супроводжується посиленням процесів ліпідної пероксидації в печінці, що проявляється статистично вірогідним збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ та ДК.

Моделювання КСТ на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби зумовлює тривале посилення активності процесів ліпідної пероксидації у печінці, яке до 35 доби експерименту не досягає рівня контролю й в усі терміни супроводжується статистично вірогідно більшим вмістом у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ та ДК, порівняно з тваринами без хронічного гепатиту.

Застосування армадіну, починаючи з 14 доби після нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту, порівняно з тваринами без корекції викликає зниження вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ, що статистично значуще через 21 і 35 діб експерименту, величини ДК – через 21, 28 та 35 діб.

3.2 Динаміка показників антиоксидантного захисту в печінці

Аналіз СОД-активності в печінці показав, що моделювання хронічного гепатиту викликало істотне зниження величини показника порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки (на 35,1 %, $p < 0,05$) (табл. 3.3, рис. 3.3).

Під впливом КСТ (ДГ-1) показник через 14 діб експерименту ставав істотно більшим, ніж у КГ-1 (на 40,2 %, $p < 0,05$). В подальшому показник поступово знижувався, досягав рівня контролю через 28 діб ($p > 0,05$) і ставав істотно меншим, ніж через 14 і 21 доби ($p < 0,05$). Через 35 діб відмічали повторне зростання величини досліджуваного показника (на 19,5 %, $p < 0,05$).

порівняно з КГ-1, $p < 0,05$), що також виявилось статистично вірогідно більшим, ніж через 28 діб ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3 – Супероксиддисмутазна активність (ум.Од.мг⁻¹) в печінці в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квантілі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 1,74 (1,59; 1,79) n=6	2,44* (2,32; 2,58) n=9	2,22* (2,01; 2,34) n=8	1,79 (1,68; 1,85) n=8	2,08* (1,99; 2,17) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 1,13# (1,01; 1,21) n=8	0,72* (0,71; 0,82) n=7	0,76* (0,61; 0,84) n=6	0,85* (0,76; 0,94) n=6	0,90* (0,77; 0,95) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		0,68* (0,54; 0,83) n=8	0,83* (0,74; 0,96) n=8	0,96 (0,92; 1,02) n=8	1,11 (1,04; 1,17) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) порівняно з КГ-2 у всі терміни зумовили істотне зниження СОД-активності печінки з мінімумом через 14 діб (на 36,3 %, $p < 0,05$). У подальшому показник зростав проте результат порівняно з 14 добою експерименту був статистично не вірогідним ($p > 0,05$).

Порівняння ДГ-1 і ДГ-2 показало, що нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) у всі терміни посттравматичного періоду супроводжувалося статистично вірогідно меншою СОД-активністю печінки порівняно з ДГ-1:

через 14 діб – на 70,5 %, через 21 добу – на 65,8 %, через 28 діб – на 52,5 %, через 35 діб – на 56,7 % ($p_{1-2}<0,05$).

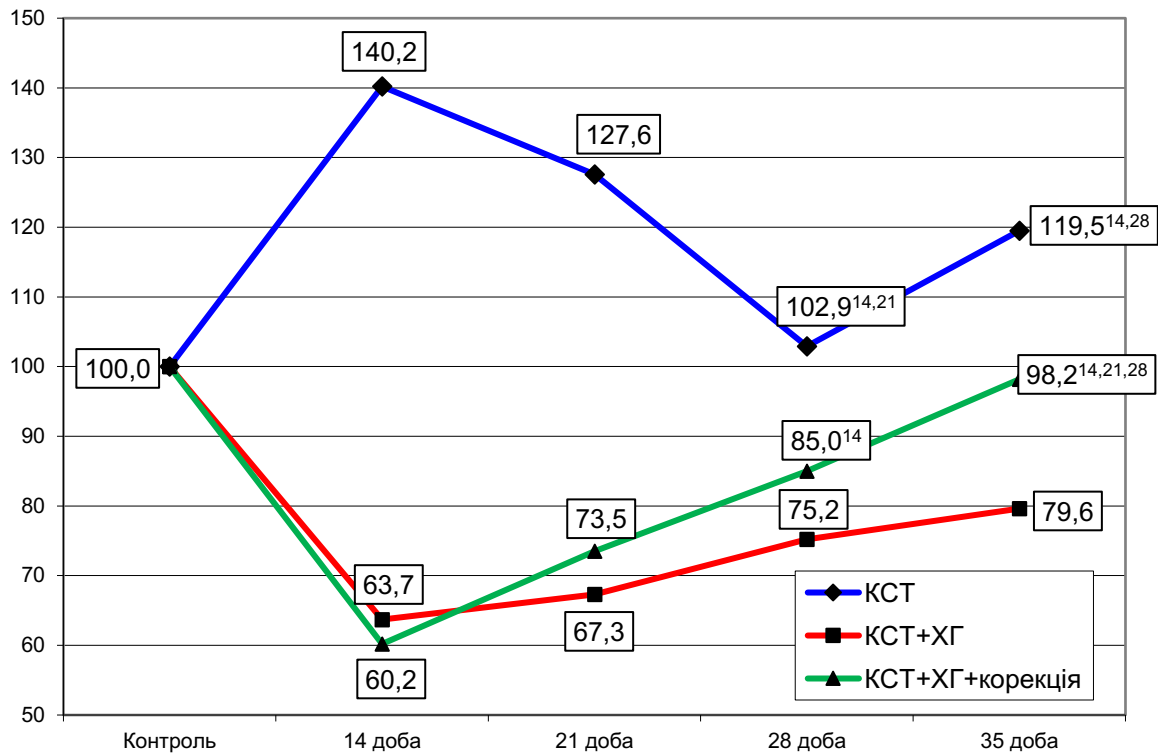


Рисунок 3.3 – Динаміка супероксиддисмутази активності у печінці (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Уведення з корегувальною метою армадіну у групі тварин з КСТ, яка була нанесена на тлі хронічного гепатиту (ДГ-3), зумовлювало зростання СОД-активності в печінці порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2), починаючи з 21 доби, однак результат виявився статистично значущим лише через 35 діб (на 23,3 %, $p_{2-3}<0,05$). За умов корекції показник теж був мінімальним через 14 діб й поступово зростав до 35 доби, що виявилось статистично вірогідним, порівняно з усіма попередніми термінами спостереження ($p<0,05$). Починаючи з 28 доби експерименту СОД-активність в печінці істотно не відрізнявся від КГ-2 ($p>0,05$). Незважаючи на корекцію, у ДГ-3 показник у всі терміни спостереження був істотно меншим, ніж у ДГ-1 (відповідно на 72,1, 62,6, 46,3 та 46,6 %, $p_{1-3}<0,05$).

Аналіз каталазної активності в печінці показав, що моделювання хронічного гепатиту викликало істотне зниження величини показника порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки (на 21,2 %, $p < 0,05$) (табл. 3.4, рис. 3.4).

Таблиця 3.4 – Каталазна активність печінки (мкат. кг^{-1}) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 5,27 (5,07; 5,31) n=6	5,02 (4,88; 5,16) n=9	4,16* (3,96; 4,26) n=8	3,65* (3,51; 3,73) n=8	4,02* (3,88; 4,16) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 4,15# (3,96; 4,25) n=8	3,60* (3,41; 3,72) n=7	2,64* (2,55; 2,83) n=6	3,36* (3,28; 3,43) n=6	3,49* (3,31; 3,57) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		3,67* (3,53; 3,83) n=8	3,16* (3,02; 3,31) n=8	3,86 (3,63; 4,31) n=8	3,91 (3,85; 4,03) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Під впливом КСТ (ДГ-1) показник через 14 діб експерименту істотно не відрізнявся від рівня КГ-1 ($p > 0,05$). В подальшому показник поступово знижувався і досягав мінімальної величини через 28 діб експерименту. В цей термін показник ставав на 30,7 % меншим, ніж у КГ-1 ($p < 0,05$) та порівняно з попередніми термінами спостереження ($p < 0,05$). Через 35 діб показник

зростав, на 10,1 % був більшим, ніж у попередній термін спостереження ($p < 0,05$), проте залишався на 25,7 % меншим, ніж у КГ-1 ($p < 0,05$).

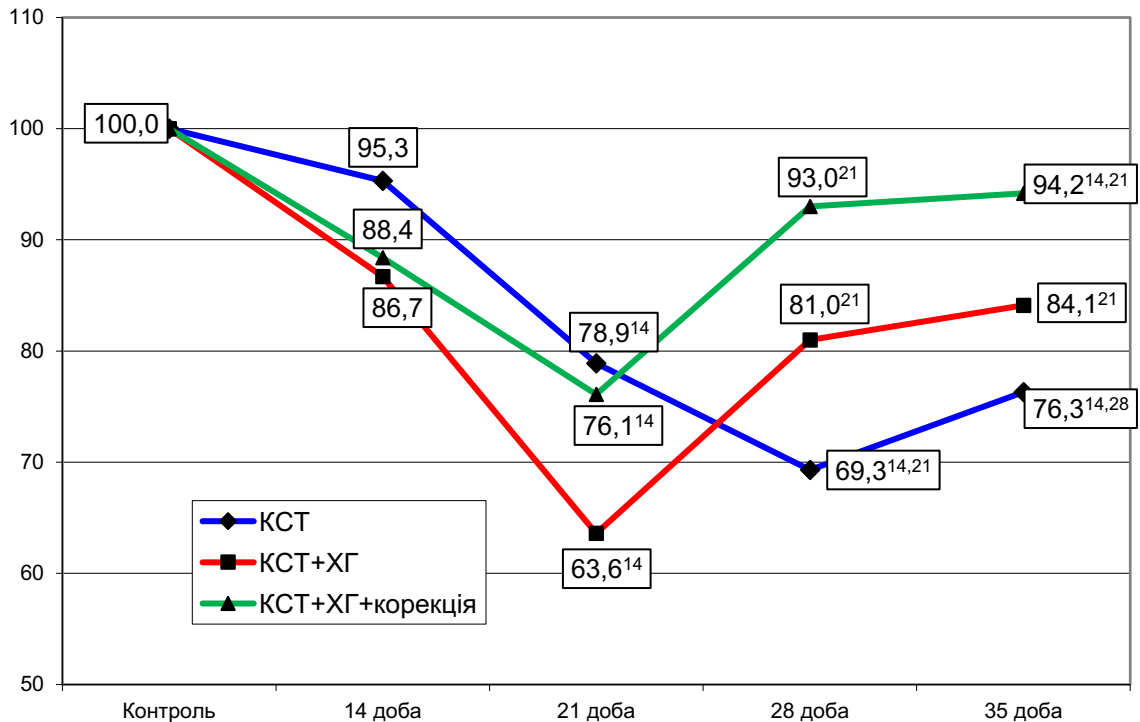


Рисунок 3.4 – Динаміка каталазної активності у печінці (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) порівняно з КГ-2 у всі терміни зумовили істотне зниження каталазної активності печінки з мінімумом через 21 добу (на 36,4 %, $p < 0,05$). У подальшому – через 28 діб показник зростав, ставав на 27,3 % більшим, ніж через 21 добу ($p < 0,05$) і залишався на такому ж рівні до 35 доби.

Уведення з корегувальною метою армадіну у групі тварин з КСТ, яка була нанесена на тлі хронічного гепатиту (ДГ-3), зумовлювало зростання каталазної активності в печінці порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2), починаючи з 21 доби експерименту: через 21 добу – на 19,7 %, через 28 діб – на 14,8 %, через 35 діб – на 12,0 %, $p_{2-3} < 0,05$). За умов корекції показник теж був мінімальним через 21 добу й поступово зростав до 35 доби, що виявилось статистично вірогідним, порівняно з 14 і 21 добами експерименту ($p < 0,05$).

Порівняно з КГ-2, починаючи з 28 доби експерименту каталазна активність в печінці істотно не відрізнявся від КГ-2 ($p>0,05$).

Незважаючи на корекцію, у ДГ-3 показник через 14 і 21 доби експерименту був істотно меншим, ніж у ДГ-1 ($p_{1-3}<0,05$), проте у подальшому від ДГ-1 статистично вірогідно не відрізнявся ($p_{1-3}>0,05$).

Аналіз величини АПІ печінки показав (табл. 3.5, рис. 3.5), що моделювання хронічного гепатиту викликало істотне зниження величини показника порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки (на 49,0 %, $p<0,05$).

Таблиця 3.5 – Антиоксидантно-прооксидантний індекс печінки (ум. од.) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній кuartилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	0,98 (0,92; 1,04) n=6	0,53* (0,53; 0,55) n=9	0,45* (0,44; 0,47) n=8	0,45* (0,40; 0,50) n=8	0,61* (0,55; 0,64) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	0,50# (0,46; 0,53) n=8	0,33* (0,32; 0,36) n=7	0,22* (0,19; 0,23) n=6	0,35* (0,31; 0,38) n=6	0,37* (0,35; 0,37) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		0,36* (0,35; 0,38) n=8	0,31* (0,30; 0,33) n=8	0,44 (0,39; 0,46) n=8	0,49 (0,46; 0,51) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Під впливом КСТ (ДГ-1) показник через 14 діб експерименту статистично вірогідно знижувався порівняно з КГ-1 (на 46,1 %, $p<0,05$) й

залишався на такому ж рівні до 28 доби ($p>0,05$). Через 35 діб показник зростав (на 35,6 % порівняно з результатом 28 доби, $p<0,05$), проте на 37,5 % залишався меншим, ніж у КГ-1 ($p<0,05$).

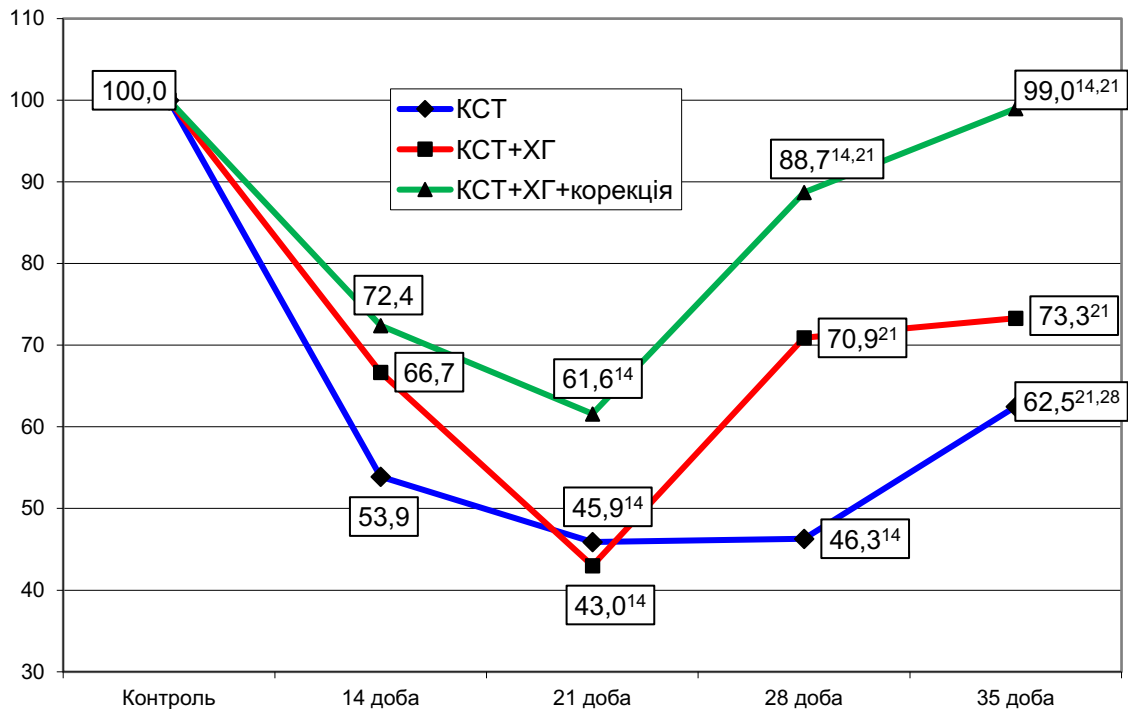


Рисунок 3.5 – Динаміка антиоксидантно-прооксидантного індексу печінки (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) порівняно з КГ-2 у всі терміни зумовили істотне зниження величина АПІ печінки з мінімумом через 21 добу (на 57,0 %, $p<0,05$). У подальшому – через 28 діб показник зростав, ставав на 59,1 % більшим, ніж через 21 добу ($p<0,05$) і залишався на такому ж рівні до 35 доби ($p>0,05$).

Порівняння ДГ-1 і ДГ-2 показало, що нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) у всі терміни посттравматичного періоду супроводжувалося статистично вірогідно меншою величиною АПІ печінки порівняно з ДГ-1: через 14 діб – на 37,7 %, через 21 добу – на 51,1 %, через 28 діб – на 22,2 %, через 35 діб – на 39,3 % ($p_{1-2}<0,05$).

Уведення з корегувальною метою армадіну у групі тварин з КСТ, яка була нанесена на тлі хронічного гепатиту (ДГ-3), зумовлювало зростання величини АПІ печінки порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2), починаючи з 21 доби експерименту: через 21 добу – на 40,9 %, через 28 діб – на 25,7 %, через 35 діб – на 32,2 %, $p_{2-3}<0,05$). За умов корекції показник теж був мінімальним через 21 добу й поступово зростав до 35 доби, що виявилось статистично вірогідним, порівняно з 14 і 21 добами експерименту ($p<0,05$). Порівняно з КГ-2, починаючи з 28 доби експерименту величина АПІ печінки істотно не відрізнявся від КГ-2 ($p>0,05$).

Незважаючи на корекцію, у ДГ-3 показник через 14, 21 і 35 діб експерименту був істотно меншим, ніж у ДГ-1 ($p_{1-3}<0,05$), проте через 28 діб відмінності порівняно з ДГ-1 були статистично не вірогідними ($p_{1-3}>0,05$).

Аналіз вмісту ВГ у печінці показав (табл. 3.6, рис. 3.6), що моделювання хронічного гепатиту викликало істотне зниження величини показника порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки (на 36,9 %, $p<0,05$).

Під впливом КСТ (ДГ-1) порівняно з КГ-1 показник змінювався хвилеподібно: через 14 діб експерименту показник знижувався (на 8,7 %, $p<0,05$); через 21 добу показник зростав і ставав істотно більшим, ніж у КГ-1 та результатом 14 доби експерименту ($p<0,05$).

Через 28 діб показник повторно знижувався – на 19,1 % порівняно з результатом 21 доби ($p<0,05$) та на 8,3 % порівняно з КГ-1 ($p<0,05$). Проте через 35 діб вміст SH-груп у печінці повторно зростав – на 23,1 % порівняно з результатом 28 доби ($p<0,05$) та на 12,8 % порівняно з КГ-1 ($p<0,05$). Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) вже через 14 діб викликало статистично вірогідне зниження вмісту в печінці SH-груп порівняно з КГ-2 (на 37,9 %, $p<0,05$). У подальшому показник поступово зростав, через 35 діб ставав істотно більшим, ніж через 14 і 21 доби ($p<0,05$), проте залишався на 18,7 % меншим, ніж у КГ-2 ($p<0,05$).

Таблиця 3.6 – Вміст ВГ в печінці (мкмоль г⁻¹) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квантили))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 7,80 (7,53; 8,06) n=6	7,12* (6,98; 7,20) n=9	8,84* (8,24; 8,54) n=8	7,15* (6,87; 7,22) n=8	8,80* (8,43; 8,85) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 4,92# (4,70; 5,06) n=8	3,02* (2,84; 3,25) n=7	3,47* (3,28; 3,54) n=6	3,49* (3,12; 3,80) n=6	4,00* (3,61; 4,14) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція	5,06 n=8	3,10* (2,92; 3,23) n=8	3,58* (3,41; 3,70) n=8	4,13* (4,01; 4,38) n=8	4,53* (4,33; 4,64) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Порівняння ДГ-1 і ДГ-2 показало, що нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) у всі терміни посттравматичного періоду супроводжувалося статистично вірогідно меншим вмістом у печінці ВГ порівняно з ДГ-1: через 14 діб – на 57,6 %, через 21 добу – на 60,7 %, через 28 діб – на 51,2 %, через 35 діб – на 53,4 % (p₁₋₂<0,05).

Уведення з корегувальною метою армадіну у групі тварин з КСТ, яка була нанесена на тлі хронічного гепатиту (ДГ-3), зумовлювало зростання вмісту ВГ у печінці порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2), починаючи з 28 доби експерименту: через 28 діб – на 18,3 %, через 35 діб – на 13,2 %, p₂₋₃<0,05). За умов корекції показник теж був мінімальним через 14 діб і поступово зростав до 35 доби, що виявилось статистично вірогідним, порівняно з попередніми термінами спостереження (p<0,05). Порівняно з КГ-

2, вміст SH-груп у печінці в ДГ-3 у всі терміни експерименту залишався статистично вірогідно меншим ($p < 0,05$).

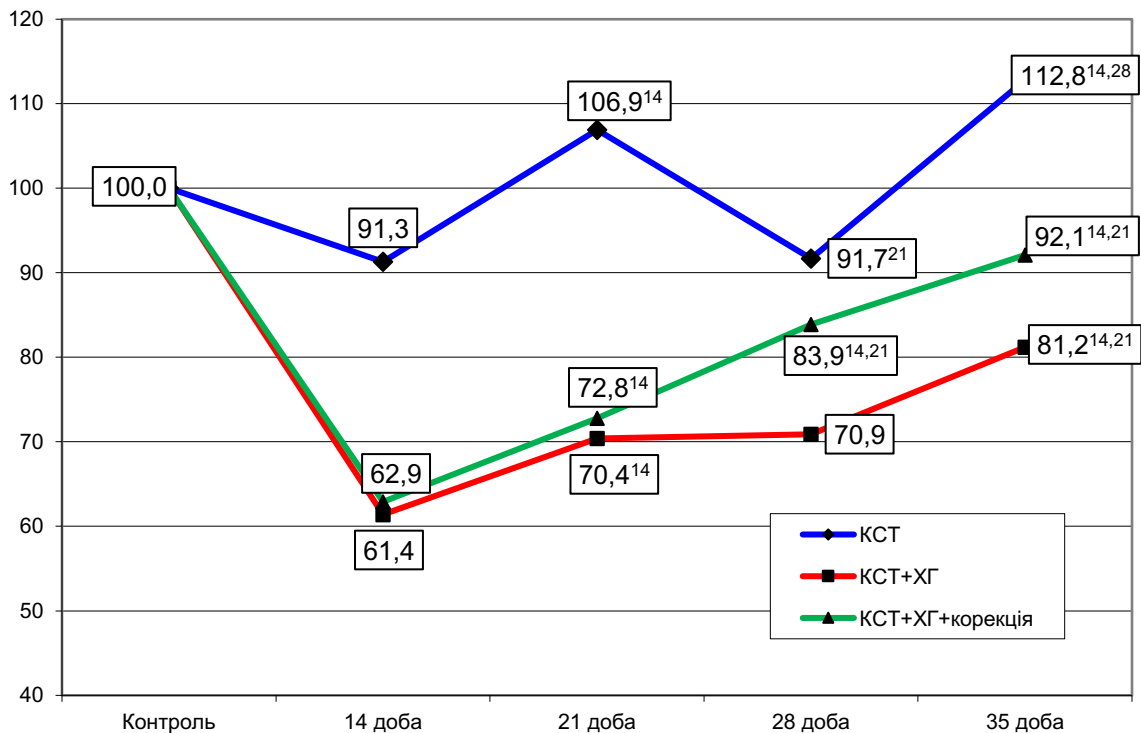


Рисунок 3.5 – Динаміка вмісту ВГ у печінці (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Незважаючи на корекцію, у ДГ-3 показник у всі терміни експерименту залишався істотно меншим, ніж у ДГ-1 ($p_{1-3} < 0,05$).

Аналіз ГП-активності печінки показав (табл. 3.7, рис. 3.7), що моделювання хронічного гепатиту викликало суттєве зниження величини показника порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки (на 26,8 %, $p < 0,05$).

Під впливом КСТ (ДГ-1) порівняно з КГ-1 показник у всі терміни посттравматичного періоду був істотно меншим ($p < 0,05$). Показник був мінімальним через 14 діб (на 30,3 %; $p < 0,05$) й до 35 доби зростав. В цей термін показник ставав істотно більшим, ніж у всі попередні терміни ($p < 0,05$), проте залишався на 15,5 % меншим, ніж у КГ-1 ($p < 0,05$).

Таблиця 3.7 – Глутатіонпероксидазна активність печінки ($\text{ммоль}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квантілі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 0,775 (0,658; 0,885) n=6	0,540* (0,512; 0,542) n=9	0,587* (0,562; 0,594) n=8	0,614* (0,593; 0,635) n=8	0,670 (0,637; 0,689) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 0,567# (0,552; 0,600) n=8	0,342* (0,326; 0,359) n=7	0,321* (0,302; 0,335) n=6	0,354* (0,343; 0,364) n=6	0,336* (0,324; 0,362) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		0,357* (0,333; 0,374) n=8	0,375* (0,360; 0,387) n=8	0,412* (0,401; 0,425) n=8	0,466* (0,436; 0,484) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) теж викликало статистично вірогідне зниження ГП-активності печінки порівняно з КГ-2 у всі терміни спостереження ($p < 0,05$). Показник досягав мінімуму через 14 діб (на 40,2 %, $p < 0,05$) і залишався на практично такому ж рівні до 35 доби ($p > 0,05$).

Порівняння ДГ-1 і ДГ-2 показало, що нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) у всі терміни посттравматичного періоду супроводжувалося статистично вірогідно меншою ГП-активністю у печінці порівняно з ДГ-1: через 14 діб – на 36,7 %, через 21 добу – на 45,3 %, через 28 діб – на 42,3 %, через 35 діб – на 49,8 % ($p_{1-2} < 0,05$).

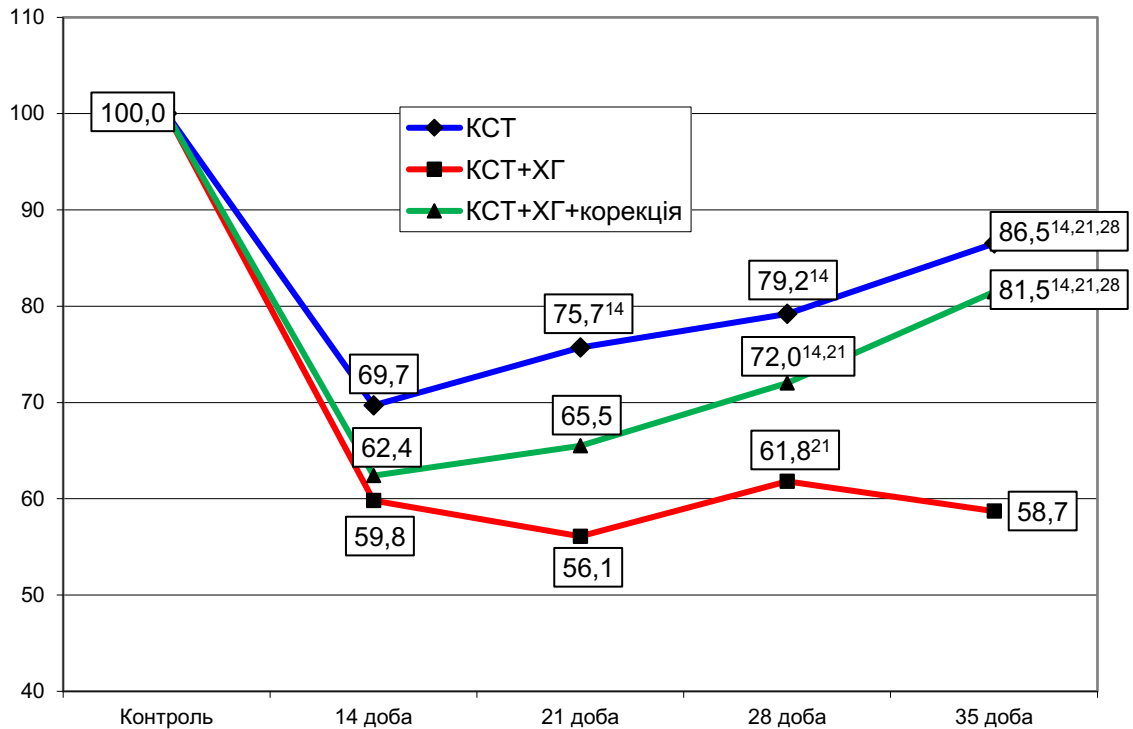


Рисунок 3.7 – Динаміка вмісту глутатіонпероксидазної активності печінки (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Уведення з корегувальною метою армадіну у групі тварин з КСТ, яка була нанесена на тлі хронічного гепатиту (ДГ-3), зумовлювало зростання ГП-активності в печінці порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2), починаючи з 21 доби експерименту: через 21 добу – на 16,8 %, через 28 діб – на 16,4 %, через 35 діб – на 38,0 %, $p_{2-3} < 0,05$). За умов корекції показник теж був мінімальним через 14 діб й поступово зростав до 35 доби, що виявилось статистично вірогідним, порівняно з усіма попередніми термінами спостереження ($p < 0,05$). Порівняно з КГ-2, ГП-активність в печінці в ДГ-3 у всі терміни експерименту залишався статистично вірогідно меншою ($p < 0,05$).

Незважаючи на корекцію, у ДГ-3 показник у всі терміни експерименту залишався істотно меншим, ніж у ДГ-1 ($p_{1-3} < 0,05$).

Аналіз ГР-активності печінки показав (табл. 3.8, рис. 3.8), що моделювання хронічного гепатиту викликало статистично вірогідне

зниження величини показника порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки (на 28,5 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.8 – Глутатіонредуктазна активність печінки ($\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній кuartилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 0,481 (0,437; 0,494) n=6	0,462 (0,442; 0,474) n=9	0,411* (0,393; 0,432) n=8	0,322* (0,312; 0,338) n=8	0,466 (0,440; 0,472) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 0,344# (0,318; 0,353) n=8	0,232* (0,208; 0,239) n=7	0,187* (0,164; 0,191) n=6	0,209* (0,187; 0,216) n=6	0,227* (0,220; 0,235) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		0,249* (0,228; 0,263) n=8	0,269* (0,255; 0,283) n=8	0,267* (0,252; 0,281) n=8	0,296* (0,272; 0,310) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Під впливом КСТ (ДГ-1) порівняно з КГ-1 показник через 21 і 28 доби посттравматичного періоду був істотно меншим (відповідно на 14,6 та 33,0 %, $p < 0,05$). Показник досягав мінімальної величини через 28 діб, був на 30,3 % порівняно з КГ-1 ($p < 0,05$) й до 35 доби зростав. В цей термін показник ставав істотно більшим, ніж через 21 і 28 діб експерименту ($p < 0,05$) і досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) викликало статистично вірогідне зниження ГР-активності печінки порівняно з КГ-2 у всі терміни спостереження ($p < 0,05$). Показник досягав мінімуму через 21 добу

(на 45,6 %, $p < 0,05$), залишався на такому ж рівні через 28 діб ($p > 0,05$) й до 35 доби зростав ($p < 0,05$ порівняно з результатом 21 і 28 діб). В цей термін показник не досягав рівня контролю й залишався на 35,0 меншим ($p < 0,05$).

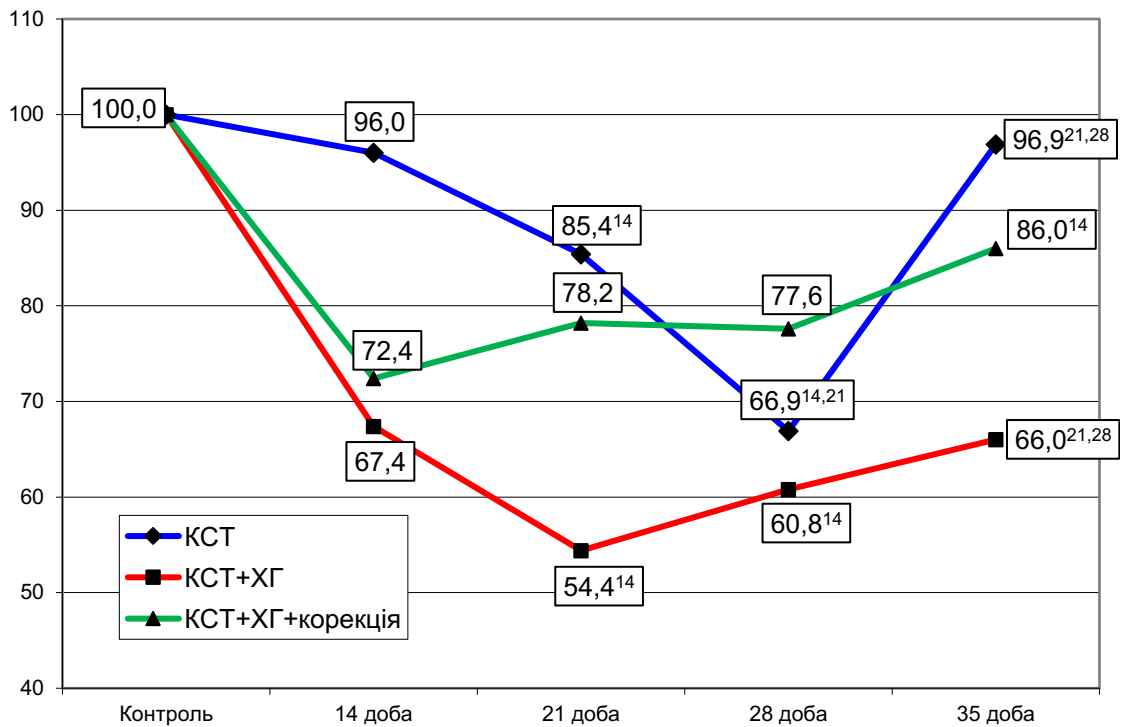


Рисунок 3.8 – Динаміка вмісту глутатіонредуктазної активності печінки (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Порівняння ДГ-1 і ДГ-2 показало, що нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) у всі терміни посттравматичного періоду супроводжувалося статистично вірогідно меншою ГР-активністю у печінці порівняно з ДГ-1: через 14 діб – на 49,8 %, через 21 добу – на 54,5 %, через 28 діб – на 335,1 %, через 35 діб – на 51,3 % ($p_{1-2} < 0,05$).

Уведення з корегувальною метою армадіну у групі тварин з КСТ, яка була нанесена на тлі хронічного гепатиту (ДГ-3), зумовлювало зростання ГР-активності в печінці порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2), починаючи з 21 доби експерименту: через 21 добу – на 43,8 %, через 28 діб – на 27,8 %, через 35 діб – на 30,4 %, $p_{2-3} < 0,05$).

За умов корекції показник теж був мінімальним порівняно з КГ-2 через 14 діб (на 27,6 %, $p < 0,05$), залишався на такому ж рівні до 28 доби ($p > 0,05$) й до 35 доби зростав, що виявилось статистично вірогідним, порівняно з 14 добою спостереження ($p < 0,05$). Однак, показник в цей термін продовжував залишатися 14,0 % меншим ($p < 0,05$) порівняно з КГ-2.

Незважаючи на корекцію, у ДГ-3 показник у всі терміни експерименту залишався істотно меншим, ніж у ДГ-1 ($p_{1-3} < 0,05$).

Таким чином, моделювання хронічного гепатиту викликає статистично вірогідне зниження СОД-, каталазної, ГП- та ГР-активності, а також вмісту SH-груп у печінці, порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки.

Моделювання КСТ у період пізніх проявів травматичної хвороби порівняно з контролем супроводжується істотним зниження показників антиоксидантного захисту печінки (каталазної активності, вмісту ВГ, ГП- та ГР-активності). Показники є мінімальними через 14 діб і поступово зростають до 35 доби. В цей термін величина ГП- та ГР-активності нормалізуються, інші показники залишаються істотно меншими. У свою чергу СОД-активність печінки компенсаторно підвищена й через 14, 21 та 35 діб статистично вірогідно більша, ніж у контролі. Звертає на себе увагу суттєве зменшення величини антиоксидантно-прооксидантного індексу печінки у всі терміни спостереження.

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту у всі терміни спостереження зумовлює істотне зниження досліджуваних показників антиоксидантного захисту печінки порівняно з контролем, а також порівняно з травмованими щурами без хронічного гепатиту у всі терміни спостереження.

Застосування армادіну щурам з КСТ та хронічним гепатитом порівняно з аналогічною групою без гепатиту викликає істотне зростання каталазної активності, антиоксидантно-прооксидантного індексу, ГП- та ГР-активності печінки, починаючи з 21 доби експерименту, та зниження СОД-активності печінки через 35 діб експерименту.

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

1. Моделювання хронічного гепатиту супроводжується посиленням процесів ліпідної пероксидації в печінці, що проявляється статистично вірогідним збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ та ДК, порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки.

2. Моделювання КСТ на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби зумовлює тривале посилення активності процесів ліпідної пероксидації у печінці, яке до 35 доби експерименту не досягає рівня контролю й в усі терміни супроводжується статистично вірогідно більшим вмістом у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ та ДК, порівняно з тваринами без хронічного гепатиту.

3. Застосування армадіну, починаючи з 14 доби після нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту, порівняно з тваринами без корекції викликає зниження вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ, що статистично значуще через 21 і 35 діб експерименту, величини ДК – через 21, 28 та 35 діб.

4. Моделювання хронічного гепатиту викликає статистично вірогідне зниження СОД-, каталазної, ГП- та ГР- активності, а також вмісту ВГ у печінці, порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки.

5. Моделювання КСТ у період пізніх проявів травматичної хвороби порівняно з контролем супроводжується істотним зниження показників антиоксидантного захисту печінки (каталазної активності, вмісту ВГ, ГП- та ГР-активності). Показники є мінімальними через 14 діб і поступово зростають до 35 доби. В цей термін величини ГП- та ГР-активності нормалізуються, інші показники залишаються істотно меншими. У свою чергу СОД-активність печінки компенсаторно підвищена й через 14, 21 та 35 діб статистично вірогідно більша, ніж у контролі. Звертає на себе увагу суттєве зменшення величини антиоксидантно-прооксидантного індексу печінки у всі терміни спостереження.

6. Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту у всі терміни спостереження зумовлює істотне зниження досліджуваних показників антиоксидантного захисту печінки порівняно з контролем, а також порівняно з травмованими щурами без хронічного гепатиту у всі терміни спостереження.

7. Застосування армадіну щурам з КСТ та хронічним гепатитом порівняно з аналогічною групою без гепатиту викликає істотне зростання каталазної активності, антиоксидантно-прооксидантного індексу, ГП- та ГР-активності печінки, починаючи з 21 доби експерименту, та зниження СОД-активності печінки через 35 діб експерименту.

Наведені у розділі результати опубліковані у наукових працях автора [207-209].

РОЗДІЛ 4
ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ НА ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ
ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В НИРЦІ В ПІЗНІЙ ПЕРІОД
КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ
АРМАДІНОМ

4.1 Динаміка показників пероксидного окиснення ліпідів у нирці

Дослідження показали (табл. 4.1, рис. 4.1), що у КГ-1 на тлі хронічного гепатиту вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці виявився статистично вірогідно більшим, ніж у КГ-2 (на 33,5 %, $p < 0,05$).

Моделювання КСТ (ДГ-1) через 14 діб посттравматичного періоду порівняно з КГ-1 зумовило істотне зростання величини досліджуваного показника (у 2,74 раза, $p < 0,05$). У подальшому показник знижувався й досягав мінімальної величини через 35 діб, проте у всі терміни експерименту істотно перевищував рівень контролю. Через 21 добу показник був більшим від контролю у 2,65 раза, через 28 діб – на 97,3 %, через 35 діб – на 73,1 % ($p < 0,05$). У кожен наступний термін вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці на тлі КСТ ставав суттєво меншим, ніж у попередній ($p < 0,05$).

Моделювання КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) теж супроводжувалося статистично значущим зростанням величини досліджуваного показника. Порівняно з КГ-2 показник досягав максимуму через 21 добу й ставав у 2,60 раза більшим від контролю ($p < 0,05$) й на 10,8 % перевищував попередній термін спостереження ($p < 0,05$). У подальшому вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці знижувався. Через 28 діб показник ставав на 24,8 % меншим, ніж через 21 добу ($p < 0,05$), через 35 діб – на 22,0 % меншим, ніж через 28 добу ($p < 0,05$). Незважаючи на зниження, величина досліджуваного показника перевищувала в ці терміни рівень КГ-2 відповідно на 96,0 та 52,9 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1 – Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 3,34 (3,24; 3,44) n=6	9,16* (8,68; 9,24) n=9	8,86* (8,59; 8,96) n=8	6,59* (6,40; 6,83) n=8	5,78* (5,69; 6,06) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 4,46# (4,26; 4,57) n=8	10,49* (10,14; 10,77) n=7	11,62* (10,85; 12,09) n=6	8,74* (8,71; 8,78) n=6	6,82* (6,53; 6,96) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		10,55* (10,38; 10,98) n=8	9,64* (8,99; 9,80) n=8	7,63* (7,47; 7,88) n=8	5,91* (5,69; 6,14) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Тут і в інших таблицях розділу 4: Примітка 1. ^{1,2} – відповідно КГ-1, КГ-2. Примітка 2. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05). Примітка 3. # – відмінності між КГ-1 і КГ-2 статистично вірогідні (p<0,05). Примітка 4. p ₁₋₂ – вірогідність відмінностей між ДГ-1 ДГ-2. Примітка 5. p ₁₋₃ – вірогідність відмінностей між ДГ-1 і ДГ-3. Примітка 6. p ₂₋₃ – вірогідність відмінностей між ДГ-2 і ДГ-3.					

Порівняння ДГ-1 та ДГ-2 показало, що у всі терміни експерименту вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ на тлі хронічного гепатиту виявився істотно більшим, ніж у групі травмованих тварин без хронічного ураження печінки (через 14 діб – на 14,5 %, через 21 добу – на 31,2 %, через 28 діб – на 32,6 %, через 35 діб – на 18,0 %; p₁₋₂<0,05).

Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2) зумовило статистично

вірогідне зменшення в нирці вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ починаючи з 21 доби експерименту. Через 21 добу показник ставав меншим на 17,0 %, через 28 діб – на 14,5 %, через 35 діб – на 13,3 %; $p_{2-3}<0,05$). Слід зауважити, що показник через 21 і 35 діб досягав рівня ДГ-1 ($p_{1-3}>0,05$). Незважаючи на позитивний вплив армадіну, у всі терміни посттравматичного періоду вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ статистично вірогідно перевищував рівень контрольної групи (через 21 добу – у 2,16 раза, через 28 діб – на 71,1 %, через 35 діб – на 32,4 % ($p<0,05$)).

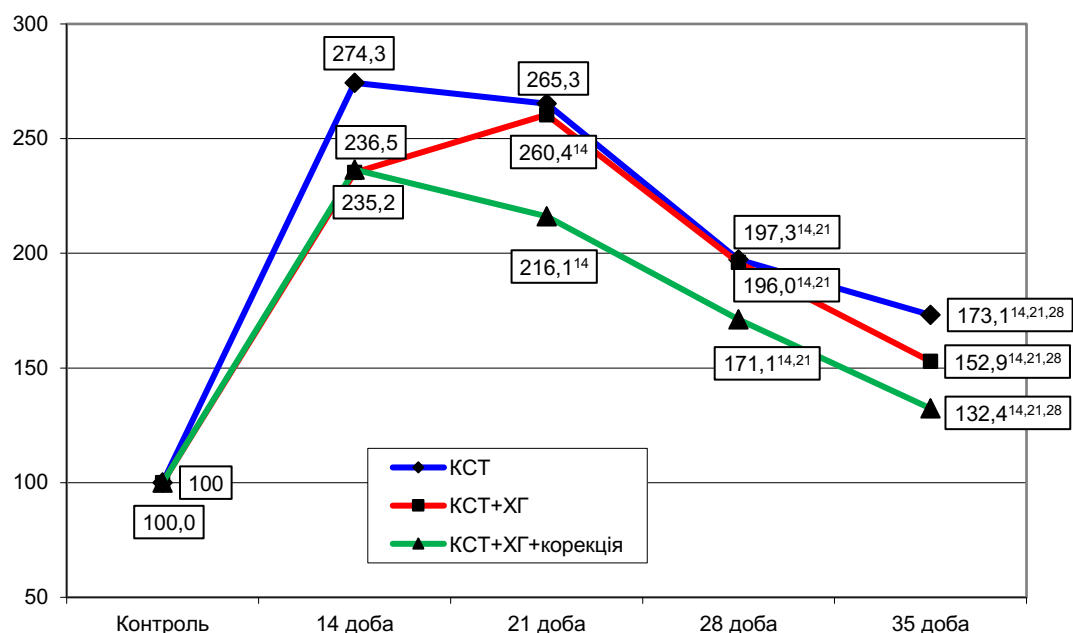


Рисунок 4.1 – Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ у нирці (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Примітка. Тут і на рис. 2: ^{14,21,28} – показники стосовно 14, 21 і 28 діб спостереження статистично вірогідні, $p<0,05$.

Аналіз вмісту ДК у нирці показав (табл. 4.2, рис. 4.2), що у щурів з хронічним гепатитом (КГ-2) показник виявився статистично вірогідно більшим, ніж у контрольній групі щурів без хронічного гепатиту (КГ-1) – на 16,7 % ($p<0,05$).

Таблиця 4.2 – Вміст дієнових кон'югатів у нирці в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квантилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 2,39 (2,18; 2,51) n=6	4,10* (3,96; 4,22) n=9	3,81* (3,73; 4,00) n=8	3,52* (3,47; 3,65) n=8	3,62* (3,57; 3,75) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 2,79# (2,71; 2,98) n=8	4,82* (4,74; 5,06) n=7	5,11* (5,00; 5,20) n=6	4,28* (4,20; 4,41) n=6	4,42* (4,25; 4,55) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		4,62* (4,37; 4,76) n=8	4,59* (4,25; 4,78) n=8	3,59* (3,46; 3,67) n=8	2,93 (2,88; 3,09) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Після нанесення КСТ у дослідній групі щурів без хронічного гепатиту (ДГ-1) через 14 діб експерименту показник порівняно з контролем (КГ-1) збільшився на 72,8 %, що виявилось статистично вірогідним ($p < 0,05$). У подальшому показник до 28 доби знижувався (на 38,5 % порівняно з результатом 14 доби) й залишався на такому ж рівні до 35 доби ($p > 0,05$). Через 21, 28 і 35 діб вміст ДК у нирці статистично вірогідно перевищував рівень контрольної групи: відповідно на 59,4, 47,3 та 51,5 % ($p < 0,05$).

Нанесення КСТ щурам з хронічним гепатитом (ДГ-2) теж порівняно з контролем (КГ-2) викликало підвищення у нирці вмісту ДК, проте з максимумом через 21 добу (на 83,2 %, $p < 0,05$). До 28 доби показник знижувався – на 16,2 % порівняно з попереднім терміном спостереження

($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 35 доби ($p > 0,05$). У всі досліджувані терміни показник був істото більшим від контролю ($p < 0,05$).

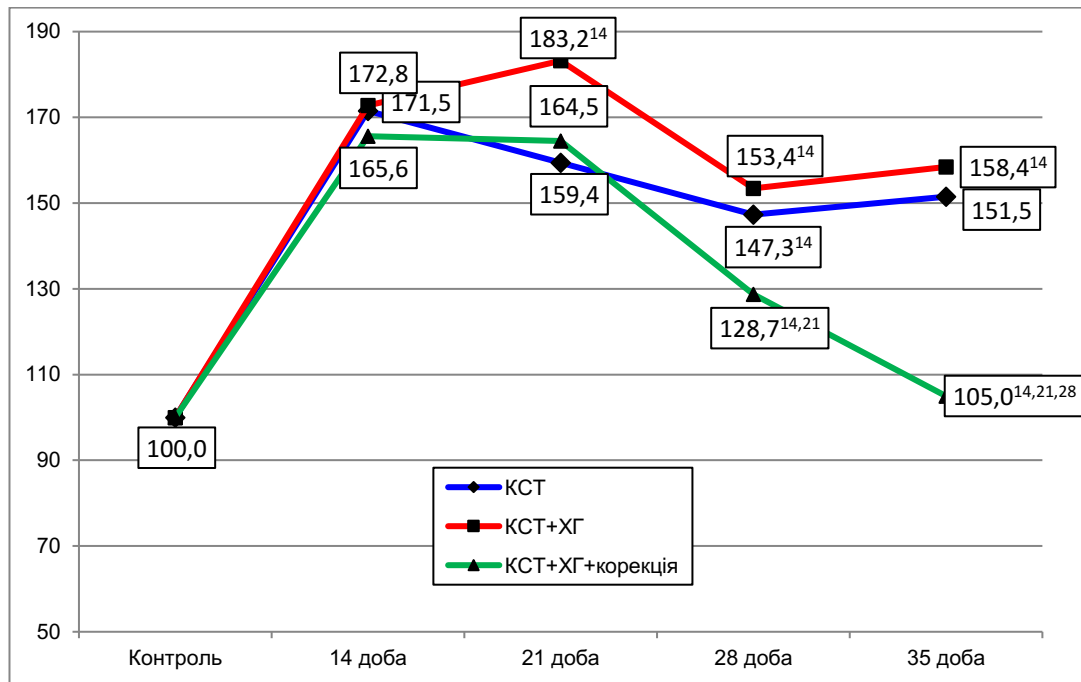


Рисунок 4.2 – Динаміка вмісту дієвих кон'югатів у нирці (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Порівняння ДГ-1 і ДГ-2 показало, що за умов супутнього хронічного гепатиту через 14, 21, 28 та 35 діб міст ДК у нирці статистично вірогідно перевищував групу травмованих щурів без хронічного ураження печінки (відповідно на 17,5, 34,1, 21,6 та 22,1 %, $p_{1-2} < 0,05$).

За умов застосування армадіну вміст у нирці ДК через 21 добу залишався на рівні 14 доби ($p > 0,05$), проте в подальшому знижувався: через 28 добу – на 21,8 % порівняно з 21 добою ($p < 0,05$), через 35 діб – на 18,8 % порівняно з 28 добою ($p < 0,05$). В цей термін показник досягав рівня КГ-2 ($p > 0,05$). Порівняно з травмованими тваринами з хронічним гепатитом без корекції через 21, 28 та 35 діб вміст ДК у нирці виявився статистично вірогідно меншим: відповідно на 10,2, 16,2 та 33,7 % ($p_{2-3} < 0,05$). Привертає увагу той факт, що у травмованих щурів з хронічним гепатитом вміст ДК у

нирці через 28 діб знаходився на рівні шурів з ізольованою КСТ ($p_{1-3}>0,05$), а через 35 діб порівняно з цією групою ставав статистично вірогідно меншим (на 19,1 %, $p_{1-3}<0,05$).

Таким чином, моделювання хронічного гепатиту порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки супроводжується статистично вірогідним збільшенням вмісту продуктів ліпідної пероксидації в нирці ДК та ТБК-активних продуктів ПОЛ.

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби викликає зростання в нирці вмісту ДК та ТБК-активних продуктів ПОЛ, який не знижується до 35 доби експерименту і перевищує групу травмованих тварин без супутнього ураження печінки.

Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом порівняно з тваринами без корекції, викликає статистично значуще зниження вмісту в нирці ДК та ТБК-активних продуктів ПОЛ, починаючи з 21 доби експерименту.

4.2 Динаміка показників антиоксидантного захисту в нирці

Дослідження показали (табл. 4.3, рис. 4.3), що у КГ-2 на тлі хронічного гепатиту СОД-активність у нирці виявилася статистично вірогідно більшою, ніж у КГ-1 (на 9,2 %, $p<0,05$).

Моделювання КСТ (ДГ-1) через 14 діб посттравматичного періоду порівняно з КГ-1 не викликало статистично значущих відхилень величини досліджуваного показника ($p>0,05$). У подальшому показник знижувався й досягав мінімальної величини через 21 добу – на 25,5 %, порівняно з КГ-1 ($p<0,05$) та на 23,0 % порівняно з попереднім терміном експерименту ($p<0,05$). Далі показник підвищувався й через 28 діб був більшим порівняно з попереднім терміном на 13,9 % ($p<0,05$), через 35 діб досягав рівня КГ-1 ($p>0,05$).

Таблиця 4.3 – Супероксиддисмутазна активність нирки (ум.од.·мг⁻¹) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 6,28 (6,18; 6,46) n=6	6,08 (5,96; 6,22) n=9	4,68* (4,32; 4,86) n=8	5,33* (5,26; 5,40) n=8	6,64 (6,51; 6,80) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 6,86# (6,61; 7,02) n=8	3,64* (3,51; 3,84) n=7	3,07* (2,92; 3,15) n=6	3,72* (3,63; 4,06) n=6	4,09* (4,01; 4,15) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		3,86* (3,76; 3,96) n=8	3,49* (3,35; 3,57) n=8	4,46* (4,35; 4,53) n=8	4,73* (4,60; 5,00) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Моделювання КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) теж супроводжувалося статистично значущим зниженням СОД-активності в нирці. Порівняно з КГ-2 показник досягав мінімуму через 21 добу й ставав на 53,2 % меншим від контролю ($p < 0,05$) й на 15,6 % був меншим, ніж через 14 діб спостереження ($p < 0,05$). У подальшому показник зростав. Через 28 діб ставав на 22,1 % більшим, ніж через 21 добу ($p < 0,05$) й злишався на такому ж рівні через 35 діб ($p > 0,05$). Незважаючи на зростання, величина досліджуваного показника була нижчою від рівня КГ-2 в усі досліджувані терміни посттравматичного періоду ($p < 0,05$).

Порівняння ДГ-1 та ДГ-2 показало, що у всі терміни експерименту СОД-активність у нирці на тлі хронічного гепатиту виявилася істотно

меншою, ніж у групі травмованих тварин без хронічного ураження печінки (через 14 діб – на 40,1 %, через 21 добу – на 34,4 %, через 28 діб – на 30,2 %, через 35 діб – на 38,4 %; $p_{1-2} < 0,05$).

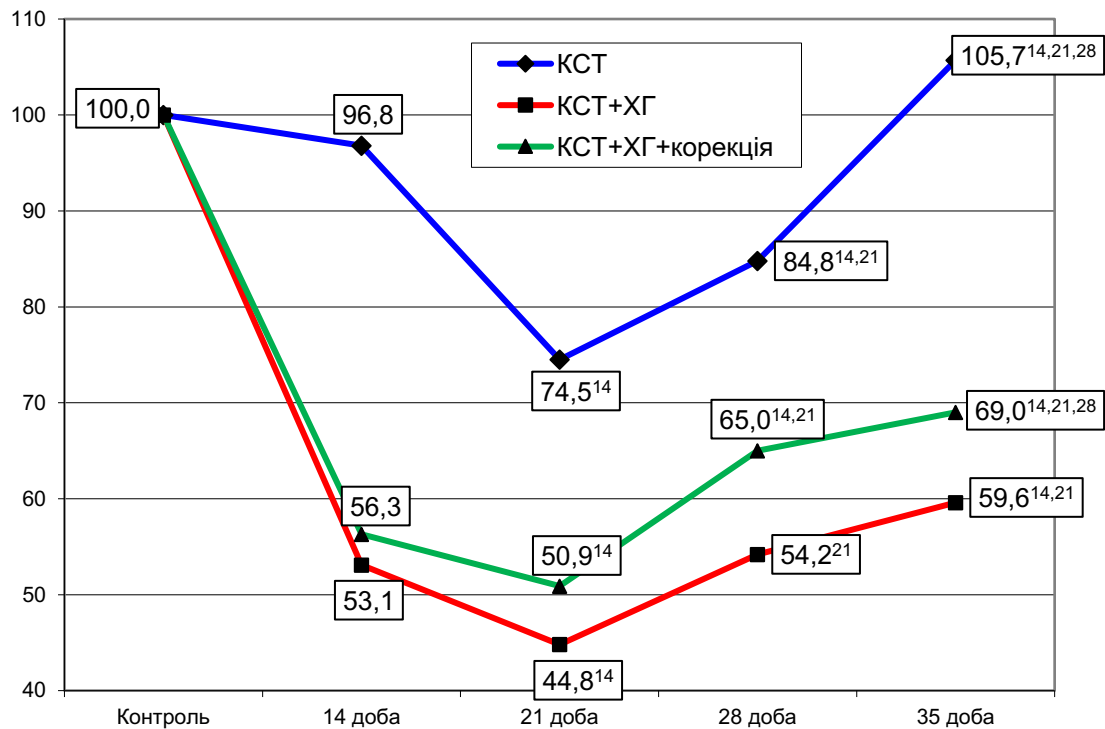


Рисунок 4.3 – Динаміка супероксиддисмутазної активності у нирці (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2) зумовило статистично вірогідне збільшення в нирці СОД-активності в нирці, починаючи з 21 доби експерименту.

Через 21 добу показник ставав більшим на 13,6 %, через 28 діб – на 19,9 %, через 35 діб – на 15,6 %; $p_{2-3} < 0,05$). Слід зауважити, що показник у всі терміни посттравматичного періоду залишався статистично вірогідно меншим, ніж у ДГ-1 ($p_{1-3} < 0,05$). Незважаючи на позитивний вплив армадіну, у всі терміни посттравматичного періоду СОД-активність у нирці була статистично вірогідно меншою від КГ-2 через 14 діб – на 43,7 %,

через 21 добу – на 49,1 %, через 28 днів – на 35,0 %, через 35 днів – 31,0 % ($p < 0,05$).

Аналіз рівня каталазної активності в нирці показав (табл. 4.4, рис. 4.4), що у КГ-2 на тлі хронічного гепатиту показник виявився статистично вірогідно меншим, ніж у КГ-1 (на 22,0 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4.4 – Каталаза активність нирки ($\text{мкат}\cdot\text{кг}^{-1}$) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квантилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 5,35 (5,20; 5,51) n=6	4,48* (4,18; 4,52) n=9	4,89* (4,71; 4,97) n=8	5,56 (5,44; 5,68) n=8	4,78* (4,68; 5,07) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	24,17# (3,92; 4,45) n=8	3,36* (3,13; 3,39) n=7	2,98* (2,87; 3,19) n=6	3,42* (3,28; 3,50) n=6	3,83 (3,64; 3,96) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		3,38* (3,18; 3,48) n=8	3,43* (3,35; 3,51) n=8	3,90 (3,75; 4,01) n=8	4,23 (4,02; 4,36) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Моделювання КСТ (ДГ-1) через 14 днів посттравматичного періоду порівняно з КГ-1 викликало статистично значуще зменшення величини досліджуваного показника (на 16,3 %, $p > 0,05$). У подальшому через 28 днів показник зростав і досягав рівня контролю ($p > 0,05$). Разом з тим, через 35 днів показник повторно знижувався і ставав на 10,7 % меншим, ніж у КГ-1 ($p < 0,05$) та порівняно з 28 добою експерименту (на 14,0 %, $p < 0,05$).

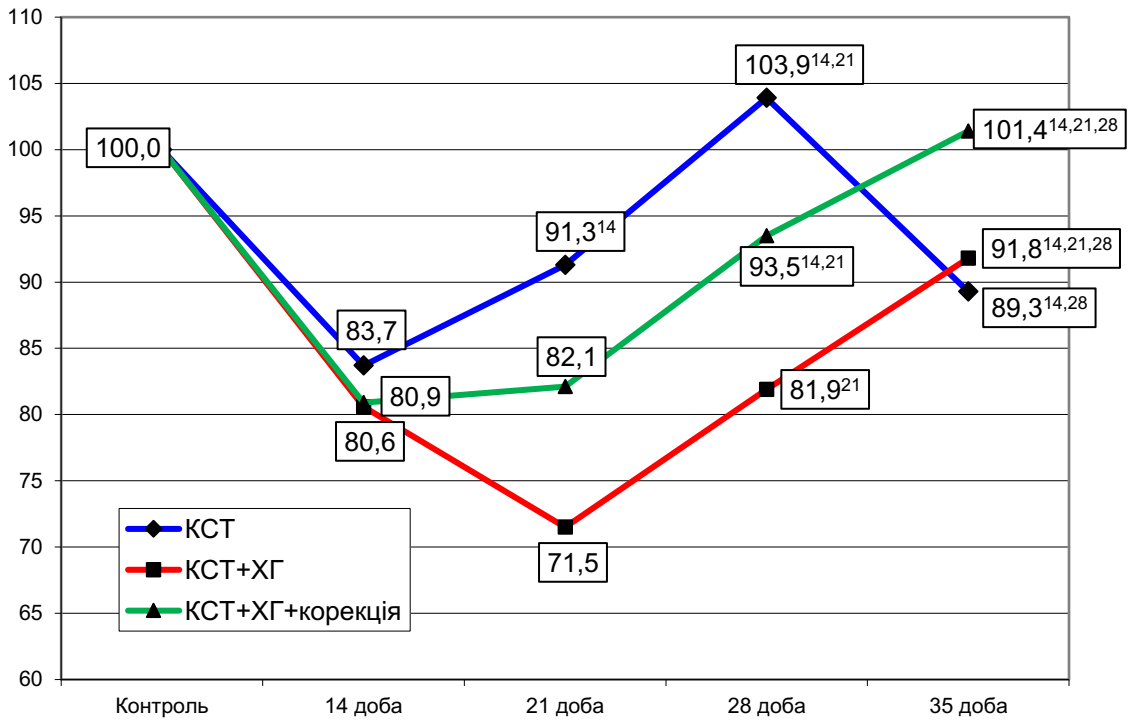


Рисунок 4.4 – Динаміка каталазної активності у нирці (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Моделювання КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) теж супроводжувалося статистично значущим зниженням каталазної активності в нирці. Показник досягав мінімуму через 21 добу і ставав на 29,5 % меншим від КГ-2 ($p < 0,05$) й на 11,3 % порівняно з результатом 14 доби спостереження ($p < 0,05$). У подальшому показник зростав. Через 28 дів ставав на 14,7 % більшим, ніж через 21 добу ($p < 0,05$), через 35 дів – на 12,0 % перевищив результат 28 доби експерименту ($p < 0,05$). Незважаючи на зростання, величина досліджуваного показника була нижчою від рівня КГ-2 у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду ($p < 0,05$).

Порівняння ДГ-1 та ДГ-2 показало, що у всі терміни експерименту каталазна активність у нирці на тлі хронічного гепатиту виявилася істотно меншою, ніж у групі травмованих тварин без хронічного ураження печінки (через 14 дів – на 25,0 %, через 21 добу – на 39,0 %, через 28 дів – на 38,5 %, через 35 дів – на 19,9 %; $p_{1-2} < 0,05$).

Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2) зумовило статистично вірогідне збільшення в нирці каталазної активності, починаючи з 21 доби експерименту. Через 21 добу показник ставав більшим на 15,1 %, через 28 діб – на 14,0 %, через 35 діб – на 10,4 %; $p_{2-3} < 0,05$). Слід зауважити, що показник у всі терміни посттравматичного періоду залишався статистично вірогідно меншим, ніж у ДГ-1 ($p_{1-3} < 0,05$). Позитивний вплив армадіну сприяв тому, що каталазна активність у нирці через 28 і 35 доби експерименту досягала рівня КГ-2 ($p > 0,05$).

Аналіз величини АПІ нирки показав (табл. 4.5, рис. 4.5), що у КГ-2 на тлі хронічного гепатиту показник був статистично вірогідно меншим, ніж у КГ-1 (на 40,2 %, $p < 0,05$).

Таблиця 4,5 – Величина антиоксидантно-прооксидантного індексу нирки (ум.од.) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квантилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 1,64 (1,53; 1,67) n=6	0,48* (0,47; 0,050) n=9	0,56* (0,53; 0,58) n=8	0,86* (0,84; 0,89) n=8	0,83* (0,80; 0,86) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 0,98# (0,89; 1,01) n=8	0,32* (0,31; 0,33) n=7	0,25* (0,23; 0,30) n=6	0,39* (0,36; 0,40) n=6	0,55* (0,53; 0,60) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція	1,01 n=8	0,32* (0,31; 0,33) n=8	0,36* (0,34; 0,38) n=8	0,52* (0,49; 0,53) n=8	0,70* (0,68; 0,76) n=8
p_{1-2}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

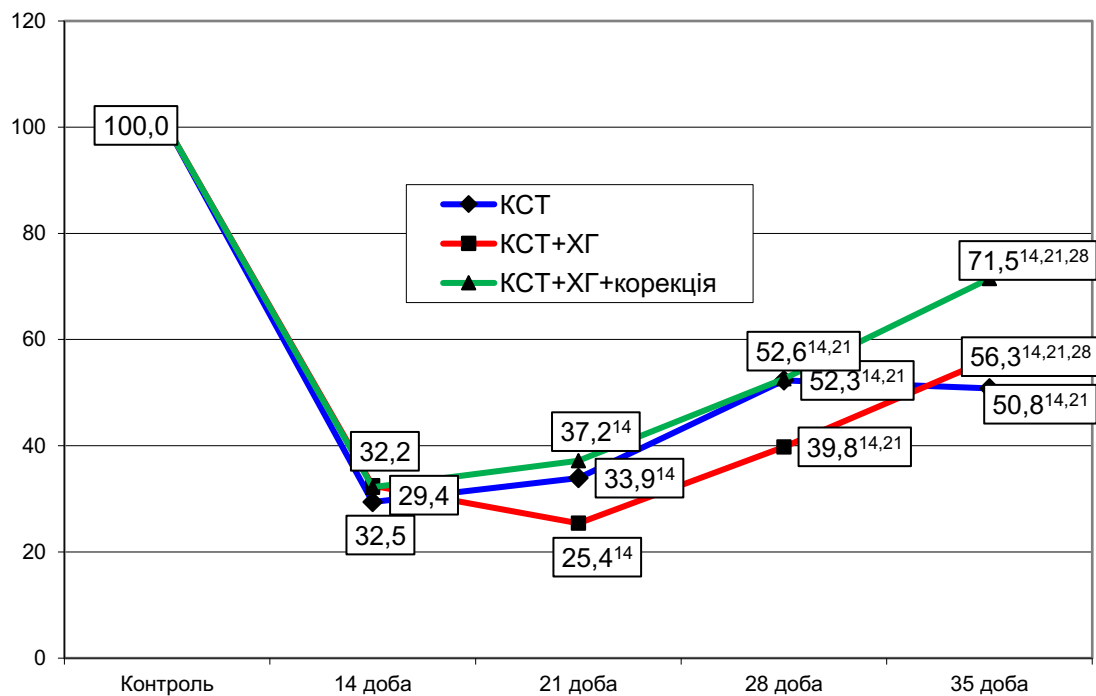


Рисунок 4.5 – Динаміка антиоксидантно-прооксидантного індексу нирки (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Моделювання КСТ (ДГ-1) через 14 діб посттравматичного періоду порівняно з КГ-1 викликало статистично значуще зменшення величини досліджуваного показника (на 70,7 %, $p < 0,05$). У подальшому до 28 доби показник зростав і ставав на 79,2 % більшим, ніж через 14 діб ($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 35 доби ($p > 0,05$). В ці терміни посттравматичного періоду величина АПІ нирки була статистично вірогідно меншою, ніж у контролі (відповідно на 47,7 та 49,2 % ($p < 0,05$)).

Моделювання КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) теж супроводжувалося статистично значущим зниженням величини АПІ нирки. Показник досягав мінімуму через 21 добу і ставав на 74,6 % меншим від КГ-2 ($p < 0,05$) й на 21,9 % – порівняно з результатом 14 доби спостереження ($p < 0,05$). У подальшому показник зростав. Через 28 діб ставав на 56,0 % більшим, ніж через 21 добу ($p < 0,05$), через 35 діб – на 41,0 % перевищив

результат 28 доби експерименту ($p < 0,05$). Незважаючи на зростання, величина досліджуваного показника була нижчою від рівня КГ-2 у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду ($p < 0,05$).

Порівняння ДГ-1 та ДГ-2 показало, що у всі терміни експерименту величина АПІ нирки на тлі хронічного гепатиту виявилася істотно меншою, ніж у групі травмованих тварин без хронічного ураження печінки (через 14 діб – на 33,3 %, через 21 добу – на 55,4 %, через 28 діб – на 54,6 %, через 35 діб – на 33,7 %; $p_{1-2} < 0,05$).

Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2) зумовило статистично вірогідне збільшення в нирці величина АПІ, починаючи з 21 доби експерименту. Через 21 добу показник ставав більшим на 44,4 %, через 28 діб – на 33,5 %, через 35 діб – на 27,3 %; $p_{2-3} < 0,05$). Слід зауважити, що показник у всі терміни посттравматичного періоду залишався статистично вірогідно меншим, ніж у ДГ-1 ($p_{1-3} < 0,05$). Незважаючи на застосування армадіну, величина АПІ нирки у ДГ-3 не досягала рівня КГ-2 і залишалася статистично вірогідно меншою ($p < 0,05$).

Аналіз вмісту ВГ у нирці показав (табл. 4.6, рис. 4.6), що у КГ-2 на тлі хронічного гепатиту показник був статистично вірогідно меншим, ніж у КГ-1 (на 19,4 %, $p < 0,05$).

Моделювання КСТ (ДГ-1) через 14 діб посттравматичного періоду порівняно з КГ-1 не викликало статистично значущих відхилень величини досліджуваного показника ($p > 0,05$). У подальшому через 21 доби показник зростав, ставав на 10,7 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$), та на 14,8 % більшим, ніж через 14 діб ($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні через 28 і 35 діб ($p > 0,05$).

Моделювання КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2), навпаки, вже через 14 діб супроводжувалося статистично вірогідним зниженням вмісту ВГ у нирці порівняно з КГ-2 – на 20,8 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.6 – Вміст ВГ у нирці (мкмоль·г⁻¹) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квантилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 6,43 (6,25; 6,66) n=6	6,20 (6,00; 6,42) n=9	7,12* (6,96; 7,41) n=8	7,51* (7,36; 7,66) n=8	7,22* (7,11; 7,40) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 5,18# (5,05; 5,36) n=8	4,10* (3,96; 4,50) n=7	3,40* (3,00; 3,53) n=6	4,15* (3,86; 4,57) n=6	4,82* (4,67; 4,95) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		4,15* (3,90; 4,29) n=8	4,21* (3,88; 4,35) n=8	4,86 (4,74; 5,05) n=8	5,30 (5,20; 5,63) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Показник досягав мінімуму через 21 добу і ставав на 34,5 % меншим від КГ-2 ($p < 0,05$) й на 17,1 % – порівняно з результатом 14 доби спостереження ($p < 0,05$). У подальшому показник зростає. Через 28 днів ставав на 22,0 % більшим, ніж через 21 добу ($p < 0,05$), через 35 днів – на 16,1 % перевищує результат 28 доби експерименту ($p < 0,05$). Незважаючи на зростання, величина досліджуваного показника через 28 і 35 днів посттравматичного періоду була нижчою від рівня КГ-2 відповідно на 19,9 та 7,0 ($p < 0,05$). Порівняння ДГ-1 та ДГ-2 показало, що у всі терміни експерименту вміст ВГ у нирці на тлі хронічного гепатиту виявився істотно меншим, ніж у групі травмованих тварин без хронічного ураження печінки (через 14 днів – на 33,8 %, через 21 добу – на 52,2 %, через 28 днів – на 44,7 %, через 35 днів – на 33,2 %; $p_{1-2} < 0,05$).

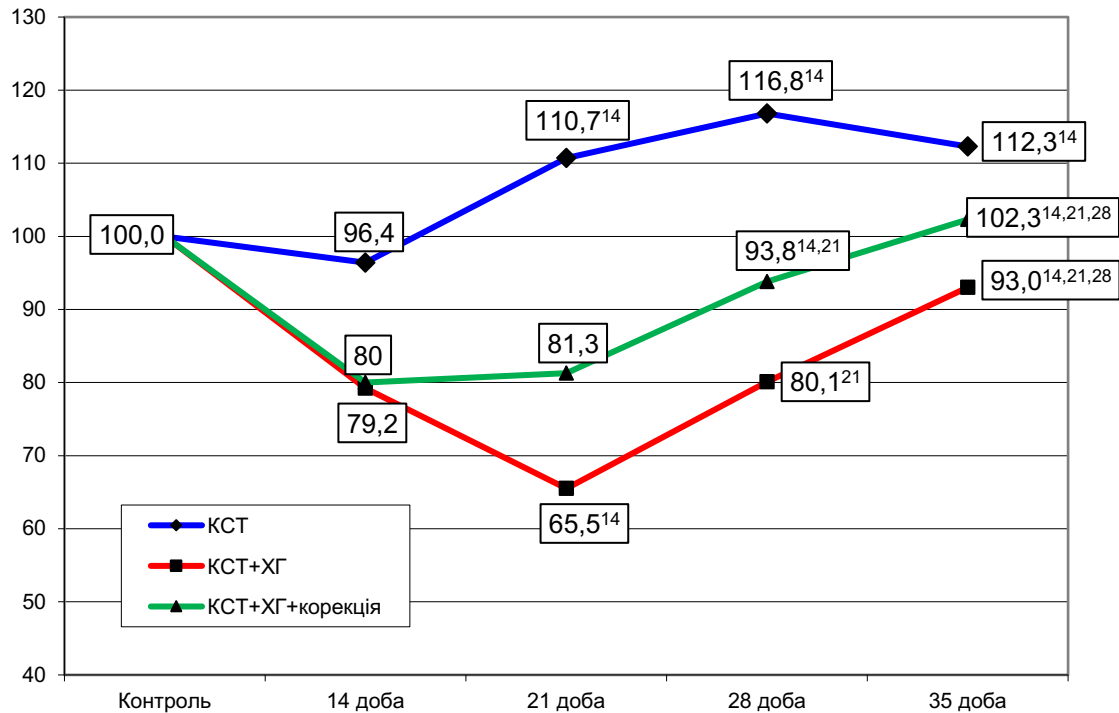


Рисунок 4.6 – Динаміка вмісту ВГ у нирці (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2) зумовило статистично вірогідне збільшення в нирці вмісту ВГ, починаючи з 21 доби експерименту. Через 21 добу показник ставав більшим на 23,8 %, через 28 діб – на 17,1 %, через 35 діб – на 10,0 %; $p_{2-3} < 0,05$). Слід зауважити, що показник у всі терміни посттравматичного періоду залишався статистично вірогідно меншим, ніж у ДГ-1 ($p_{1-3} < 0,05$). Застосування армадіну призводило до того, що вміст ВГ у нирці у ДГ-3 через 28 і 35 діб досягав рівня КГ-2 ($p > 0,05$).

Аналіз ГП-активності нирки показав (табл. 4.7, рис. 4.7), що у КГ-2 на тлі хронічного гепатиту показник був статистично вірогідно меншим, ніж у КГ-1 (на 22,5 %, $p < 0,05$).

Моделювання КСТ (ДГ-1) через 14 діб посттравматичного періоду порівняно з КГ-1 викликало статистично вірогідне зниження величини досліджуваного показника на 12,2 % ($p < 0,05$). У подальшому через 21 добу показник продовжував знижуватися й досягав мінімуму. В цей термін

показник ставав на 46,0 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$) та на 38,5 % меншим, порівняно з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$). Через 28 днів показник, навпаки, починав зростати і на 42,7 % ставав більшим, ніж через 21 добу ($P < 0,05$), проте не досягав КГ-1 і залишався на 23,0 % меншим ($p < 0,05$). Через 35 днів показник продовжував підвищуватися й досягав рівня КГ-1 ($p > 0,05$).

Таблиця 4.7 – Глутатіонпероксидазна активність нирки ($\text{ммоль} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квантілі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 0,417 (0,394; 0,443) n=6	0,366* (0,341; 0,378) n=9	0,225* (0,203; 0,232) n=8	0,321* (0,313; 0,327) n=8	0,389 (0,374; 0,409) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 0,323# (0,315; 0,353) n=8	0,190* (0,164; 0,205) n=7	0,125* (0,113; 0,131) n=6	0,266* (0,250; 0,272) n=6	0,226* (0,216; 0,231) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		0,185* (0,179; 0,204) n=8	0,272* (0,228; 0,284) n=8	0,308 (0,277; 0,328) n=8	0,344 (0,328; 0,372) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Моделювання КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) теж вже через 14 днів супроводжувалося статистично вірогідним зниженням ГП-активності

нирки порівняно з КГ-2 – на 41,2 % ($p < 0,05$). Показник досягав мінімуму через 21 добу і ставав на 61,5 % меншим від КГ-2 ($p < 0,05$) й на 34,2 % – порівняно з результатом 14 доби спостереження ($p < 0,05$). У подальшому показник зростав. Через 28 діб ставав у 2,12 раза більшим, ніж через 21 добу ($p < 0,05$), проте продовжував залишатися на 17,6 % меншим, ніж у КГ-2 ($p < 0,05$). Через 35 діб показник повторно знижувався – на 15,0 % порівняно з результатом 28 доби ($p < 0,05$) й був на 30,2 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

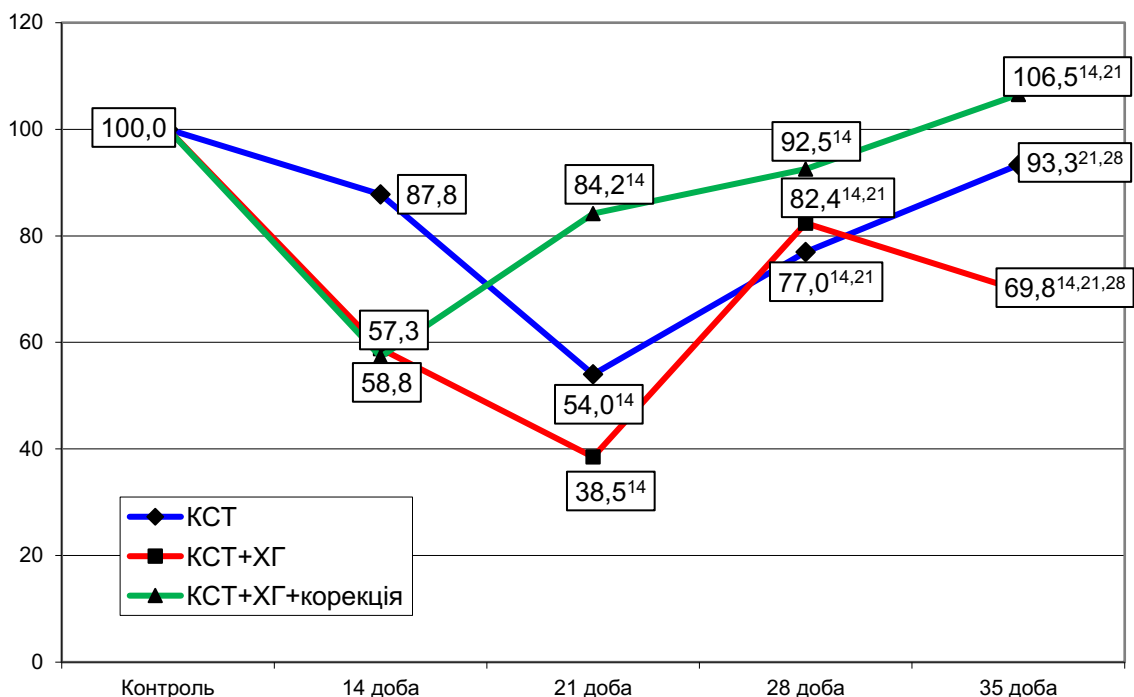


Рисунок 4.7 – Динаміка глутатіонпероксидазної активності у нирці (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Порівняння ДГ-1 та ДГ-2 показало, що у всі терміни експерименту ГП-активність нирки на тлі хронічного гепатиту виявився істотно меншим, ніж у групі травмованих тварин без хронічного ураження печінки (через 14 діб – на 48,1 %, через 21 добу – на 44,4 %, через 28 діб – на 17,1 %, через 35 діб – на 41,9 %; $p_{1-2} < 0,05$).

Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2) зумовило статистично

вірогідне збільшення ГП-активності нирки, починаючи з 21 доби експерименту. Через 21 добу показник ставав більшим у 2,18 раза, через 28 діб – на 15,8 %, через 35 діб – на 52,2 %; $p_{2-3}<0,05$). Слід зауважити, що показник через 14 і 35 діб посттравматичного періоду залишався статистично вірогідно меншим, ніж у ДГ-1 ($p_{1-3}<0,05$), проте через 21 і 28 діб від ДГ-1 істотно не відрізнявся ($p_{1-3}>0,05$). Застосування армадіну призводило до того, що ГП-активність нирки у ДГ-3 через 28 і 35 діб досягала рівня КГ-2 ($p>0,05$).

Аналіз ГР-активності нирки показав (табл. 4.8, рис. 4.8), що у КГ-2 на тлі хронічного гепатиту показник був статистично вірогідно меншим, ніж у КГ-1 (на 28,7 %, $p<0,05$).

Таблиця 4.8 – Глутатіонредуктазна активність нирки ($\text{ммоль}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 0,335 (0,321; 0,351) n=6	0,316 (0,310; 0,322) n=9	0,243* (0,228; 0,270) n=8	0,286* (0,267; 0,298) n=8	0,342 (0,328; 0,358) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 0,239# (0,219; 0,246) n=8	0,170* (0,158; 0,182) n=7	0,131* (0,129; 0,147) n=6	0,139* (0,137; 0,164) n=6	0,176* (0,169; 0,199) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		0,185* (0,174; 0,206) n=8	0,218 (0,211; 0,224) n=8	0,195* (0,178; 0,225) n=8	0,233 (0,221; 0,259) n=8
p_{1-2}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Моделювання КСТ (ДГ-1) через 14 діб посттравматичного періоду порівняно з КГ-1 не викликало істотних відмінностей ГР-активності ($p > 0,05$). У подальшому через 21 добу показник знизився й досягав мінімуму. В цей термін показник ставав на 27,5 % меншим, ніж у контролі ($p < 0,05$) та на 23,1 % меншим, порівняно з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$). Через 28 діб показник починав зростати і на 17,7 % ставав більшим, ніж через 21 добу ($p < 0,05$), проте не досягав КГ-1 і залишався на 14,6 % меншим ($p < 0,05$). Через 35 діб показник продовжував підвищуватися й досягав рівня КГ-1 ($p > 0,05$).

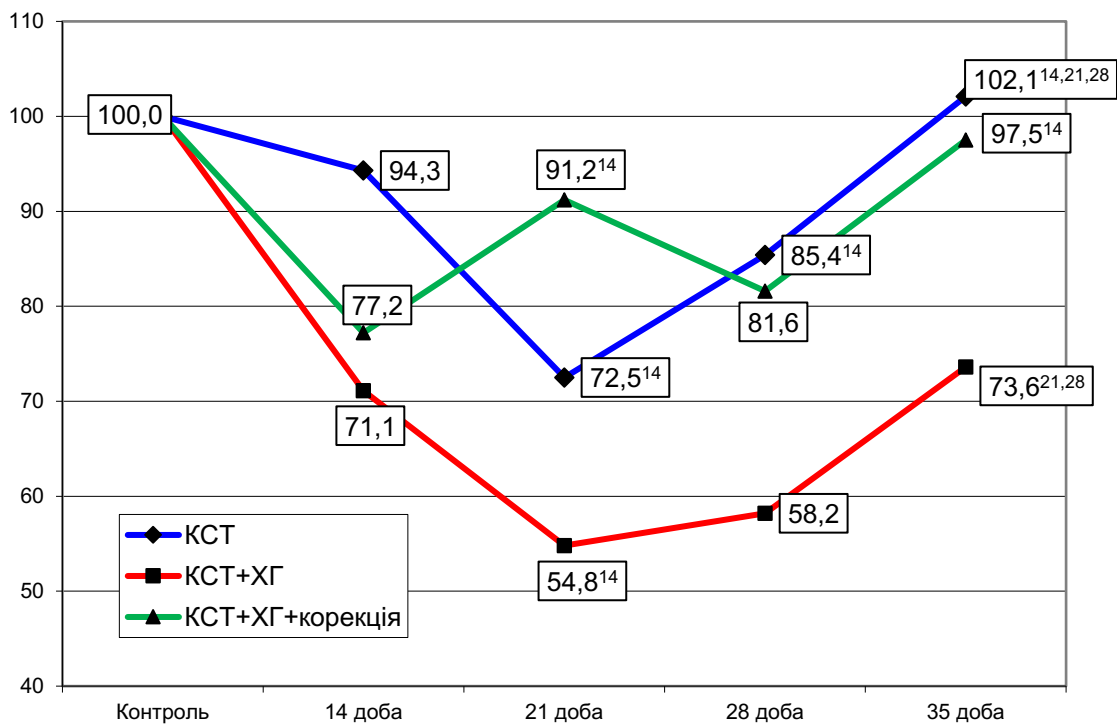


Рисунок 4.8 – Динаміка глутатіонредуктазної активності у нирці (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Моделювання КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) теж вже через 14 діб супроводжувалося статистично вірогідним зниженням ГР-активності нирки порівняно з КГ-2 – на 28,9 % ($p < 0,05$). Показник досягав мінімуму через 21 добу і ставав на 45,2 % меншим від КГ-2 ($p < 0,05$) й на 22,9 % –

порівняно з результатом 14 доби спостереження ($p < 0,05$). У подальшому через 28 діб показник залишався на рівні 21 доби ($p > 0,05$), а через 35 діб зростав. В цей термін показник ставав на 26,6 % більшим, ніж через 28 діб ($p < 0,05$), проте продовжував залишатися на 26,4 % меншим, ніж у КГ-2 ($p < 0,05$).

Порівняння ДГ-1 та ДГ-2 показало, що у всі терміни експерименту ГР-активність нирки на тлі хронічного гепатиту виявилася істотно меншою, ніж у групі травмованих тварин без хронічного ураження печінки (через 14 діб – на 46,2 %, через 21 добу – на 46,1 %, через 28 діб – на 51,4 %, через 35 діб – на 48,5 %; $p_{1-2} < 0,05$).

Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2) зумовило статистично вірогідне збільшення ГР-активності нирки, починаючи з 21 доби експерименту. Через 21 добу показник ставав більшим на 66,4 %, через 28 діб – на 40,3 %, через 35 діб – на 32,4 %; $p_{2-3} < 0,05$). Слід зауважити, що показник в результаті корекції змінювався хвилеподібно й через 21 і 35 діб посттравматичного періоду досягав рівня КГ-2 ($p > 0,05$), а через 14 і 28 діб був статистично вірогідно меншим ($p < 0,05$). Незважаючи на зростання, у ДГ-3 показник у всі терміни залишався істотно меншим, ніж у ДГ-1 ($p_{1-3} < 0,05$).

Таким чином, моделювання хронічного гепатиту викликає статистично вірогідне зниження СОД-, каталазної, ГП- та ГР-активності, а також вмісту SH-груп у нирці, порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки.

Моделювання КСТ у період пізніх проявів травматичної хвороби порівняно з контролем супроводжується істотним порушенням показників антиоксидантного захисту нирки. СОД-активність нирки до 21 доби посттравматичного періоду знижується й до 35 доби досягає рівня контролю. Каталазна активність нирки змінюється хвилеподібно з першим істотним зниженням порівняно з контролем через 14 діб і другим – через 35 діб. Величина АПІ нирки досягає мінімального рівня через 14 діб і поступово

зростає до 35 доби, не досягаючи рівня контролю. Аналогічно знижується ГП-та ГР-активність нирки, проте досягає мінімального рівня через 21 добу й до 35 доби нормалізується. У свою чергу вміст ВГ до 21 доби істотно зростає порівняно з контролем і залишається на такому ж рівні до 35 доби.

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту у всі терміни спостереження зумовлює істотне зниження досліджуваних показників антиоксидантного захисту нирки порівняно з контролем з досягненням мінімального рівня через 21 добу та підвищенням до 35 доби, яке не досягає рівня контролю. Величина досліджуваних показників у всі терміни посттравматичного періоду істотно менша, ніж у травмованих щурів без хронічного гепатиту.

Застосування армадіну щурам з КСТ та хронічним гепатитом порівняно з аналогічною групою без гепатиту викликає істотне зростання досліджуваних показників антиоксидантного захисту нирки, починаючи з 21 доби спостереження. За цих умов каталазна активність нирки та досліджувані показники гулгатаційової антиоксидантної системи до 35 доби досягають рівня контрольної групи.

На основі отриманих результатів були сформульовані такі проміжні висновки:

1. Моделювання хронічного гепатиту порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки супроводжується статистично вірогідним збільшенням вмісту продуктів ліпідної пероксидації в нирці: ДК та ТБК-активних продуктів ПОЛ. Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби викликає зростання в нирці вмісту ДК та ТБК-активних продуктів ПОЛ, який не знижується до 35 доби експерименту і перевищує групу травмованих тварин без супутнього ураження печінки. Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом порівняно з тваринами без корекції, викликає статистично значуще зниження вмісту в нирці ДК та ТБК-активних продуктів ПОЛ, починаючи з 21 доби експерименту.

2. Моделювання хронічного гепатиту викликає статистично вірогідне зниження СОД-, каталазної, ГП- та ГР-активності, а також вмісту SH-груп у нирці, порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки.

5. Моделювання КСТ у період пізніх проявів травматичної хвороби порівняно з контролем супроводжується істотним порушенням показників антиоксидантного захисту нирки. СОД-активність нирки до 21 доби посттравматичного періоду знижується й до 35 доби досягає рівня контролю. Каталазна активність нирки змінюється хвилеподібно з першим істотним зниженням порівняно з контролем через 14 діб і другим – через 35 діб. Величина АПІ нирки досягає мінімального рівня через 14 діб і поступово зростає до 35 доби, не досягаючи рівня контролю. Аналогічно знижується ГП- та ГР-активність нирки, проте досягає мінімального рівня через 21 добу й до 35 доби нормалізується. У свою чергу вміст ВГ до 21 доби істотно зростає порівняно з контролем і залишається на такому ж рівні до 35 доби.

6. Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту у всі терміни спостереження зумовлює істотне зниження досліджуваних показників антиоксидантного захисту нирки порівняно з контролем з досягненням мінімального рівня через 21 добу та підвищенням до 35 доби, яке не досягає рівня контролю. Величина досліджуваних показників у всі терміни посттравматичного періоду істотно менша, ніж у травмованих щурів без хронічного гепатиту.

7. Застосування армадіну щурам з КСТ та хронічним гепатитом порівняно з аналогічною групою без гепатиту викликає істотне зростання досліджуваних показників антиоксидантного захисту нирки, починаючи з 21 доби спостереження. За цих умов каталазна активність нирки та досліджувані показники гулглатіонової антиоксидантної системи до 35 доби досягають рівня контрольної групи.

Наведені в розділі результати опубліковано у наукових працях автора [210-212].

РОЗДІЛ 5
ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ НА ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ
ЦИТОЛІЗУ ТА ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ В ПІЗНІЙ ПЕРІОД
КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ
АРМАДІНОМ

5.1 Динаміка показників цитолізу

Як видно з табл. 5.1 і рис. 5.1 за умов хронічного гепатиту (КГ-1) активність АлАТ в сироватці крові була статистично вірогідно більшою, ніж у контрольній групі щурів без хронічного гепатиту (КГ-2) (у 2,07 раза, $p < 0,05$).

Під впливом КСТ у щурів без хронічного гепатиту (ДГ-1) активність АлАТ через 14, 21 і 35 діб доби істотно перевищувала рівень контролю (КГ-1) ($p < 0,05$). Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) зумовлювала статистично значуще зростання величини досліджуваного показника порівняно з контролем (КГ-2) через 21, 28 і 35 діб посттравматичного періоду (відповідно на 21,4, 17,7 та 11,5 %, $p < 0,05$). В динаміці показник до 21 доби посттравматичного періоду зростав (на 15,0 % порівняно з 14 добою, $p < 0,05$) і в подальшому до 35 доби знижувався. В цей термін показник ставав істотно меншим, ніж через 21 добу експерименту ($p < 0,05$). У всі терміни експерименту величина АлАТ у ДГ-2 істотно перевищувала ДГ-1 (відповідно у 2,05, 2,14, 2,04 та 2,07 раза ($p_{1-2} < 0,05$)).

Застосування армадіну у тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з контролем (КГ-1) теж через 21 і 28 діб супроводжувалося істотним зростанням величини АлАТ у сироватці крові (відповідно на 26,9 та 8,5 %, $p < 0,05$). До 35 доби показник повертався бо рівня контролю ($p > 0,05$). В динаміці через 28 і 35 діб величина показника була статистично вірогідно меншою, ніж через 14 діб ($p < 0,05$).

Таблиця 5.1 – Аланінамінотрансферазна активність сироватки крові (Од л⁻¹) в динамці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квантілі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 66,1 (63,3; 67,6) n=6	70,2* (68,6; 74,6) n=9	77,5* (74,6; 80,4) n=8	78,7 (64,2; 46,8) n=8	73,6* (71,7; 77,3) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 136,6# (129,2; 142,5)	144,2 (137,7; 151,7) n=7	165,9* (162,0; 166,7) n=6	160,3* (154,0; 165,5) n=6	152,3* (145,9; 155,8) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		140,4 (134,5; 149,2) n=8	159,7* (158,0; 163,4) n=8	148,2* (145,0; 150,3) n=8	142,9 (137,6; 147,3) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Тут і в інших таблицях розділу 5: Примітка 1. ^{1,2} – відповідно КГ-1, КГ-2. Примітка 2. # – відмінності між КГ-1 і КГ-2 статистично вірогідні (p<0,05). Примітка 3. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05). Примітка 4. p ₁₋₂ – вірогідність відмінностей між ДГ-1 ДГ-2. Примітка 5. p ₁₋₃ – вірогідність відмінностей між ДГ-1 і ДГ-3; Примітка 6. p ₂₋₃ – вірогідність відмінностей між ДГ-2 і ДГ-3.					

Порівняно з аналогічною групою тварин без корекції (ДГ-2) у ДГ-3 величина досліджуваного показника через 14, 21 і 35 діб істотно не відрізнялася (p₂₋₃>0,05), проте через 28 діб була статистично вірогідно меншою (p₂₋₃<0,05).

Порівняно з ДГ-1 у ДГ-3 у всі терміни посттравматичного періоду АЛАТ-активність сироватки крові була істотно більшою (відповідно у 2,00, 2,06 раза, на 88,3 та 94,2 %; p₁₋₃<0,05).

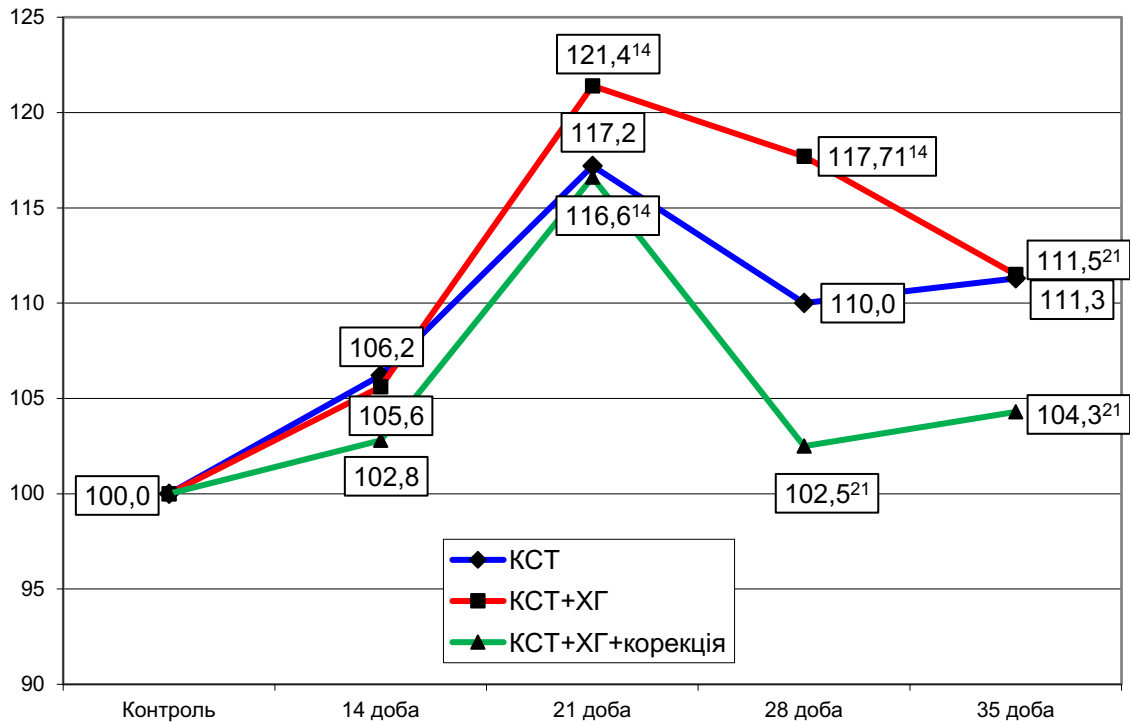


Рисунок 5.1 – Динаміка аланінамінотансферазної активності сироватки крові (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 5: ^{14,21,28} – показники стосовно 14, 21 і 28 діб спостереження статистично вірогідні, $p < 0,05$.

У свою чергу величина АсАТ у сироватці крові (табл. 5.2, рис. 5.2) на тлі хронічного гепатиту (КГ-1) виявилася істотно більшою, ніж у контрольній групі без хронічного дифузного ураження печінки (КГ-2) – на 60,1 % ($p < 0,05$).

Після нанесення КСТ у тварин без хронічного гепатиту (ДГ-1) через 14 діб посттравматичного періоду величина досліджуваного показника статистично вірогідно перевищувала рівень контролю (КГ-1) на 10,4 % ($p < 0,05$). У подальшому показник зростав і досягав максимуму через 21 добу. В цей термін його величина перевищувала контроль на 32,6 % ($p < 0,05$) та рівень 14 доби (на 25,1 %, $p < 0,05$). В подальшому показник знижувався й до 35 доби досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

Після нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2), починаючи з 21 доби посттравматичного періоду, величина АсАТ у сироватці крові теж

статистично вірогідно перевищувала рівень контролю (КГ-2) відповідно на 15,3, 14,8 та 8,7 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 21-28 діб й до 35 доби знижувався, стаючи істотно меншим порівняно з 28 добою ($p < 0,05$). У всі терміни експерименту у ДГ-2 АсАТ-активність сироватки крові суттєво перевищувала групу травмованих тварин без хронічного гепатиту (ДГ-1) – відповідно на 49,3, 33,7, 42,5 та 57,0 % ($p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 5.2 – Аспартатамінотрансфераза активність (Од л⁻¹) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 97,3 (91,6; 101,5) n=6	107,4* (105,5; 110,4) n=9	134,4* (127,6; 138,5) n=8	125,5* (119,5; 131,2) n=8	107,9 (101,4; 113,4) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 155,8 (149,5; 157,3) n=8	160,4 (149,8; 164,5) n=7	179,7* (164,8; 183,6) n=6	178,8* (173,5; 180,4) n=6	169,4* (167,3; 170,2) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		160,0* (158,0; 168,6) n=8	175,6* (169,3; 179,2) n=8	161,6 (153,8; 165,0) n=8	148,6 (143,8; 155,2) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Застосування армадіну через 14 і 21 доби порівняно з контролем (КГ-2) теж супроводжувалося статистично вірогідним збільшенням АсАТ-активності в сироватці крові ($p < 0,05$), проте в подальшому показник повертався до рівня контрольної групи ($p > 0,05$). Порівняно з групою

травмованих щурів без корекції (ДГ-2), у ДГ-3 через 28 і 35 діб величина АсАТ у сироватці крові ставала статистично вірогідно меншою (відповідно на 9,6 та 12,3 %, $p_{2-3}<0,05$). Порівняно з ДГ-1 у всі терміни посттравматичного періоду АсАТ-активність була істотно більшою (відповідно на 54,6, 30,6, 28,8 та 16,8 % ($p_{1-3}<0,05$)).

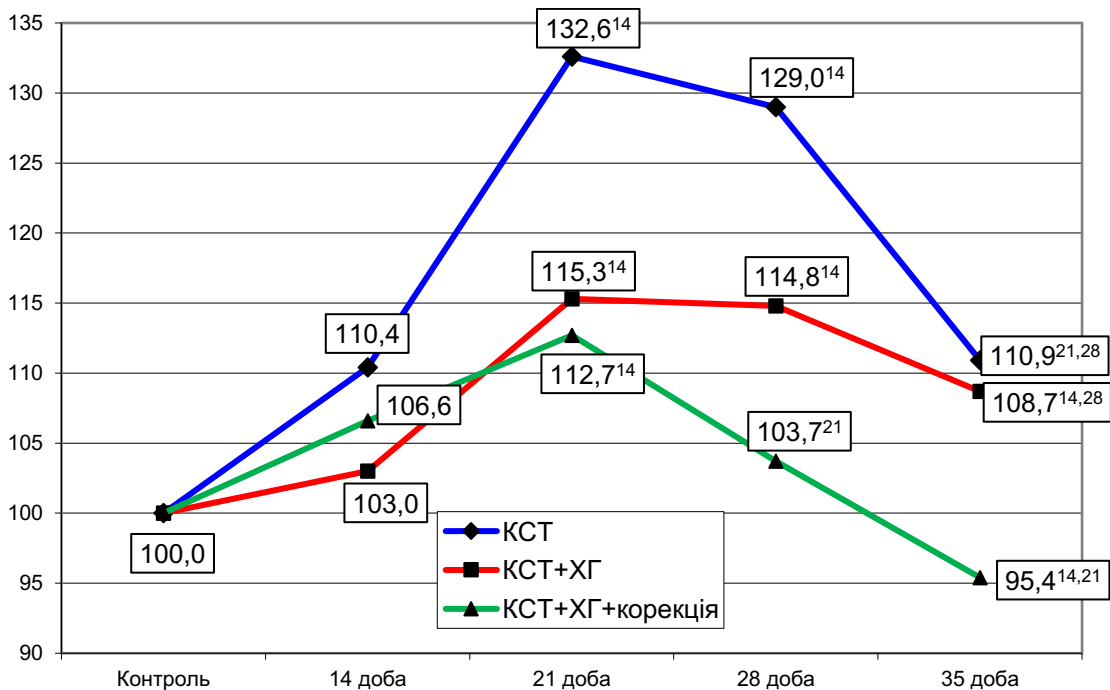


Рисунок 5.2 – Динаміка аспартатамінотрансферазної активності сироватки крові (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Таким чином, нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби викликає посилення процесів цитолізу, що проявляється збільшенням АлАТ- та АсАТ активності в сироватці крові, який перевищує групу травмованих тварин без супутнього ураження печінки.

Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом порівняно з тваринами без корекції, викликає статистично значуще зниження АлАТ-активності через 28 діб, АсАТ-активності – через 28 і 35 діб посттравматичного періоду.

5.2 Динаміка показників ендогенної інтоксикації

Як видно з табл. 5.3 і рис. 5.3 за умов хронічного гепатиту (КГ-1) величина ЕІ була статистично вірогідно більшою, ніж у контрольній групі щурів без хронічного гепатиту (КГ-2) (на 35,0 %, $p < 0,05$).

Таблиця 5.3 – Величина еритроцитарного індекса інтоксикації (%) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 39,6 (34,0; 41,8) n=6	72,2* (70,2; 74,2) n=9	68,7* (66,6; 73,5) n=8	61,4* (60,5; 63,7) n=8	53,4* (53,2; 57,4) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 53,5# (51,4; 55,5) n=8	88,8* (85,4; 90,4) n=7	86,6* (81,5; 89,6) n=6	81,9* (80,6; 84,6) n=6	77,1* (70,4; 78,0) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		87,2* (83,6; 88,0) n=8	84,0* (89,0; 86,0) n=8	75,0* (73,0; 76,4) n=8	64,5* (63,4; 69,2) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Під впливом КСТ у щурів без хронічного гепатиту (ДГ-1) величина ЕІ у всі терміни посттравматичного періоду істотно перевищувала рівень контролю (КГ-1) ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 14 діб (у 2,12 раза, $p < 0,05$), залишався на такому ж рівня до 21 доби ($p > 0,05$), а далі знижувався, досягаючи мінімуму через 35 діб. В цей термін показник був статистично вірогідно меншим, порівняно з усіма попередніми

термінами спостереження ($p < 0,05$), проте залишався на 27,1 % більшим, ніж у КГ-1 ($p < 0,05$).

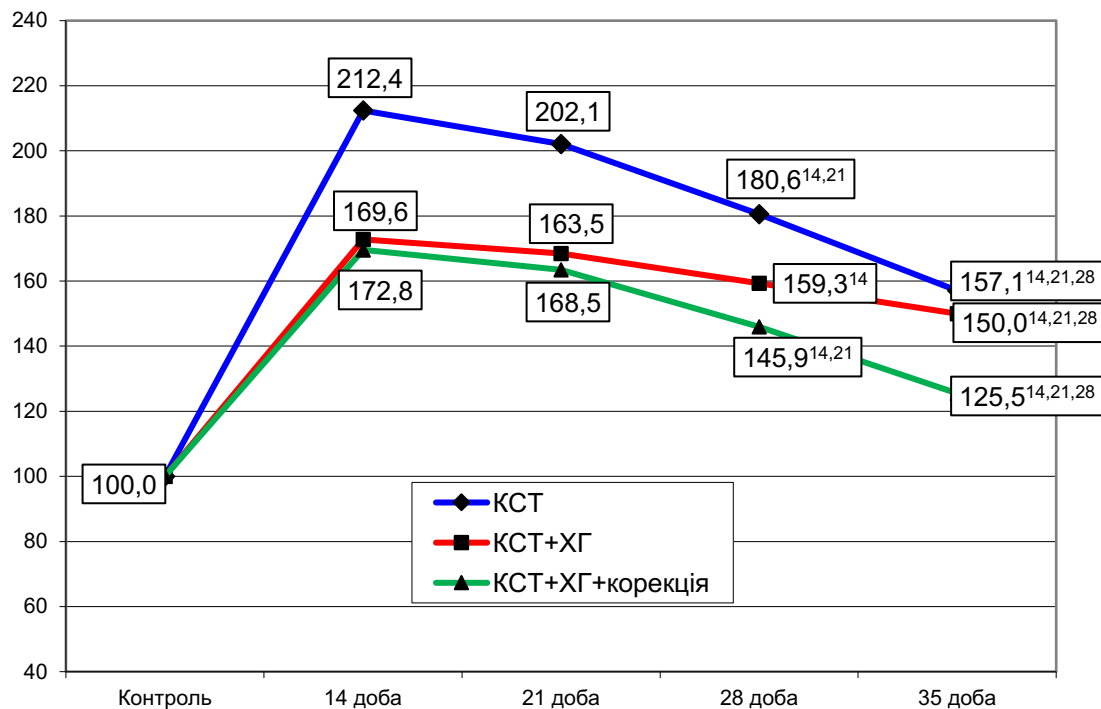


Рисунок 5.3 – Динаміка еритроцитарного індекса інтоксикації (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) зумовлювала статистично значуще зростання величини досліджуваного показника порівняно з контролем (КГ-1) теж в усі терміни спостереження ($p < 0,05$). В динаміці показник теж досягав максимуму через 14 діб (69,6 %, $p < 0,05$), а далі до 35 доби знижувався, що виявилось статистично значущим, порівняно з усіма попередніми термінами спостереження ($p < 0,05$). Незважаючи на це, показник продовжував залишатися істотно більшим, ніж у КГ-2 (на 50,0 %, $p < 0,05$). У всі терміни експерименту величина ЕІ у ДГ-2 істотно перевищувала ДГ-1 (відповідно на 22,3, 26,0, 33,4 та 44,4 раза ($p_{1-2} < 0,05$)).

Застосування армадіну у тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з контролем (КГ-2) теж у всі терміни посттравматичного періоду супроводжувалося істотним зростанням величини ЕІ з максимумом через 14

діб – на 72,8 % ($p < 0,05$) і наступним зниженням до 35 доби. В цей термін показник ставав істотно меншим, ніж у всі попередні терміни спостереження ($p < 0,05$), проте залишався на 25,5 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Порівняно з аналогічною групою тварин без корекції (ДГ-2) у ДГ-3 величина досліджуваного показника через 14, 21 і 35 доби істотно не відрізнялася ($p_{2-3} > 0,05$), проте через 28 діб була статистично вірогідно меншою (відповідно на 8,4 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Порівняно з ДГ-1 у ДГ-3 у всі терміни посттравматичного періоду величина ЕП була істотно більшою (відповідно на 20,7, 22,3, 22,1 та на 20,8 %; $p_{1-3} < 0,05$).

Як видно з табл. 5.4, рис. 5.4, у контрольній групі щурів з хронічним гепатитом (КГ-2) вміст у сироватці крові МСМ₂₃₈ виявився на 50,0 % більшим, ніж у контрольній групі щурів без ураження печінки (КГ-1) ($p < 0,05$).

Після нанесення КСТ (ДГ-1) вміст у сироватці фракції МСМ₂₃₈ через 14 діб посттравматичного періоду істотно перевищував рівень контролю (КГ-1) – на 24,5 % ($p < 0,05$). Через 21 добу показник зростав і ставав на 71,6 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$) та на 41,9 % перевищував результат попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$). У подальшому показник знижувався й до 35 доби досягав рівня контролю ($p > 0,05$). В цей термін показник виявився також статистично вірогідно меншим, ніж через 21 і 28 діб посттравматичного періоду (відповідно на 41,0 та 20,3 %, $p < 0,05$).

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) через 14 діб посттравматичного періоду теж супроводжувалося статистично вірогідно більшим порівняно з контролем (КГ-2) вмістом у сироватці крові фракції МСМ₂₃₈ (на 51,8 %, $p < 0,05$). У подальшому через 21 добу після нанесення травми показник теж зростав і перевищив контроль у 2,0 раза ($p < 0,05$), що також виявилось на 31,8 % більшим, ніж у попередній термін спостереження ($p < 0,05$). У подальшому до 35 доби показник знижувався, ставав на 29,8 % меншим, ніж через 21 добу ($p < 0,05$), проте не досягав рівня контролю й був на 40,1 % більшим ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4 – Вміст фракції МСМ₂₃₈ у сироватці крові (ум. од.) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 0,094 (0,089; 0,096) n=6	0,117* (0,113; 0,121) n=9	0,166* (0,161; 0,172) n=8	0,123* (0,113; 0,135) n=8	0,098 (0,082; 0,106) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 0,141# (0,130; 0,156) n=8	0,214* (0,198; 0,221) n=7	0,282* (0,270; 0,289) n=6	0,225* (0,213; 0,233) n=6	0,198* (0,177; 0,220) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		0,219* (0,200; 0,238) n=8	0,216* (0,205; 0,223) n=8	0,169* (0,166; 0,181) n=8	0,148 (0,133; 0,170) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Порівняно з тваринами без хронічного гепатиту (ДГ-1), у ДГ-2 вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₃₈ у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду виявився статистично вірогідно більшим: через 14 діб – на 82,9 %, через 21 добу – на 69,9 %, через 28 діб – на 82,9 %, через 35 діб – у 2,02 раза (у всі терміни спостереження – p₁₋₂<0,05).

Застосування армадіну у групі травмованих тварин з хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з контролем (КГ-2) через 14 діб супроводжувалося теж істотно більшим вмістом у сироватці крові фракції МСМ₂₃₈ (на 55,3 %, p<0,05). На такому ж рівні показник знаходився й через 21 добу (p>0,05). До 35 доби показник знижувався, ставав істотно меншим, порівняно з 14 і 21 добами (на 32,4 та 31,5 %, p<0,05) й досягав рівня контролю (p>0,05). Порівняно з ДГ-2, у ДГ-3 починаючи з 21 доби вміст у

сироватці крові MCM_{238} виявився статистично вірогідно меншим (відповідно на 23,4, 24,9 та 25,2 % ($p_{2-3}<0,05$)).

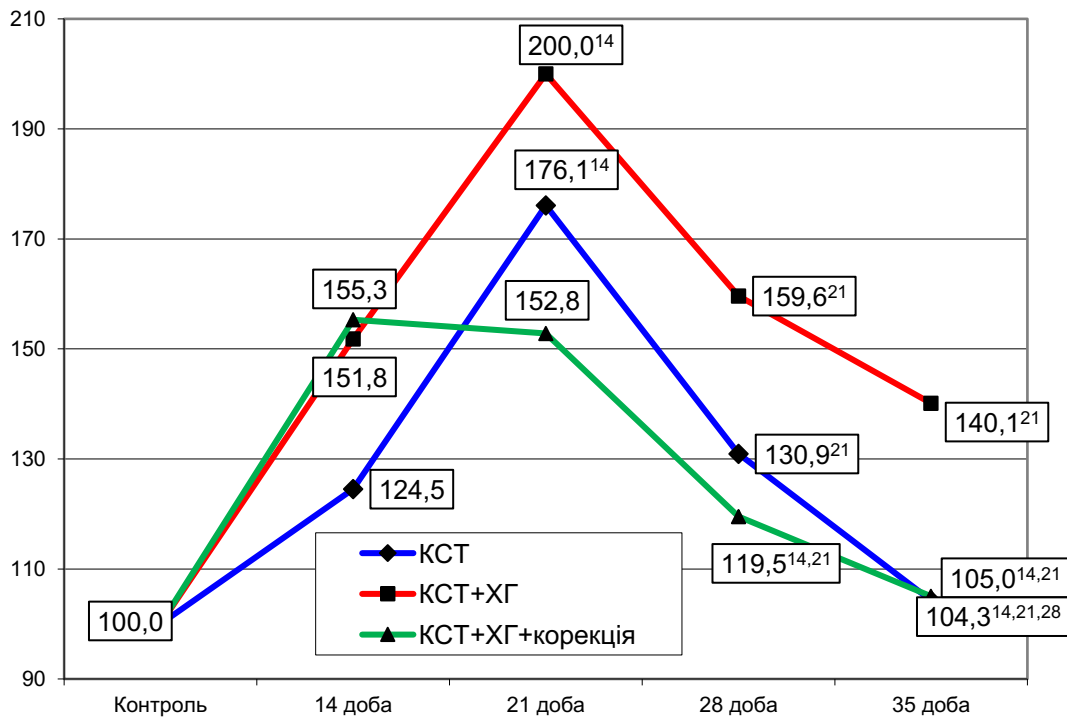


Рисунок 5.4 – Динаміка вмісту фракції MCM_{238} у сироватці крові (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Аналіз динаміки вмісту в сироватці крові фракції MCM_{254} показав (табл. 5.5, рис. 5.5), що величина досліджуваного показника на тлі моделювання хронічного гепатиту (КГ-2) виявилася статистично вірогідно більшою, ніж у КГ-1 – у 2,21 раза ($p<0,05$).

Нанесення КСТ (ДГ-1) через 14 діб посттравматичного періоду супроводжувалося статистично вірогідно більшим вмістом у сироватці фракції MCM_{254} , ніж у контролі (КГ-1) – на 41,7 % ($p<0,05$). Через 21 добу показник зростав і ставав у 2,28 раза більшим, ніж у контролі ($p<0,05$) та на 55,9 % перевищував результат попереднього терміну спостереження ($p<0,05$). У подальшому показник знижувався й до 35 доби досягав рівня контролю ($p>0,05$). В цей термін показник виявився також статистично вірогідно

меншим, ніж через 21 і 28 діб посттравматичного періоду (відповідно на 50,9 та 44,7 %, $p < 0,05$).

Таблиця 5.5 – Вміст фракції MCM_{254} у сироватці крові (ум. од.) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 0,024 (0,020; 0,025) n=6	0,034* (0,030; 0,038) n=9	0,053* (0,047; 0,060) n=8	0,047* (0,044; 0,050) n=8	0,026 (0,021; 0,031) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 0,053# (0,047; 0,054) n=8	0,090* (0,085; 0,091) n=7	0,116* (0,102; 0,121) n=6	0,091* (0,084; 0,103) n=6	0,049* (0,071; 0,079) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		0,084* (0,076; 0,091) n=8	0,109* (0,094; 0,116) n=8	0,075* (0,070; 0,081) n=8	0,059* (0,055; 0,065) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) через 14 діб посттравматичного періоду теж супроводжувалося статистично вірогідно більшим порівняно з контролем (КГ-2) вмістом у сироватці крові фракції MCM_{254} (на 69,8 %, $p < 0,05$). У подальшому через 21 добу після нанесення травми показник теж зростав і перевищив контроль у 2,19 раза ($p < 0,05$), що також виявилось на 28,9 % більшим, ніж у попередній термін спостереження ($p < 0,05$). У подальшому до 35 доби показник знижувався, ставав статистично вірогідно меншим порівняно з усіма попередніми термінами спостереження ($p < 0,05$), проте не досягав рівня контролю й був на 43,1 % більшим ($p < 0,05$).

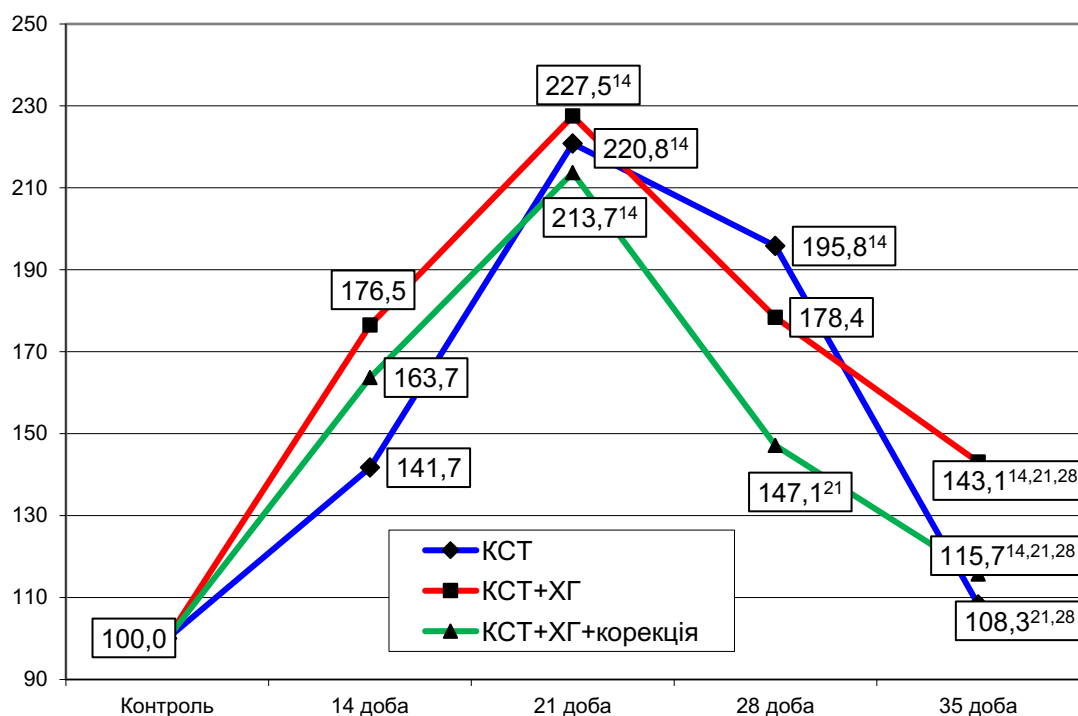


Рисунок 5.5 – Динаміка вмісту фракції MCM_{254} у сироватці крові (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Порівняно з тваринами без хронічного гепатиту (ДГ-1), у ДГ-2 вміст у сироватці крові фракції MCM_{254} у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду виявився статистично вірогідно більшим: через 14 діб – у 2,65 раза, через 21 добу – у 2,19 раза, через 28 діб – на 93,6 %, через 35 діб – у 2,81 раза (у всі терміни спостереження – $p_{1-2} < 0,05$).

Застосування армадіну у групі травмованих тварин з хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з контролем (КГ-2) через 14 діб супроводжувалося теж істотно більшим вмістом у сироватці крові фракції MCM_{254} (на 63,8 %, $p < 0,05$).

До 21 доби показник зростав і у 2,14 раза ставав більшим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$) та на 29,8 % перевищував результат 14 доби ($p < 0,05$). У подальшому до 35 доби показник знижувався, ставав істотно меншим, порівняно з 14, 21 і 28 добами (на 29,8, 45,9 та 21,3 %, $p < 0,05$), проте не досягав рівня контролю й залишався на 11,3 % ($p < 0,05$).

Порівняно з ДГ-2, у ДГ-3 починаючи з 28 доби вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₅₄ виявився статистично вірогідно меншим (відповідно на 15,3 та 19,2 % ($p_{2-3} < 0,05$)).

Аналіз динаміки вмісту в сироватці крові фракції МСМ₂₆₀ показав (табл. 5.6, рис. 5.6), що величина досліджуваного показника на тлі моделювання хронічного гепатиту (КГ-2) виявилася статистично вірогідно більшою, ніж у КГ-1 – на 66,7 % ($p < 0,05$).

Таблиця 5.6 – Вміст фракції МСМ₂₆₀ у сироватці крові (ум. од.) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 0,018 (0,017; 0,020) n=6	0,026* (0,024; 0,030) n=9	0,038* (0,035; 0,039) n=8	0,028* (0,026; 0,029) n=8	0,022 (0,020; 0,023) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 0,030# (0,028; 0,032) n=8	0,042* (0,040; 0,046) n=7	0,054* (0,053; 0,057) n=6	0,046* (0,043; 0,048) n=6	0,039* (0,038; 0,040) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		0,041* (0,039; 0,043) n=8	0,043* (0,040; 0,043) n=8	0,039* (0,035; 0,035) n=8	0,028 (0,029; 0,033) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Нанесення КСТ (ДГ-1) через 14 діб посттравматичного періоду супроводжувалося статистично вірогідно більшим вмістом у сироватці фракції МСМ₂₆₀, ніж у контролі (КГ-1) – на 44,4 % ($p < 0,05$). Через 21 добу показник зростав і ставав у 2,11 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$) та на

46,2 % перевищував результат попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$). У подальшому показник знижувався й до 35 доби досягав рівня контролю ($p > 0,05$). В цей термін показник виявився також статистично вірогідно меншим, ніж в усі попередні термін и спостереження (відповідно на 15,3, 42,1 та 21,4 %, $p < 0,05$).

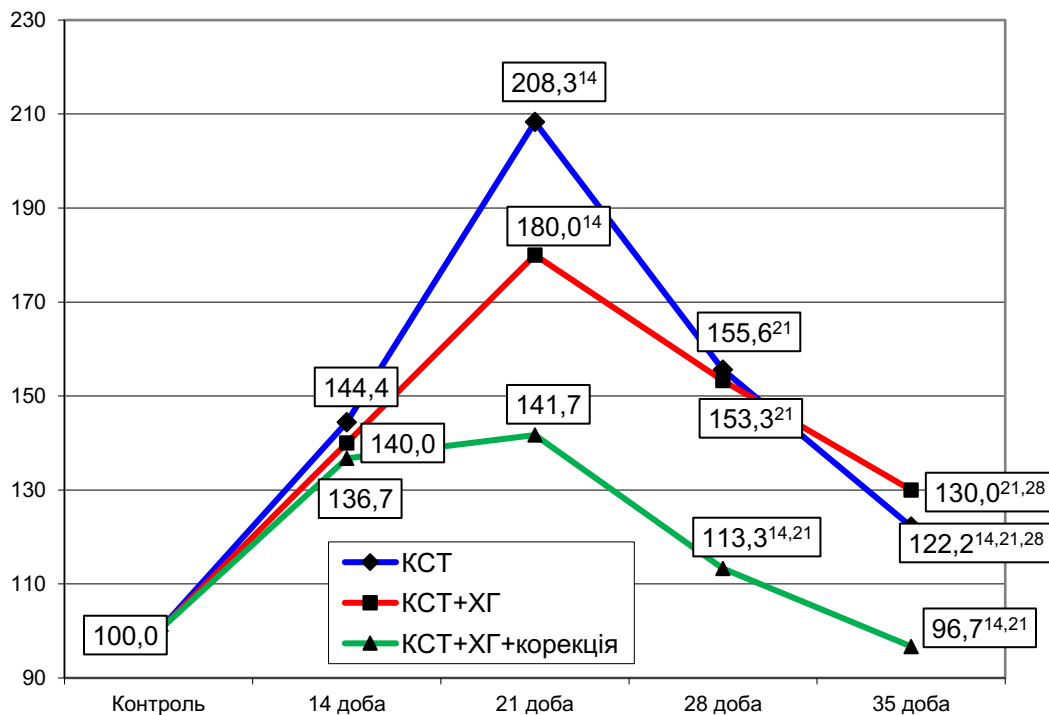


Рисунок 5.6 – Динаміка вмісту фракції МСМ₂₆₀ у сироватці крові (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) через 14 діб посттравматичного періоду теж супроводжувалося статистично вірогідно більшим порівняно з контролем (КГ-2) вмістом у сироватці крові фракції МСМ₂₆₀ (на 40,0 %, $p < 0,05$). У подальшому через 21 добу після нанесення травми показник теж зростав і перевищив контроль на 80,0 % ($p < 0,05$), що також виявилось на 28,5 % більшим, ніж у попередній термін спостереження ($p < 0,05$). У подальшому до 35 доби показник знижувався, ставав статистично вірогідно меншим порівняно з 21 та 28 добами спостереження (відповідно на 27,7 та 15,2 %, $p < 0,05$), проте не досягав рівня контролю й був на 30,0 % більшим ($p < 0,05$).

Порівняно з тваринами без хронічного гепатиту (ДГ-1), у ДГ-2 вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₆₀ у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду виявився статистично вірогідно більшим: через 14 діб – на 61,5 %, через 21 добу – на 42,1 %, через 28 діб – на 64,3 %, через 35 діб – на 77,3 % (у всі терміни спостереження – $p_{1-2} < 0,05$).

Застосування армадіну у групі травмованих тварин з хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з контролем (КГ-2) через 14 діб супроводжувалося теж істотно більшим вмістом у сироватці крові фракції МСМ₂₆₀ (на 36,7 %, $p < 0,05$). Через 21 добу показник залишався на такому ж рівні ($p > 0,05$) та на 41,7 % перевищував результат 14 доби ($p < 0,05$). У подальшому до 35 доби показник знижувався, ставав істотно меншим, порівняно з 14, 21 добами (на 31,7 та 34,9 %, $p < 0,05$) та досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

Порівняно з ДГ-2, у ДГ-3 починаючи з 21 доби вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₅₄ виявився статистично вірогідно меншим (відповідно на 20,4, 26,1 та 28,2 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Аналіз динаміки вмісту в сироватці крові фракції МСМ₂₈₀ показав (табл. 5.7, рис. 5.7), що величина досліджуваного показника на тлі моделювання хронічного гепатиту (КГ-2) виявилася статистично вірогідно більшою, ніж у КГ-1 – на 76,9 % ($p < 0,05$).

Нанесення КСТ (ДГ-1) через 14 діб посттравматичного періоду супроводжувалося статистично вірогідно більшим вмістом у сироватці фракції МСМ₂₈₀, ніж у контролі (КГ-1) – на 38,5 % ($p < 0,05$). Через 21 добу показник зростав і ставав 73,1 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$) та на 25,0 % перевищував результат попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$). У подальшому показник знижувався й до 35 доби досягав рівня контролю ($p > 0,05$). В цей термін показник виявився також статистично вірогідно меншим, ніж в усі попередні терміни спостереження (відповідно на 25,0, 40,0 та 27,0 %, $p < 0,05$).

Таблиця 5.7 – Вміст фракції MCM_{280} у сироватці крові (ум. од.) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 0,026 (0,024; 0,026) n=6	0,036* (0,032; 0,036) n=9	0,045* (0,043; 0,047) n=8	0,037* (0,034; 0,039) n=8	0,027 (0,025; 0,027) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 0,046# (0,044; 0,049) n=8	0,056* (0,055; 0,059) n=7	0,068* (0,066; 0,070) n=6	0,064* (0,063; 0,067) n=6	0,060* (0,057; 0,062) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		0,057* (0,054; 0,059) n=8	0,069* (0,062; 0,065) n=8	0,054* (0,052; 0,057) n=8	0,048 (0,046; 0,049) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) через 14 діб посттравматичного періоду теж супроводжувалося статистично вірогідно більшим порівняно з контролем (КГ-2) вмістом у сироватці крові фракції MCM_{280} (на 21,7 %, $p<0,05$). У подальшому через 21 добу після нанесення травми показник теж зростав і перевищив контроль на 46,7 % ($p<0,05$), що також виявилось на 21,4 % більшим, ніж у попередній термін спостереження ($p<0,05$). У подальшому до 35 доби показник знижувався, ставав статистично вірогідно меншим порівняно з 21 та 28 добами спостереження ($p<0,05$), проте не досягав рівня контролю й був на 25,0 % більшим ($p<0,05$).

Порівняно з тваринами без хронічного гепатиту (ДГ-1), у ДГ-2 вміст у сироватці крові фракції MCM_{280} у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду виявився статистично вірогідно більшим: через

14 діб – на 55,5 %, через 21 добу – на 51,1 %, через 28 діб – на 72,9 %, через 35 діб – на 62,2 % (у всі терміни спостереження – $p_{1-2} < 0,05$).

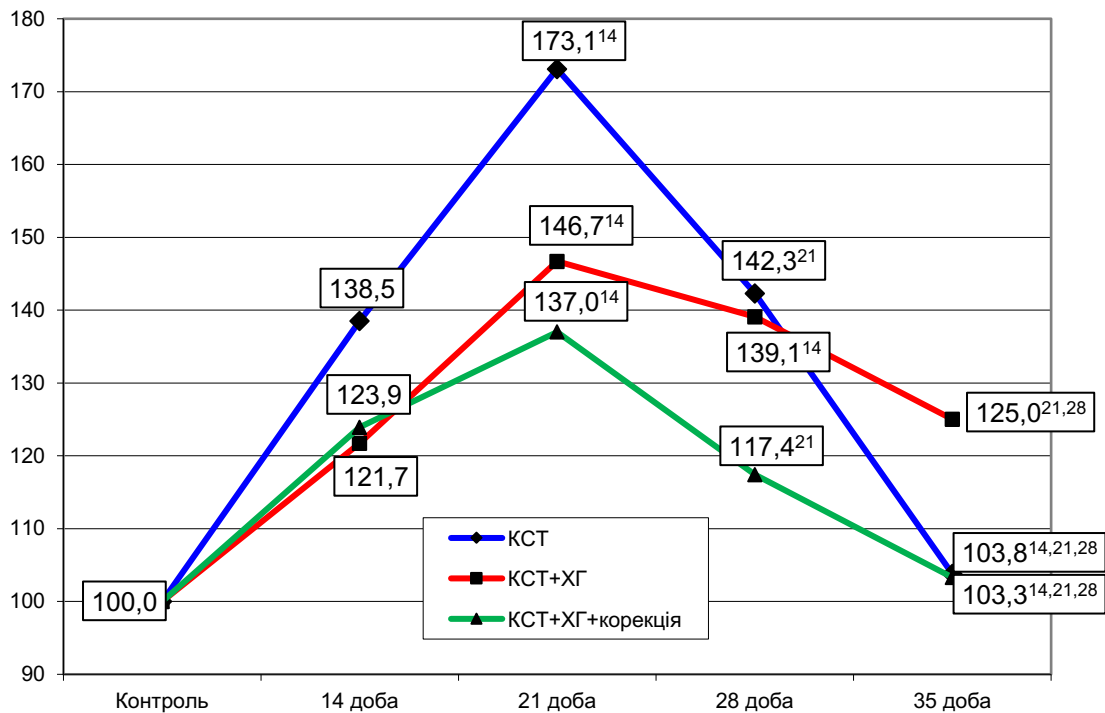


Рисунок 5.7 – Динаміка вмісту фракції МСМ₂₈₀ у сироватці крові (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Застосування армадіну у групі травмованих тварин з хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з контролем (КГ-2) через 14 діб супроводжувалося теж істотно більшим вмістом у сироватці крові фракції МСМ₂₈₀ (на 23,9 %, $p < 0,05$). Через 21 добу показник зростав і на 37,0 % ставав більшим від контролю ($< 0,05$) та на 21,0 % перевищував результат 14 доби ($p < 0,05$). У подальшому до 35 доби показник знижувався, ставав істотно меншим, порівняно з 14, 21 і 28 добами (на 15,8, 30,4 та 11,1 %, $p < 0,05$) та досягав рівня контролю ($p > 0,05$). Порівняно з ДГ-2, у ДГ-3 починаючи з 28 доби вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₈₀ виявився статистично вірогідно меншим (відповідно на 15,6 та 20,0 % ($p_{2-3} < 0,05$)).

Таким чином, за умов хронічного гепатиту величина ЕП у щурів з хронічним гепатитом виявилася істотно більшою, ніж у щурів без супутнього

хронічного ураження печінки. Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту в усі терміни періоду пізніх проявів травматичної хвороби супроводжувалося суттєво більшим зростанням величини ЕП, ніж у щурів без хронічного ураження печінки з максимумом через 14 діб і наступним зниженням до 35 діб, яке не досягає рівня контролю. Застосування армадіну травмованим щурам з хронічним гепатитом, починаючи з 28 доби експерименту, викликає статистично вірогідне зниження величини ЕП порівняно з аналогічною групою щурів без супутнього хронічного ураження.

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби порівняно з тваринами без супутнього ураження печінки викликає посилення процесів ендотоксикозу, що також проявляється збільшенням вмісту у сироватці крові фракцій МСМ₂₃₈, МСМ₂₅₄, МСМ₂₆₀ та МСМ₂₈₀ з максимумом через 21 добу та наступним зниженням до 35 доби, яке не досягає рівня контролю.

Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом порівняно з тваринами без корекції супроводжується зменшенням рівня ендогенної інтоксикації, що проявляється статистично значущим зниженням вмісту досліджуваних фракцій МСМ у сироватці крові через 28 і 35 діб посттравматичного періоду.

5.3 Динаміка вмісту циркулюючих імунних комплексів і церулоплазміну

Як видно з табл. 5.8 і рис. 5.8, за умов хронічного гепатиту (КГ-1) вміст ЦІК у сироватці крові був статистично вірогідно більшим, ніж у контрольній групі щурів без хронічного гепатиту (КГ-2) (на 24,1 %, $p < 0,05$).

Під впливом КСТ у щурів без хронічного гепатиту (ДГ-1) вміст ЦІК у сироватці крові у всі терміни посттравматичного періоду істотно перевищував рівень контролю (КГ-1) ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 14 діб (на 54,7 %, $p < 0,05$), а далі знижувався, досягаючи

мінімуму через 35 діб. В цей термін показник був статистично вірогідно меншим, порівняно з результатом 14 і 21 діб спостереження ($p < 0,05$), проте залишався на 20,1 % більшим, ніж у КГ-1 ($p < 0,05$).

Таблиця 5.8 – Вміст циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові (ум. Од.) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній кuartилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 66,5 (63,8; 68,4) n=6	98,7* (96,2; 100,4) n=9	90,8* (90,1; 93,2) n=8	81,2* (77,7; 86,6) n=8	76,6* (72,4; 79,3) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 82,5# (76,4; 87,0) n=8	120,6* (117,5; 123,6) n=7	127,8* (122,0; 133,5) n=6	125,0* (120,1; 130,5) n=6	121,3* (116,4; 127,2) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		130,2* (125,2; 134,6) n=8	119,5* (115,2; 126,2) n=8	112,7* (108,0; 116,6) n=8	95,0* (90,6; 95,8) n=8
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) зумовлювала статистично значуще зростання величини досліджуваного показника порівняно з контролем (КГ-2) теж в усі терміни спостереження ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 21 добу (на 67,3 %, $p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 35 доби експерименту ($p < 0,05$). У всі терміни експерименту вміст ЦІК у сироватці крові у ДГ-2 істотно перевищував ДГ-1 (відповідно на 22,2, 40,7, 53,9 та 58,4 %, $p_{1-2} < 0,05$).

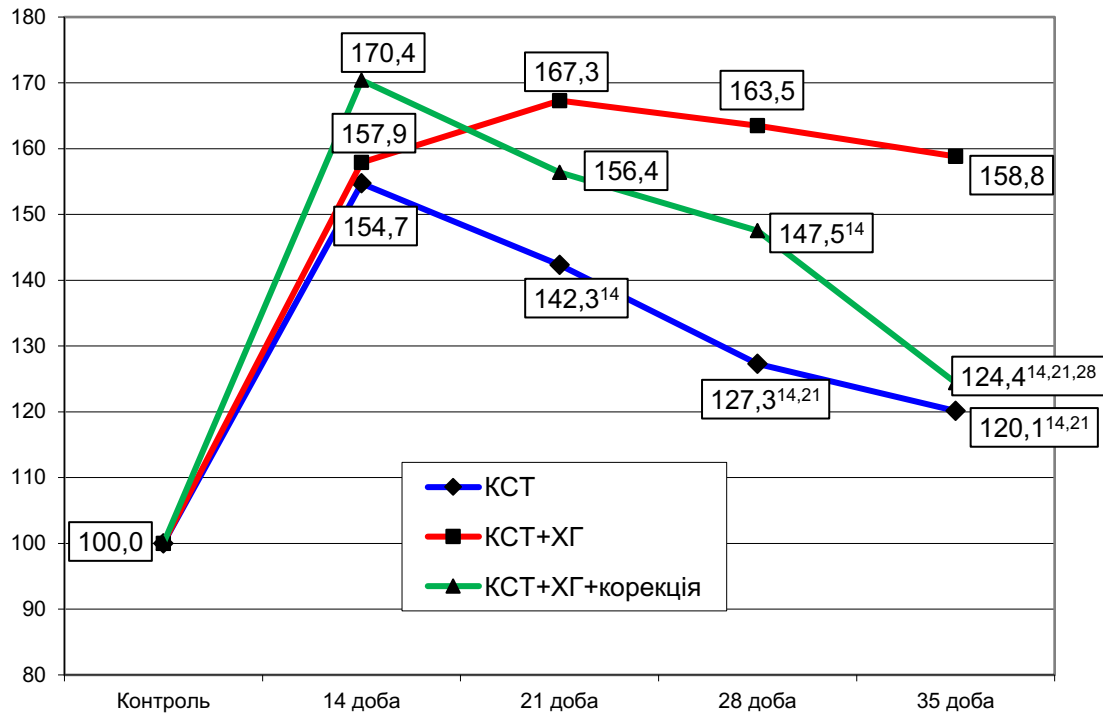


Рисунок 5.8 – Динаміка вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Застосування армадіну у тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з контролем (КГ-2) теж у всі терміни посттравматичного періоду супроводжувалося істотним зростанням вмісту ЦІК у сироватці крові з максимумом через 14 діб – на 70,4 % ($p < 0,05$) і наступним зниженням до 35 доби. В цей термін показник ставав істотно меншим, ніж у всі попередні терміни спостереження ($p < 0,05$), проте залишався на 24,4 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Порівняно з аналогічною групою тварин без корекції (ДГ-2) у ДГ-3 величина досліджуваного показника через 28 і 35 доби була статистично вірогідно меншою (відповідно на 9,8 та 21,7 %, $p_{2-3} < 0,05$).

Порівняно з ДГ-1 у ДГ-3 у всі терміни посттравматичного періоду вміст ЦІК у сироватці крові був істотно більшим (відповідно на 31,9, 31,6, 38,8 та на 24,0 %; $p_{1-3} < 0,05$).

Як видно з табл. 5.9 і рис. 5.9, за умов хронічного гепатиту (КГ-1) вміст ЦП у сироватці крові був статистично вірогідно меншим, ніж у контрольній групі щурів без хронічного гепатиту (КГ-2) (на 10,9 %, $p < 0,05$).

Таблиця 5.9 – Вміст церулоплазміну в сироватці крові (г л^{-1}) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 3,40 (3,20; 3,42) n=6	5,66* (5,65; 5,84) n=9	4,85* (4,64; 5,10) n=8	4,45* (4,31; 4,61) n=8	3,74* (3,66; 3,99) n=7
2. КСТ + хронічний гепатит	² 3,03# (2,91; 3,15) n=8	4,38* (4,24; 4,83) n=7	4,45* (4,29; 4,63) n=6	4,37* (4,22; 4,53) n=6	4,03* (3,91; 4,11) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		4,26* (4,23; 4,39) n=8	5,29* (5,19; 5,38) n=8	3,99* (3,84; 4,16) n=8	3,62* (3,42; 3,79) n=8
p ₁₋₂		<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p ₂₋₃		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Під впливом КСТ у щурів без хронічного гепатиту (ДГ-1) вміст ЦП у сироватці крові у всі терміни посттравматичного періоду істотно перевищував рівень контролю (КГ-1) ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 14 діб (на 66,5 %, $p < 0,05$), а далі знижувався, досягаючи мінімуму через 35 діб. В цей термін показник був статистично вірогідно меншим, порівняно з результатом 14, 21 і 28 діб спостереження ($p < 0,05$), проте залишався на 10,0 % більшим, ніж у КГ-1 ($p < 0,05$).

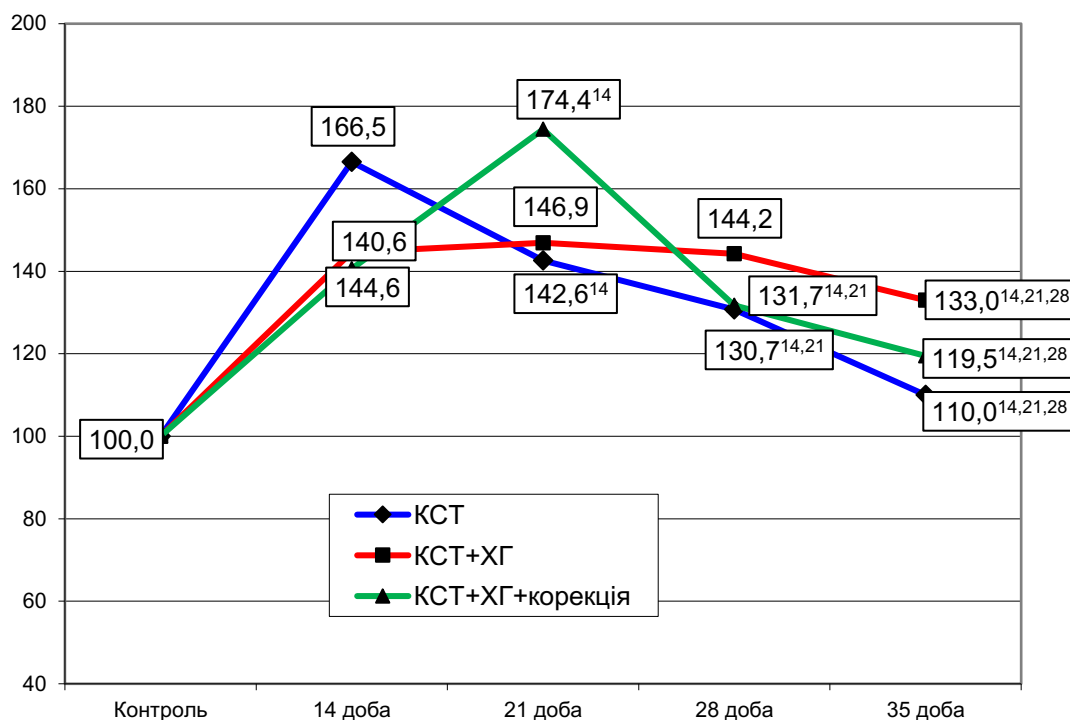


Рисунок 5.9 – Динаміка вмісту церулоплазміну в сироватці крові (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) зумовлювала статистично значуще зростання величини досліджуваного показника порівняно з контролем (КГ-2) теж в усі терміни спостереження ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав максимуму через 14 діб (на 40,6 %, $p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 28 доби експерименту ($p < 0,05$), а далі знижувався і ставав статистично вірогідно меншим, ніж в усі попередні терміни спостереження ($p < 0,05$). В цей термін показник продовжував залишатися на 33,3 % більшим, ніж у КГ-2 ($p < 0,05$). Через 14 діб експерименту вміст ЦП у сироватці крові у ДГ-2 був істотно меншим, ніж у ДГ-1 (на 22,6%, $p_{1-2} < 0,05$).

Застосування армадіну у тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з контролем (КГ-2) теж у всі терміни посттравматичного періоду супроводжувалося істотним зростанням вмісту ЦП у сироватці крові з максимумом через 21 добу експерименту – на 74,4 % ($p < 0,05$) і наступним зниженням до 35 доби. В цей термін показник ставав істотно меншим, ніж у

всі попередні терміни спостереження ($p < 0,05$), проте залишався на 19,5 % більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Порівняно з аналогічною групою тварин без корекції (ДГ-2) у ДГ-3 величина досліджуваного показника через 21 добу ставала істотно більшою (на 18,9 %, $p_{2-3} < 0,05$). У подальшому через 28 і 35 діб експерименту показник, навпаки ставав статистично вірогідно меншим ($p_{2-3} < 0,05$).

Порівняно з ДГ-1 у ДГ-3 через 14, 21 та 28 діб посттравматичного періоду вміст ЦП у сироватці крові був істотно меншим (відповідно на 24,7, 9,1 та на 10,3 %; $p_{1-3} < 0,05$). Разом з тим, через 35 діб посттравматичного періоду відмінності між ДГ-1 і ДГ-3 ставали статистично не вірогідними ($p_{1-3} > 0,05$).

Таким чином, за умов хронічного гепатиту порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки у сироватці крові суттєво зростав вміст ЦК та знижується концентрація ЦП. За умов КСТ показники у всі терміни посттравматичного періоду зростали й були статистично вірогідно більші, порівняно з контролем. В динаміці показник досягав максимуму через 14 діб й поступово знижувався до 35 доби, не досягаючи рівня контролю.

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту викликало статистично вірогідно більший вміст у сироватці крові ЦК та ЦП у всі терміни посттравматичного періоду. В динаміці показники досягали максимуму через 14 добу. Вміст ЦК залишався на такому ж рівні до 35 доби, а вміст ЦП – до 28 доби з наступним зниженням до 35 доби. У всі терміни посттравматичного періоду вміст ЦК у сироватці крові у щупів з КСТ та фоні хронічного гепатиту був істотно більшим, ніж в аналогічно травмованих щурів без хронічного ураження печінки. Водночас вміст ЦП у сироватці крові був меншим, проте результат виявився статистично значущим лише через 14 і 35 діб експерименту.

Застосування армادіну у щурів з КСТ та хронічним гепатитом, порівняно з аналогічною групою без корекції супроводжувалося істотним зниженням у сироватці крові вмісту ЦК, починаючи з 28 доби експерименту,

збільшенням ЦП через 21 добу з подальшим істотним зниженням через 28 та 35 діб.

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

1. Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби викликає посилення процесів цитолізу, що проявляється збільшенням АЛАТ- та АсАТ активності в сироватці крові, який перевищує групу травмованих тварин без супутнього ураження печінки. Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом порівняно з тваринами без корекції, викликає статистично значуще зниження АЛАТ-активності через 28 діб, АсАТ-активності – через 28 і 35 діб посттравматичного періоду.

2. За умов хронічного гепатиту величина ЕП у щурів з хронічним гепатитом виявилася істотно більшою, ніж у щурів без супутнього хронічного ураження печінки. Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту в усі терміни періоду пізніх проявів травматичної хвороби супроводжувалося суттєво більшим зростанням величини ЕП, ніж у щурів без хронічного ураження печінки з максимумом через 14 діб і наступним зниженням до 35 діб, яке не досягає рівня контролю. Застосування армадіну травмованим щурам з хронічним гепатитом, починаючи з 28 доби експерименту, викликає статистично вірогідне зниження величини ЕП порівняно з аналогічною групою щурів без супутнього хронічного ураження.

3. Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби порівняно з тваринами без супутнього ураження печінки викликає посилення процесів ендотоксикозу, що також проявляється збільшенням вмісту у сироватці крові фракцій МСМ₂₃₈, МСМ₂₅₄, МСМ₂₆₀ та МСМ₂₈₀ з максимумом через 21 добу та наступним зниженням до 35 доби, яке не досягає рівня контролю.

4. Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом порівняно з тваринами без корекції супроводжується зменшенням рівня

ендогенної інтоксикації, що проявляється статистично значущим зниженням вмісту досліджуваних фракцій МСМ у сироватці крові через 28 і 35 діб посттравматичного періоду.

5. За умов хронічного гепатиту порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки у сироватці крові суттєво зростав вміст ЦІК та знижується концентрація ЦП.

6. Нанесення КСТ викликало істотне зростання вмісту ЦІК та ЦП у сироватці крові у всі терміни посттравматичного періоду, порівняно з контролем. В динаміці показники досягали максимуму через 14 діб й поступово знижувалися до 35 доби, не досягаючи рівня контролю.

7. Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту викликало статистично вірогідно більший вміст у сироватці крові ЦІК та ЦП у всі терміни посттравматичного періоду. В динаміці показники досягали максимуму через 14 доби. Вміст ЦІК залишався на такому ж рівні до 35 доби, а вміст ЦП – до 28 доби з наступним зниженням до 35 доби. У всі терміни посттравматичного періоду вміст ЦІК у сироватці крові у щурів з КСТ та фоні хронічного гепатиту був істотно більшим, ніж в аналогічно травмованих щурів без хронічного ураження печінки. Водночас вміст ЦП у сироватці крові був меншим, проте результат виявився статистично значущим лише через 14 і 35 діб експерименту.

8. Застосування армадіну у щурів з КСТ та хронічним гепатитом, порівняно з аналогічною групою без корекції супроводжувалося істотним зниженням у сироватці крові вмісту ЦІК, починаючи з 28 доби експерименту, збільшенням ЦП через 21 добу з подальшим істотним зниженням через 28 та 35 діб.

Наведені в розділі результати опубліковано у наукових працях автора [213-216].

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ НА ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ ТА ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ В ПІЗНІЙ ПЕРІОД КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ АРМАДИНОМ

6.1 Динаміка показників жовчоутворювальної функції печінки

Вміст у жовчі сумарних жовчних кислот (табл. 6.1, рис. 6.1) на тлі хронічного гепатиту (КГ-2) порівняно з тваринами без супутнього хронічного ураження печінки (КГ-1) був статистично вірогідно меншим (на 39,7 %, $p < 0,05$).

Нанесення КСТ щурам без хронічного гепатиту (ДГ-1) через 14 діб посттравматичного періоду порівняно з контролем (КГ-1) викликало істотне зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот (на 32,2%, $p < 0,05$). Через 21 добу показник статистично вірогідно знижувався порівняно з попереднім терміном спостереження (на 11,1 %, $p < 0,05$). Починаючи з 28 доби показник зростав і до 35 доби досягав рівня КГ-1 ($p > 0,05$). В цей термін показник суттєво перевищував рівень 21 доби експерименту (на 25,0 %, $p < 0,05$).

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) через 14 діб посттравматичного періоду порівняно з контролем (КГ-2) супроводжувалося статистично значущим зниженням вмісту у жовчі сумарних жовчних кислот (на 32,2 %, $p < 0,05$). У подальшому показник зростав й до 35 доби досягав рівня КГ-2 ($p > 0,05$). В цей термін показник був істотно більшим, ніж через 14 діб (на 39,2 %, $p < 0,05$). Порівняно з ДГ-1, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот у ДГ-2 у всі терміни експерименту виявився статистично вірогідно меншим (відповідно на 50,0, 34,2, 37,3 та 37,3 %; $p_{1-2} < 0,05$).

Уведення армадіну тваринам з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) вже через 21 добу супроводжувалося істотним зростанням вмісту в жовчі

сумарних жовчних кислот. В цей термін показник досягав рівня контрольної групи (КГ-2) ($p > 0,05$).

Таблиця 6.1 – Вміст сумарних жовчних кислот ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	² 3,30 (3,04; 3,68) n=6	2,70* (2,70; 2,81) n=6	2,40* (2,29; 2,40) n=6	2,63* (2,55; 2,93) n=6	3,00 (2,78; 3,11) n=6
2. КСТ + хронічний гепатит	¹ 1,99# (1,82; 2,21) n=6	1,35* (1,24; 1,41) n=6	1,58* (1,39; 1,65) n=6	1,65* (1,54; 1,76) n=6	1,88 (1,58; 1,95) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		1,43* (1,24; 1,50) n=6	1,65 (1,54; 1,65) n=6	1,80 (1,84; 1,93) n=6	2,18 (2,10; 2,36) n=6
p_{1-2}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Тут і в інших таблицях розділу 6: Примітка 1. ^{1,2} – відповідно КГ-1, КГ-2. Примітка 2. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$). Примітка 3. # – відмінності між КГ-1 і КГ-2 статистично вірогідні ($p < 0,05$). Примітка 4. p_{1-2} – вірогідність відмінностей між ДГ-1 і ДГ-2. Примітка 5. p_{1-3} – вірогідність відмінностей між ДГ-1 і ДГ-3; Примітка 6. p_{2-3} – вірогідність відмінностей між ДГ-2 і ДГ-3.					

У подальшому показник продовжував зростати й через 35 діб статистично вірогідно перевищував величину всіх попередніх термінів спостереження: відповідно на 52,4, 32,1 та 21,1 % ($p < 0,05$). Порівняно з ДГ-1, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот у всі терміни посттравматичного

періоду був суттєво меншим ($p_{1-3}<0,05$). Порівняно з ДГ-2, показник через 14 і 21 доби істотно не відрізнявся ($p_{2-3}>0,05$), проте через 28 і 35 діб ставав статистично вірогідно більшим (відповідно на 9,1 та 16,0, $p_{2-3}<0,05$).

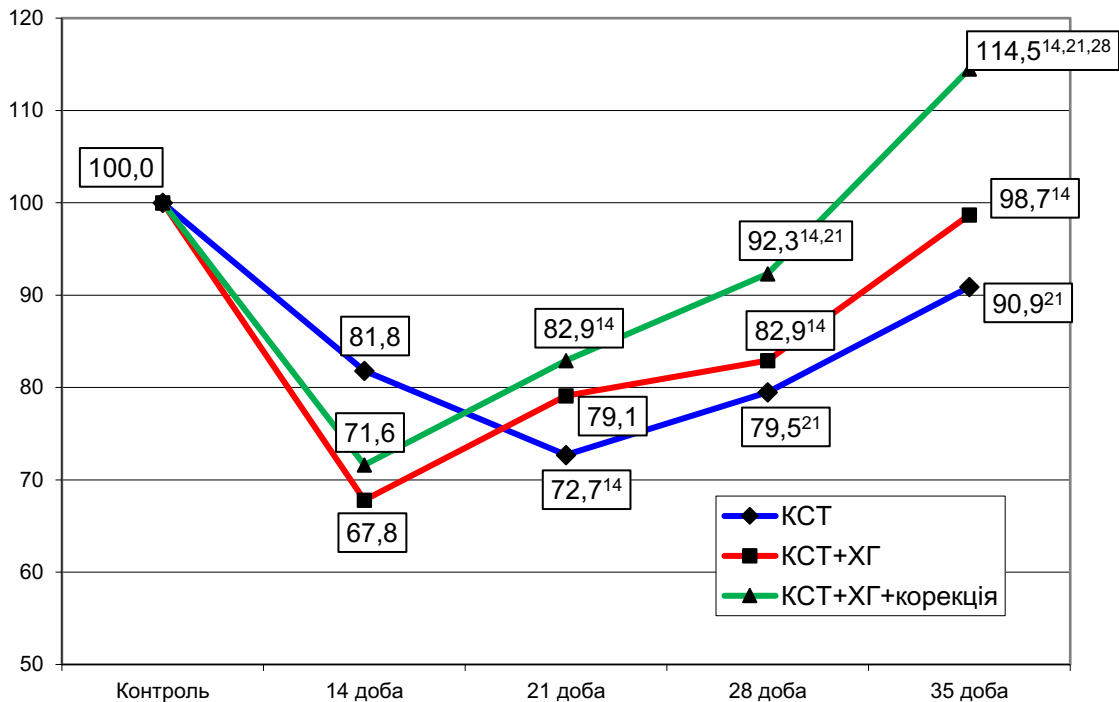


Рисунок 6.1 – Динаміка вмісту сумарних жовчних кислот у жовчі (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном.

Примітка. Тут і на рис. 2, 3: ^{14,21,28} – показники стосовно 14, 21 і 28 діб спостереження статистично вірогідні, $p<0,05$.

Вміст у жовчі холестеролу (табл. 6.2, рис. 6.2) на тлі хронічного гепатиту (КГ-2) порівняно з тваринами без супутнього хронічного ураження печінки (КГ-1) був статистично вірогідно меншим (на 25,3 %, $p<0,05$).

Нанесення КСТ щурам без хронічного гепатиту (ДГ-1) порівняно з контролем (КГ-1) у всі терміни посттравматичного періоду не викликало істотних відхилень вмісту в жовчі холестеролу ($p>0,05$).

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) через 14 діб посттравматичного періоду порівняно з контролем (КГ-2) супроводжувалося статистично значущим зниженням вмісту у жовчі холестеролу (на 20,4 %, $p<0,05$). У подальшому показник зростає і, починаючи з 21 доби досягав

рівня КГ-2 ($p > 0,05$). Через 28 і 35 діб показник виявився статистично вірогідно більшим, ніж через 14 діб ($p < 0,05$). Порівняно з ДГ-1, вміст у жовчі сумарних жовчних кислот у ДГ-2 у всі терміни експерименту виявився статистично вірогідно меншим (відповідно на 47,7, 34,6, 24,0 та 22,1 %; $p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 6.2 – Вміст холестеролу в жовчі ($\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній кuartили))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 0,288 (0,278; 0,316) n=6	0,327 (0,307; 0,359) n=6	0,303 (0,291; 0,315) n=6	0,292 (0,262; 0,309) n=6	0,280 (0,262; 0,298) n=6
2. КСТ + хронічний гепатит	² 0,215 [#] (0,189; 0,237) n=6	0,171* (0,161; 0,176) n=6	0,198 (0,175; 0,211) n=6	0,222 (0,212; 0,231) n=6	0,218 (0,207; 0,229) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		0,184 (0,171; 0,204) n=6	0,194 (0,185; 0,213) n=6	0,183 (0,177; 0,197) n=6	0,224 (0,216; 0,232) n=6
p_{1-2}		$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
p_{1-3}		$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
p_{2-3}		$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$

Уведення армадіну тваринам з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з КГ-2 практично не викликало істотних відхилень вмісту холестеролу в жовчі ($p > 0,05$). Порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2), показник через 14, 21 і 35 діб практично не відрізнявся ($p_{2-3} > 0,05$), проте через 28 діб був статистично вірогідно меншим (на 17,6 %, $p_{2-3} < 0,05$). Порівняно з ДГ-1, вміст у жовчі холестеролу у всі терміни посттравматичного періоду в виявився статистично вірогідно меншим ($p_{1-3} < 0,05$).

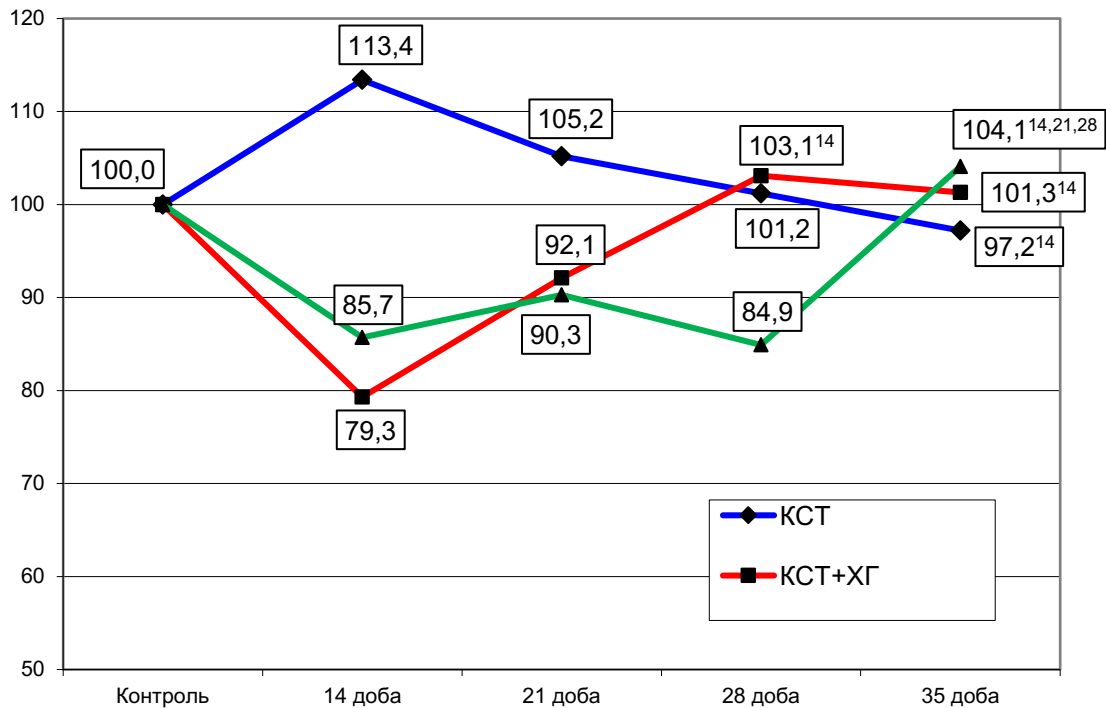


Рисунок 6.2 – Динаміка вмісту холестеролу в жовчі (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Вміст у жовчі загального білірубіну (табл. 6.3, рис. 6.3) на тлі хронічного гепатиту (КГ-2) порівняно з тваринами без супутнього хронічного ураження печінки (КГ-1) був статистично вірогідно меншим (на 12,0 %, $p < 0,05$).

Нанесення КСТ щурам без хронічного гепатиту (ДГ-1) порівняно з контролем (КГ-1) у всі терміни посттравматичного періоду не викликало статистично значущих відхилень вмісту в жовчі загального білірубіну ($p > 0,05$).

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) порівняно з контролем (КГ-2) у посттравматичному періоді теж не супроводжувалося статистично значущими відхиленнями вмісту у жовчі загального білірубіну ($p > 0,05$). Порівняно з ДГ-1, вміст у жовчі загального білірубіну у ДГ-2 через 21 і 28 діб виявився істотно меншим (відповідно на 14,6 та 20,9 %, $p_{1-2} < 0,05$). В інші терміни відмінності величини досліджуваного показника були не істотними ($p_{1-2} > 0,05$). В динаміці показник досягав мінімуму через 298 діб, а далі – зростав. Через 35 діб показник був статистично вірогідно більшим, ніж через 21 добу ($p < 0,05$).

Таблиця 6.3 – Вміст загального білірубіну в жовчі (мкмоль·л⁻¹) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 106,9 (96,2; 111,2) n=6	94,1 (94,1; 100,5) n=6	102,6 (96,2; 102,6) n=6	102,6 (96,2; 109,0) n=6	106,9 (96,2; 111,2) n=6
2. КСТ + хронічний гепатит	² 94,1 [#] (84,1; 94,1) n=6	87,6 (81,2; 94,1) n=6	87,6 (81,2; 94,1) n=6	81,2 (81,2; 90,9) n=6	94,1 (94,1; 100,5) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		87,6 (81,2; 100,5) n=6	81,2 (81,2; 90,9) n=6	98,4 (94,1; 109,0) n=6	98,4 (94,1; 109,0) n=6
p ₁₋₂		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p ₁₋₃		>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃		>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Уведення армадіну тваринам з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з КГ-2 теж практично не викликало істотних відхилень вмісту загального білірубіну в жовчі ($p > 0,05$). В динаміці показник досягав мінімуму через 21 добу й через 28 діб зростав (на 21,2 %, $p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні через 35 діб ($p > 0,05$). Разом з тим, порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2), показник через 28 діб ставав істотно більшим (на 21,2 %, $p_{2-3} < 0,05$). В інші терміни – відмінності були не суттєвими ($p_{2-3} > 0,05$). Порівняно з ДГ-1, вміст у жовчі загального білірубіну у ДГ-3 через 21 добу виявився статистично вірогідно меншим (на 20,9 %, $p_{1-3} < 0,05$), а в інші терміни суттєво не відрізнявся ($p_{1-3} > 0,05$).

Вміст у жовчі кон'югованого білірубіну (табл. 6.4, рис. 6.4) на тлі хронічного гепатиту (КГ-2) порівняно з тваринами без супутнього

хронічного ураження печінки (КГ-1) був статистично вірогідно меншим (на 29,0 %, $p < 0,05$).

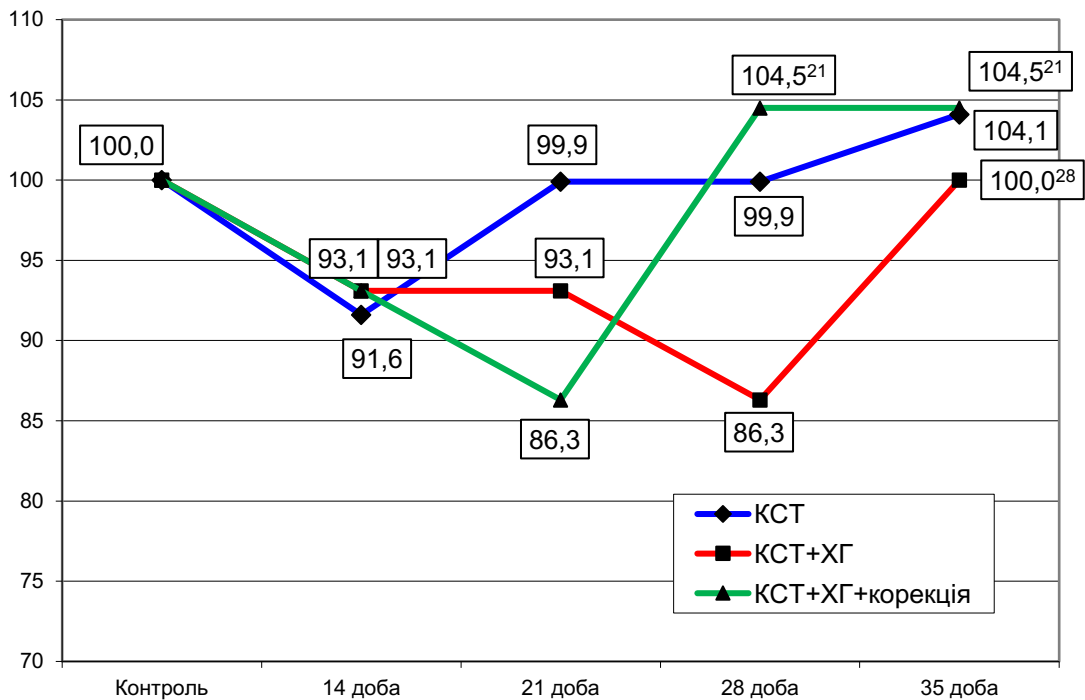


Рисунок 6.3 – Динаміка вмісту загального білірубіну в жовчі (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Нанесення КСТ щурам без хронічного гепатиту (ДГ-1) порівняно з контролем (КГ-1) через 14 і 21 доби посттравматичного періоду викликало статистично значуще зниження вмісту в жовчі кон'югованого білірубіну (відповідно на 23,1 та 29,0 %, $p > 0,05$). В динаміці показник досягав мінімуму через 21 добу, а далі – зростав. Через 35 діб показник був статистично вірогідно більшим, ніж через 14 і 21 доби ($p < 0,05$).

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) порівняно з контролем (КГ-2) у посттравматичному періоді не супроводжувалося статистично значущими відхиленнями вмісту у жовчі кон'югованого білірубіну ($p > 0,05$). В динаміці відмінності величини досліджуваного показника у всі терміни посттравматичного періоду виявилися не суттєвими ($p > 0,05$). У ДГ-2, порівняно з ДГ-1, величина досліджуваного показника

протягом 14-28 діб суттєво не відрізнялася ($p_{1-2}>0,05$), проте через 35 діб виявилася статистично вірогідно меншою (на 27,6 %, $p_{1-2}<0,05$).

Таблиця 6.4 – Вміст кон’югованого білірубіну в жовчі (мкмоль·л⁻¹) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 72,3 (63,0; 72,3) n=6	55,6* (51,3; 59,9) n=6	51,3* (51,3; 57,8) n=6	66,1 (59,9; 72,3) n=6	76,8 (72,3; 81,2) n=6
2. КСТ + хронічний гепатит	² 51,3# (51,3; 57,8) n=6	51,3 (51,3; 57,8) n=6	51,3 (42,9; 51,3) n=6	55,6 (51,3; 59,9) n=6	55,6 (51,3; 59,9) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		55,6 (51,3; 59,9) n=6	55,6 (51,3; 59,9) n=6	59,9 (53,4; 66,2) n=6	59,9 (53,4; 69,2) n=6
p_{1-2}		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p_{1-3}		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p_{2-3}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Уведення армадіну тваринам з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з КГ-2 теж практично не викликало істотних відхилень вмісту кон’югованого білірубіну в жовчі ($p>0,05$). В динаміці показник поступово зростав з 14 до 35 діб посттравматичного періоду, однак відмінності його величини в ці терміни були статистично не вірогідними ($p>0,05$). Порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2), у ДГ-3 показник суттєво не відрізнявся в сі терміни експерименту ($p_{2-3}>0,05$). Порівняно з ДГ-1, вміст у жовчі кон’югованого білірубіну у ДГ-3 протягом 14-28 діб суттєво не відрізнявся

($p_{1-3}>0,05$). Проте через 35 діб у ДГ-3 величина досліджуваного показника виявилася суттєво меншою, ніж у ДГ-1 (на 22,1 %, $p_{1-3}<0,05$).

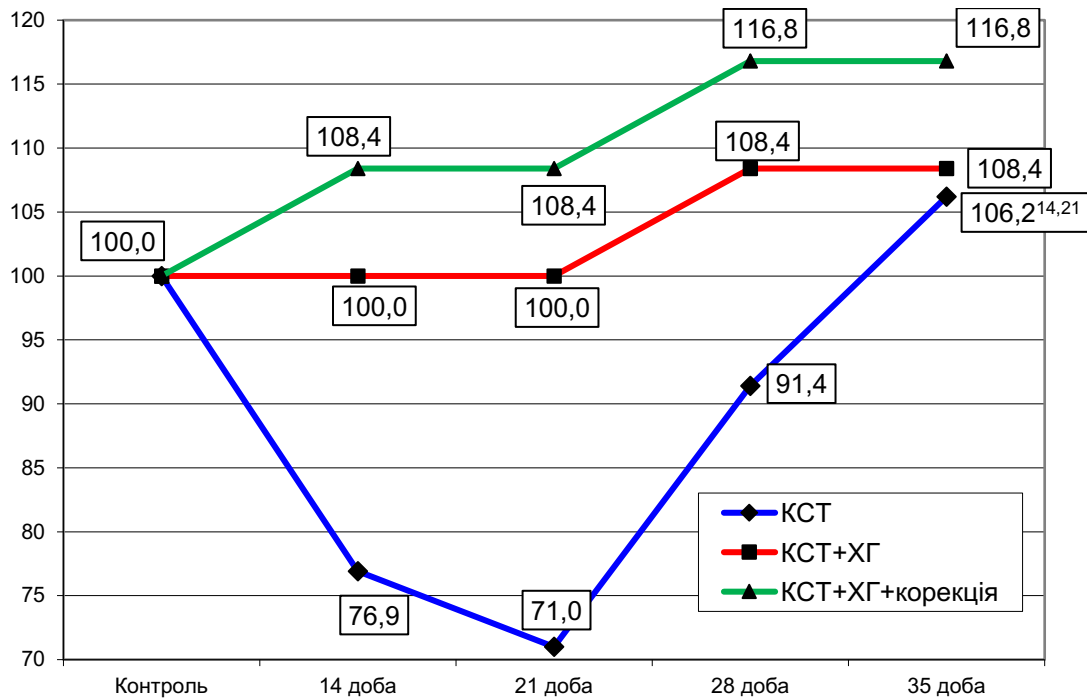


Рисунок 6.4 – Динаміка вмісту кон'югованого білірубіну в жовчі (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Вміст у жовчі некон'югованого білірубіну (табл. 6.5, рис. 6.5) на тлі хронічного гепатиту (КГ-2) порівняно з тваринами без супутнього хронічного ураження печінки (КГ-1) статистично вірогідно не відрізнявся ($p>0,05$).

Нанесення КСТ щурам без хронічного гепатиту (ДГ-1) порівняно з контролем (КГ-1) супроводжувалося зростанням вмісту некон'югованого білірубіну з максимумом через 21 добу. В цей термі показник на 40,2 % перевищував рівень КГ-1 ($p<0,05$). У подальшому показник знижувався й від КГ-1 суттєво не відрізнявся ($p>0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що через 35 діб величина показника ставала статистично вірогідно меншою, ніж через 21 добу (на 41,5 %, $p<0,05$).

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) порівняно з контролем (КГ-2) у посттравматичному періоді не супроводжувалося

статистично значущими відхиленнями вмісту у жовчі некон'югованого білірубину ($p > 0,05$). В динаміці показник змінювався хвилеподібно з першим максимумом через 21 добу і другим, проте з більшою амплітудою – через 35 діб. В цей термін величина показника ставала статистично вірогідно більшою, порівняно з результатом 28 доби (на 33,1 %, $p < 0,05$). У ДГ-2, порівняно з ДГ-1, величина досліджуваного показника протягом 14-28 діб суттєво не відрізнялася ($p_{1-2} > 0,05$), проте через 35 діб виявилася статистично вірогідно більшою (на 42,7 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 6.5 – Вміст некон'югованого білірубину в жовчі (мкмоль·л⁻¹) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 36,6 (31,3; 38,9) n=6	38,5 (34,2; 49,2) n=6	51,3 (44,9; 51,3) n=6	36,6 (24,9; 41,8) n=6	30,0 (23,9; 36,7) n=6
2. КСТ + хронічний гепатит	² 38,5 (31,0; 42,8) n=6	36,3 (29,9; 42,8) n=6	42,0 (32,7; 42,8) n=6	29,9 (23,5; 33,1) n=6	42,8 (42,7; 42,8) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		30,1 (29,9; 33,2) n=6	25,6 (21,3; 33,1) n=6	38,5 (31,3; 42,9) n=6	38,9 (35,4; 41,8) n=6
p ₁₋₂		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Уведення армадіну тваринам з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з КГ-2 теж практично не викликало істотних відхилень вмісту некон'югованого білірубину в жовчі ($p > 0,05$).

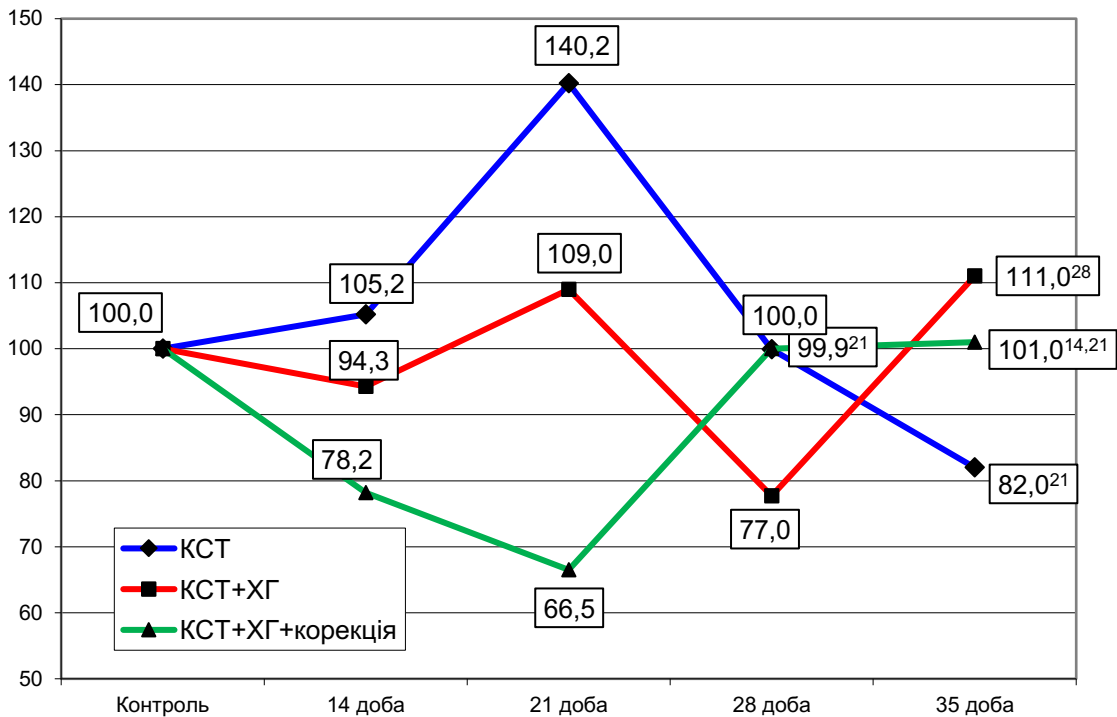


Рисунок 6.5 – Динаміка вмісту некон’югованого білірубіну в жовчі (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

В динаміці вміст некон’югованого білірубіну в жовчі поступово знижувався до 21 доби посттравматичного періоду, а далі – до 28 доби зростав і залишався на такому ж рівні до 35 доби. Через 28 діб величина досліджуваного показника ставала статистично вірогідно більшою, ніж через 21 добу (на 50,4 %, $p < 0,05$), а через 35 діб – суттєво більшою порівняно з 14 і 21 добами (відповідно на 29,2 та 52,0 %, $p < 0,05$). Порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2), у ДГ-3 показник у всі терміни експерименту суттєво не відрізнявся ($p_{2-3} > 0,05$). Порівняно з ДГ-1, вміст у жовчі некон’югованого білірубіну у ДГ-3 протягом 14 і 21 діб виявився суттєво меншим (відповідно на 21,8 та 50,1 %, $p_{1-3} > 0,05$). Проте через 28 і 35 діб відмінності за величиною досліджуваного показника були статистично не вірогідними ($p_{1-3} > 0,05$).

Аналіз величини холато-холестеролового коефіцієнта показав (табл. 6.6, рис. 6.6), що на тлі хронічного гепатиту (КГ-2) порівняно з тваринами без супутнього хронічного ураження печінки (КГ-1) відмінності

показника були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Нанесення КСТ щурам без хронічного гепатиту (ДГ-1) порівняно з контролем (КГ-1) супроводжувалося зниженням величини холато-холестеролового з мінімумом через 14 і 21 добу (відповідно на 26,9 та 29,2 %, $p < 0,05$). У подальшому показник зростав і через 28 і 35 діб істотно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$). Через 35 діб показник статистично вірогідно перевищував результат 14 і 21 діб (відповідно на 24,3 та 28,6 %, $p < 0,05$).

Таблиця 6.6 – Холато-холестероловий коефіцієнт (ум.од.) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 11,18 (9,71; 13,20) n=6	8,18* (7,72; 8,77) n=6	7,91* (7,58; 8,28) n=6	9,43 (8,51; 9,79) n=6	10,17 (9,18; 11,33) n=6
2. КСТ + хронічний гепатит	² 10,37# (8,24; 10,71) n=6	8,19 (7,58; 8,80) n=6	7,70 (6,60; 8,77) n=6	7,58 (6,88; 8,32) n=6	8,48 (7,11; 8,55) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		7,58 (6,82; 8,49) n=6	8,12 (7,58; 8,77) n=6	9,86 (9,69; 100,7) n=6	10,24 (9,65; 10,43) n=6
p ₁₋₂		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) порівняно з контролем (КГ-2) у посттравматичному періоді не супроводжувалося статистично значущими відхиленнями величини холато-холестеролового коефіцієнта ($p > 0,05$). В динаміці показник досягав мінімуму через 28 діб з

наступним підвищенням до 35 доби. В цей термін показник перевищував результат 28 доби на 11,9 %, що виявилось статистично вірогідним ($p < 0,05$). У ДГ-2, порівняно з ДГ-1, величина досліджуваного показника протягом 14-21 діб суттєво не відрізнялася ($p_{1-2} > 0,05$), проте через 28 і 35 діб виявилася статистично вірогідно меншою (на 19,6 та 16,6 %, $p_{1-2} < 0,05$).

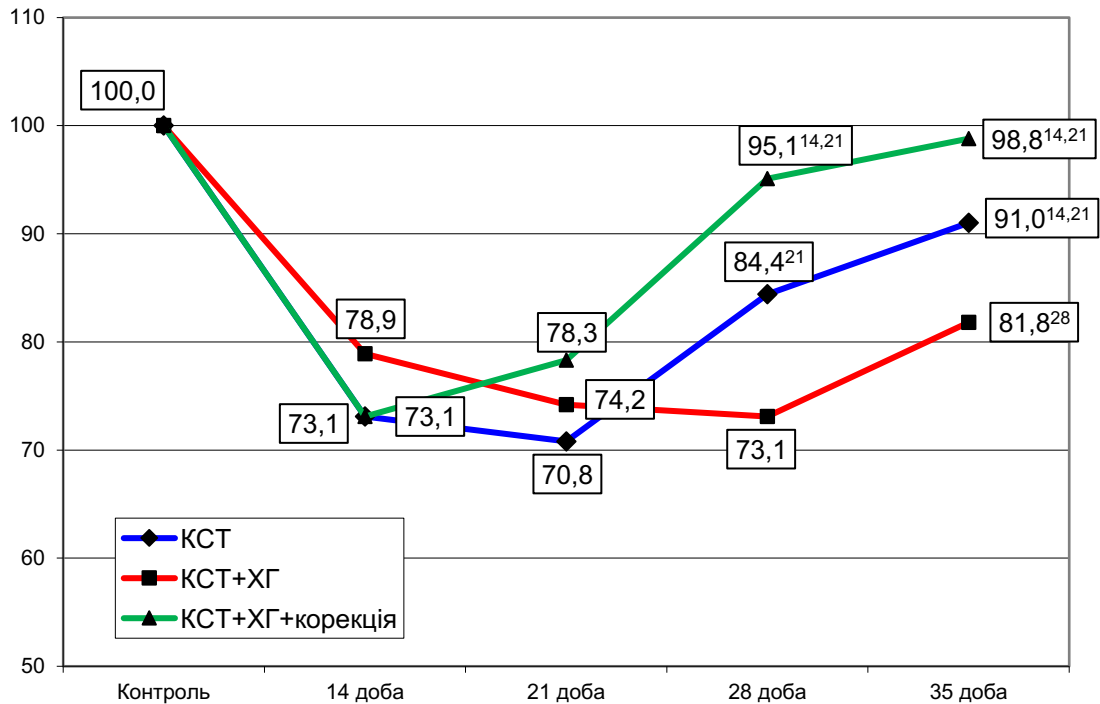


Рисунок 6.6 – Динаміка величини холато-холестеролового коефіцієнта (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Уведення армадіну тваринам з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) порівняно з КГ-2 теж практично не викликало істотних відхилень вмісту величини холато-холестеролового коефіцієнта ($p > 0,05$). В динаміці показник відразу досягав мінімуму через 14 діб і поступово зростав до 35 доби. Через 28 і 35 діб величина досліджуваного показника виявилася статистично вірогідно більшою, ніж через 14 і 21 доби ($p < 0,05$). Порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2), у ДГ-3 показник через 14 і 21 доби істотно не відрізнявся ($p_{2-3} > 0,05$), проте через 28 і 35 діб виявився статистично вірогідно більшим (відповідно на 30,1 та 20,8 %, $p_{2-3} < 0,05$). Порівняно з ДГ-1, у ДГ-3 протягом

усього терміну експерименту відмінності величини холато-холестеролового коефіцієнта були статистично не вірогідними ($p_{1-3} > 0,05$).

Що стосується ступеня кон'югації білірубину (табл. 6.7, рис. 6.7), то його величина за умов хронічного гепатиту (КГ-2) ставала істотно меншою, ніж у групі щурів без хронічного ураження ($p < 0,05$).

Таблиця 6.7 – Ступінь кон'югації білірубину жовчі (%) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ;UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 65,02 (64,00; 69,11) n=6	59,09* (51,13; 63,66) n=6	51,93* (50,00; 54,85) n=6	64,34 (59,70; 73,88) n=6	73,02 (67,02; 75,88) n=6
2. КСТ + хронічний гепатит	² 60,78 (55,48; 63,18) n=8	61,78 (55,48; 63,18) n=7	52,26 (49,54; 61,01) n=6	63,66 (63,30; 71,24) n=6	56,45 (54,52; 58,38) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		63,18 (63,18; 63,54) n=8	65,36* (63,30; 72,09) n=8	62,30 (56,24; 63,54) n=8	63,42 (59,58; 64,68) n=8
p_{1-2}		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p_{1-3}		>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
p_{2-3}		>0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Після нанесення КСТ (ДГ-1) до 21 доби показник, порівняно з контролем (КГ-2), знижувався (на 20,1 %, $p < 0,05$, проте в подальшому до 35 доби зростав й досягав рівня контролю ($p > 0,05$). У цей термін показник статистично вірогідно перевищував результат 14 і 21 діб (відповідно на 23,6 та 40,6 %, $p < 0,05$).

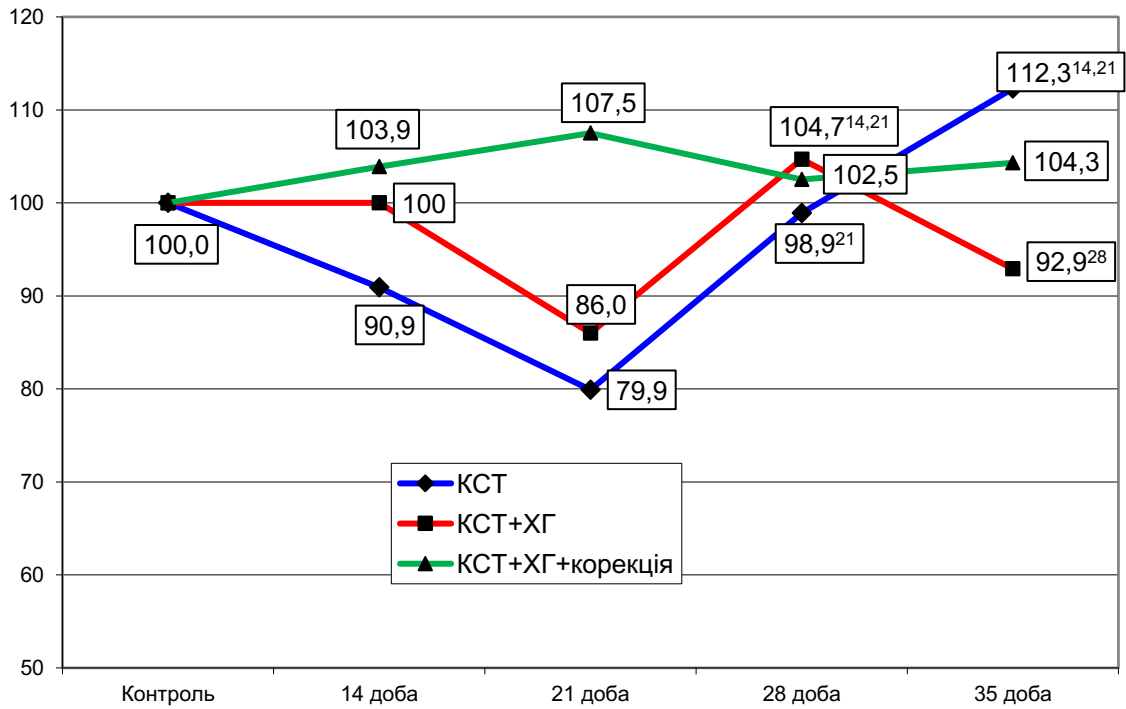


Рисунок 6.7 – Динаміка ступеня кон’югації білірубіну жовчі (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Нанесення КСТ за умов хронічного гепатиту (ДГ-2) протягом 14–35 діб не викликало істотних порушень ступеня кон’югації білірубіну стосовно контрольної групи (КГ-2) ($p > 0,05$). Проте в динаміці показник зазнавав коливальних змін. Через 21 добу – знижувався, до 28 доби – зростав (на 21,8 % порівняно з 21 добою, $p < 0,05$), через 35 діб повторно знижувався і ставав істотно меншим порівняно з результатом 28 доби (на 11,3 %, $p < 0,05$). Зазначені коливання не викликали істотних відмінностей досліджуваного показника порівняно з ДГ-1 через 14, 21 і 28 діб спостереження ($p_{1-2} > 0,05$), проте через 35 діб показник ставав істотно меншим (на 22,9 %, $p_{1-2} < 0,05$).

Застосування армадіну щурам з КСТ, яка була нанесена на тлі хронічного гепатиту (ДГ-3), вже через 21 добу експерименту викликало статистично значуще зростання ступеня кон’югації білірубіну, порівняно з контролем (КГ-2) ($p < 0,05$). В подальшому через 21 добу показник повертався до рівня контролю ($p > 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 35 доби ($p > 0,05$).

Порівняно з тваринами без корекції (ДГ-2) через 21 і 35 діб показник ставав статистично вірогідно більшим (відповідно на 25,1 та 12,3 %, $p_{2-3} < 0,05$). Порівняно з травмованими тваринами без хронічного гепатиту (ДГ-1) показник через 14 і 28 діб статистично вірогідно не відрізнявся ($p_{1-3} > 0,05$). Через 21 добу показник був істотно більшим (на 25,9 %, $p_{1-3} < 0,05$), проте через 35 діб – виявився суттєво меншим (на 13,1 %, $p_{1-3} < 0,05$).

Таким чином, моделювання хронічного гепатиту порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки викликає порушення жовчоутворювальної функції печінки, що виявляють статистично значущим зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального і кон'югованого білірубіну, а також ступеня кон'югації білірубіну. Хронічне ураження печінки не викликає істотних відмінностей порівняно з травмами без хронічного ураження холато-холестеролового індексу та вмісту в жовчі некон'югованого білірубіну.

Нанесення КСТ в період пізніх проявів травматичної хвороби вже через 14 діб порівняно з контролем викликає суттєве зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, холато-холестеролового коефіцієнта та ступеня кон'югації білірубіну. У подальшому показники зростають і до 35 доби досягають рівня контрольної групи. Моделювана травма не викликає істотних відмінностей порівняно з контролем вмісту в жовчі холестеролу, загального і некон'югованого білірубіну.

Нанесення КСТ в період пізніх проявів травматичної хвороби у щурів з експериментальним хронічним гепатитом зумовлює більші порушення жовчоутворювальної функції печінки, що порівняно з травмованими тваринами без хронічного ураження у всі терміни посттравматичного періоду супроводжується статистично значуще більшим зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, холестеролу, через 21 і 28 діб – загального білірубіну, через 35 діб – вмісту кон'югованого білірубіну, ступеня кон'югації білірубіну та холато-холестеролового коефіцієнта. В цей термін суттєво зростає вміст у жовчі некон'югованого білірубіну.

Застосування армادіну у щурів з КСТ та хронічним гепатитом у період пізніх проявів травматичної хвороби порівняно з аналогічною групою без корекції супроводжується статистично значущим збільшенням вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот та холато-холестеролового коефіцієнта, починаючи з 28 доби експерименту, зростанням в жовчі вмісту холестеролу та загального білірубіну, а також холато-холестеролового коефіцієнта через 28 діб посттравматичного періоду, проте не впливав на вміст у жовчі кон'югованого і некон'югованого біолірубіну білірубну.

6.2 Динаміка показників жовчовидільної функції печінки

Дослідження показали, що внаслідок моделювання хронічного гепатиту (табл. 6.8, рис. 6.8) відмічали статистично вірогідне зниження швидкості жовчовиділення (на 27,6 %, $p < 0,05$). Під впливом КСТ (ДГ-1) через 14 і 21 доби посттравматичного періоду величина досліджуваного показника була істотно меншою, ніж у контролі (КГ-1) відповідно на 22,6 та 29,0 % ($p < 0,05$). В подальшому, починаючи з 28 доби, показник зростав, ставав суттєво більшим, ніж через 14 і 21 доби ($p < 0,05$) й досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) через 14 діб посттравматичного періоду супроводжувалося статистично вірогідним зниженням швидкості жовчовиділення порівняно з контрольною групою (КГ-2) на 23,8 % ($p < 0,05$). До 35 доби показник зростав і в цей термін досягав рівня контролю ($p > 0,05$). Порівняно з ДГ-1 у всі терміни спостереження показник був статистично вірогідно меншим (відповідно на 28,6, 19,1, 39,4 та 36,6 %; $p_{1-2} < 0,05$).

Застосування армادіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3), починаючи з 21 доби посттравматичного періоду викликало істотне зростання швидкості жовчовиділення. Порівняно з 14 добою в цей термі показник зріс на 11,0 % ($p < 0,05$) і досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

В подальшому показник зростає. Через 35 діб його величина була статистично вірогідно більшою, ніж в усі попередні терміни спостереження ($p < 0,05$). Порівняно з ДГ-1 показник у всі терміни спостереження залишався статистично вірогідно меншим (відповідно на 25,1, 10,0, 32,6 та 27,2 %; $p_{1-3} < 0,05$). Однак, порівняно з аналогічною групою тварин без корекції (ДГ-2), через 21, 28 та 35 діб експерименту швидкість жовчовиділення виявилася істотно більшою ($p_{2-3} < 0,05$).

Таблиця 6.8 – Швидкість жовчовиділення ($\text{мл}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	¹ 2,21 (2,07; 2,34) n=6	1,71* (1,64; 1,76) n=6	1,57* (1,55; 1,65) n=6	2,18 (2,18; 2,25) n=6	2,24 (2,14; 2,32) n=6
2. КСТ + хронічний гепатит	² 1,60# (1,38; 1,72) n=6	1,22* (1,10; 1,31) n=6	1,27* (1,20; 1,35) n=6	1,32* (1,27; 1,36) n=6	1,43 (1,33; 1,43) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		1,28* (1,18; 1,32) n=6	1,42 (1,33; 1,44) n=6	1,47 (1,44; 1,50) n=6	1,63 (1,60; 1,68) n=6
p_{1-2}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

У свою чергу швидкість екскреції сумарних жовчних кислот (табл. 6.9, рис. 6.9) у контрольній групі щурів з хронічним гепатитом (КГ-2) була статистично вірогідно меншою, ніж у контрольній групі щурів без хронічного ураження печінки (КГ-1) (на 51,6 %, $p < 0,05$).

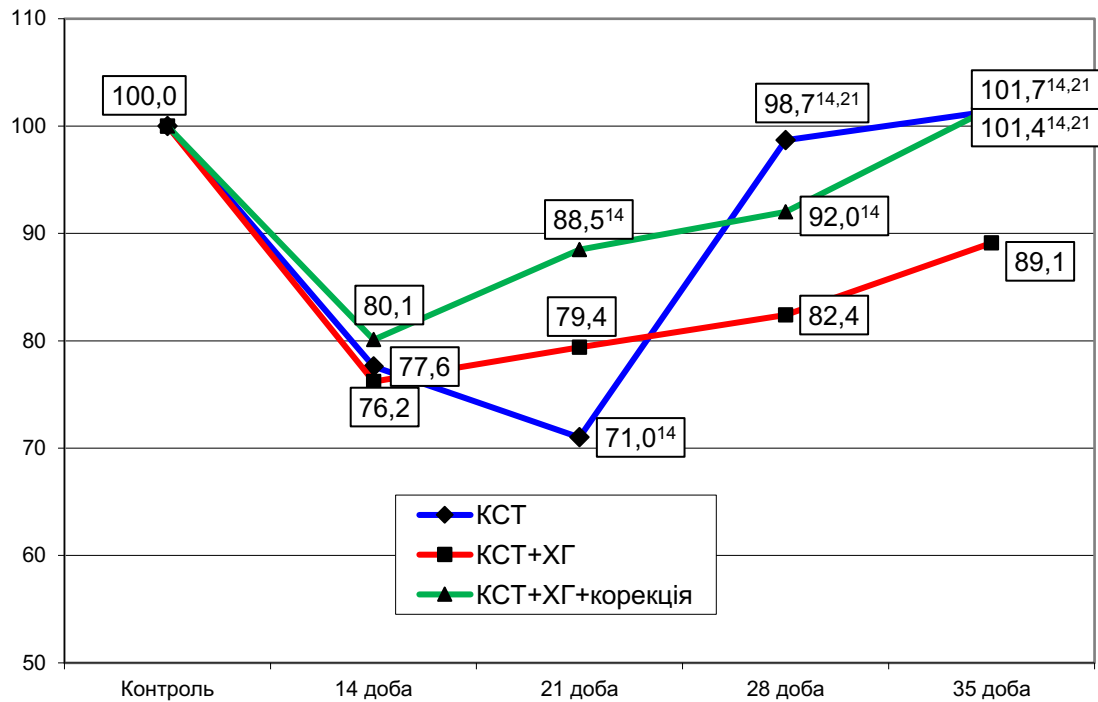


Рисунок 6.8 – Динаміка швидкості жовчовиділення (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Під впливом КСТ (ДГ-1) через 14, 21 та 28 діб посттравматичного періоду швидкість екскреції сумарних жовчних кислот ставала істотно меншою, ніж у контролі (КГ-1) – відповідно на 40,7, 52,6 та 24,7 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 21 добу, був в цей термін істотно меншим, ніж через 14 діб ($p < 0,05$) й у подальшому зростав. Через 35 діб показник досягав рівня контрольної групи та статистично вірогідно перевищував результат усіх попередніх термінів спостереження ($p < 0,05$).

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) теж супроводжувалося істотним зниженням швидкості екскреції сумарних жовчних кислот порівняно з КГ-2. Показник вже через 14 діб посттравматичного періоду досягав мінімальної величини (на 53,4 %, $p < 0,05$) й у подальшому зростав, однак не досягав рівня КГ-2 й залишався істотно меншим: через 21 добу – на 48,4 %, через 28 діб – на 43,7 %, через 35 діб – на 35,9 % ($p < 0,05$). Через 35 діб показник статистично вірогідно перевищував результат 14 і 21 діб ($p < 0,05$).

Порівняно з ДГ-1 у всі терміни спостереження показник був статистично вірогідно меншим (відповідно на 63,8, 48,5, 63,9 та 62,4 %; $p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 6.9 – Швидкість екскреції сумарних жовчних кислот ($\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) в динамці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квантілі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	² 7,61 (6,41; 7,99) n=6	4,53* (4,30; 4,78) n=6	3,61* (3,50; 3,77) n=6	5,73* (5,56; 5,97) n=6	6,82 (6,38; 7,02) n=6
2. КСТ + хронічний гепатит	¹ 3,68# (2,59; 3,72) n=6	1,64* (1,43; 1,83) n=6	1,86* (1,76; 2,10) n=6	2,07* (1,98; 2,32) n=6	2,36 (2,30; 2,67) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		1,70* (1,63; 1,78) n=6	2,27* (2,18; 2,32) n=6	2,80 (2,71; 2,81) n=6	3,59 (3,15; 3,79) n=6
p_{1-2}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

За умов застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) через 14 діб посттравматичного періоду швидкість екскреції сумарних жовчних кислот порівняно з КГ-2 була на 53,7 % меншою ($p < 0,05$).

У подальшому показник й у кожний наступний термін ставав статистично вірогідно більшим, ніж у попередній ($p < 0,05$). Починаючи з 28 доби показник досягав рівня КГ-2 ($p > 0,05$). Порівняно з аналогічною групою тварин без корекції (ДГ-2), через 21, 28 та 35 діб експерименту швидкість екскреції сумарних жовчних кислот швидкість жовчовиділення виявилася істотно більшою (відповідно на 22,0, 35,3 та 52,1 %, $p_{2-3} < 0,05$). Порівняно з

ДГ-1 показник у всі терміни спостереження залишався статистично вірогідно меншим (відповідно на 62,5, 37,1, 51,1 та 47,4 %; $p_{1-3} < 0,05$).

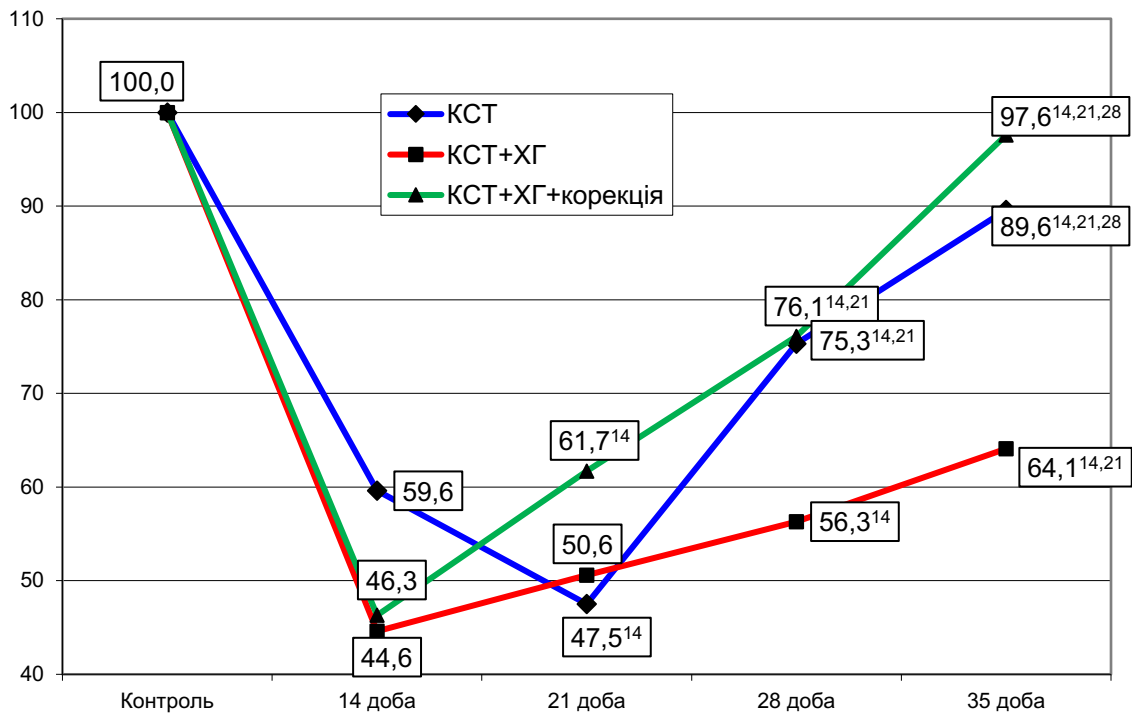


Рисунок 6.9 – Динаміка швидкості екскреції сумарних жовчних кислот (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Швидкість екскреції холестеролу (табл. 6.10, рис. 6.10) у контрольній групі щурів з хронічним гепатитом (КГ-2) була статистично вірогідно меншою, ніж у контрольній групі щурів без хронічного ураження печінки (КГ-1) (на 48,5 %, $p < 0,05$).

Під впливом КСТ (ДГ-1) через 14 та 21 доби посттравматичного періоду величина досліджуваного показника ставала істотно меншою, ніж у контролі (КГ-1) – відповідно на 14,5 та 25,7 % ($p < 0,05$). В динаміці показник досягав мінімальної величини через 21 добу, був в цей термін істотно меншим, ніж через 14 діб ($p < 0,05$) й у подальшому зростав. Через 28 діб показник досягав рівня контрольної групи, залишався на такому ж рівні до 35 доби і статистично вірогідно перевищував результат 21 доби спостереження ($p < 0,05$).

Таблиця 6.10 – Швидкість екскреції холестеролу ($\text{мг}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	² 0,647 (0,586; 0,751) n=6	0,553* (0,526; 0,620) n=6	0,481* (0,431; 0,511) n=6	0,623 (0,603; 0,662) n=6	0,634 (0,560; 0,694) n=6
2. КСТ + хронічний гепатит	¹ 0,333# (0,314; 0,355) n=6	0,216* (0,198; 0,229) n=6	0,240* (0,223; 0,298) n=6	0,297 (0,279; 0,313) n=6	0,292 (0,277; 0,319) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		0,220* (0,206; 0,261) n=6	0,276* (0,251; 0,294) n=6	0,278* (0,259; 0,289) n=6	0,372 (0,352; 0,275) n=6
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) теж супроводжувалося істотним зниженням швидкості екскреції холестеролу порівняно з КГ-2. Показник вже через 14 діб посттравматичного періоду досягав мінімальної величини (на 53,1 %, $p<0,05$) й у подальшому зростав. Через 28 діб показник досягав максимальної величини й залишався на такому ж рівня до 35 доби. В ці терміни показник був істотно більшим, ніж через 14 діб ($p<0,05$) і досягав рівня контролю (КГ-2) ($p>0,05$). Порівняно з ДГ-1 у ДГ-2 у всі терміни спостереження показник був статистично вірогідно меншим (відповідно на 60,9, 50,1, 52,3 та 46,0 %; $p_{1-2}<0,05$).

За умов застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) через 14 діб посттравматичного періоду швидкість екскреції холестеролу порівняно з КГ-2 була на 43,8 % меншою ($p<0,05$).

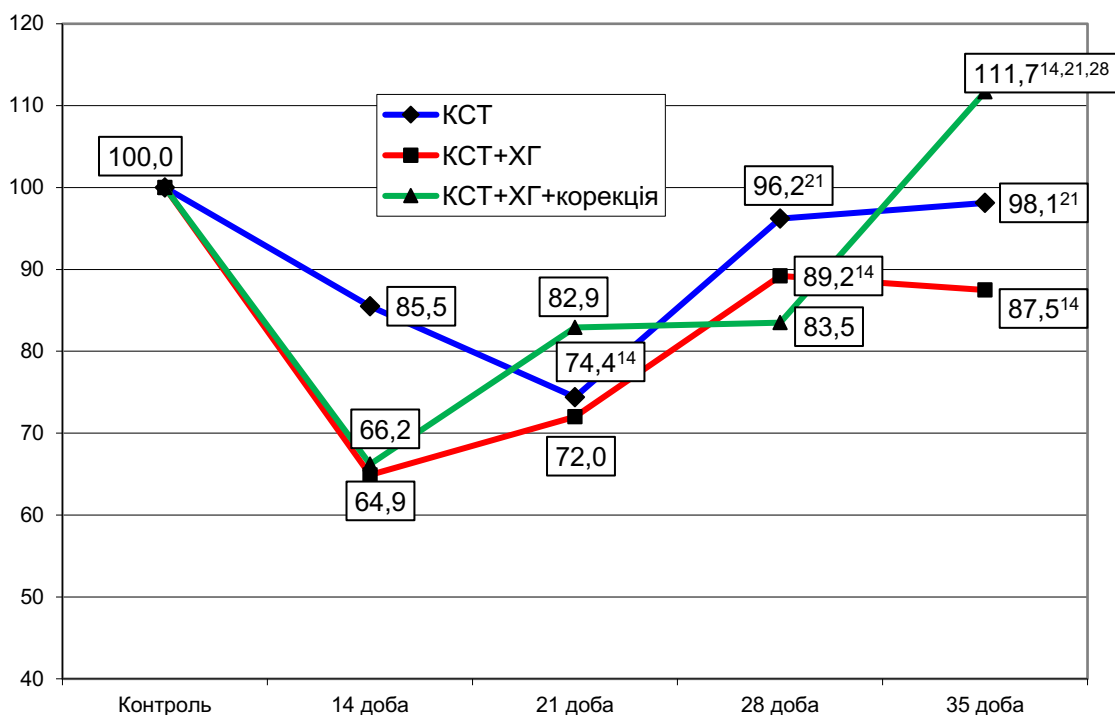


Рисунок 6.10 – Динаміка швидкості екскреції холестеролу (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

У подальшому показник зростав, проте його величина через 21 і 28 діб статистично вірогідно не відрізнялася від рівня 14 діб ($p > 0,05$) та була істотно меншою, ніж у контролі (відповідно на 17,1 та 16,5 %, $p < 0,05$). Проте через 35 діб показник значно підвищувався порівняно з попереднім терміном спостереження (на 33,8 %, $p < 0,05$) й досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$). Порівняно з аналогічною групою тварин без корекції (ДГ-2), через 14, 21 та 28 діб відмінності величини швидкості екскреції холестеролу були не суттєвими ($p_{2-3} > 0,05$), однак через 35 діб показник у ДГ-3 ставав істотно більшим (на 27,4 %, $p_{2-3} < 0,05$). Порівняно з ДГ-1 показник у всі терміни спостереження продовжував залишався статистично вірогідно меншим (відповідно на 60,2, 42,6, 55,4 та 41,3 %; $p_{1-3} < 0,05$).

Швидкість екскреції загального білірубіну (табл. 6.11, рис. 6.11) у контрольній групі щурів з хронічним гепатитом (КГ-2) була статистично

вірогідно меншою, ніж у контрольній групі щурів без хронічного ураження печінки (КГ-1) (на 32,4 %, $p < 0,05$).

Таблиця 6.11 – Швидкість екскреції загального білірубну ($\text{мкмоль}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квантілі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	² 228,3 (223,7; 235,2) n=6	168,7* (155,8; 172,7) n=6	158,6* (148,5; 171,8) n=6	228,0 (207,4; 242,5) n=6	229,6 (219,8; 251,9) n=6
2. КСТ + хронічний гепатит	¹ 154,4# (117,4; 168,6) n=6	107,0 (89,7; 125,5) n=6	113,7 (107,0; 120,1) n=6	106,3 (102,0; 119,6) n=6	134,1 (133,7; 134,4) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		115,7 (96,5; 129,6) n=6	119,4 (106,8; 122,5) n=6	142,2 (140,5; 147,0) n=6	163,6 (139,8; 178,2) n=6
p ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Під впливом КСТ (ДГ-1) через 14 та 21 доби посттравматичного періоду величина досліджуваного показника досягала мінімальної величини і ставала істотно меншою, ніж у контролі (КГ-1) – відповідно на 26,1 та 30,5 % ($p < 0,05$). У подальшому показник зростав і через 28 діб досягав рівня контрольної групи ($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 35 доби ($p > 0,05$). Через 28 і 35 діб показник статистично вірогідно перевищував результат 14 і 21 діб ($p < 0,05$).

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) теж супроводжувалося зниженням швидкості екскреції загального білірубину

порівняно з КГ-2. Однак результат у всі терміни посттравматичного періоду виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$). Порівняно з ДГ-1 у ДГ-2 у всі терміни спостереження показник був статистично вірогідно меншим (відповідно на 36,6, 28,3, 53,4 та 41,6 %; $p_{1-2} < 0,05$).

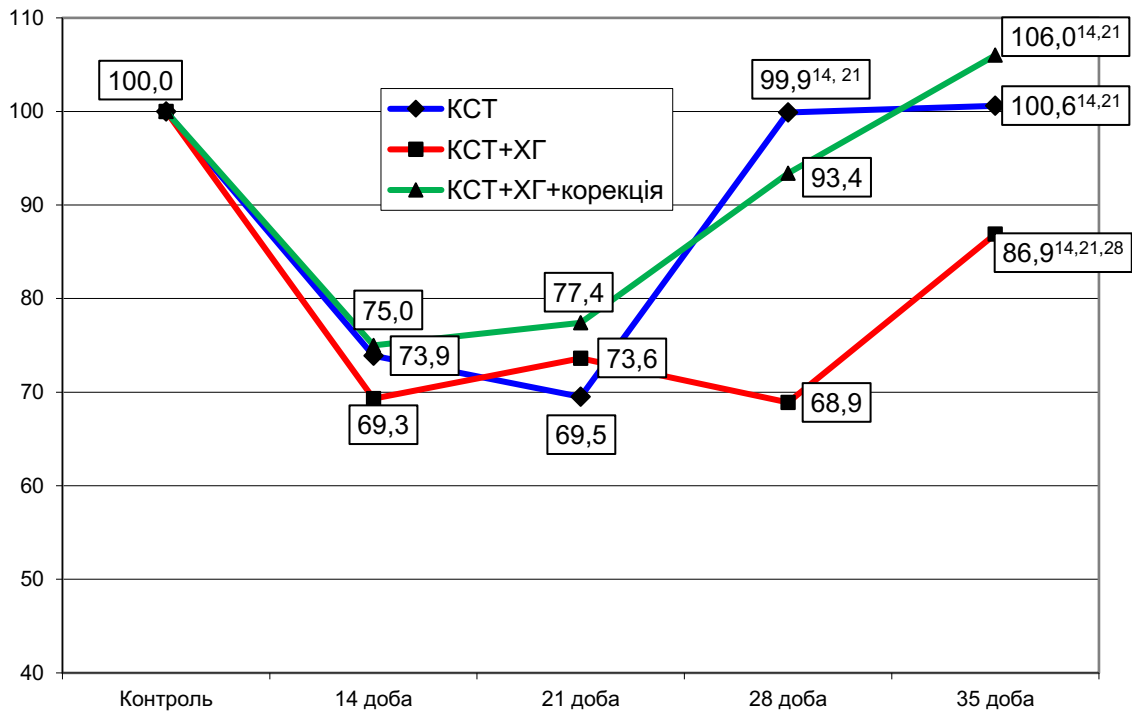


Рисунок 6.11 – Динаміка швидкості екскреції загального білірубіну (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

За умов застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) через 14 діб посттравматичного періоду швидкість екскреції загального білірубіну була мінімальною та поступово зростала до 35 доби. У всі терміни посттравматичного періоду результат виявився статистично не вірогідним порівняно з КГ-2 ($p > 0,05$). Порівняно з аналогічною групою тварин без корекції (ДГ-2), через 14 та 21 діб відмінності величини швидкості екскреції загального білірубіну були несуттєвими ($p_{2-3} > 0,05$), однак через 28 і 35 діб показник у ДГ-3 ставав істотно більшим (відповідно на 33,8 та 22,0 %, $p_{2-3} < 0,05$). Порівняно з ДГ-1 показник

у всі терміни спостереження продовжував залишався статистично вірогідно меншим (відповідно на 31,4, 24,7, 37,6 та 28,7 %; $p_{1-3} < 0,05$).

Швидкість екскреції кон'югованого білірубину (табл. 6.12, рис. 6.12) у контрольній групі щурів з хронічним гепатитом (КГ-2) була статистично вірогідно меншою, ніж у контрольній групі щурів без хронічного ураження печінки (КГ-1) (на 39,8 %, $p < 0,05$).

Таблиця 6.12 – Швидкість екскреції кон'югованого білірубну ($\text{мкмоль}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квантілі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	² 147,9 (146,3; 152,7) n=6	92,7* (89,6; 96,4) n=6	88,5* (81,3; 92,2) n=6	150,5 (133,8; 161,2) n=6	169,9 (150,2; 184,8) n=6
2. КСТ + хронічний гепатит	¹ 89,1# (71,0; 103,2) n=6	66,8 (62,0; 75,7) n=6	62,1 (56,2; 72,2) n=6	72,6 (68,8; 77,3) n=6	75,6 (73,3; 83,1) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		73,0 (61,0; 80,5) n=6	75,2 (67,0; 84,3) n=6	88,5 (79,1; 92,3) n=6	99,6 (86,1; 113,0) n=6
p_{1-2}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Під впливом КСТ (ДГ-1) через 14 та 21 доби посттравматичного періоду величина досліджуваного показника досягала мінімальної величини і ставала істотно меншою, ніж у контролі (КГ-1) – відповідно на 37,3 та 40,1 % ($p < 0,05$). У подальшому показник зростав і через 28 діб досягав рівня контрольної групи ($p < 0,05$) й залишався на такому ж рівні до 35 доби

($p>0,05$). Через 28 і 35 дів показник статистично вірогідно перевищував результат 14 і 21 дів ($p<0,05$).

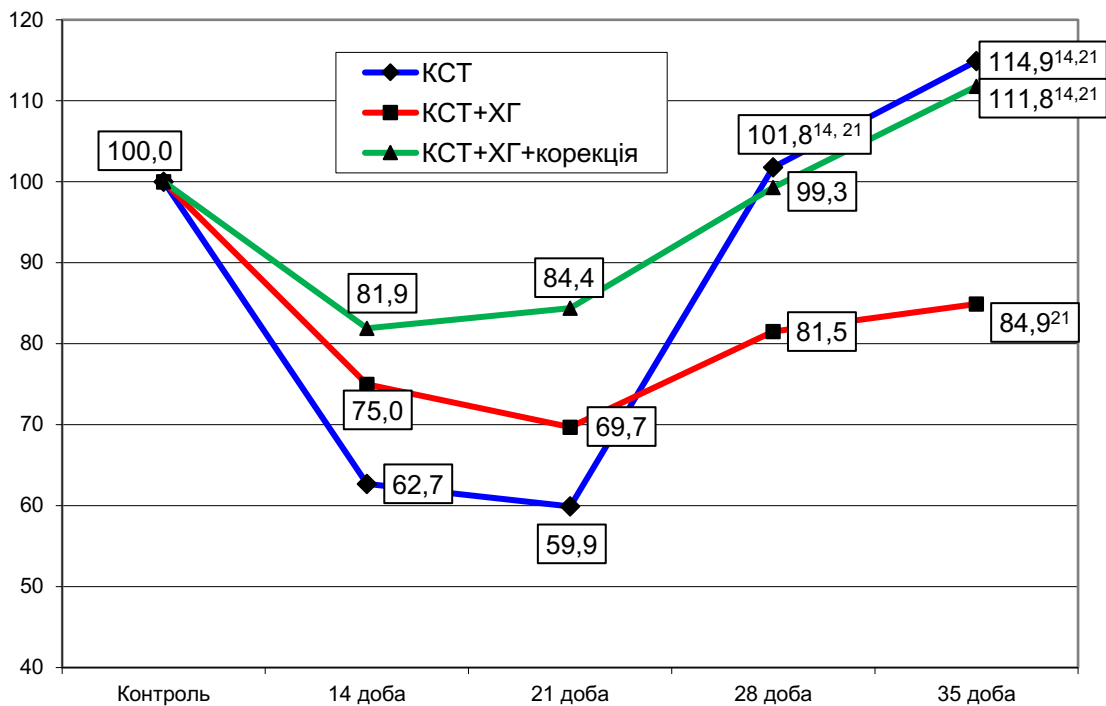


Рисунок 6.12 – Динаміка швидкості екскреції кон'югованого білірубіну (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) теж супроводжувалося зниженням швидкості екскреції кон'югованого білірубіну порівняно з КГ-2. Однак результат у всі терміни посттравматичного періоду виявився статистично не вірогідним ($p>0,05$). Порівняно з ДГ-1 у ДГ-2 у всі терміни спостереження показник був статистично вірогідно меншим (відповідно на 27,9, 29,8, 51,8 та 55,5 %; $p_{1-2}<0,05$).

За умов застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) через 14 дів посттравматичного періоду швидкість екскреції кон'югованого білірубіну була мінімальною та поступово зростала до 35 доби. У всі терміни посттравматичного періоду результат виявився статистично не вірогідним порівняно з КГ-2 ($p>0,05$). Порівняно з

аналогічною групою тварин без корекції (ДГ-2), через 14 та 21 діб відмінності величини швидкості екскреції кон'югованого білірубину були несуттєвими ($p_{2-3} > 0,05$), однак через 28 і 35 діб показник у ДГ-3 ставав істотно більшим (відповідно на 21,9 та 31,8 %, $p_{2-3} < 0,05$). Порівняно з ДГ-1 показник у всі терміни спостереження продовжував залишався статистично вірогідно меншим (відповідно на 21,5, 15,0, 41,2 та 41,4 %; $p_{1-3} < 0,05$).

Швидкість екскреції некон'югованого білірубину (табл. 6.13, рис. 6.13) у контрольній групі щурів з хронічним гепатитом (КГ-2) була меншою, ніж у контрольній групі щурів без хронічного ураження печінки (КГ-1), проте результат виявився статистично не вірогідним ($p > 0,05$).

Таблиця 6.13 – Швидкість екскреції некон'югованого білірубину (мкмоль·год⁻¹·кг⁻¹) в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном (Me (LQ; UQ) – медіана (нижній і верхній квантилі))

Дослідна група	Контрольна група	Політравма			
		14 доба	21 доба	28 доба	35 доба
1. КСТ	² 81,3 (66,4; 83,2) n=6	68,9 (57,1; 83,9) n=6	75,7 (70,3; 80,8) n=6	79,7 (55,8; 97,8) n=6	67,1 (48,7; 85,0) n=6
2. КСТ + хронічний гепатит	¹ 62,7 (44,8; 69,6) n=6	44,4 (32,5; 55,9) n=6	54,6 (39,7; 61,0) n=6	39,2* (29,4; 43,6) n=6	61,0 (56,9; 61,1) n=6
3. КСТ + хронічний гепатит + корекція		38,6 (35,5; 44,2) n=6	35,0* (31,0; 43,0) n=6	54,0 (45,9; 61,5) n=6	62,2 (57,3; 65,9) n=6
p_{1-2}		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p_{1-3}		<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p_{2-3}		>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Під впливом КСТ (ДГ-1) показник порівняно з КГ-1 змінювався хвилеподібно зі зниженням через 14 днів, зростанням – через 28 днів та повторним зниженням – через 35 днів. Однак результат порівняно з КГ-1 був статистично не вірогідним ($p>0,05$). Привертає увагу той факт, що через 28 днів показник виявився істотно більшим, ніж через 14 днів (на 15,7 %, $p<0,05$).

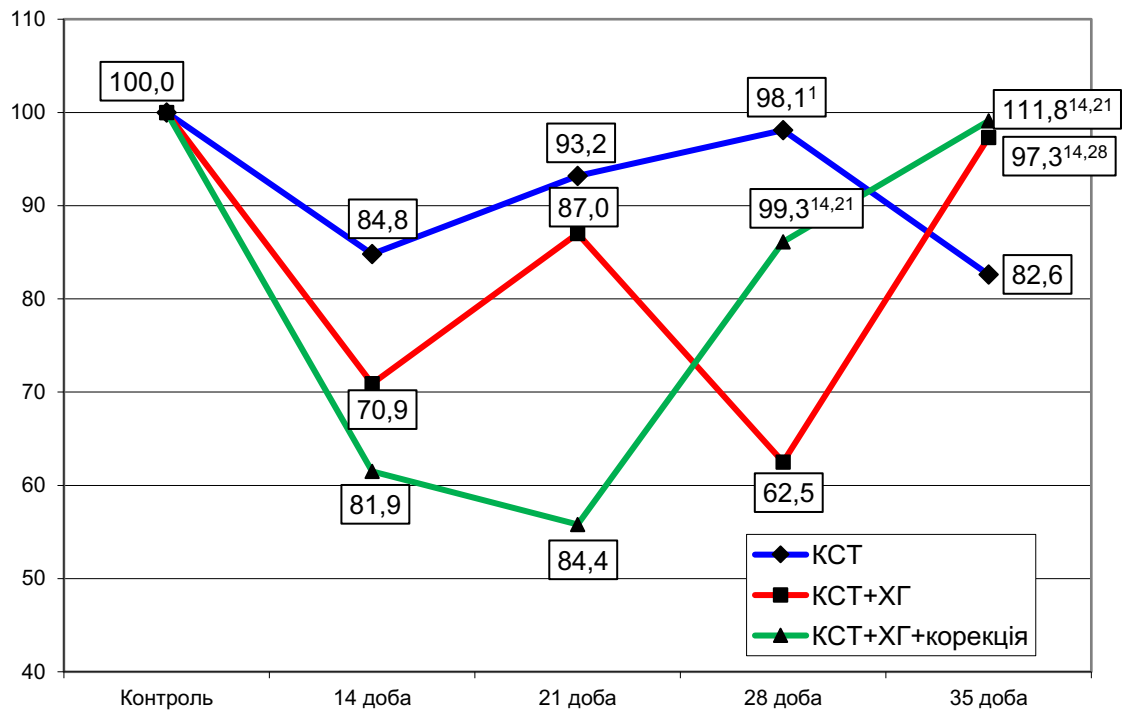


Рисунок 6.13 – Динаміка швидкості екскреції некон'югованого білірубіну (у відсотках до рівня контролю) в динаміці краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту (ДГ-2) теж супроводжувалося коливальними відхиленнями швидкості екскреції некон'югованого білірубіну порівняно з КГ-2. Показник знижувався через 14 днів, зростав – через 21 добу, повторно знижувався через 28 днів з наступним зростанням – через 35 днів. Однак результат у всі терміни посттравматичного періоду виявився статистично не вірогідним ($p>0,05$) за виключенням 28 доби, коли показник на 37,5 % був меншим, ніж у КГ-2 ($p<0,05$). Крім цього, через 35 днів показник був статистично вірогідно більшим, ніж через 14 та 28

діб ($p < 0,05$). Порівняно з ДГ-1 у ДГ-2 через 14, 21 та 28 діб спостереження показник був статистично вірогідно меншим (відповідно на 35,6, 27,9 та 50,8 %; $p_{1-2} < 0,05$). Через 35 діб відмінності між ДГ-1 та ДГ-2 були статистично не значущими ($p_{1-2} > 0,05$).

За умов застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом (ДГ-3) показник досягав мінімуму через 21 добу й був на 35,6 % меншим, ніж у КГ-2 ($p < 0,05$). У подальшому показник зростав й через 28 і 35 діб істотно не відрізнявся від КГ-2 ($p > 0,05$). В ці терміни показник статистично вірогідно перевищував результат 14 і 21 діб ($p < 0,05$). Порівняно з аналогічною групою тварин без корекції (ДГ-2), через 14, 21 та 35 діб відмінності величини швидкості екскреції некон'югованого білірубину були не суттєвими ($p_{2-3} > 0,05$), однак через 28 діб показник у ДГ-3 ставав істотно більшим (на 37,8 %, $p_{2-3} < 0,05$). Порівняно з ДГ-1 показник через 14 і 21 доби спостереження продовжував залишатися статистично вірогідно меншим (відповідно на 44,0 та 53,8 %; $p_{1-3} < 0,05$). В інші терміни посттравматичного періоду відмінності між ДГ-3 та ДГ-1 були статистично не значущими ($p_{1-3} > 0,05$).

Таким чином, моделювання хронічного гепатиту порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки супроводжується істотним зниженням жовчовидільної функції печінки: швидкості жовчовиділення, швидкості екскреції сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального і кон'югованого білірубину та практично не впливає на швидкість екскреції некон'югованого білірубину.

Нанесення КСТ супроводжується зниженням досліджуваних показників жовчовидільної функції з мінімумом через 14 і 21 доби і наступною нормалізацією через 28 і 35 діб.

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту викликає більші порушення досліджуваних показників жовчовидільної функції печінки, ніж у тварин без хронічного ураження. Показники досягали мінімуму через 14 діб і в подальшому зростали. Протягом 14-28 діб швидкість жовчовиділення, швидкість екскреції сумарних жовчних кислот та холестеролу були істотно

меншими, ніж у контролі. Через 35 днів показники досягали рівня контрольної групи. Відмінності швидкості екскреції загального білірубіну та його фракцій стосовно контрольної групи у всі терміни спостереження були статистично не вірогідними. Порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки у всі терміни посттравматичного періоду досліджувані показники були статистично вірогідно меншими.

Застосування армадіну викликало нормалізацію досліджуваних показників: швидкості жовчовиділення – починаючи з 21 доби експерименту, швидкості екскреції сумарних жовчних кислот – починаючи з 28 доби експерименту, швидкості екскреції холестеролу – через 35 днів. Інші досліджувані показники під впливом армадіну від контрольної групи істотно не відрізнялися упродовж усього експерименту.

Порівняно з групою травмованих щурів з хронічним ураженням печінки застосування армадіну викликало статистично значуще зростання швидкості жовчовиділення, швидкості екскреції сумарних жовчних кислот починаючи з 21 доби експерименту, загального і кон'югованого білірубіну – починаючи з 28 доби експерименту, холестеролу – через 35 днів.

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

1. Моделювання хронічного гепатиту порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки викликає порушення жовчоутворювальної функції печінки, що виявляють статистично значущим зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального і кон'югованого білірубіну, а також ступеня кон'югації білірубіну. Хронічне ураження печінки не викликає істотних відмінностей порівняно з травмами без хронічного ураження холато-холестеролового індексу та вмісту в жовчі некон'югованого білірубіну.

2. Нанесення КСТ в період пізніх проявів травматичної хвороби вже через 14 днів порівняно з контролем викликає суттєве зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, холато-

холестеролового коефіцієнта та ступеня кон'югації білірубіну. У подальшому показники зростають і до 35 доби досягають рівня контрольної групи. Модельована травма не викликає істотних відмінностей порівняно з контролем вмісту в жовчі холестеролу, загального і некон'югованого білірубіну.

3. Нанесення КСТ в період пізніх проявів травматичної хвороби у щурів з експериментальним хронічним гепатитом зумовлює більші порушення жовчоутворювальної функції печінки, що порівняно з травмованими тваринами без хронічного ураження у всі терміни посттравматичного періоду супроводжується статистично значуще більшим зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, холестеролу, через 21 і 28 діб – загального білірубіну, через 35 діб – вмісту кон'югованого білірубіну, ступеня кон'югації білірубіну та холато-холестеролового коефіцієнта. В цей термін суттєво зростає вміст у жовчі некон'югованого білірубіну.

4. Застосування армадіну у щурів з КСТ та хронічним гепатитом у період пізніх проявів травматичної хвороби порівняно з аналогічною групою без корекції супроводжується статистично значущим збільшенням вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот та холато-холестеролового коефіцієнта, починаючи з 28 доби експерименту, зростанням в жовчі вмісту холестеролу та загального білірубіну, а також холато-холестеролового коефіцієнта через 28 діб посттравматичного періоду, проте не впливав на вміст у жовчі кон'югованого і некон'югованого білірубіну білірубіну.

5. Моделювання хронічного гепатиту порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки супроводжується істотним зниженням жовчовидільної функції печінки: швидкості жовчовиділення, швидкості екскреції сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального і кон'югованого білірубіну та практично не впливає на швидкість екскреції некон'югованого білірубіну.

6. Нанесення КСТ супроводжується зниженням досліджуваних показників жовчовидільної функції з мінімумом через 14 і 21 доби і наступною нормалізацією через 28 і 35 діб.

7. Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту викликає більші порушення досліджуваних показників жовчовидільної функції печінки, ніж у тварин без хронічного ураження. Показники досягали мінімуму через 14 діб і в подальшому зростали. Протягом 14-28 діб швидкість жовчовиділення, швидкість екскреції сумарних жовчних кислот та холестеролу були істотно меншими, ніж у контролі. Через 35 діб показники досягали рівня контрольної групи. Відмінності швидкості екскреції загального білірубину та його фракцій стосовно контрольної групи у всі терміни спостереження були статистично не вірогідними. Порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки у всі терміни посттравматичного періоду досліджувані показники були статистично вірогідно меншими.

8. Застосування армадіну викликало нормалізацію досліджуваних показників: швидкості жовчовиділення – починаючи з 21 доби експерименту, швидкості екскреції сумарних жовчних кислот – починаючи з 28 доби експерименту, швидкості екскреції холестеролу – через 35 діб. Інші досліджувані показники під впливом армадіну від контрольної групи істотно не відрізнялися упродовж усього експерименту.

9. Порівняно з групою травмованих щурів з хронічним ураженням печінки застосування армадіну викликало статистично значуще зростання швидкості жовчовиділення, швидкості екскреції сумарних жовчних кислот починаючи з 21 доби експерименту, загального і кон'югованого білірубину – починаючи з 28 доби експерименту, холестеролу – через 35 діб.

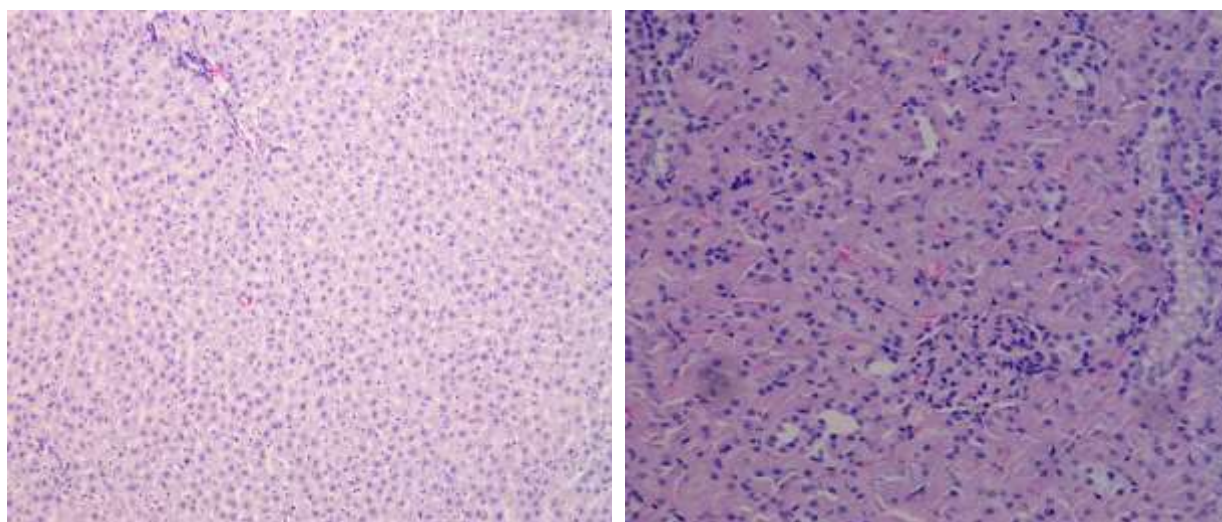
Наведені в розділі результати опубліковано у наукових працях автора [217, 218].

РОЗДІЛ 7

ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ З БОКУ ПЕЧІНКИ ТА НИРОК В ПІЗНІЙ ПЕРІОД КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ АРМАДІНОМ

7.1 Структурні зміни в печінці та нирках при краніоскелетній травмі у віддалені періоди

Структура печінки та нирок контрольних тварин наведена на рис 7.1. Гістологічне дослідження печінки інтактних тварин встановило звичайну структуру печінкової часточки.



А

Б

Рисунок 7.1 – Структура печінки (А) та нирок (Б) контрольної тварини.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Часточкова будова печінки була збереженою, балкова організація гепатоцитів не порушена. Окремі центральні вени були дещо розширеними, проте вільними від еритроцитів. Структура переважної більшості гепатоцитів однотипна, контури клітин звичайні, цитоплазма гомогенна насичена, еозинофільна, в окремих клітин вона містила дрібнозернисті включення. Міжклітинні зв'язки залишались збереженими (рис. 7.1, А). Основна маса ядер клітин з чіткими контурами. Синусоїди візуалізувались по всій величині

часточки, містили поодинокі макрофаги. Портальні тракти мінімально розширювались, в основному за рахунок дрібновогнищевої лімфо- та гістіоцитарної інфільтрації.

Гістологічне дослідження нирки встановило, що у тварин контрольної групи (див. рис 1, Б) кровонаповнення кіркової і мозкової речовини було помірним або дещо зниженим. В кірковому шарі структура клубочків збережена. Кровонаповнення судин клубочків звичайне, ендотеліальні клітини артеріол не пошкоджені, окремі судини дещо розширені. Зовнішній листок капсули клубочка представлений одним шаром кубічного епітелію, розташованого на базальних мембранах. Лише окремі просвіти клубочків мали помірно розширені просвіти капсули, в яких спостерігалась незначна кількість серозного вмісту. Просвіти судин інтерстицію практично не розширювались. Канальці мали звичайну структуру, їх епітелій із різними етапами функціональної активності добре візуалізувався на базальних мембранах.

7.2 Структура печінки і нирки в динаміці пізнього періоду краніоскелетної травми

Гістологічне дослідження печінки при КСТ через 14 діб посттравматичного періоду встановило помірне ураження будови часточки, що відображалось у її структурних характеристиках. Спостерігалось нерівномірне кровонаповнення судин, яке супроводжувалось незначним розширенням центральних вен та судин портальних трактів. Синусоїди слабо контурувались як в централобулярних зонах так і в перипортальних ділянках, переважна більшість їх були звуженими із ознаками застійних явищ (рис. 7.2). Гепатоцити в переважній своїй більшості не зберігали балкової організації. Цитоплазма клітин мала дрібнозернисту, місцями просвітлену структуру, що свідчить про прояви білкової гіаліново-крапельної дистрофії та дрібно крапельної жирової дистрофії. Вказані зміни в клітинах спостерігались по всій величині часточки. Візуалізувалось значне пошкодження ядер клітин.

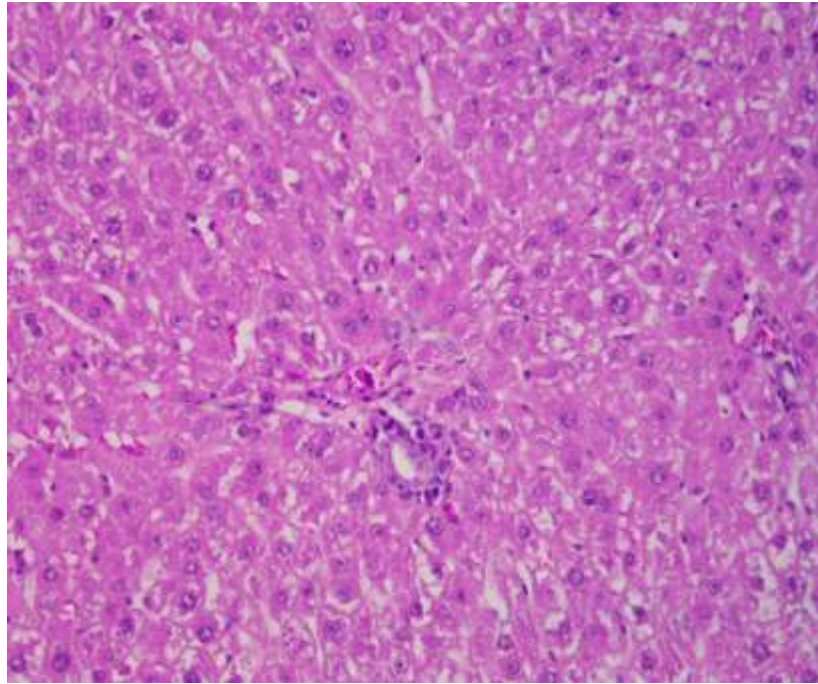


Рисунок 7.2 – Структура печінки тварини при моделюванні краніоскелетної травми через 14 діб. Дистрофічні зміни в гепатоцитах, порушення структури часточки.Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Через 21 добу експерименту структура часточки дещо відновлювалась, переважно в центролобулярних зонах. Центральні вени залишались розширеними та повнокровними, проте в центролобулярних гепатоцитах візуалізувалось відновлення структури цитоплазми та міжклітинних контактів (рис. 7.3). В інших ділянках часточки залишалось нерівномірне кровонаповнення судин портальних трактів. Синусоїди нечітко контурувались в середній третині та в перипортальних ділянках, переважна більшість їх були звуженими із ознаками застійних явищ. Балкова організація в цих ділянках залишалась втраченою. Цитоплазма клітин мала дрібнозернисту, місцями просвітлену структуру. Ядра візуалізувались у переважної більшості клітин.

Через 28 діб експерименту в печінці візуалізувались процеси поступового відновлення структури (рис 7.4). Помірно зменшувалося кровонаповнення судин, балкова організація гепатоцитів.

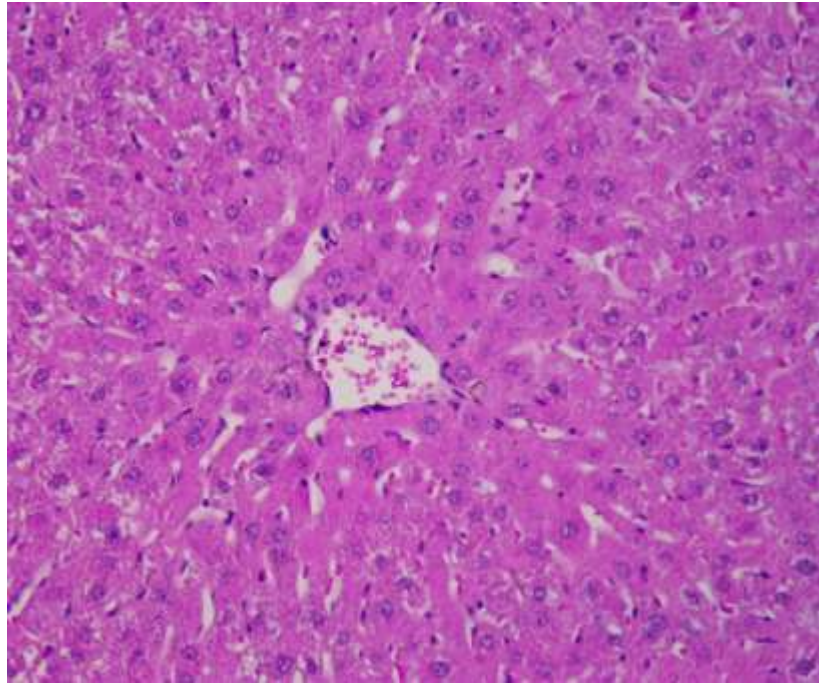


Рисунок 7.3 – Структура печінки тварини при моделюванні краніоскелетної травми через 21 добу. Переважання структурних змін гепатоцитів в середній та верхній третині часточки. Часткове відновлення клітин в центролобулярних зонах. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

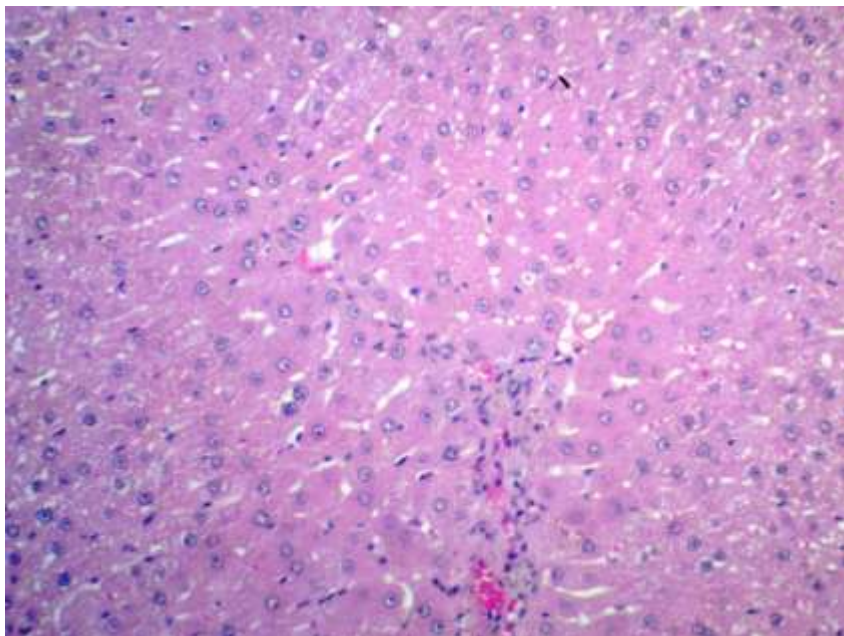


Рисунок 7.4 – Структура печінки тварини при моделюванні краніоскелетної травми через 28 діб. Відновлення міжклітинних контактів. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Спостерігали відновлювання по всій величині часточки, відновлювались міжклітинні контакти. Проте в значній частині гепатоцитів спостерігались дистрофічні прояви в цитоплазмі. Звертало увагу збільшення кількості клітин із збереженими ядрами. Просвіти синусоїдів візуалізувались нечітко, містили незначну кількість макрофагів.

Через 35 діб експерименту структура печінкової часточки залишалась помірно пошкодженою. Поряд із ділянками відновлення балкової організації гепатоцитів виявлялись ділянки із порушеною структурою паренхіми. Просвіти синусоїди в переважній більшості полів зору були вільними від еритроцитів, проте зустрічались поодинокі макрофаги. Прояви дистрофічних змін в клітинах помітно зменшувались. Ядра візуалізувались у переважній більшості клітин. Міжклітинні контакти у переважній більшості гепатоцитів залишались збереженими. В ділянках портальних трактів візуалізувалась помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Звертало увагу збільшення кількості клітин із збереженими ядрами (рис. 7.5).

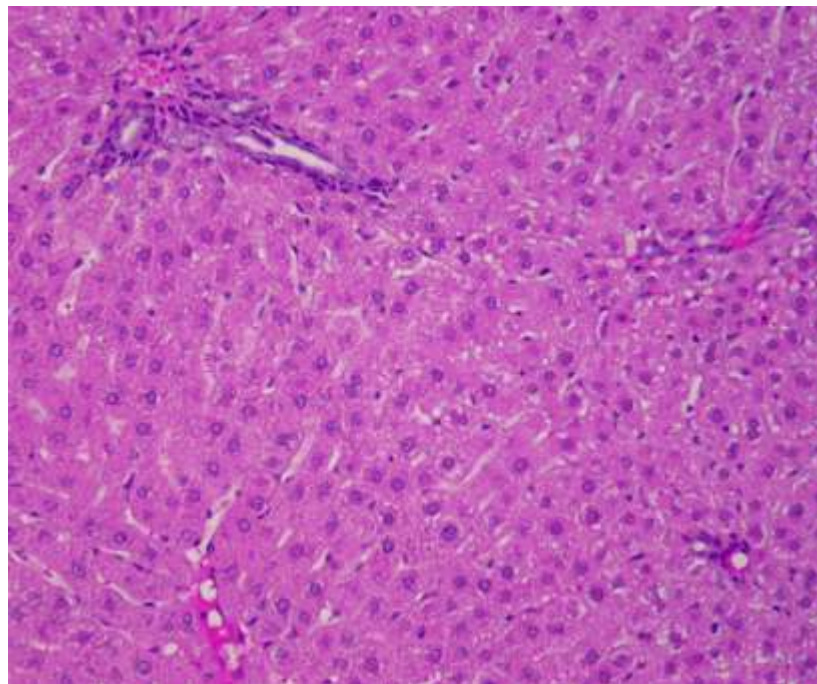


Рисунок 7.5 – Структура печінки тварини при моделюванні краніоскелетної травми через 35 діб. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

У свою чергу через 14 діб експерименту в кірковому шарі нирки візуалізувалось виражене зменшення розмірів клубочків, переважно через спазм артеріол (рис. 7.6). Поряд із цим спостерігалось зморщення ендотеліоцитів в судинах та помірний мукоїдний набряк стінки артеріол. Присвіти капсул були незначними та вільними від білкових депозитів. Нефротелій вісцерального листка капсули дещо сплющувався, окремі десквамовані клітини виявлялися у просвіті капсули.

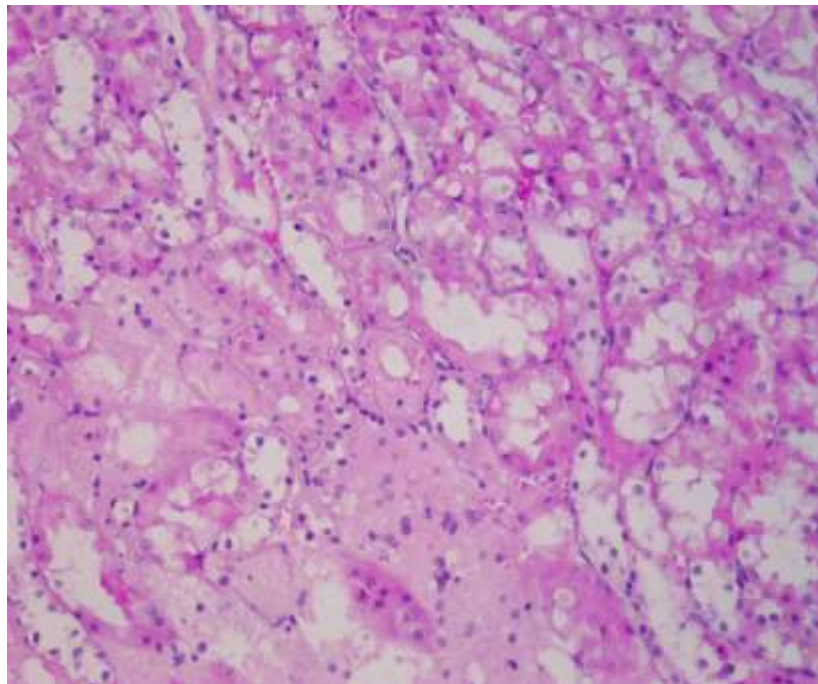


Рисунок 7.6 – Структура нирки тварини при моделюванні краніоскелетної травми через 14 діб. Переважне збереження базальних мембран вивідних каналців, помірні дистрофічні зміни епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

У вивідних каналцях нефрона спостерігалось помірне розширення їх просвітів, дифузне ураження епітеліального компоненту із вираженими дистрофічними змінами. При цьому збережені проте змінені ядра клітин локалізувались парабазально, десквамація епітелію була помірною. Контури більшості клітин залишались збереженими. Базальні мембрани вивідних каналців залишались збереженими, просвіти судин практично не візуалізувались.

Через 21 добу експерименту (рис. 7.7) в кірковому шарі нирки спостерігалось помірне зростання розмірів клубочків, їх судини ставали повнокровними, добре візуалізувались. Значна частина ендотелоцитів відновлювалась, стінки артеріол не потовщувались. Присвіти капсул залишались незначними та вільними від білкових депозитів. Нефротелій вісцерального листка капсули дещо сплющений, проте із мінімальними дистрофічними змінами.

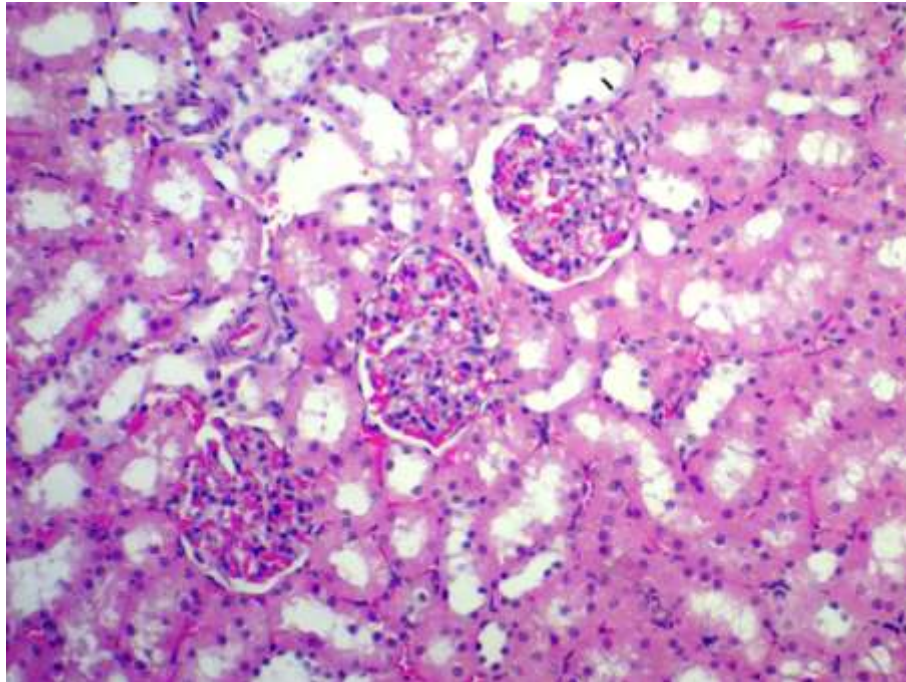


Рисунок 7.7 – Структура нирки тварини при моделюванні краніоскелетної травми через 21 добу. Помірне повнокров'я судин клубочка. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

У вивідних каналцях нефрона залишалось помірне розширення їх просвітів. Візуалізувалось помітне зменшення проявів дистрофії епітеліального компоненту. Локалізація ядер клітин не змінювалась, цитоплазма переважно однорідна, десквамація епітелію залишалась мінімальною. Контури більшості клітин збережені. Базальні мембрани вивідних каналців залишались збереженими, просвіти судин практично не візуалізувались.

Через 28 діб експерименту (рис 7.8) розміри клубочків не зменшувались. Просвіти капсул візуалізувались слабо або незначно, без

білкового вмісту, Судини із помірним кровонаповненням, частково нерівномірним. В базальних мембранах судин візуалізувались прояви мукоїдного набряку. Переважна більшість ендотеліоцитів залишались неушкодженими, як і подоцити та клітини мезангіуму. Нефротелій вісцерального листка капсули залишався деформованим та сплющеним.

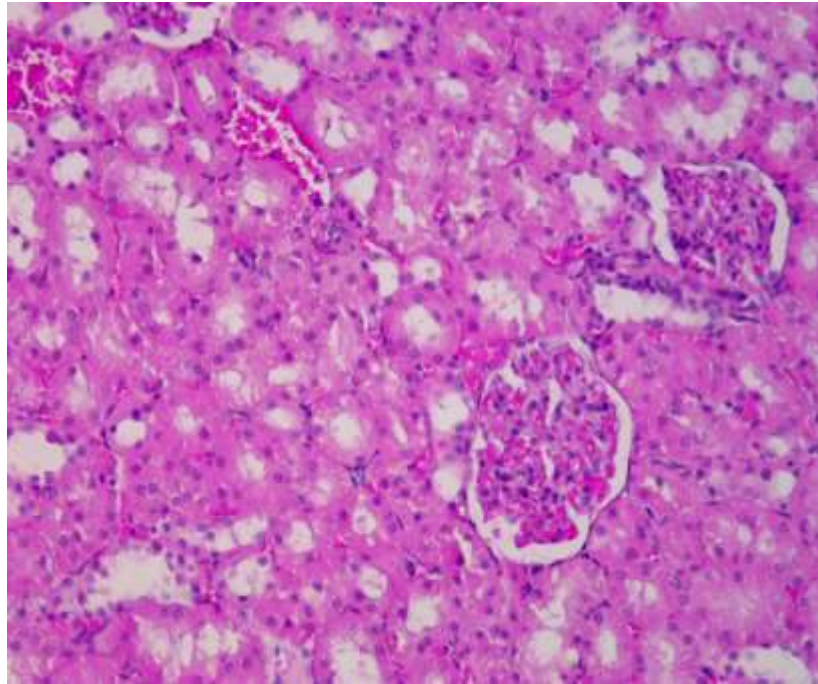


Рисунок 7.8 – Структура нирки тварини при моделюванні краніоскелетної травми через 28 діб. Збережена структура епітеліоцитів вивідних каналців, мінімальні дистрофічні зміни. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Судини строми майже помірно повнокровні. Базальні мембрани вивідних каналців в більшості полів зору залишались збереженими, в судинах спостерігалось збільшення кровонаповнення. Переважна більшість епітеліоцитів каналців залишалась збереженою, ядра клітин локалізувались парабазально, десквамація епітелію була непомірною. Контури клітин в більшості полів зору збережені. Просвіти лише окремих каналців розширювались, містили білкові депозити та окремі злуцнені епітеліоцити.

Через 35 діб експерименту розміри клубочків не змінювались (рис. 7.9). Просвіти капсул візуалізувались слабо або незначно, без білкового вмісту,

Судини із достатнім кровонаповненням. Структура базальних мембран судин залишалась збереженою. Переважна більшість ендотеліоцитів залишались неушкодженими так як і подоцити та клітини мезангіуму. Нефротелій капсули залишався помірно деформованим та сплющеним, проте без виражених дистрофічних змін.

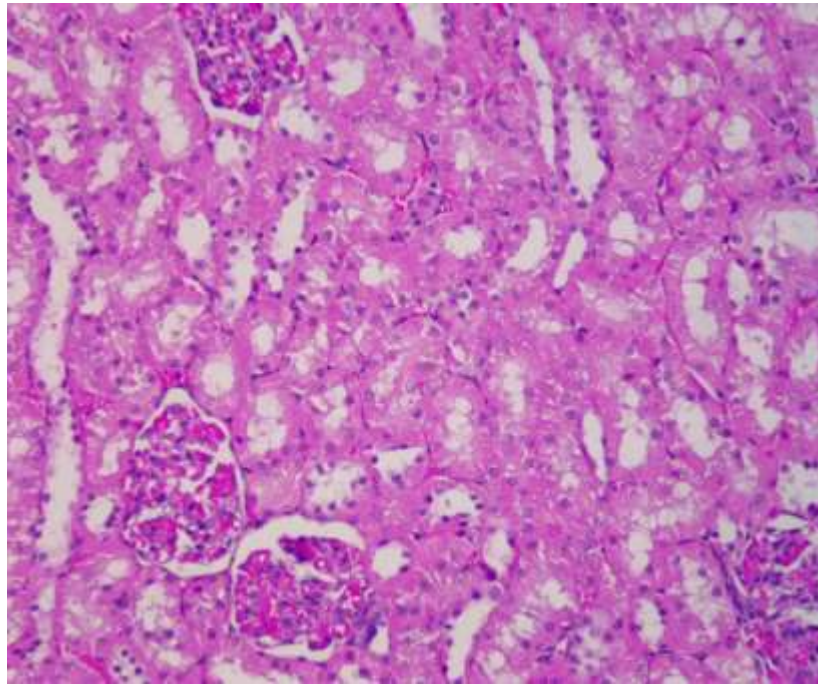


Рисунок 7.9 – Структура нирки тварини при моделюванні краніоскелетної травми через 35 діб. Помірні дистрофічні зміни епітелію вивідних каналців.

Забарвлення гематоксилином та еозином. × 200

Судини строми із мінімальними кровонаповненнями. Базальні мембрани вивідних каналців в переважній більшості полів зору залишались збереженими, в судинах спостерігалось збільшення кровонаповнення. Переважна більшість епітеліоцитів вивідних каналців залишалась збереженою, в переважній більшості клітин ядра локалізувались парабазально, десквамація епітелію була непомірною. Контури клітин в більшості полів зору збережені, проте частина клітин залишалась із проявами помірної білкової дистрофії. Просвіти лише окремих каналців розширювались, містили білкові депозити та окремі злуцнені епітеліоцити.

7.3 Структура печінки та нирок у тварин при моделюванні хронічного гепатиту

Гістологічне дослідження печінки тварин при хронічному гепатиті виявило ряд структурних змін. Структура часточки порушувалась, візуалізувалось нерівномірне кровонаповнення судин центральних вен та портальних трактів із переважанням проявів венозного застою. Балкова організація гепатоцитів порушувалась переважно в ділянках портальних трактів, в цих же ділянках переважали дистрофічно-некротичні зміни гепатоцитів із дифузною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією периваскулярних просторів, вогнищевими фіброзами (рис. 7.10).

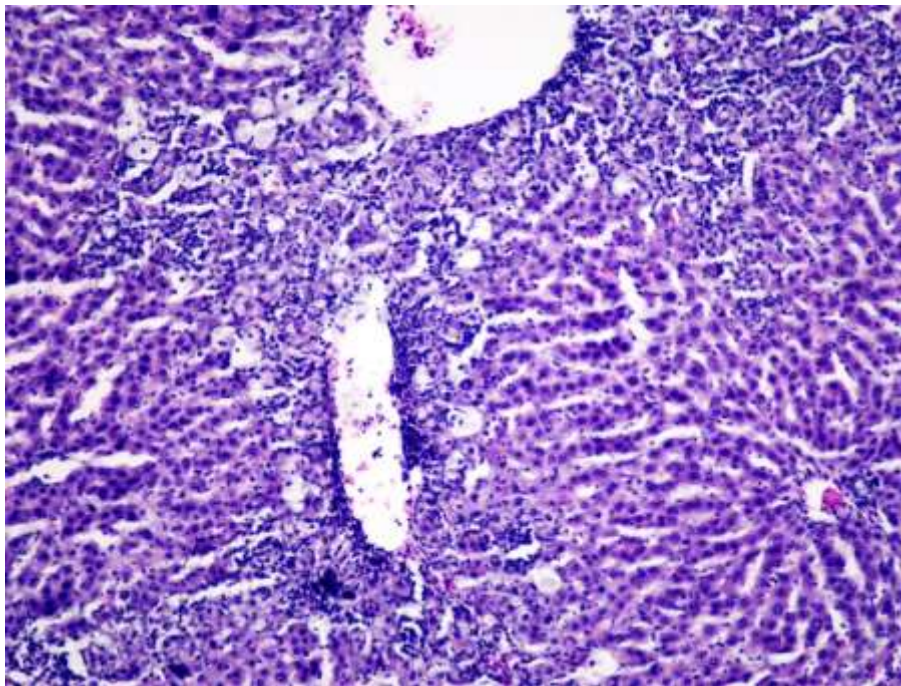


Рисунок 7.10 – Структура печінки тварини при моделюванні хронічного гепатиту через 30 діб. Дифузна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація периваскулярних просторів, вогнищеві фібрози. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Мала місце вогнищева виражена великокрапельна жирова дистрофія. Міжклітинні зв'язки порушувались. В значній частині клітин були відсутні ядра. Спостерігались як внутрішньоклітинні так і позаклітинні холестази.

Синусоїди візуалізувались переважно в середній третині часточки, містили поодинокі макрофаги.

Структура нирки тварин із ХГ представлена на рис. 7.11. У кірковому та мозковому шарі нирки візуалізується нерівномірне кровонаповнення судин, із переважанням венозного. Судини помірно розширені із проявами підвищеної проникності та вогнищевими еритродіapedезами. Розміри клубочків збільшені, судини клубочка розширені, частини ендотеліоцитів із проявами дистрофії або некрозів. Просвіти капсул частково розширені. В окремих із них спостерігався білковий випіт та поодинокі еритроцити. Нефротелій вісцерального листка капсули різко деформований, сплющений.

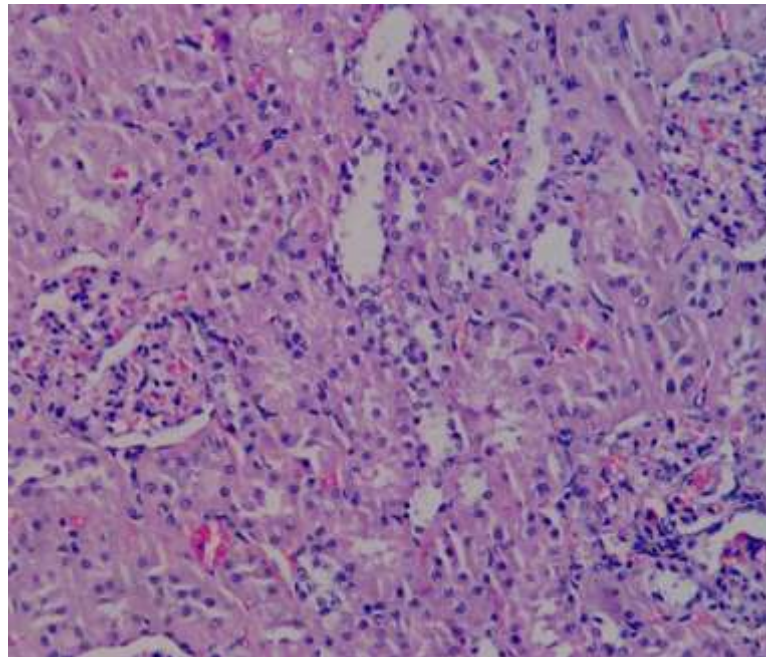


Рисунок 7.11 – Структура нирки тварини при моделюванні хронічного гепатиту через 30 діб. Нерівномірне кровонаповнення судин, вогнищеві еритродіapedези. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

В оточуючих вивідних канальцях нефрона візуалізували ураження епітеліального компоненту із помірними дистрофічними змінами та десквамацією епітелію у просвіти. В більшості епітеліоцитів ядра залишались збереженими. Просвіти канальців практично не розширювались. Базальні мембрани вивідних канальців потовщувались за рахунок переважно мукоїдного набряку.

7.4 Структура печінки та нирок у тварин із краніоскелетною травмою на фоні хронічного гепатиту

Гістологічне дослідження печінки тварин із КСТ на тлі хронічного гепатиту через 14 діб експерименту встановило виражені структурні зміни. Будова часточок залишалась зруйнованою, балкова організація гепатоцитів не прослідковувалась, просвіти синусоїдів не візуалізувались. Центральні вени не розширювались, в їх просвітах спостерігалась незначна кількість еритроцитів (рис. 7.12).

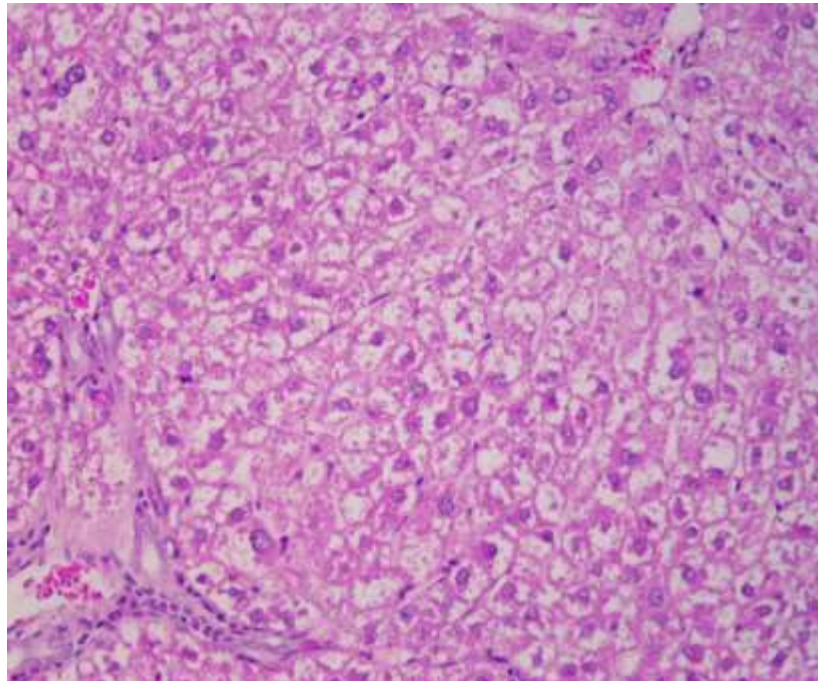


Рисунок 7.12 – Структура печінки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту через 14 діб. Порушення балкової організації гепатоцитів, виражені дистрофічно-некротичні зміни.

Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$

Дрібновогнищева ретикулоендотеліальна інфільтрація виявлялась переважно перипортально. Структура переважної більшості гепатоцитів пошкоджувалась: нечіткі контури клітин, дещо зерниста та переважно просвітлена цитоплазма, різного характеру включення свідчили про розвиток вираженої білкової гіаліново-крапельної дистрофії. В переважній більшості

клітин ядра перебували у стадії каріорексису або каріолізісу. Міжклітинні контакти порушувались. Просвіти портальних трактів незначно розширювались, в основному за рахунок вогнищевої периваскулярної лімфо- та гістіоцитарної інфільтрації.

Гістологічне дослідження печінки тварин із КСТ на тлі хронічного гепатиту через 21 добу експерименту виявило ледь помітні вогнищеві відновлення гепатоцитів в ділянках портальних трактів (рис. 7.13).

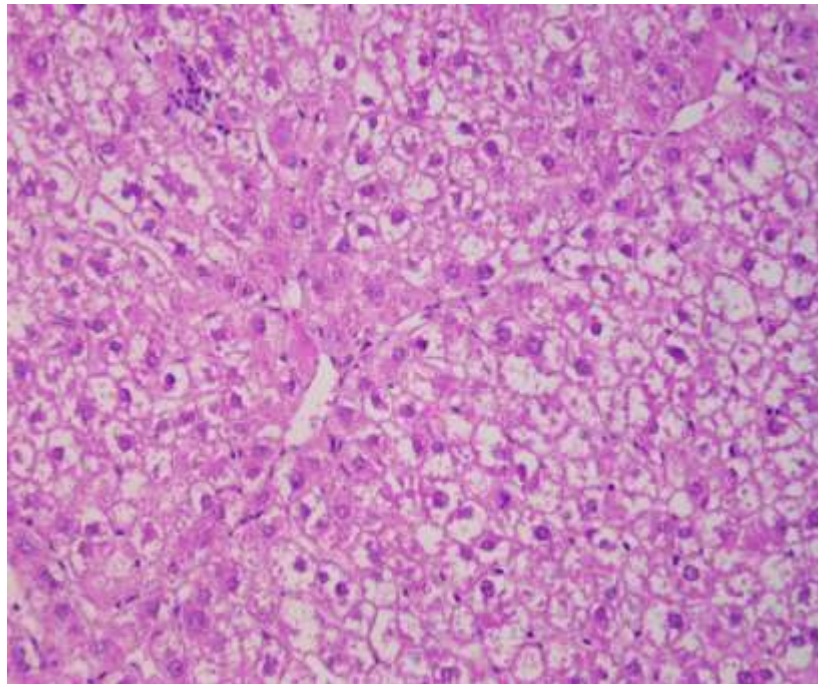


Рисунок 7.13 – Структура печінки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту через 21 добу. Ледь помітні вогнищеві відновлення гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Будова часточок залишалась зруйнованою, балкова організація гепатоцитів практично не візуалізувалася. Центральні вени залишались в такому ж стані, як в попередньому дослідженні. В гепатоцитах все ще переважали дистрофічно-некротичні зміни. Контури клітин нечіткі, цитоплазма залишалась просвітленою, спустошеною, міжклітинні контакти порушувались. Просвіти синусоїдів практично не візуалізувались. У переважній більшості клітин ядра перебували у стадії каріорексису або каріолізісу. В портальних трактах візуалізувалася незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація.

Гістологічне дослідження печінки тварин із КСТ на тлі хронічного гепатиту через 28 діб експерименту встановило незначне відновлення структури паренхіми по всій величині часточки. Візуалізувалось помірне зменшення проявів білкової дистрофії та дрібновогнищеві скупчення двоядерних гепатоцитів, що свідчить про вогнищеве відновлення (рис. 7.14).

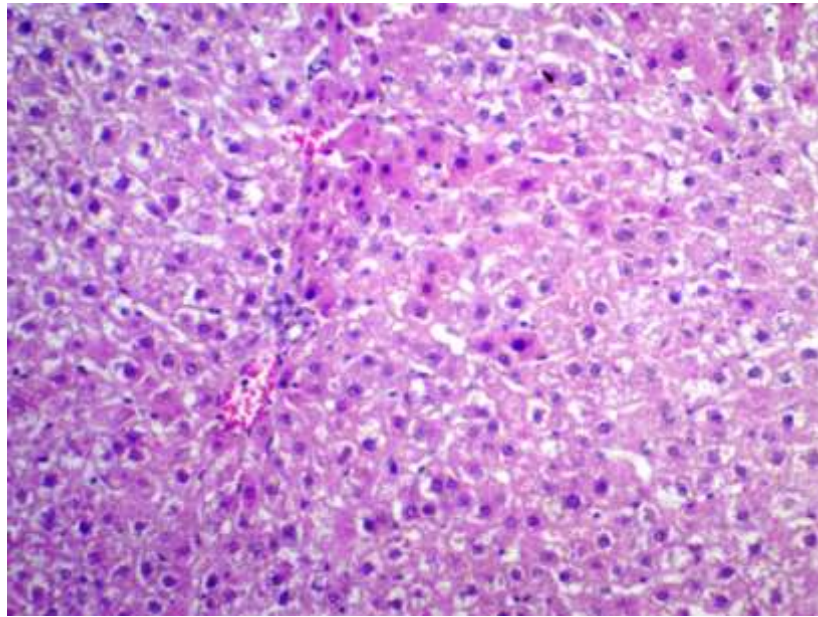


Рисунок 7.14 – Структура печінки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту через 28 діб. Вогнищева поява двоядерних гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Будова часточок зруйнована, балкова організація гепатоцитів практично не візуалізувалася. Центральні вени залишались в такому ж стані, як в попередньому дослідженні. В переважній більшості гепатоцитів дещо в меншій мірі проте все ще переважали дистрофічно-некротичні зміни. Контури клітин помірно відновлювались, цитоплазма ставала зернистою, міжклітинні контакти дещо відновлювались. Просвіти синусоїдів практично не візуалізувались. В значній кількості клітин були присутні ядра, проте їх структура залишалась неоднорідною. В портальних трактах візуалізувалася незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація.

Гістологічне дослідження печінки тварин із КСТ на тлі хронічного гепатиту через 35 діб експерименту встановило аналогічні структурні зміни (рис. 7.15).

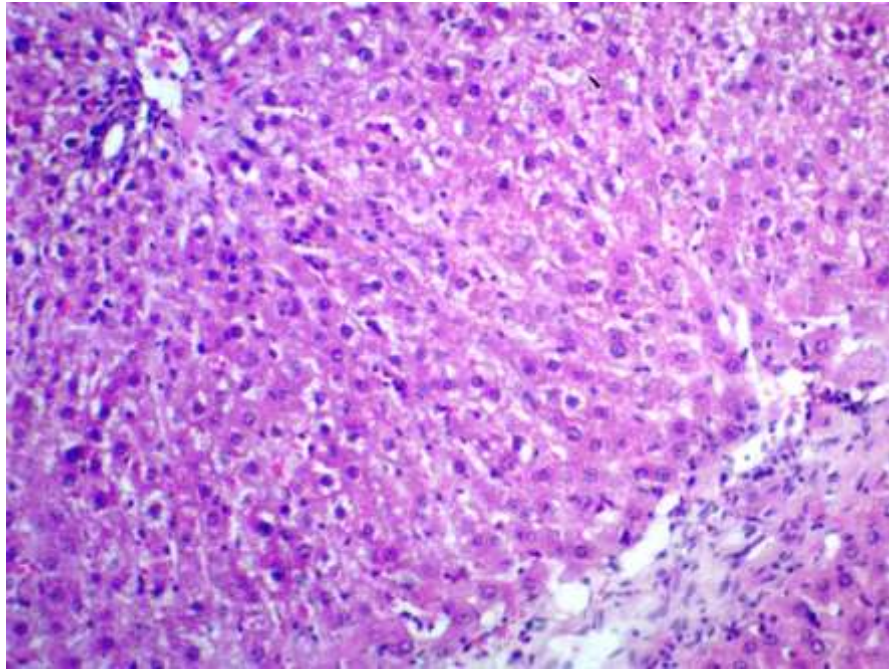


Рисунок 7.15 – Структура печінки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту через 35 діб. Виражені дистрофічні зміни гепатоцитів, порушення структури печінкової часточки, колагенізація строми із помірною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Будова часточок залишалась зруйнованою, балкова організація гепатоцитів практично не візуалізувалася. Кровонаповнення судин залишалось нерівномірним. В більшості гепатоцитів дещо в меншій мірі проте все ще переважали дистрофічно-некротичні зміни. Міжклітинні контакти порушені, просвіти синусоїдів практично відсутні. В значній кількості гепатоцитів ядра візуалізувались, проте їх структура була зміненою. В портальних трактах спостерігались накопичення колагенових волокон із мукоїдним та фібриноїдним набряком, незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація.

Через 14 діб після моделювання КСТ на фоні ХГ в кірковому шарі нирки спостерігалось часткове зменшення кількості клубочків, їх розміри зменшувались, просвіти капсул візуалізувались слабо. В окремих із них спостерігався білковий випіт та поодинокі еритроцити. Просвіти судин практично не містили еритроцитів (рис. 7.16).

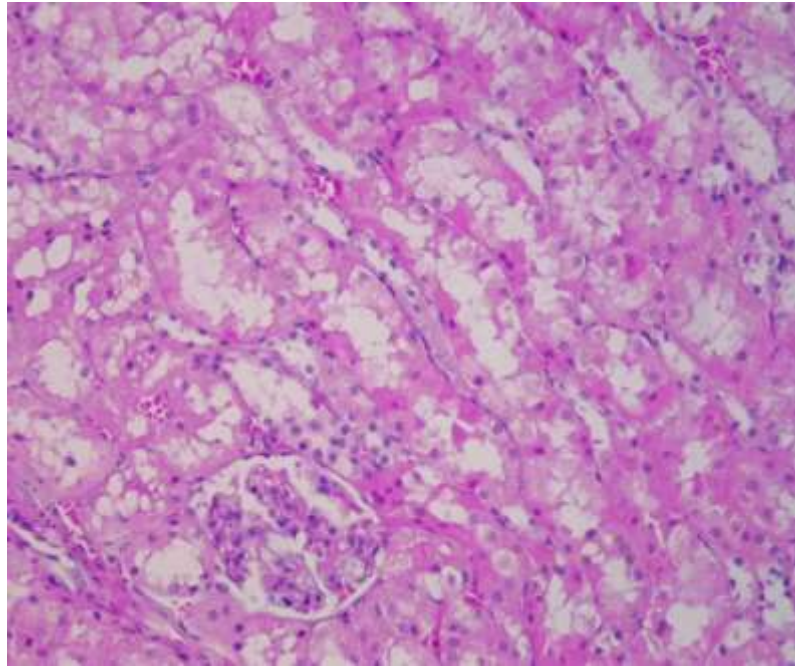


Рисунок 7.16 – Структура нирки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту через 14 діб. Значні дистрофічні та дистрофічно-некротичні зміни епітеліоцитів вивідних каналців. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Базальні мембрани судин дещо потовщувались через мукоїдний і частково фібриноїдний набряк. Поряд із цим спостерігалась деструкція значної частини ендотеліоцитів, дистрофічно змінювались подоцити та клітини мезангіуму. Нефротелій вісцерального листка капсули різко деформований, сплющений, окремі десквамовані клітини виявлялися у просвіті капсули.

В оточуючих вивідних каналцях нефрона візуалізували дифузне ураження епітеліального компоненту із вираженими дистрофічними змінами. Значна частина епітеліоцитів втрачали ядра, що супроводжувалось заочною десквамацією. Окремі збережені проте змінені ядра клітин локалізувались базально. Контури великої кількості клітин розмиті, практично не візуалізувались. Просвіти каналців розширювались. У багатьох дистальних каналцях некроз набував субтотального характеру, епітелій мав вигляд гомогенних аморфних без'ядерних базофільних мас. Базальні мембрани вивідних каналців потовщувались за рахунок мукоїдного та фібриноїдного набряку.

Через 21 добу моделювання КСТ на фоні ХГ в кірковому шарі нирки спостерігалось зниження кровонаповнення судин (рис. 7.17).

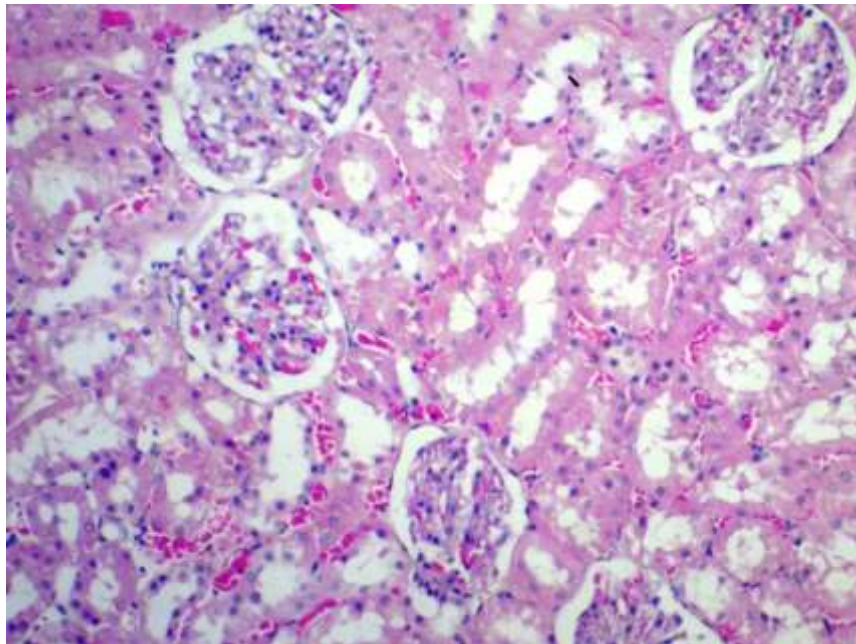


Рисунок 7.17 – Структура нирки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту через 21 добу. Збільшення кровонаповнення судин строми, поява лімфо- та гістіоцитів, ділянки посилення регенерації епітелію каналців. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Розміри клубочків дещо збільшувались, проте просвіти судин залишались малокровними. Базальні мембрани залишались потовщеними через мукоїдний і частково фібриноїдний набряк. Поряд із цим спостерігалась деструкція значної частини ендотеліоцитів, дистрофічно змінювались подоцити та клітини мезангіуму. Нефротелій вісцерального листка капсули залишався деформованим. Просвіти капсули дещо розширювались, проте не містили еритроцитів та білкових компонентів.

Вивідні каналці залишались розширеними, візуалізувалось значне ураження епітеліального компоненту із вираженими дистрофічними змінами. У переважної більшості епітеліоцитів ядра відсутні, десквамація епітелію залишалась значною. Контури великої кількості клітин розмиті, практично не

візуалізувались. Повнокровя судин строми дещо зростало, з'являлись поодинокі лімфо- та гістіоцити, частково візуалізувались контури базальних мембран каналців. В каналцях із найменшим ураженням базальних мембран спостерігалось ділянки із посиленою регенерацією епітелію.

Через 28 діб моделювання КСТ на фоні ХГ в кірковому та мозковому шарах нирки спостерігалось нерівномірне кровонаповнення (рис 7.18). Розміри клубочків залишались помірно збільшеними, просвіти судин залишались малокровними. Базальні мембрани судин залишались потовщеними. Просвіти судин виповнені еритроцитами. Частина ендотеліоцитів судин частково відновлювалась. Нефротелій вісцерального листка капсули залишався деформованим. Просвіти капсул залишались розширеними, не містили еритроцитів та білкових комплексів.

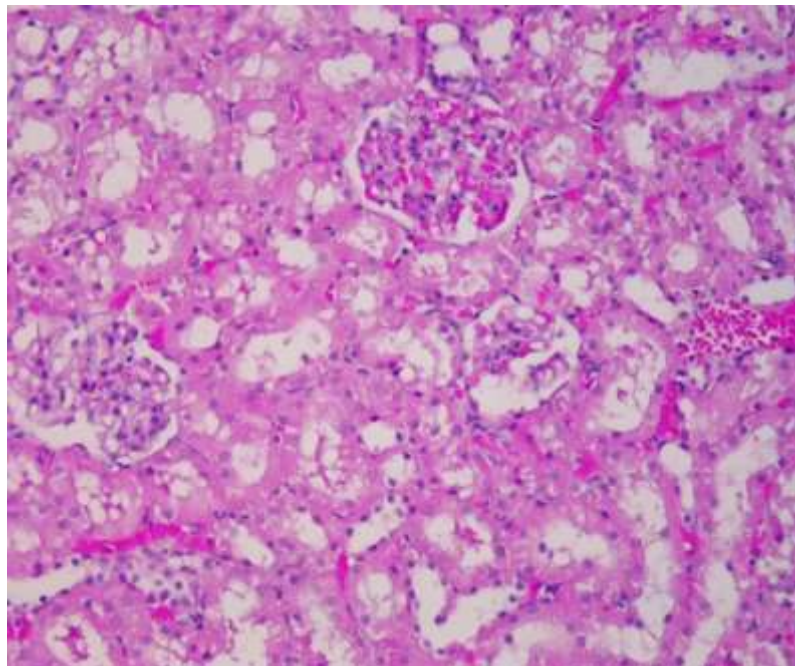


Рисунок 7.18 – Структура нирки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту через 28 діб. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Просвіти вивідних каналців залишались розширеними, візуалізувалось достатньо виражене ураження епітеліального компоненту із значними дистрофічними змінами. У переважної більшості епітеліоцитів каналців

ядра відсутні. Контури великої кількості клітин розмиті, практично не візуалізувались. Повнокров'я судин строми дещо збільшене, з'являлись поодинокі лімфо- та гістіоцити, частково візуалізувались контури базальних мембран каналців.

Через 35 діб моделювання КСТ на фоні ХГ в кірковому та мозковому шарах нирки спостерігалось нерівномірне кровонаповнення (рис. 7.19). Розміри клубочків залишались помірно збільшеними, просвіти судин залишались малокровними. Базальні мембрани судин залишались потовщеними. Просвіти судин виповнені еритроцитами. Частина ендотеліоцитів судин частково відновлювалась. Нефротелій вісцерального листка капсули залишався деформованим. Просвіти капсул залишались розширеними, не містили еритроцитів та білкових комплексів.

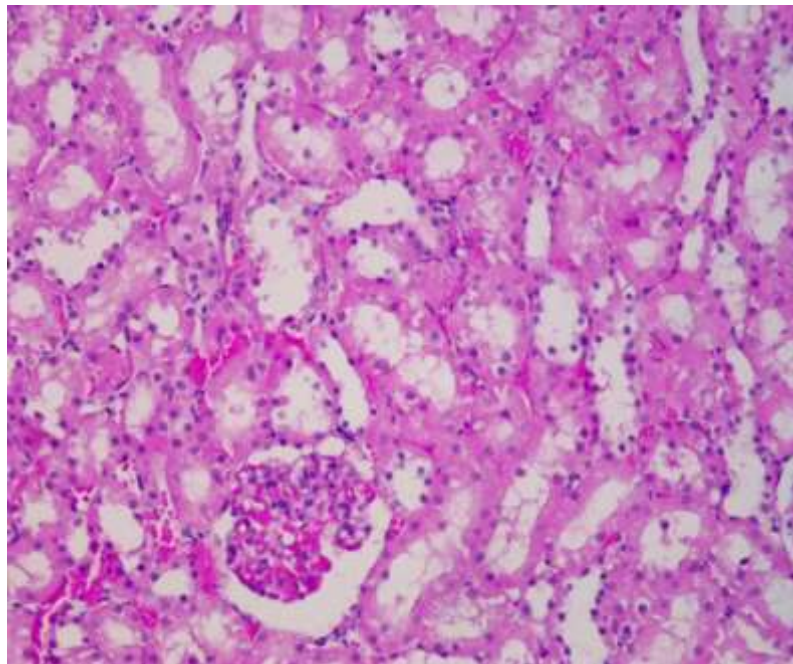


Рисунок 7.19 – Структура нирки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту через 35 діб. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Просвіти вивідних каналців залишались розширеними, візуалізувалось достатньо виражене ураження епітеліального компоненту із значними дистрофічними змінами. У більшості епітеліоцитів каналців ядра відсутні.

Контури великої кількості клітин розмиті, практично не візуалізувались. Повнокров'я судин строми дещо збільшене, з'являлись поодинокі лімфо- та гістіоцити, частково візуалізувались контури базальних мембран каналців.

7.5 Структура печінки та нирок тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту та корекції армадіном

Гістологічне дослідження печінки тварин із КСТ на тлі ХГ при корекції армадіном через 14 діб експерименту не виявило суттєвих протекторних проявів порівняно з групою експерименту. Структура часточок залишалась зруйнованою, балкова організація гепатоцитів не прослідковувалась просвіти синусоїдів не візуалізувались. Кровонаповнення судин залишалось зниженим. Центральні вени не розширювались. Дрібновогнищева ретикулоендотеліальна інфільтрація виявлялась переважно перипортально. Структура переважної більшості гепатоцитів залишалась пошкодженою. Гепатоцити мали різні розміри, контури мембран пошкоджені, цитоплазма переважно просвітлена, характерна для гіаліново-крапельної дистрофії (рис. 7.20). В більшості клітин ядра перебували на різних стадіях некрозу. Міжклітинні контакти пошкоджені. Просвіти портальних трактів залишались дещо розширеними через нерівномірне кровонаповнення судин.

Гістологічне дослідження печінки тварин із КСТ на тлі хронічного гепатиту через 21 добу експерименту виявило дрібні ділянки гепатоцитів із проявами посиленої регенерації (рис. 7.21). Будова часточок залишалась порушеною, балкова організація гепатоцитів залишалась пошкодженою, просвіти синусоїдів практично не візуалізувались. Кровонаповнення судин портальних трактів та центральних вен знижене. Гепатоцити мали різні розміри, цитоплазма їх залишалась переважно просвітленою, міжклітинні контакти порушені; ядра деформовані, змінені із різною інтенсивністю сприйняття барвників, що свідчить про переважання дистрофічно-некротичних змін. В портальних трактах візуалізувалась незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація.

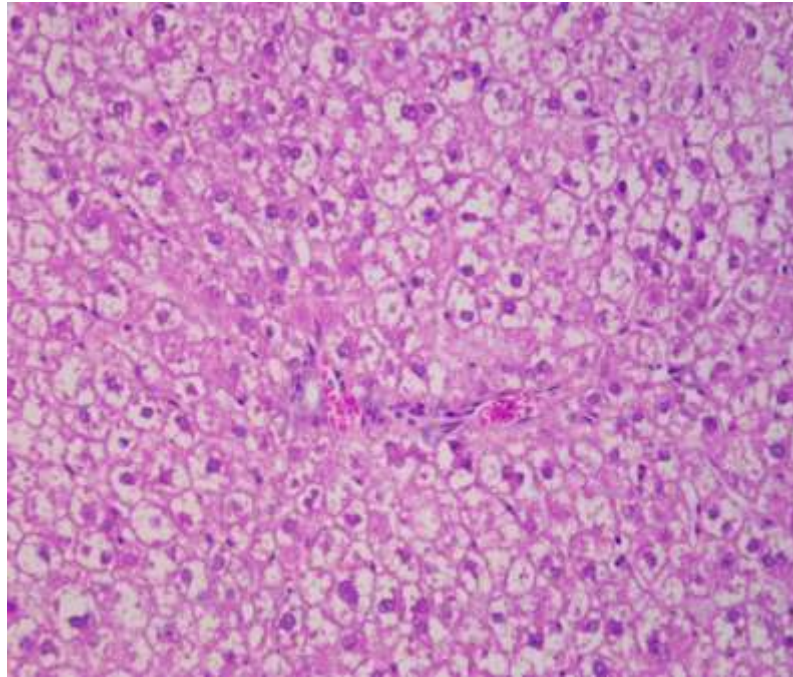


Рисунок 7.20 – Структура печінки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту при корекції армадіном через 14 діб. Виражені дистрофічно-некротичні зміни гепатоцитів, порушення структури часточки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

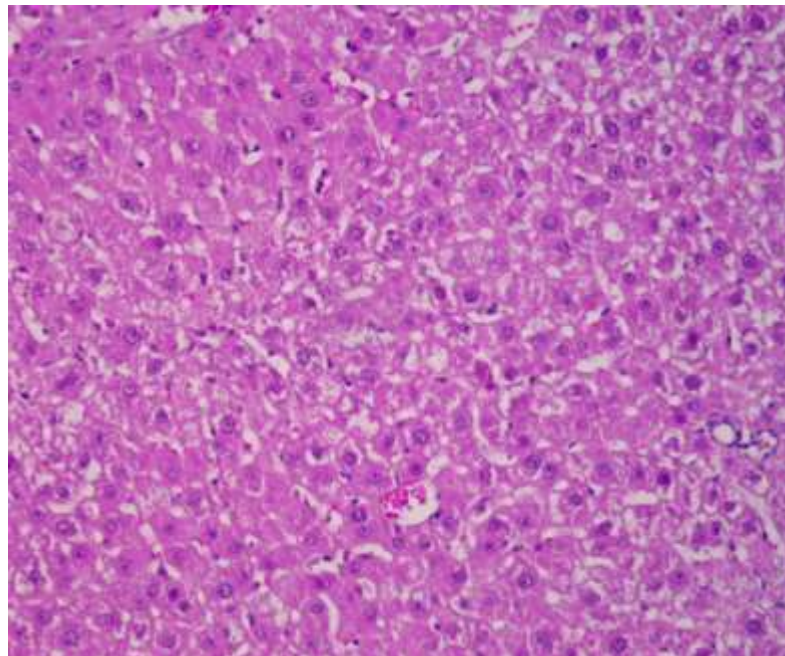


Рисунок 7.21 – Структура печінки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту при корекції армадіном через 21 добу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Гістологічне дослідження печінки тварин із КСТ на тлі ХГ при корекції армадіном через 28 діб експерименту встановило часткове відновлення балкової організації гепатоцитів. При цьому виявлено незначну візуалізацію синусоїдів, в просвітах яких візуалізувались поодинокі макрофаги та еритроцити. Кровонаповнення судин портальних трактів та центральних вен знижене (рис. 7.22). Будова часточок залишалась зруйнованою частково. В переважній більшості гепатоцитів зменшувались прояви білкової дистрофії, цитоплазма ставала гомогенною, ядра візуалізувались в переважній більшості клітин. В портальних трактах виявлена незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація.

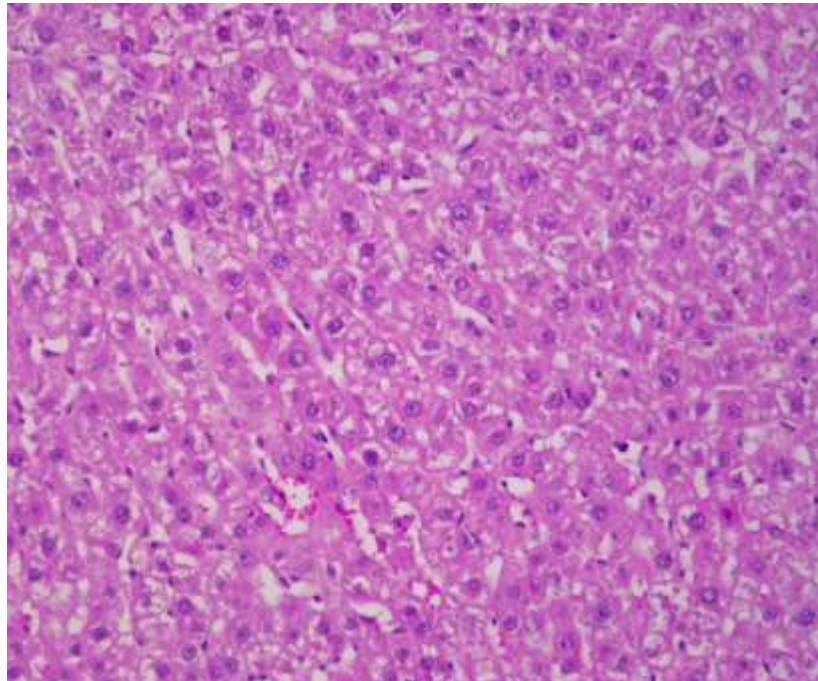


Рисунок 7.22 – Структура печінки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту при корекції армадіном через 28діб.

Часткове відновлення балкової організації гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Гістологічне дослідження печінки тварин із КСТ на тлі ХГ при корекції армадіном через 35 діб експерименту виявлено часткове відновлення балкової організації гепатоцитів, збільшення кровонаповнення судин центральних вен, візуалізація синусоїдів (рис. 7.23). Часточкова структура

залишалась переважно ушкодженою. В більшості гепатоцитів візуалізувалось відновлення цитоплазми, еозинофілія ядер, проте все ще залишались значними дистрофічно-некротичні зміни. Міжклітинні контакти частково відновлювались. В портальних трактах спостерігався помірний периваскулярний набряк та вогнищева лімфо-гістіоцитварна інфільтрація.

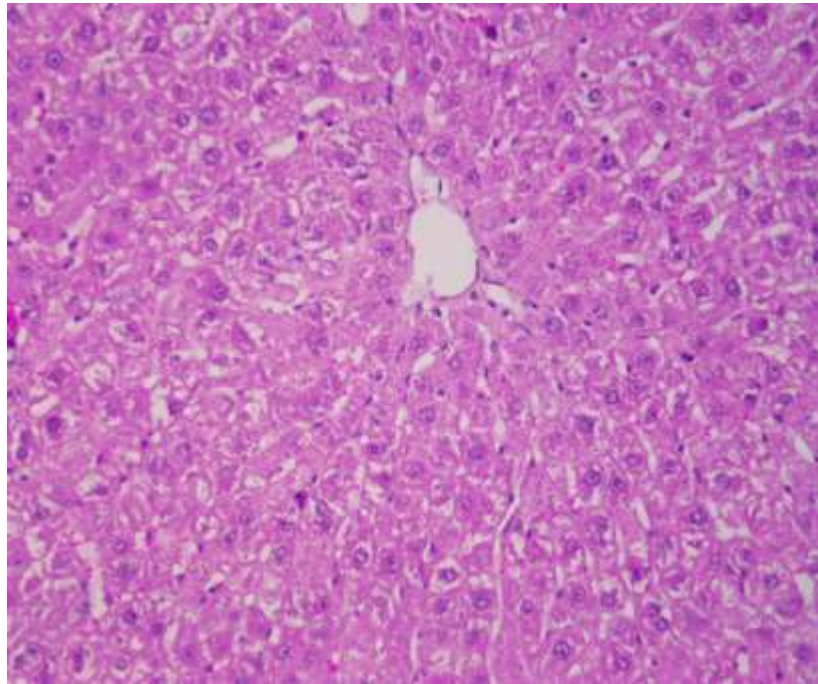


Рисунок 7.23 – Структура печінки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту при корекції армадіном через 35 діб. Часткове відновлення балкової організації, зменшення проявів білкової дистрофії в гепатоцитах. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Через 14 діб після моделювання КСТ на фоні ХГ у лікованих тварин в кірковому шарі нирки спостерігалось розширення клубочків. Просвіти капсул збільшувались, проте не містили ексудату та клітинних елементів. Судини клубочка ставали повнокровними (рис. 7.24). Нефротелій зовнішнього листка клубочків залишався сплющеним.

В стромі дещо зростало кровонаповнення венозного русла. Базальні мембрани вивідних каналців залишались потовщеними. Все ще спостерігалась дифузне ураження епітеліального компоненту вивідних

канальців із вираженими дистрофічними змінами. Значна частина епітеліоцитів не містила ядер, проте спостерігалось зменшення десквамації епітелію у просвіті каналців. Візуалізувалось збільшення кількості збережених епітеліоцитів, ядерних епітеліоцитів. Контури значної кількості клітин ставали чіткими, міжклітинні контакти відновлювались.

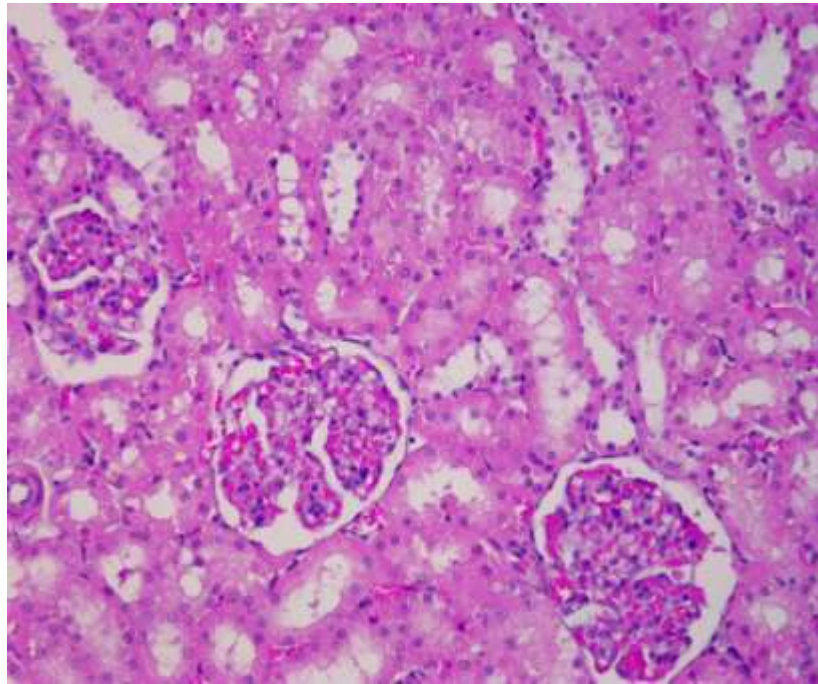


Рисунок 7.24 – Структура нирки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту при корекції армадіном через 14 діб. Збільшення розмірів клубочків, повнокров'я артеріол. Відновлення значної кількості епітеліоцитів вивідних каналців, зменшення дистрофічних проявів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Через 21 добу моделювання КСТ на фоні ХГ в нирках лікованих тварин спостерігалось нерівномірне кровонаповнення судин кіркового та мозкового шарів. Розміри клубочків дещо збільшувались, проте просвіти судин залишались малокровними. Прояви ураження екстрацелюлярного матриксу дещо зменшувались. Ендотеліоцити судин клубочків у переважної більшості полів зору залишались збереженими. Просвіти капсул були незначними, не містили включень, нефротелій вісцерального листка капсули залишався сплющеним.

Просвіти вивідних каналців дещо звужувались. Візуалізувалось зменшення дистрофічних проявів клітин. Цитоплазма нефротелію ставала більш гомогенною, базофільною, зростала кількість клітин із збереженими ядрами (рис. 7.25). Переважаюча більшість базальних мембран залишалась збереженою. Значна частина епітеліоцитів перебувала на різних стадіях розвитку переважно білкової дистрофії.

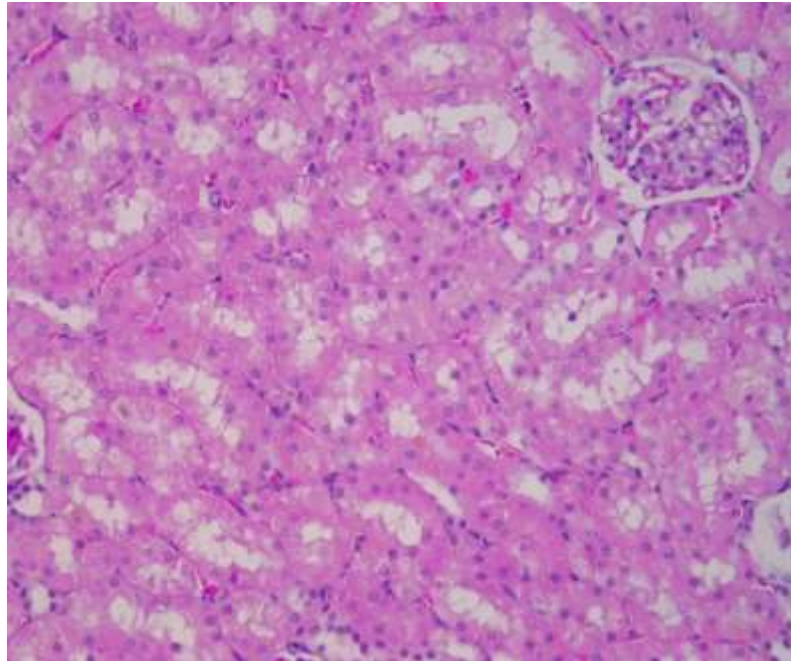


Рисунок 7.25 – Структура нирки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту при корекції армадіном через 21 добу. Часткове відновлення нефротелію каналців, збільшення кількості клітин із збереженими ядрами. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Через 28 діб в кірковому та мозковому шарах нирки спостерігалось нерівномірне кровонаповнення. Розміри клубочків залишались помірно збільшеними, зростало повнокров'я судин. Базальні мембрани частково відновлювались, переважна більшість ендотеліоцитів збережені. Нефротелій вісцерального листка капсули залишався сплюснутим. В просвітах капсул серозний ексудат без включень.

Просвіти вивідних каналців практично не розширювались, каналці щільно прилягали один до одного. Строма практично не візуалізувалась,

повнокров'я було незначним. Базальні мембрани залишались переважно збереженими. Епітелій каналців із помірними дистрофічними змінами, переважна більшість клітин залишались збереженими, проте виявлялось багато епітеліоцитів із вираженими дистрофічними змінами (рис. 7.26).

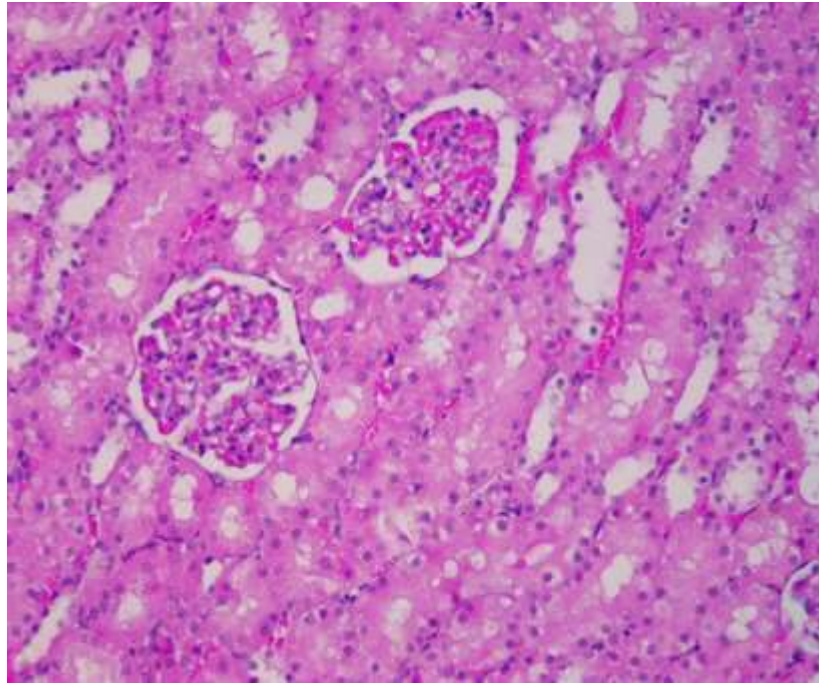


Рисунок 7.26 – Структура нирки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту при корекції армадіном через 28 діб.

Забарвлення гематоксилином та еозином. × 200

Через 35 діб дослідження у нирках лікованих тварин виявлено дещо знижене кровонаповнення судин артеріального русла переважно у кірковому шарі. Клубочки помірно зменшувались, візуалізувався значно нижчий рівень пошкодження ендотелію судин та мезангіоцитів. Нефротелій вісцерального листка капсули залишався сплющеним. Просвіти капсул клубочків залишались помірно розширеними, не містили еритроцитів та білкових комплексів.

Структура вивідних каналців помірно покращувалась. Строма практично не візуалізувалась, повнокров'я було незначним. Базальні мембрани вивідних каналців збережені. Епітелій каналців із помірними

дистрофічними змінами, переважна більшість клітин залишалися збереженими, проте виявлялось багато епітеліоцитів із вираженими дистрофічними змінами (рис. 7.27).

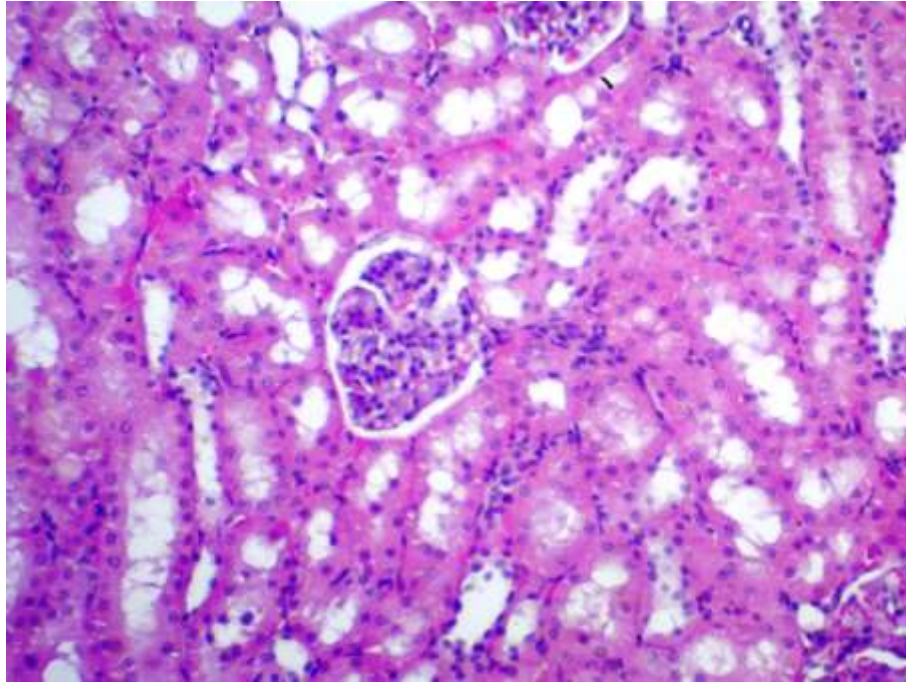


Рисунок 7.27 – Структура нирки тварини при моделюванні краніоскелетної травми на фоні хронічного гепатиту при корекції армадіном через 35 діб. Зменшення розмірів клубочків, відновлення структури ендотелію судин клубочка. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Таким чином при КСТ в віддалені періоди в печінці спостерігались структурні зміни досліджуваних органів, які проявлялись порушенням структури часточки, балкової організації гепатоцитів, розладів кровообігу. В нирках наростали структурні зміни клубочків та епітелію каналців. Найбільш вразливими ці структури були на 14 та 21 добу експерименту. Проте відновлення структури через 35 діб залишалось частковими.

Структурні прояви печінки та нирок є значно глибшими при хронічному гепатиті та КСТ що проявляється наростанням дистрофічно-некротичних змін в гепатоцитах, глибокими ураженнями ендотелію судин

клубочків та епітелію вивідних канальців нирок. Такі морфологічні прояви залишались значними у всіх досліджуваних періодах.

Корекція армадіном зменшувала прояви дистрофічних змін гепатоцитів печінки та нефроцитів вивідних канальців нирки у періоди 14-21 добу та сприяла часткову відновленню структури печінки та відновленню структури базальних мембран вивідних канальців нирки через 35 добу експерименту.

Наведені в розділі результати опубліковано у наукових працях автора [210, 218].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Останніми роками у структурі травматизму домінують множинні та поєднані ураження. До одного із найбільш частих уражень належить поєднане ураження черепа та кісток скелета, яке характеризується значною тяжкістю та високою летальністю. Навіть після виведення постраждалого з шоку, в нього залишаються всі шанси загинути в період ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби. За цих умов основною причиною смерті є розвиток системних порушень з формуванням поліорганної дисфункції та недостатності [2].

Можна констатувати, що на сучасному етапі розвитку медицини суттєво покращилася діагностика та надання медичної допомоги як на догоспітальному, так і госпітальному етапах, однак летальність внаслідок тяжкої КСТ суттєво не зменшилась [1].

Існує ряд експериментальних робіт, які проливають світло на механізми формування поліорганної дисфункції за умов КСТ в гострий період та період ранніх проявів травматичної хвороби [219, 220], однак пізній період КСТ залишається поза увагою дослідників.

Недостатньо вивченим на цьому тлі є вплив супутньої патології, зумовленої хронічним ураженням внутрішніх органів, зокрема – хронічних дифузних захворювань печінки, частота яких з кожним роком збільшується [6]. Все це значно збільшує вірогідність отримати травму людині з хронічним гепатитом.

Результати клінічних досліджень свідчать, що коморбідність у постраждалих з тяжкою травмою часто не враховують, зосереджуючи увагу на основній травмі та заходах інтенсивної терапії [3]. Разом з тим, будь-які хронічні ураження внутрішніх органів знижують їх функціональну спроможність, що за умов травматичної хвороби може поглиблюватися і створювати несприятливе тло для поглиблення розвитку поліорганної недостатності.

Таке припущення підтверджують результати експериментальних досліджень окремих авторів, якими доведено, що наявність супутнього хронічного гепатиту суттєво модифікує перебіг політравми і поглиблює дисфункцію печінки, зокрема в період ранніх проявів травматичної хвороби [16].

Одним з органів-мішеней як за умов краніоскелетної травми, так і хронічних дифузних захворювань печінки є нирки [8, 221]. В патогенезі їх ураження провідне місце займає травматичний шок, синдром гіперметаболізму, порушення мікроциркуляції, розвиток гіпоксії тканин і органів, які віддалені від місця безпосереднього травмування, з посиленням генерації в них АФО. Все це сприяє інтенсифікації процесів ПОЛ – універсального механізму пошкодження клітинних мембран, що є пусковим чинником каскаду реакцій, який завершується формуванням системної відповіді організму на запалення і розвитком синдрому поліорганної дисфункції та недостатності [11].

У зв'язку цим, пошук закономірностей формування дисфункції печінки та нирок, а також розробка шляхів її профілактики і корекції за умов тяжкої поєднаної травми і хронічного ураження печінки належить до актуальних проблем сучасної теоретичної і практичної медицини.

Тому метою нашої роботи стало: з'ясувати динаміку метаболічних, функціональних та структурних порушень печінки та нирок за умов краніоскелетної травми та хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби й оцінити ефективність корекції виявлених порушень 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинатом.

Як модель дослідження поліорганної дисфункції ми зосередили увагу на метаболічних, функціональних та морфологічних порушеннях з боку печінки. У роботах багатьох авторів показано, що вивчення маркерів дисфункції печінки за умов скелетної травми різної локалізації є надійним і чутливим критерієм розвитку системних порушень [220, 222, 223]. Додатково ми дослідили метаболічні порушення з боку нирок. Це було тим більш

цікаво, що внаслідок розвитку хронічного дифузного ураження печінки, як правило, одночасно страждають і нирки з формування гепаторенального синдрому [224]. Оцінку порушень у досліджуваних органах ми проводили після нанесення КСТ в динаміці періоду пізніх проявів травматичної хвороби (14-35 доби) та після нанесення травми на тлі хронічного гепатиту. В окремій групі травмованих щурів на тлі хронічного гепатиту проводили корекцію шляхом щоденного внутрішньоочеревинного введення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (армадіну) в дозі 20 мг/кг в 0,5 мл води для ін'єкцій починаючи з 15 доби посттравматичного періоду.

Відомо, що провідним механізмом травматичної хвороби за умов КСТ є гіпоксія, посилена генерація АФО, посилення ПОЛ та зниження антиоксидантного захисту організму. У зв'язку з цим, першим завданням нашої роботи стало: встановити показники процесів ліпідної пероксидації в печінці та нирці через 14, 21, 28 і 35 діб після нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту.

Дослідження показали, що моделювання лише хронічного гепатиту, викликане поєднаним застосуванням тетрахлорметану та етанолу, в печінці і нирках зумовлювало стале підвищення, порівняно з контролем, вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ та ДК, що є характерною ознакою даного патологічного процесу [225, 226].

Отриманий результат підтверджує існуючі уявлення про те, що внаслідок розвитку хронічного дифузного ураження печінки, як правило, одночасно страждають і нирки з формування гепаторенального синдрому [224]. В основі патогенезу їх ураження лежить вплив продуктів аномального метаболізму, пов'язний із порушення функціонального стану печінки, насамперед АФО та вільних радикалів

Відомо, що токсичність тетрахлорметану залежить від його метаболітів, які утворюються в ендоплазматичному ретикулумі у процесі біотрансформації. Розчинившись у мембранах ендоплазматичної сітки, тетрахлорметан зв'язується з залізом гему цитохрому Р-450. За цих умов

залізо може віддавати електрони для гомолітичного розпаду тетрахлорметану з утворенням радикалу $\text{CCl}_3\cdot$, який володіє значно більшою токсичністю. Цей радикал може ковалентно зв'язуватися з різними макромолекулами печінкових клітин, порушуючи їх структуру та активізувати процес автокаталітичного пероксидного окиснення мікросомальних ліпідів [227]. Внаслідок цього інтоксикація тварин тетрахлорметаном супроводжується збільшенням вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти та ДК.

Моделювання лише КСТ у період пізніх проявів травматичної хвороби супроводжувалось активацією в печінці і нирках процесів ліпідної пероксидації, що виявляли за вмістом у печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ та ДК. Показники були максимальними через 14 діб з наступним зниженням до 35-ї доби, яке не досягало рівня контролю. Ці дані вказують на тривалий у часі вплив патогенних механізмів, зумовлених травмою, які супроводжуються надлишковим утворенням у печінці та нирках АФО й активацією вільнорадикальних процесів. Останні, завдяки переокисненню протеїнів і ліпідів клітинних мембран, здатні викликати порушення мембранозалежних функцій. Подібні результати отримали й інші автори, які досліджували період пізніх проявів травматичної хвороби [228, 229]. Тривалу активацію ліпідної пероксидації автори пов'язують також із недостатністю ензимної і неензимної ланок антиоксидантного захисту, ключові компоненти якої синтезує печінка [230, 231].

Саме тому моделювання краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки зумовлювало статистично значуще посилення активності процесів ліпідної пероксидації у печінці та нирках у всі терміни посттравматичного періоду з максимальним зростанням вмісту ДК в печінці на 14 добу, нирках на 21 добу, реагентів до тіобарбітурової кислоти – в печінці та нирках через 21 добу. Показники в досліджуваних органах до 35 доби знижувалися, проте не досягали рівня контролю.

Отже, більший рівень ПОЛ у печінці і нирках після нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту зумовлений, очевидно, нашаруванням патогенних механізмів як хронічного гепатиту, так і травматичної хвороби, насамперед вільнорадикального окиснення ліпідів клітинних мембран.

Привертає увагу той факт, що амплітуда зростання досліджуваних показників ПОЛ у печінці за цих умов була істотно меншою, ніж за умов моделювання лише КСТ. Отже, на тлі хронічного гепатиту динаміка досліджуваного показника є більш інертною, що вказує на нижчу реакційну здатність паренхіми ураженої печінки до впливу патогенних чинників травматичної хвороби. Можна припустити, що за цих умов навіть незначні за амплітудою порушення ліпопероксидації в динаміці травматичної хвороби свідчать про наявність глибоких некробіотичних змін у гепатоцитах. Однак у клініці такі порушення можна трактувати як хибнопозитивний результат, що слід враховувати в комплексній інтенсивній терапії травматичної хвороби.

На основі отриманих результатів був сформульований перший висновок: моделювання краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби (через 14, 21, 28 та 35 діб) порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки зумовлює статистично значуще посилення активності процесів ліпідної пероксидації у печінці та нирках у всі терміни посттравматичного періоду з максимальним зростанням вмісту дієнових кон'югатів в печінці на 14 добу (на 25,7 %, $p < 0,05$), нирках на 21 добу (на 34,1 %, $p < 0,05$), реагентів до тіобарбітурової кислоти – в печінці та нирках через 21 добу (відповідно на 38,5 та 31,2 %, $p < 0,05$). Показники в досліджуваних органах до 35 доби знижуються, проте не досягають рівня контролю ($p < 0,05$).

Відомо, що в патогенезі хронічної патології печінки активація процесів ліпопероксидації супроводжується пригніченням функціональних можливостей антиоксидантного захисту організму [225]. Внаслідок цього формується синдром оксидативного стресу [232, 233]. За цих умов ураження

паренхіми печінки зумовлено патогенним впливом вільних радикалів і продуктів пероксидного окиснення ліпідів і білків клітинних мембран.

Рівень накопичення вільних радикалів та АФО у клітинах контролюється системою природних антиоксидантів, дія яких направлена на підтримку в клітинах окисно-відновного гомеостазу [234]. Тому наступним нашим завданням стало: вивчити динаміку показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту в печінці та нирках в динаміці краніоскелетної травми у тварин з хронічним гепатитом.

Дослідження показали, що моделювання лише хронічного гепатиту порівняно з тваринами без ураження печінки викликало статистично вірогідне зниження в печінці та нирках активності ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту. Порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки в печінці та нирках відмічали зниження СОД-, каталазної, ГП- та ГР-активності, а також вмісту ВГ.

Відомо, що СОД- та каталазна активність знаходяться на першому рубежі інактивації АФО. СОД бере участь як один з перших акцепторів супероксиданіонрадикалу, дисмутуючи його до гідрогену пероксиду. Каталаза, у свою чергу, нейтралізує гідрогену пероксид, метаболізуючи його до води та молекулярного кисню. Зниження активності цих ензимів у печінці є опосередкованим свідченням посиленого утворення АФО та зміщення балансу антиоксидантно-прооксидантних систем організму в бік переважання прооксидантних механізмів.

Важливим захисним механізмом від впливу вільних радикалів є система глутатіонпероксидаза - глутатіонредуктаза - відновлений глутатіон. Гідропероксида ліпідів, які утворюються внаслідок впливу тетрахлорметану, здатні викликати порушення структури молекули білка з утворенням комплексів білок-ліпід, полімерів білкових молекул. За цих умов відмічають руйнування амінокислот, які вміщують SH-групи.

Серед сполук, багатих на SH-групи, вагому роль як антиоксидант відіграє ВГ, який є не тільки акцептором вільних радикалів, але й бере участь

у нейтралізації багатьох гідрофобних сполук із перетворенням їх у гідрофільні і наступним виведенням нирками.

Наші дослідження показали, що моделювання лише хронічного гепатиту в печінці і нирках викликало статистично вірогідне зниження ГП- та ГР-активності, а також вмісту ВГ. Можна припустити, що наявність хронічної патології печінки суттєво знижує захисні властивості глутатіонової антиоксидантної системи, що створює несприятливе тло для перебігу коморбідної патології.

Моделювання КСТ у період пізніх проявів травматичної хвороби порівняно з контролем супроводжувалося істотним зниження показників антиоксидантного захисту печінки (каталазної активності, вмісту ВГ, ГП- та ГР-активності). Показники були мінімальними через 14 діб і поступово зростали до 35 доби. В цей термін величина ГП- та ГР-активності нормалізувалася, інші показники залишалися істотно меншими. У свою чергу СОД-активність печінки через 14, 21 та 35 діб була статистично вірогідно більшою, ніж у контролі, що, очевидно, носило компенсаторний характер. Звертає на себе увагу суттєве зменшення величини АПІ печінки у всі терміни спостереження. Подібні зміни показників антиоксидантного захисту в період пізніх проявів травматичної хвороби відмічали й інші автори [230, 231], що свідчить про тривалий у часі процес порушення антиоксидантного захисту, ймовірно пов'язаний зі зниженням синтетичної функції печінки, тривалим впливом прооксидантних патогенних чинників.

Подібні порушення відмічали й у нирці. Нами вперше показано, що після нанесення КСТ СОД-активність нирки до 21 доби посттравматичного періоду знижувалася й до 35 доби досягала рівня контролю. Каталазна активність нирки змінювалася хвилеподібно з першим істотним зниженням порівняно з контролем через 14 діб і другим – через 35 діб. Величина АПІ нирки досягала мінімального рівня через 14 діб і поступово зростала до 35 доби, не досягаючи рівня контролю. Аналогічно знижувалася ГП- та ГР-активність нирки, проте досягала мінімального рівня через 21 добу й до 35

доби нормалізувалася. У свою чергу вміст ВГ до 21 доби істотно зростав порівняно з контролем і залишався на такому ж рівні до 35 доби.

Отже, патологічний процес у нирці внаслідок КСТ не вщухає і в період пізніх прояві травматичної хвороби. Можна припустити, що системні порушення в організмі травмованих тварин мають затяжний характер і змінюються хвилеподібно, що є характерною рисою концепції травматичної хвороби [235].

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту у всі терміни спостереження викликало істотне зниження досліджуваних показників антиоксидантного захисту печінки як порівняно з контролем, так і порівняно з травмованими щурами без хронічного гепатит. Величина СОД- та ГП-активності печінки досягала мінімуму через 14 дію, каталазної та ГР-активності, величини АПІ печінки – через 21 добу. Які у більшості до 35 доби зростали, проте не досягали рівня щурів з самою КСТ.

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту упродовж усього експерименту зумовлює істотне зниження досліджуваних показників антиоксидантного захисту нирки порівняно з контролем з досягненням мінімального рівня через 21 добу та підвищенням до 35 доби, яке не досягає рівня контролю. Величина досліджуваних показників у всі терміни посттравматичного періоду істотно менша, ніж у травмованих щурів без хронічного гепатиту.

Отже, за умов КСТ та хронічного гепатиту, очевидно, має місце нашарування патогенних механізмів як травматичної хвороби та хронічного дифузного ураження печінки, а також поглиблення проявів гепаторенального синдрому.

На основі отриманих результатів був сформульований другий висновок: нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту порівняно з травмованими щурами без хронічного ураження печінки у всі терміни спостереження зумовлює більше зниження показників антиоксидантного захисту печінки та нирок (супероксиддисмутази та каталазної активності, вмісту ВГ, глутатіонпероксидази та

глутатіонредуктазної активності, антиоксидантно-прооксидантного індексу) та зростання церулоплазміну в сироватці крові. Порушення досліджуваних показників найбільші через 14-21 діб і суттєво зменшуються до 35 доби, проте не досягають рівня контролю ($p < 0,05$). В цей термін антиоксидантно-прооксидантний індекс печінки у травмованих щурів з хронічним ураженням печінки нижчий на 39,3 % ($p < 0,05$), нирки – на 33,7 % ($p < 0,05$), вміст церулоплазміну сироватки крові більший на 58,3 % ($p < 0,05$), ніж у щурів з краніоскелетної травмою без хронічного ураження печінки.

Отже, і хронічний гепатит, і травматична хвороба призводять до посилення активності процесів ліпідної пероксидації, виснаження антиоксидантного захисту. Внаслідок переокиснення ліпідів і білків клітинних мембран, настає їх деградація зі збільшенням їх проникності, порушенням мембранозалежних функцій, накопиченням продуктів аномального метаболізму, які разом з цитоплазматичними ферментами потрапляють у кровоносне русло, стимулюють імунну систему й формують синдром цитолізу, ендотоксикозу та системної відповіді організму на запалення, замикаючи таким чином чергове патологічне «хибне коло», яке поглиблює синдром поліорганної недостатності [236, 237].

Тому, наступним завданням нашої роботи стало вивчити вплив модельованої патології на динаміку процесів цитолізу, ендотоксикозу, імунних реакцій та прояви системної відповіді на запалення.

За умов моделювання хронічного гепатиту маркери цитолізу АЛАТ- і АсАТ-активність сироватки крові були суттєво більшими, порівняно з контролем. Нанесення КСТ на цьому тлі сприяло ще більшому підвищенню величини досліджуваних маркерів цитолізу порівняно з травмованими тваринами без хронічного дифузного ураження печінки. Даний факт підтверджує припущення щодо нашарування патогенних механізмів обох патологічних процесів, що опосередковано вказує на більше посилення за цих умов цитолітичних процесів і прямо стосується зниження гепатоцитами їх мембранозалежних функцій. Можна припустити, що саме цитоліз є

проміжною ланкою розвитку функціональної недостатності печінки. Останнє неодноразово було підтверджено й іншими авторами [238].

Разом з посиленням процесів цитолізу після моделювання КСТ в період пізніх проявів травматичної хвороби ми спостерігали й посилення ендогенної інтоксикації. Це проявлялося суттєвим зростанням вмісту в сироватці крові фракцій МСМ₂₃₈₋₂₈₀. Показники через 14 діб посттравматичного періоду суттєво перевищували рівень контролю, проте до 21 доби зростали ще більше з наступним зниженням до 35 доби, яке досягало контролю.

Отже, і в період пізніх проявів травматичної хвороби в організмі піддослідних тварин виникають передумови підвищення рівня ендотоксикозу, що передусім зумовлено мембранодеструктивними і дисметаболічними процесами.

Важливо відмітити, що одночасно зростає вміст у сироватці крові усіх досліджуваних фракцій МСМ.

Фракція МСМ₂₃₈ характеризує вміст низькомолекулярних пептидів з молекулярною масою до 2000 Da. Оскільки низькомолекулярні пептиди на 95 % видаляються з кровообігу шляхом гломерулярної фільтрації [203], виникло припущення, що приріст їх вмісту в сироватці крові зумовлений розвитком поліорганного ушкодження і відображає розвиток ниркової дисфункції.

Фракція МСМ₂₅₄ характеризує рівень проміжних продуктів інтенсивного протеолізу з молекулярною масою від 500 Da до 5000 Da, до яких, крім пептидів, відносять близько двохсот сполук нормального й аномального метаболізму. Накопичення цієї фракції свідчить про активні мембранодеструктивні процеси з надходженням у кров лізосомальних ферментів та активації процесу протеолізу. Останнє може бути зумовлено й посиленням інтенсивності ліпідної пероксидації, що має місце і в період пізніх проявів травматичної хвороби [228, 229].

Підтвердженням цьому також є і поява фракції МСМ₂₆₀, яка характеризує вміст нуклеотидної фракції. Можна припустити, що деструкція клітин при КСТ стосується також і нуклеотидів, що вказує на глибокі клітинні зміни, які можуть лежати в основі розвитку поліорганної недостатності. Про це також свідчить зростання у крові фракції МСМ₂₈₀, яка характеризує вміст переважно ароматичних амінокислот і свідчить про значні дисметаболичні порушення.

Важливо зазначити, що в динаміці пізнього періоду КСТ відмічають період вторинного загострення через 21 добу, який характеризується максимальним накопиченням вмісту в сироватці крові МСМ. Аналогічну закономірність за умов політравми відмічали й інші автори [239]. З одного боку виявлені порушення трактують як результат впливу патогенних механізмів тяжкої травми, з іншого – процесів адаптації і компенсації, які змінюють один одного в динаміці і лежать в основі концепції травматичної хвороби [240].

За умов моделювання лише хронічного гепатиту, вміст досліджуваних фракцій МСМ статистично вірогідно зростає, що, очевидно, є наслідком сукупності патогенних механізмів, пов'язаних із деструкцією ендо- та екзоплазматичних мембран.

Після моделювання КСТ на тлі хронічного гепатиту у всі терміни періоду пізніх проявів травматичної хвороби вміст досліджуваних фракцій МСМ був статистично вірогідно більший, ніж у травмованих тварин без хронічного ураження печінки. В динаміці більшість показників теж досягало максимуму через 21 добу і в подальшому знижувалося, проте не досягало рівня контролю. Важливо відмітити, що нанесення травми відбувалося після моделювання хронічного гепатиту, на тлі якого вміст досліджуваних фракцій МСМ був істотно більшим, що свідчить про посилення ендотоксикозу і належить до характерних ознак хронічних дифузних захворювань печінки [241]. Отже, в момент нанесення травмами детоксуюча функція печінки була зниженою, що не могло не позначитися на перебігу травматичної хвороби.

Враховуючи, що при моделюванні хронічного гепатиту нами використовувався тетрахлорметан й етанол, продукти їх метаболізму, які утворюються в цитохром-Р450-залежних реакціях, ініціюють процеси аутокаталітичного переокислення, атакуючи бічні ланцюги ненасичених жирних кислот ліпідів мембран ендоплазматичного ретикулулу, що може викликати їх глибоку деструкцію і лягти в основу зниження детоксикаційної функції печінки [241, 242].

Знову ж таки, можна припустити, що за умов нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту настає нашарування патогенних механізмів травматичної хвороби та хронічної інтоксикації тетрахлорметаном та етанолом. Як і за умов моделювання лише КСТ, при поєднаній патології відмічають більше зростання вмісту фракцій МСМ₂₅₄ і МСМ₂₆₀, що свідчить про виражені деструктивні процеси в організмі піддослідних тварин [239]. У зв'язку з цим ендотоксикоз вважають одним з критеріїв тяжкості ураження та пусковим моментом розвитку поліорганної дисфункції [243].

Додатковим підтвердження посилення рівня ендогенної інтоксикації є динаміка ЕП. Дослідження показали, що за умов хронічного гепатиту величина ЕП виявилася істотно більшою, ніж у щурів без супутнього хронічного ураження печінки. Нанесення КСТ, й, особливо, на тлі хронічного гепатиту в усі терміни періоду пізніх проявів травматичної хвороби супроводжувалося суттєво більшим зростанням величини ЕП, ніж у щурів без хронічного ураження печінки з максимумом через 14 діб і наступним зниженням до 35 діб, яке не досягає рівня контролю. Враховуючи, що величина ЕП характеризує здатність еритроцитів осаджувати на свої поверхні молекули ендотоксинів, можна передбачити, що за умов нанесення травми на тлі хронічного гепатиту, вміст ендотоксинів та ступінь за наповнення ними еритроцитів є більшим.

З метою оцінки гуморальної імунної відповіді організму у сироватці крові піддослідних щурів визначали вміст ЦІК. Останні утворюються під час безпосереднього з'єднання антигенів (як екзогенних, так і ендогенних) з

антитілами, що повинно закінчуватися їх нейтралізацією та елімінацією. В організмі людини існує ціла низка імунорегуляторних механізмів, які підтримують фізіологічний рівень ЦІК. За умов надлишкового утворення, ЦІК зберігаються впродовж тривалого часу і можуть фіксуватися у судинах і здатні викликати порушення мікроциркуляції, гіпоксію, а також стимулювати розвиток аутоімунних процесів, що поглиблює перебіг основної патології [244].

Ці порушення також характерні й для травматичної хвороби з умов поєднання скелетної та черепно-мозкової травм [245], а також хронічного токсичного гепатиту [246].

ЦП є головним антиоксидантом сироватки крові та відіграє ключову роль як перехоплювач супероксидного аніон-радикала у вогнищі запалення, де фагоцитуючі клітини виділяють значну кількість АФО [247].

Одночасно варто взяти до уваги той факт, що ЦП є гострофазовим білком. Доведено, що його вміст у сироватці крові значно змінюється при гострих та хронічних запальних процесах, які супроводжуються деструктивними і некротичними змінами у тканинах [248, 249]. За умов травми показник тривало зростає в результаті активації транскрипції гена ЦП цитокінами [250]. У зв'язку з цим ЦП відносять до маркерів системної відповіді організму на запалення [251].

Дослідження показали, що за умов хронічного гепатиту порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки у сироватці крові суттєво зростає вміст ЦІК та знижувалася концентрація ЦП.

Нанесення КСТ викликало істотне зростання вмісту ЦІК та ЦП у сироватці крові у всі терміни посттравматичного періоду, порівняно з контролем. В динаміці показники досягали максимуму через 14 діб й поступово знижувалися до 35 доби, не досягаючи рівня контролю.

Нанесення КСТ на тлі хронічного гепатиту порівняно з контролем викликало статистично вірогідно більший вміст у сироватці крові ЦІК та ЦП у всі терміни посттравматичного періоду. В динаміці показники досягали

максимуму через 14 діб. Вміст ЦКК залишався на такому ж рівні до 35 доби, а вміст ЦП – до 28 доби з наступним зниженням до 35 доби. У всі терміни посттравматичного періоду вміст ЦКК у сироватці крові у щурів з КСТ та фоні хронічного гепатиту був істотно більшим, ніж в аналогічно травмованих щурів без хронічного ураження печінки. Водночас вміст ЦП у сироватці крові стабільно був більшим порівняно з контролем упродовж усього експерименту, а через 35 діб статистично вірогідно перевищував інші дослідні групи.

Отже, в умовах краніоскелетної травми та хронічного гепатиту поглиблюється антигенне навантаження організму, що виявляють зростанням вмісту в сироватці крові ЦКК. Одночасно посилюється й системна реакція організму на запалення, на що вказує динаміка вмісту ЦП.

Отриманий результат, очевидно, належить до єдиного ланцюга патогенних порушень, який ініціюється деструкцією клітинних мембран, втратою мембрано залежних функцій, посиленням ендотоксикозу з викидом у кров цитоплазматичного вмісту та продуктів аномального метаболізму. За цих умов активується імунна система з утворенням антитіл, поглиблюються системні прояви запалення, одним з маркерів якого є підвищений вміст ЦП.

На основі отриманих результатів був сформульований третій висновок: в умовах краніоскелетної травми і хронічного гепатиту значно посилюється активність процесів цитолізу, ендотоксикозу, імунних реакцій та зростають прояви системної відповіді організму на запалення. В сироватці крові піддослідних щурів у всі терміни посттравматичного періоду відмічають більше зростання аланін- і аспартатамінотрансферазної активності, вмісту фракцій молекул середньої маси (238, 254, 260 та 280 нм), циркулюючих імунних комплексів та церулоплазміну, а також величини еритроцитарного індексу інтоксикації порівняно з травмованими щурами без супутнього хронічного ураження печінки. Максимум зростання більшості показників відмічають через 21 добу з наступним зниженням до 35 доби, яке не досягає рівня контролю ($p < 0,05$).

Як відомо, посилення процесів ліпідної пероксидації, цитолізу та ендотоксикозу є пусковими чинниками розвитку поліорганної дисфункції [61, 139-141]. Як свідчать дані ряду авторів, дослідження функціонального стану печінки, з успіхом використовують як модель вивчення органної дисфункції при різних патологічних станах, в тому числі й після нанесення травми [9, 152].

Тому наступним завданням нашої роботи стало: вивчити жовчоутворювальну та жовчовидільну функції печінки в пізній період після нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту.

Як зазначено в рекомендаціях з доклінічного дослідження лікарських препаратів [146], саме показники жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки є органоспецифічними і високоінформативними стосовно ранніх ознак дисфункції печінки.

Наші дослідження показали, що моделювання хронічного гепатиту порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки викликало порушення жовчоутворювальної функції печінки, що виявляли статистично значущим зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального і кон'югованого білірубіну, а також ступеня кон'югації білірубіну. Хронічне ураження печінки не викликало істотних відмінностей порівняно з травмами без хронічного ураження холато-холестеролового індексу та вмісту в жовчі некон'югованого білірубіну. Зазначені порушення є характерною ознакою хронічних дифузних уражень печінки, що відмічали й інші автори [16].

Нанесення КСТ в період пізніх проявів травматичної хвороби вже через 14 діб порівняно з контролем викликало суттєве зниження вмісту в жовчі сумарних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну, холато-холестеролового коефіцієнта та ступеня кон'югації білірубіну. У подальшому показники зростали і до 35 доби досягали рівня контрольної групи. Моделювана травма не викликала істотних відмінностей порівняно з

контролем вмісту в жовчі холестеролу, загального і некон'югованого білірубіну.

Отримані результати вказують на те, що під впливом патогенних чинників КСТ виникає порушення функції мікросомальної системи гепатоцитів, пов'язаної із синтезом холатів з холестеролу [241]. Враховуючи низьку субстратну специфічність мікросом гепатоцитів, порушення синтезу холатів може свідчити і про значне пригнічення детоксикаційної функції печінки. Відомо, що до складу сумарних жовчних кислот, які виділяються із жовчю, входять також такі, що повторно захоплюються печінкою внаслідок кишково-печінкової рециркуляції [241], можна припустити, що у механізмі зниження вмісту жовчних кислот має місце зниження здатності печінки захоплювати жовчні кислоти із крові, що додатково підтверджує розвиток печінкової недостатності. Зниження ступеня кон'югації білірубіну під впливом КСТ у тварин без хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби зумовлене ураженням мембран ендоплазматичного ретикулуму і комплексу Гольджі, де відбувається кон'югнація білірубіну з глюкуроною кислотою. Отже, в умовах поєднаної травми порушення зазнає також і здатність гепатоцитів утворювати парні нетоксичні гідрофільні сполуки, що належить до одного із найважливіших механізмів детоксикаційної функції печінки.

Після нанесення КСТ на тлі супутнього хронічного гепатиту швидкість жовчовиділення та вміст у жовчі сумарних жовчних кислот у всі досліджувані терміни, а ступінь кон'югації білірубіну – через 35 діб, істотно менші, порівняно з травмованими тваринами без ураження печінки. Отже, на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби КСТ перебігає тяжче і супроводжується більшими порушеннями досліджуваних показників функціонального стану печінки. Очевидно, має місце ефект нашарування патогенних механізмів обох патологічних процесів, зокрема накопичення предикторів системних проявів як травматичної хвороби, так і

ураження тетрахлоретаном (прозапальних медіаторів, активних форм кисню, ендотоксинів), що відмічається і в дослідженнях інших авторів [15].

На основі отриманих результатів був сформульований четвертий висновок: краніоскелетна травма на тлі хронічного гепатиту зумовлює більші порушення жовчутворювальної і жовчовидільної функцій печінки порівно із травмованими тваринами без хронічного ураження. Вміст у жовчі сумарних жовчних кислот, холестеролу, швидкість жовчовиділення та їх екскреції у всі терміни постратравматичного періоду істотно менші, ніж у тварин без хронічного гепатиту ($p < 0,05$). Аналогічно нижчими є вміст кон'югованого білірубину, холатохолестероловий коефіцієнт та ступінь кон'югації білірубину, проте результат статистично вірогідний через 35 діб після нанесення травми (відповідно на 27,6, 16,6 та 22,7 %, $p < 0,05$). У цей термін швидкість жовчовиділення менша на 36,6 % ($p < 0,05$).

З метою поглиблення об'єктивної оцінки результатів наведених вище функціональних і біохімічних порушень печінки перед нами виникло наступне завдання: встановити морфологічні зміни з боку печінки та нирок в динаміці краніоскелетної травми і супутнього хронічного гепатиту

Дослідження показало, що в період пізніх проявів травматичної хвороби внаслідок нанесення КСТ спостерігали структурні зміни досліджуваних органів. В печінці це проявлялося порушенням структури часточки, балкової організації гепатоцитів та розладами кровообігу. В нирках наростали структурні зміни клубочків та епітелію каналців. Найбільш вираженими ці зміни структури були через 14 та 21 добу експерименту. До 35 доби експерименту відновлення структури печінки та нирок було частковим.

Отже, КСТ в період пізніх проявів травматичної хвороби здатна викликати морфологічні зміни в печінці та нирках – органах, які віддалені від місця травми і не були піддані безпосередньому впливу травмувального чинника. На наш погляд, отриманий результат є яскравим підтвердженням системного впливу модельованої травми та травматичної хвороби, основною

ознакою якої, на думку окремих авторів, є метаболічні та структурні порушеннями цілісності органних компартментів нетравмованих органів [252]. Саме виникнення останнього служить границею, яка розділяє звичайний відновлювальний процес після травми від того, що називають травматичною хворобою.

Після моделювання КСТ на тлі хронічного гепатиту структурні прояви печінки та нирок ставали значно глибшими. Це проявлялося наростанням дистрофічно-некротичних змін в гепатоцитах, глибокими ураженнями ендотелію судин клубочків та епітелію вивідних каналців нирок. Такі морфологічні прояви залишались значними у всіх досліджуваних періодах. Отже, системні прояви травматичної хвороби на тлі хронічного гепатиту були суттєво більшими, ніж за умов моделювання самої КСТ. Враховуючи, що запропонована модель хронічного гепатиту не викликає значних некротичних порушень, їх поява в гепатоцитах та епітелії ниркових каналців є морфологічною передумовою розвитку поліорганної недостатності.

На основі отриманих результатів був сформульований останній висновок: після моделювання краніоскелетної травми в період пізніх проявів травматичної хвороби в печінці спостерігались структурні зміни, які проявлялися порушенням структури часточки, балкової організації гепатоцитів та розладами кровообігу. В нирках наростали структурні зміни клубочків та епітелію каналців. Найбільш виражені зміни відмічали через 14 та 21 добу експерименту з частковим відновленням через 35 діб. Нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту супроводжується значно глибшими морфологічними змінами у печінці та нирках, що в'являють наростанням дистрофічно-некротичних змін в гепатоцитах, глибокими ураженнями ендотелію судин клубочків та епітелію вивідних каналців нирок, які відмічали протягом усього періоду експерименту.

Таким чином, виявлені метаболічні та функціональні порушення досліджуваних внутрішніх органів за умов КСТ та хронічного гепатиту

знайшли своє підтвердження й при світлооптичному дослідженні мікропрепаратів печінки та нирок.

Як зазначалося, з метою корекції виявлених порушень травмованим лабораторним тваринами з хронічним гепатитом з метою корекції щоденно внутрішньоочеревинно вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридина сукцинат (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма «Мікрохім», Україна) у дозі 20 мг/кг в 0,5 мл води для ін'єкцій починаючи з 15 доби посттравматичного періоду. Отриманий результат в динаміці експерименту порівнювали із аналогічною дослідною групою, якій замість препарату вводили фізіологічний розчин в еквівалентній дозі.

Застосування армадіну щурам з КСТ та хронічним гепатитом, порівняно з тваринами без корекції, викликало зниження вмісту в печінці ТБК-активних продуктів ПОЛ, що було статистично значуще через 21 і 35 діб експерименту, величини ДК – починаючи з 21 доби експерименту. У нирці досліджувані показники ПОЛ ставали статистично вірогідно меншими, починаючи з 21 доби експерименту.

Застосування армадіну щурам з КСТ та хронічним гепатитом порівняно з аналогічною групою без гепатиту, викликало істотне зростання каталазної активності, АПІ, ГП- та ГР-активності печінки, починаючи з 21 доби експерименту, та зниження СОД-активності печінки через 35 діб експерименту. У нирці застосування армадіну сприяло істотному зростанню досліджуваних показників антиоксидантного захисту, починаючи з 21 доби спостереження. Слід зауважити, що каталазна активність нирки та досліджувані показники гулутатіонової антиоксидантної системи до 35 доби досягали рівня контрольної групи.

Застосування армадіну у групі тварин з КСТ та хронічним гепатитом порівняно з тваринами без корекції, супроводжувалося істотним покращенням досліджуваних показників цитолізу, ендотоксикозу імунних реакцій та системної реакції організму на запалення. Так, під впливом препарату відмічали статистично значуще зниження АлАТ-активності через

28 діб експерименту, АсАТ-активності – починаючи з 28 доби посттравматичного періоду. Так само, починаючи з 28 доби експерименту, викликало статистично вірогідне зниження вмісту в сироватці крові досліджуваних фракцій МСМ та величини ЕП порівняно з аналогічною групою щурів без супутнього хронічного ураження.

Застосування армадіну у щурів з КСТ та хронічним гепатитом, порівняно з аналогічною групою без корекції викликало також істотне зниження в сироватці крові вмісту ЦК, починаючи з 28 доби експерименту, збільшенням ЦП через 21 добу з подальшим істотним зниженням через 28 та 35 діб.

Під впливом армадіну у щурів з КСТ та хронічним гепатитом у період пізніх проявів травматичної хвороби порівняно з аналогічною групою без корекції відмічали покращення показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки. Починаючи з 28 доби експерименту після застосування армадіну статистично значуще збільшувався вміст у жовчі сумарних жовчних кислот та холато-холестеролового коефіцієнта, нормалізувалися швидкість жовчовиділення – починаючи з 21 доби експерименту, швидкість екскреції сумарних жовчних кислот – починаючи з 28 доби експерименту, швидкість екскреції холестеролу – через 35 діб.

Порівняно з групою травмованих щурів з хронічним ураженням печінки без корекції застосування армадіну викликало статистично значуще зростання швидкості жовчовиділення, швидкості екскреції сумарних жовчних кислот починаючи з 21 доби експерименту, загального і кон'югованого білірубіну – починаючи з 28 доби експерименту, холестеролу – через 35 діб.

Крім зазначеного, корекція армадіном зменшувала прояви дистрофічних змін гепатоцитів печінки та нефроцитів вивідних каналців нирки у періоди 14-21 добу та сприяла часткову відновленню структури печінки та відновленню структури базальних мембран вивідних каналців нирки через 35 добу експерименту.

Отже, армадін здатний зменшувати метаболічні, функціональні та морфологічні порушення печінки і нирок, зумовлені, як хронічним гепатитом, так і системними механізмами КСТ. В основі дії армадіну, як відомо, лежить поєднання як антигіпоксичних, так і антиоксидантних властивостей [17]. Це комплекс емоксипіну з бурштиною кислотою, який одночасно сприяє пригніченню вільнорадикальних процесів та підтримує утворення високоенергетичних сполук [19, 253]. У свою черга така комбінація супроводжується мембарнопротекторним ефектом завдяки чому зменшуються прояви цитолізу, а відтак вихід протеолітичних ферментів у системний кровотік. Крім цього, очевидно має місце зниження ураження клітинних мембран проксимальних і дистальних каналців, що лежить в основі порушення функції нирки [254]. Унаслідок цього препарат, очевидно, знижує й системну реакцію організму на запалення, про що свідчить динаміка вміст ЦП у сироватці крові, що є вагомою передумовою запобігання розвитку поліорганної недостатності.

На основі отриманих результатів був сформульований останній висновок: застосування 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинату у щурів з карінсокетною травмою і хронічним гепатитом порівняно з аналогічною групою без корекції, починаючи з 21 доби після нанесення травми викликає статистично значуще зниження вмісту в печінці та нирках продуктів пероксидного окиснення ліпідів, істотне зростання показників енезимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, починаючи з 28 доби експерименту – суттєве зменшення вмісту в сироватці крові досліджуваних фракцій молекул середньої маси, циркулюючих імунних комплексів, аланін- та аспартаамінотрансферазної активності, а також вмісту циркулюючих імунних комплексів та церулоплазміну. На тлі корекції суттєво покращуються показники жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій. Через 28 діб експерименту величина антиоксидантно-прооксидантного індексу печінки порівняно зі щурами без корекції зростає на 25,7 % ($p < 0,05$), нирок – на 33,3 % ($p < 0,05$), швидкість екскреції сумарних

жовчних кислот – на 35,3 % ($p < 0,05$). Через 28-35 діб внаслідок корекції відмічають істотне зниження дистрофічно-некротичних змін у печінці та нирках.

Таким чином, можна стверджувати, що армадін є перспективним засобом запобігання поглибленню функціональної недостатності печінки та нирок за умов КСТ та хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби, що доцільно брати до уваги в клініці та вимагає подальшого поглибленого доклінічного вивчення.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у з'ясуванні ролі хронічного гепатиту у проявах метаболічних, функціональних та структурних порушень печінки та нирок за умов краніоскелетної травми в період пізніх проявів травматичної хвороби та доведенні ефективності 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинату в корекції виявлених порушень.

1. Моделювання краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби (через 14, 21, 28 та 35 діб) порівняно з тваринами без хронічного ураження печінки зумовлює статистично значуще посилення активності процесів ліпідної пероксидації у печінці та нирках у всі терміни посттравматичного періоду з максимальним зростанням вмісту дієнових кон'югатів в печінці на 14 добу (на 25,7 %, $p < 0,05$), нирках на 21 добу (на 34,1 %, $p < 0,05$), реагентів до тіобарбітурової кислоти – в печінці та нирках через 21 добу (відповідно на 38,5 та 31,2 %, $p < 0,05$). Показники в досліджуваних органах до 35 доби знижуються, проте не досягають рівня контролю ($p < 0,05$).

2. Нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту порівняно з травмованими щурами без хронічного ураження печінки у всі терміни спостереження зумовлює більше зниження показників антиоксидантного захисту печінки та нирок (супероксиддисмутази та каталази активності, вмісту SH-груп, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази активності, антиоксидантно-прооксидантного індексу) та зростання церулоплазміну в сироватці крові. Порушення досліджуваних показників найбільші через 14-21 діб і суттєво зменшуються до 35 доби, проте не досягають рівня контролю ($p < 0,05$). В цей термін антиоксидантно-прооксидантний індекс печінки у травмованих щурів з хронічним ураженням

печінки нижчий на 39,3 % ($p < 0,05$), нирки – на 33,7 % ($p < 0,05$), вміст церулоплазміну сироватки крові більший на 58,3 % ($p < 0,05$), ніж у щурів з краніоскелетної травмою без хронічного ураження печінки.

3. В умовах краніоскелетної травми і хронічного гепатиту значно посилюється активність процесів цитолізу, ендотоксикозу, імунних реакцій та зростають прояви системної відповіді організму на запалення. В сироватці крові піддослідних щурів у всі терміни посттравматичного періоду відмічають більше зростання аланін- і аспартатамінотрансферазної активності, вмісту фракцій молекул середньої маси (238, 254, 260 та 280 нм), циркулюючих імунних комплексів та церулоплазміну, а також величини еритроцитарного індексу інтоксикації порівняно з травмованими щурами без супутнього хронічного ураження печінки. Максимум зростання більшості показників відмічають через 21 добу з наступним зниженням до 35 доби, яке не досягає рівня контролю ($p < 0,05$).

4. Краніоскелетна травма на тлі хронічного гепатиту зумовлює більші порушення жовчутворювальної і жовчовидільної функцій печінки порівно із травмованими тваринами без хронічного ураження. Вміст у жовчі сумарних жовчних кислот, холестеролу, швидкість жовчовиділення та їх екскреції у всі терміни посттравматичного періоду істотно менші, ніж у тварин без хронічного гепатиту ($p < 0,05$). Аналогічно нижчими є вміст кон'югованого білірубіну, холатохолестероловий коефіцієнт та ступінь кон'югації білірубіну, проте результат статистично вірогідний через 35 діб після нанесення травми (відповідно на 27,6, 16,6 та 22,7 %, $p < 0,05$). У цей термін швидкість жовчовиділення менша на 36,6 % ($p < 0,05$).

5. Після моделювання краніоскелетної травми в період пізніх проявів травматичної хвороби в печінці спостерігались структурні зміни, які проявлялися порушенням структури часточки, балкової організації гепатоцитів та розладами кровообігу. В нирках наростали структурні зміни клубочків та епітелію каналців. Найбільш виражені зміни відмічали через 14 та 21 добу експерименту з частковим відновленням через 35 діб. Нанесення

краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту супроводжується значно глибшими морфологічними змінами у печінці та нирках, що проявляються наростанням дистрофічно-некротичних змін в гепатоцитах, глибокими ураженнями ендотелію судин клубочків та епітелію вивідних каналців нирок, які відмічали протягом усього періоду експерименту.

6. Застосування 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинату у щурів з карінсокелетною травмою і хронічним гепатитом порівняно з аналогічною групою без корекції, починаючи з 21 доби після нанесення травми викликає статистично значуще зниження вмісту в печінці та нирках продуктів пероксидного окиснення ліпідів, істотне зростання показників енезимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, починаючи з 28 доби експерименту – суттєве зменшення вмісту в сироватці крові досліджуваних фракцій молекул середньої маси, циркулюючих імунних комплексів, аланін- та аспартатамінотрансферазної активності, а також вмісту циркулюючих імунних комплексів та церулоплазміну. На тлі корекції суттєво покращуються показники жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій. Через 28 діб експерименту величина антиоксидантно-прооксидантного індексу печінки порівняно зі щурами без корекції зростає на 25,7 % ($p < 0,05$), нирок – на 33,3 % ($p < 0,05$), швидкість екскреції сумарних жовчних кислот – на 35,3 % ($p < 0,05$). Через 28-35 діб внаслідок корекції відмічають істотне зниження дистрофічно-некротичних змін у печінці та нирках.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Management of the patients with blunt renal trauma: 20 years of clinical experience / L. P. Sarychev, Y. V. Sarychev, H. L. Pustovoyt et al. *Wiadomości Lekarskie*. 2018. Vol. 71, № 3, pt. 2. P. 719–722.
2. Гур'єв, С. О., Філь А. Ю., Танасієнко О. М. Аналіз безпосередніх причин смерті у постраждалих із політравмою та пошкодженням. *Травма*. 2015. Т. 16. № 4. С. 7–10.
3. Філь А. Ю. Хірургічна концепція лікування постраждалих із політравмою у гострому періоді. *Травма*. 2014. Т. 15, № 5. С. 20–23.
4. Король С. О., Матвійчук Б. В., Коваленко В. М. Статистична характеристика вогнепальних та мінно-вибухових поранень стегна, отриманих під час проведення антитерористичної операції. *Хірургія України*. 2017. Т. 61, № 1. С. 18–22.
5. Гайда І. М., Бадюк М. І., Сушко Ю. І. Особливості структури та перебігу сучасної бойової травми у військовослужбовців Збройних Сил України. *Патологія*. 2018. Т. 15, № 1. С. 73–76.
6. Treatment for ascites in adults with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis / A. Benmassaoud, S. C. Freeman, F. D. Roccarina et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 1, № 1. CD013123.
7. Активність катепсиназ В, L, Н у плазмі крові пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки / Г. В. Долгіх, Г. С. Маслак, В. І. Діденко та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 1. С. 23–35.
8. 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.
9. Михайлюк І. А., Гудима А. А., Михайлюк В. М. Стан жовчовидільної функції печінки в умовах краніоскелетної травми, ускладненою крововтратою. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. № 2. С. 182–186.

10. Mykhaylyuk I. A., Gudyma A. A. Disorders of liver functional state in late period of cranialskeletal trauma and their correction by thiocetam. *Вісник морської медицини*. 2015. № 4. С. 125–129.

11. Гудима А. А., Кащак 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.

12. 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.

13. 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. Т. 2 (42–2), № 4. С. 142–148.

14. Близнюк Р. В. Динамка 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.

15. 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.

16. Blyzniuk R., Dzetsiukh T. Disorders peculiarities of the bile-formed and bile-excreting liver functions in the early period of traumatic disease on the background of chronic hepatitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. Vol. 5, № 10. P. 61–68.

17. Functional and biochemical parameters of erythrocytes during mexicor treatment in posttraumatic period after experimental blood loss and combined traumatic brain injury / A. V. Deryugina, A. V. Shumilova, E. S. Filippenko et al.

Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. Vol. 164. P. 26–29.

18. The functional indexes of RBCs and microcirculation in the traumatic brain injury with the action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridin succinate / A. V. Polozova, G. A. Boyarinov, V. O. Nikolsky et al. *BMC Neuroscience*. 2021. Vol. 22, № 1. Article number: 57.

19. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O. G. Kesarev, L. M. Danilenko, M. V. Pokrovskii et al. *Res. Result. Pharmacol. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 3. P. 3–9.

20. Television viewing time and mortality: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab) / D. W. Dunstan, E. L. Barr, G. N. Healy et al. *Circulation*. 2010. Vol. 121, № 3. P. 384–391.

21. Risk factors of acute and overuse musculoskeletal injuries among young conscripts: a population-based cohort study / H. Taanila, J. H. Suni, P. Kannus et al. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015. Vol. 16. P. 104

22. Pakzad-Vaezi K., Singhal A. Trends in paediatric sport- and recreation-related injuries: An injury surveillance study at the British Columbia Children's Hospital (Vancouver, British Columbia) from 1992 to 2005. *Paediatr. Child Health*. 2011. Vol. 16, № 4. P. 217–221.

23. Injuries and Footwear (Part 1): Athletic Shoe History and Injuries in Relation to Foot Arch Height and Training in Boots / J. J. Knapik, R. Pope, R. Orr, T. Grier. *J. Spec. Oper. Med*. 2015. Vol. 15, № 4. P. 102–108.

24. Risk factors for injuries in the U.S. Army Ordnance School / T. L. Grier, S. Morrison, J. J. Knapik et al. *Mil. Med*. 2011. Vol. 176, № 11. P. 1292–1299.

25. Гудима А. А., Заєць Т. А. Особливості поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки в ранній період краніоскелетної травми та їх корекція клітинною терапією. *Вісник наукових досліджень*. 2014. № 2. С. 97–99.

26. Epidemiological burden of minor, major and fatal trauma in a national injury pyramid / S. Polinder, J. A. Haagsma, H. Toet et al. *Br. J. Surg*. 2012.

Vol. 99. P. 114–120.

27. The global burden of injury: incidence, mortality, disability-adjusted life years and time trends from the global burden of disease study 2013 / J. A. Haagsma, N. Graetz, I. Bolliger et al. *Inj. Prevent.* 2016. Vol. 22. P. 3–18.

28. Reduced population burden of road transport-related major trauma after introduction of an inclusive trauma system / B. J. Gabbe, R. A. Lyons, M. C. Fitzgerald et al. *Ann. Surg.* 2015. Vol. 261. P. 565–572.

29. Hietbrink F, Mohseni S, Mariani D et al.; Visceral Trauma Section of the European Society of Trauma, Emergency Surgery. What trauma patients need: the European dilemma. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2022 Jul 7. doi: 10.1007/s00068-022-02014-w.

30. The injury list of all deficits (LOAD) framework – conceptualising the full range of deficits and adverse outcomes following injury and violence / R. A. Lyons, C. F. Finch, R. McClure et al. *Int. J. Injury Control Saf. Promotion.* 2010. Vol. 17. P. 145–159.

31. Physical activity and sedentary behavior subsequent to serious orthopedic injury: a systematic review / C. L. Ekegren, B. Beck, R. E. Climie et al. *Arch. Phys. Med. Rehab.* 2018. Vol. 99. P. 164–177.

32. Chronic physical health conditions and associated factors among people with serious orthopaedic injuries: A systematic review / A. Y. Gelaw, B. J. Gabbe, S. C. Braaf et al. *Trauma.* 2021. Vol. 23, № 2. P. 90–100.

33. Butowicz C. M., Dearth C. L., Hendershot B. D. Impact of traumatic lower extremity injuries beyond acute care: movement-based considerations for resultant longer term secondary health conditions. *Adv. Wound Care.* 2017. Vol. 6. P. 269–278.

34. Psychological distress after orthopedic trauma: prevalence in patients and implications for rehabilitation / H. K. Vincent, M. Horodyski, K. R. Vincent et al. *PM&R.* 2015. Vol. 7. P. 978–989.

35. Psychological factors predict disability and pain intensity after skeletal trauma / A.-M. Vranceanu, A. Bachoura, A. Weening et al. *JBJS.* 2014. Vol. 96. P. e20.

36. Associations of initial injury severity and posttraumatic stress disorder diagnoses with long-term hypertension risk after combat injury / J. T. Howard, J. A. Sosnov, J. C. Janak et al. *Hypertension*. 2018. Vol. 71. P. 824–832.

37. Late death after multiple severe trauma: when does it occur and what are the causes? / C. Probst, B. A. Zelle, N. A. Sittaro et al. *J. Trauma*. 2009. Vol. 66. P. 1212–1217.

38. 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. P. 1455–1465.

39. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs / L. Chen, H. Deng, H. Cui et al. *Oncotarget*. 2018. Vol. 9. P. 7204–7218.

40. Retrospective analysis of long term outcomes after combat injury: a hidden cost of war / I. J. Stewart, J. A. Sosnov, J. T. Howard et al. *Circulation*. 2015. Vol. 132. P. 2126–2133.

41. A comparison of four-year health outcomes following combat amputation and limb salvage / T. Melcer, J. Walker, V. Bhatnagar et al. *PLoS One*. 2017. Vol. 12. P. e0170569.

42. Tan C. P., Ng A., Civil I. Co-morbidities in trauma patients: common and significant. *N. Z. Med. J.* 2004. Vol. 117. P. U1044.

43. Філик О. В., Вишинська М. Б. Гемостаз та запалення у пацієнтів із політравмою. *Медицина невідкладних станів*. 2021. Т. 17, № 8. С. 66–72.

44. Primary biliary cirrhosis is associated with falls and fall-related injury / J. Frith, S. Kerr, L. Robinson et al. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2010. Vol. 103. P. 153–161.

45. Falls and fall-related injury are common in older people with chronic liver disease / J. Frith, S. Kerr, L. Robinson et al. *Digestive Diseases and Sciences*. 2012. Vol. 57. P. 2697–2702.

46. Yildirim M. Falls in Patients With Liver Cirrhosis. *Gastroenterology Nursing*. 2017. Vol. 40, № 4. P. 306–310.

47. Cardiovascular and liver disease among pre-hospital trauma deaths: A

review of autopsy findings / B. Mitra, M. Fogarty, P. A. Cameron et al. *Trauma*. 2021. Vol. 23, № 4. P. 301–307.

48. Outcomes of polytrauma patients with diabetes mellitus / J. Tebby, F. Lecky, A. Edwards et al. *BMC Med*. 2014. Vol. 12. P. 111.

49. Diabetic patients with traumatic brain injury: insulin deficiency is associated with increased mortality / E. J. Ley, M. K. Srour, M. A. Clond et al. *J. Trauma*. 2011. Vol. 70, № 5. P. 1141–1144.

50. Early predictive factors on mortality in head injured patients: a retrospective analysis of 112 traumatic brain injured patients / L. Prisco, F. Iscra, M. Ganau, G. Berlot. *J. Neurosurg. Sci*. 2012. Vol. 56. P. 131–136.

51. Faul M., Coronado V. Epidemiology of traumatic brain injury. In: Handbook of clinical neurology. Amsterdam : Elsevier, 2015. P. 3–13.

52. Autophagy: a potential therapeutic target for reversing sepsis-induced immunosuppression / C. Ren, H. Zhang, T.-t. Wu, Y.-m. Yao. *Front. Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 1832.

53. Potential crosstalk between liver and extra-liver organs in mouse models of acute liver injury / Y. Zheng, B. Cui, W. Sun et al. *Int. J. Biol. Sci*. 2020. Vol. 16, № 7. P. 1166.

54. Wijdicks E. F. Hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med*. 2016. Vol. 375, № 17. P. 1660–1670.

55. Effects of U-74389G (21-Lazaroid) and Ascorbic Acid on Liver Recovery After Acute Ischemia and Reperfusion in Rats / V. Bonatsos, I. Kappas, K. Birbas et al. *In Vivo*. 2015. Vol. 29, № 5. P. 585–594.

56. Inflammatory response to the ischaemia-reperfusion insult in the liver after major tissue trauma / Y. Li, A. Palmer, L. Lupu, M. Huber-Lang. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg*. 2022. Vol. 48, № 6. P. 4431–4444..

57. Rapid onset of hepatocyte apoptosis in a patient with trauma / R. E. Schmieg Jr, K. W. Tinsley, P. E. Swanson et al. *J. Trauma*. 2000. Vol. 49, № 3. P. 542–546.

58. Histopathological features of the brain, liver, kidney and spleen

following an innovative polytrauma model of the mouse / M. J. Mirzayan, C. Probst, M. Samii et al. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2012. Vol. 64, № 3. P. 133–139.

59. Serum ErbB2 concentration positively correlated to the glycemie variations in newly diagnosed Type 2 diabetic patients / Y. Huang, X. Han, T. Chang et al. *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, № 1. P. 4940.

60. The Impact of Long-term Physical Inactivity on Adipose Tissue Immunometabolism / W. V. Trim, J. P. Walhin, F. Koumanov et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022. Vol. 107, № 1. P. 177–191.

61. Козак Д. В. Динаміка показників цитолізу в умовах політравми. *Шпитальна хірургія.* 2012. № 2. С. 50–52.

62. Lightsey J. M., Rockey D. C. Current concepts in ischemic hepatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017. Vol. 33, № 3. P. 158–163.

63. Gudnason H. O., Björnsson E. S. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: current perspectives. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2017. Vol. 10. P. 105–111.

64. Lala V., Zubair M., Minter D. A. Liver function tests. Treasure Island : StatPearls, 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482489/>

65. Sookoian S., Pirola C. J. Alanine and aspartate aminotransferase and glutamine-cycling pathway: their roles in pathogenesis of metabolic syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18, № 29. P. 3775.

66. Sookoian S., Pirola C. J. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, № 3. P. 711.

67. Damage control surgery for abdominal trauma / R. Cirocchi, A. Montedori, E. Farinella et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 2013, № 3. P. CD007438.

68. Woreta T. A., Alqahtani S. A. Evaluation of abnormal liver tests. *Med. Clin.* 2014. Vol. 98, № 1. P. 1–16.

69. Mukherjee S., Gollan J. L. Assessment of liver function. In: *Sherlock's diseases of the liver and biliary system.* Chichester : Wiley, 2011. P. 20–35.

70. Wang J., Guo H. M. Astragaloside IV ameliorates high glucose-induced HK-2 cell apoptosis and oxidative stress by regulating the Nrf2/ARE signaling pathway. *Exp. Ther. Med.* 2019. Vol. 17, № 6. P. 4409–4416.

71. Serum liver-type fatty acid-binding protein is a possible prognostic factor in human chronic liver diseases from chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma / A. Eguchi, H. Hasegawa, M. Iwasa et al. *Hepatol. Commun.* 2019. Vol. 3, № 6. P. 825–837.

72. The flavonoid monoHER prevents monocrotaline-induced hepatic sinusoidal injury in rats / T. Ezzat, M. A. J. van den Broek, N. Davies et al. *J. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 106, № 1. P. 72–78.

73. Klune J. R., Tsung A. Molecular biology of liver ischemia/reperfusion injury: established mechanisms and recent advancements. *Surg. Clin.* 2010. Vol. 90, № 4. P. 665–677.

74. Land W. G. The role of damage-associated molecular patterns in human diseases: part i-promoting inflammation and immunity. *Sultan. Qaboos Univ. Med. J.* 2015. Vol. 15, № 1. P. e9.

75. van Golen R. F., van Gulik T. M., Heger M. The sterile immune response during hepatic ischemia/reperfusion. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2012. Vol. 23, № 3. P. 69–84.

76. Ischaemia–reperfusion injury in liver transplantation – from bench to bedside / Y. Zhai, H. Petrowsky, J. C. Hong et al. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10, № 2. P. 79–89.

77. Huber-Lang M., Lambris J. D., Ward P. A. Innate immune responses to trauma. *Nat. Immunol.* 2018. Vol. 19, № 4. P. 327–341.

78. 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.

79. Traumatic Injury to the Developing Brain: Emerging Relationship to Early Life Stress / K. N. Parker, M. H. Donovan, K. Smith, L. J. Noble-Haesslein. *Front. Neurol.* 2021. Vol. 12. P. 708800.

80. Цитокиновый профиль больных с изолированной черепно-мозговой травмы средней и тяжелой степени тяжести / Е. Е. Байкова, А. Х. Каде В. П. Лебедев, С. А. Занин. *Международный журнал экспериментального образования*. 2013. № 11. С. 123–124.

81. Cannella L. A., McGary H., Ramirez S. H. Brain interrupted: Early life traumatic brain injury and addiction vulnerability. *Exp. Neurol.* 2019. Vol. 317. P. 191–201.

82. Козак Д. В. Порушення процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту легень в пізній період травматичної хвороби та їх корекція. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 3. С. 101–103.

83. Копитчак І. Р. Стан паренхіматозних органів при ізольованій та поєднаній скелетній травмі (експериментальне дослідження). *Вісник наукових досліджень*. 2011. № 1. С. 80–82.

84. Missed injury in patients with severe traumatic brain injury complicated by multiple trauma / F. Yi, S. Zhonghua, W. Yuhai et al. *Turk. Neurosurg.* 2013. № 2. P. 198–201.

85. Hall E. D., Vaishnav R. A., Mustafa A. G. Antioxidant therapies for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010. Vol. 7, № 1. P. 51–61.

86. Мінов С. В. Особливості ранньої поліорганної недостатності при черепно-мозковій травмі. *Український нейрохірургічний журнал*. 2010. № 1. С. 30–34.

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

88. Pre-Hospital Induced Hypothermia Improves Outcomes in a Pig Model of Traumatic Hemorrhagic Shock / B. Zhou, G. Wang, N. Peng et al. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 24, № 4. P. 571–578.

89. Волотовська 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 (16). С. 29–33.

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

91. Зятковська О. Я. Роль попереднього психоемоційного стресу в патогенезі порушень морфофункціонального стану печінки в умовах комбінованої травми : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.03.04. Тернопіль, 2011. 20 с.

92. Damage control orthopaedics in polytraumatized patients-current concepts / G. Volpin, R. Pfeifer, J. Saveski et al. *J. Clin. Orthop. Trauma*. 2021. Vol. 12, № 1. P. 72–82.

93. Advances in Biomarkers in Critical Ill Polytrauma Patients / M. Papurica, A. F. Rogobete, D. Sandesc et al. *Clin. Lab*. 2016. Vol. 62, № 6. P. 977–986.

94. What trauma patients need: the European dilemma / F. Hietbrink, S. Mohseni, D. Mariani et al. ; Visceral Trauma Section of the European Society of Trauma, Emergency Surgery. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg*. 2022. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00068-022-02014-w>

95. Dekker A. B., Krijnen P., Schipper I. B. Predictive value of cytokines for developing complications after polytrauma. *World J. Crit. Care. Med*. 2016. Vol. 5, № 3. P. 187–200.

96. Is there an impact of concomitant injuries and timing of fixation of major fractures on fracture healing? a focused review of clinical and experimental evidence / F. Hildebrand, M. van Griensven, M. Huber-Lang et al. *J. Orthop. Trauma*. 2016. Vol. 30. P. 104–112.

97. Impact of injury severity on dynamic inflammation networks following blunt trauma / K. Almahmoud, R. A. Namas, O. Abdul-Malak et al. *Shock*. 2015. Vol. 44. P. 101–109.

98. Characterization of blunt chest trauma in a long-term porcine model of

severe multiple trauma / K. Horst, T. P. Simon, R. Pfeifer et al. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 39659.

99. Systemic inflammation and fracture healing / O. Bastian, J. Pillay, J. Alblas et al. *J. Leukoc. Biol.* 2011. Vol. 89. P. 669–673.

100. Advances and future directions for management of trauma patients with musculoskeletal injuries / Z. J. Balogh, M. K. Reumann, R. L. Gruen et al. *Lancet.* 2012. Vol. 380. P. 1109–1119.

101. The use of circulating miRNAs as biomarkers for oxidative stress in critically ill polytrauma patients / O. H. Bedreag, D. Sandesc, S. D. Chiriac et al. *Clin. Lab.* 2016. Vol. 62. P. 263–274.

102. Terlecky S. R. Peroxisomes, oxidative stress, and inflammation. *World J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 3. P. 93.

103. Luca L., Rogobete A. F., Bedreag O. H. Oxidative stress and antioxidant therapy in critically ill polytrauma patients with severe head injury. *J. Crit. Care. Med.* 2015. Vol. 1. P. 83–91.

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

105. Lee J., Giordano S., Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling. *Biochem. J.* 2012. Vol. 441. P. 523–540.

106. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 25. P. 8082–8091.

107. Biochemical basis and metabolic interplay of redox regulation / L. Zhang, X. Wang, R. Cueto et al. *Redox Biol.* 2019. Vol. 26. P. 101284.

108. Pruchniak M. P., Aražna M., Demkow U. Biochemistry of Oxidative Stress. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. Vol. 878. P. 9–19.

109. Turrens J. F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J. Physiol.* 2003. Vol. 552. P. 335–344.

110. Oxidative Stress, Genomic Integrity, and Liver Diseases /

N. Sadasivam, Y.-J. Kim, K. Radhakrishnan, D.-K. Kim. *Molecules*. 2022. Vol. 27. P. 3159.

111. De Minicis S., Brenner D. A. Oxidative stress in alcoholic liver disease: Role of NADPH oxidase complex. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 23 (Suppl. S1). P. S98–S103.

112. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease / H. Kono, I. Rusyn, M. Yin et al. *J. Clin. Investig.* 2000. Vol. 106. P. 867–872.

113. Mitochondria are targets for peroxisome-derived oxidative stress in cultured mammalian cells / B. Wang, P. P. Van Veldhoven, C. Brees et al. *Free Radic. Biol. Med.* 2013. Vol. 65. P. 882–894.

114. Alkadi H. A Review on Free Radicals and Antioxidants. *Infect. Disord. Drug Targets*. 2020. Vol. 20, № 1. P. 16–26.

115. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species / L. He, T. He, S. Farrar et al. *Cell Physiol. Biochem.* 2017. Vol. 44, № 2. P. 532–553.

116. Network Pharmacology Deciphers the Action of Bioactive Polypeptide in Attenuating Inflammatory Osteolysis via the Suppression of Oxidative Stress and Restoration of Bone Remodeling Balance / Z. Cui, C. Feng, J. Chen et al. *Oxid Med. Cell Longev.* 2022. Vol. 2022. P. 4913534.

117. Poljsak B., Šuput D., Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: When to use the synthetic antioxidants. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2013. Vol. 2013. P. 956792.

118. Ельский В. Н., Зяблицев С. В. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме. Донецк : Изд-во “Новый мир”, 2008. 240 с.

119. Miller A.-F. Superoxide dismutases: ancient enzymes and new insights. *FEBS Lett.* 2012. Vol. 586. P. 585–595.

120. Redox changes induced by general anesthesia in critically ill patients with multiple traumas / M. Papurica, A. F. Rogobete, D. Sandesc et al. *Mol. Biol.*

Int. 2015. Vol. 2015. P. 238586.

121. 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. *Clin. Lab.* 2016. Vol. 62, № 9. P. 1601–1607.

122. Editorial: Advanced nanotechnology for reactive oxygen species-mediated therapies / C. G. Park, W. Lee, D. H. Kim et al. *Front. Mol. Biosci.* 2022. Vol. 9. P. 1000113.

123. Iron Regulatory Mechanisms in *Saccharomyces cerevisiae* / L. Ramos-Alonso, A. M. Romero, M. T. Martínez-Pastor, S. Puig. *Front. Microbiol.* 2020. Vol. 11. P. 582830.

124. Oxidative stress and antioxidant therapy in traumatic spinal cord injuries / O. H. Bedreag, A. F. Rogobete, M. Sărăndan et al. *Rom. J. Anesth. Int. Care.* 2014. Vol. 21. P. 123–129.

125. 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. *Biochem. Genet.* 2016. Vol. 54. P. 1–16.

126. 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. *J. Cardiovasc. Emergencies.* 2016. Vol. 2. P. 169–172.

127. Papurica M., Rogobete A. F. The expression of nuclear transcription factor kappa B (NF- κ B) in the case of critically ill polytrauma patients with sepsis and its interactions with microRNAs. *Biochem. Genet.* 2016. Vol. 54. P. 337.

128. Comparison of Automated Methods Versus the American Burn Association Sepsis Definition to Identify Sepsis and Sepsis With Organ Dysfunction/Septic Shock in Burn-Injured Adults / M. A. Rech, M. J. Mosier, S. Zelisko et al. *J. Burn Care. Res.* 2017. Vol. 38, № 5. P. 312–318.

129. Modulation of the activities of catalase, Cu-Zn, Mn superoxide dismutase, and glutathione peroxidase in adipocyte from ovariectomised female rats with metabolic syndrome / R. C. Guerra, A. Zuñiga-muñoz, V. G. Lans et al.

Int. J. Endocrinol. 2014. Vol. 2014. P. 175080.

130. Eastman C. L., D'Ambrosio R., Ganesh T. Modulating neuroinflammation and oxidative stress to prevent epilepsy and improve outcomes after traumatic brain injury. *Neuropharmacology*. 2020. Vol. 172. P. 107907.

131. Traumatic brain injury: oxidative stress and neuroprotection / C. Cornelius, R. Crupi, V. Calabrese et al. *Antioxid. Redox Signal.* 2013. Vol. 19. P. 836–853.

132. Perspectives on molecular biomarkers of oxidative stress and antioxidant strategies in traumatic brain injury / A. Mendes Arent, L. F. D. Souza, R. Walz, A. L. Dafre. *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 723060.

133. Brandes N., Schmitt S., Jakob U. Thiol-based redox switches in eukaryotic proteins. *Antioxid. Redox Signal.* 2009. Vol. 11, № 5. P. 997–1014.

134. Oxidation-reduction potential and paraoxonase-arylesterase activity in trauma patients / L. Rael, R. Bar-Or, R. Aumann et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 361, № 2. P. 561–565.

135. Analysis of oxidative stress-related markers in critically ill polytrauma patients: An observational prospective single-center study / M. Sandesc, A. F. Rogobete, O. H. Bedreag et al. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2018. Vol. 18, № 2. P. 191–197.

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

137. Козак Д. В., Волотовська Н. В. Антиоксидантно-прооксидантний статус крові та печінки в ранньому періоді тяжкої травми. *Вісник наукових досліджень*. 2011. № 4 (65). С. 35–36.

138. Волотовська Н. В. Динаміка показників вільнорадикального окислення і антиоксидантного захисту тканин печінки в умовах політравми. *Медична хімія*. 2011. Т. 13, № 4 (49). С. 224.

139. Козак Д. В. Динаміка показників пероксидного окислення ліпідів в умовах раннього і пізнього періодів політравми. *Здобутки клінічної та*

експериментальної медицини. 2012. № 2 (17). С. 183.

140. Козак Д. В. Особливості показників пероксидного окиснення ліпідів в динаміці раннього і пізнього періодів політравми. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2012. № 3 (29). С. 103–106.

141. Козак Д. В., Волотовська Н. В. Стан вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту печінки і крові в ранньому періоді тяжкої травми. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів конф., 9 червня 2011. Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. С. 137.

142. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging / C. H. Wang, S. B. Wu, Y. T. Wu, Y. H. Wei. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2013. Vol. 238. P. 450–460.

143. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis / K. Sinha, J. Das, P. B. Pal, P. C. Sil. *Arch. Toxicol.* 2013. Vol. 87. P. 1157–1180.

144. Give me just a little more time: effects of alcohol on the failure and recovery of cognitive control / K. Bailey, B. D. Bartholow, J. S. Saults, S. A. Lust.. *J. Abnorm. Psychol.* 2014. Vol. 123, № 1. P. 152–167

145. Omelchenko-Seliukova A. The Dynamic of Indicators of Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection Status in Patients with Polytrauma and Alcohol Withdrawal Syndrome Complicated by Alcohol Delirium. *World Science*. 2021. Vol. 11, № 72. URL: <https://rsglobal.pl/index.php/ws/article/view/2206/1925>

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

148. 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.

149. Проблема політравми в Україні / А. А. Шалимов, В. Л. Белый, Г. В. Гайко та ін. *Політравма – сучасна концепція надання медичної*

допомоги. К., 2002. С. 5–8.

150. Зятковська О. Я. Динаміка показників функціонального стану печінки на тлі тяжкої механічної травми у комбінації з термічним опіком шкіри та її корекції ксенопластиком. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2009. № 2. С. 53–55.

151. Гудима А. А., Зятковська О. Я. Патогенетичні особливості перебігу механічної травми на тлі термічного опіку шкіри. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2008. № 2. С. 43–47.

152. 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.

153. Chakraborty R. K., Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>

154. Козак Д. В. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в умовах політравми. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2012. № 1 (16). С. 69–71.

155. Influence of antioxidant therapy on the clinical status of multiple trauma patients. A retrospective single center study / O. H. Bedreag, A. F. Rogobete, M. Sărăndan et al. *Rom. J. Anaesth. Intensive Care*. 2015. Vol. 22, № 2. P. 89–96.

156. Keshavarzi Z., Khaksari M., Shahrokhi N. The effects of cyclooxygenase inhibitors on the gastric emptying and small intestine transit in the male rats following traumatic brain injury. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014. Vol. 17. P. 406–410.

157. Cicciù M. A window view from the orient on trauma involving the inner maxillofacial region: From China to the global community with love. *J. Craniofac. Surg.* 2016. Vol. 27, № 1. P. 6.

158. Oudemans-van Straaten H. M., Spoelstra-de Man A. M., de Waard M. C. Vitamin C revisited. *Crit. Care*. 2014. Vol. 18, № 4. P. 460.

159. Visser J., Labadarios D., Blaauw R. Micronutrient supplementation for critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2011. Vol. 27. P. 745–758.

160. Role of oxidative stress in the clinical outcome of patients with multiple blunt trauma / M. T. Gokdemir, O. Sogut, H. Kaya et al. *J. Int. Med. Res.* 2012. Vol. 40. P. 167–173.

161. Reddell L., Cotton B. A. Antioxidants and micronutrient supplementation in critically ill trauma patients. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2012. Vol. 15. P. 181–187.

162. Analysis of oxidative stress-related markers in critically ill polytrauma patients: An observational prospective single-center study / M. Sandesc, A. F. Rogobete, O. H. Bedreag et al. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2018 May 20. Vol. 18, № 2. P. 191–197.

163. Структурно-функціональний стан мітохондрій печінки щурів за умов виразкових уражень шлунка / К. О. Дворщенко та ін. *Фізика живого*. 2008. Т. 16, № 2. С. 112–115.

164. Tikekar R. V., Johnson A., Nitin N. Fluorescence imaging and spectroscopy for real-time, in-situ characterization of interactions of free radicals with oil-in-water emulsions. *Food Res. Int.* 2011. Vol. 44. P. 139–145.

165. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in serum of epileptic children / O. N. Eldeen, S. M. Abd Eldayem, R. H. Shatla et al. *Egypt J. Med. Hum. Genet.* 2012. Vol. 13. P. 275–280.

166. Singh S., Rana S. V. S. Ascorbic acid improves mitochondrial function in liver of arsenic-treated rat. *Toxicology and Industrial Health*. 2010. Vol. 26, № 5. P. 265–272.

167. Mechanisms of eccentric contraction-induced muscle damage and nutritional supplementations for mitigating it / K. Kanzaki, D. Watanabe, J. Shi, M. Wada. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2022 Sep. Vol. 43, № 3. P. 147–156.

168. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients / P. I. Johansson, H. H. Henriksen, J. Stensballe et al.

Ann. Surg. 2017. Vol. 265, № 3. P. 597–603.

169. Effects of α -tocopherol and ascorbic acid in the severity and management of traumatic brain injury in albino rats / G. M. Ishaq, Y. Saidu, L. S. Bilbis et al. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2013. Vol. 4, № 3. P. 292–297.

170. High-dose ascorbic acid administration improves functional recovery in rats with spinal cord contusion injury / M. Yan, M. Yang, W. Shao et al. *Spinal Cord.* 2014. Vol. 52, № 11. P. 803–808.

171. Blood-brain barrier disruption in diabetic mice is linked to Nrf2 signaling deficits: Role of ABCB10? / R. K. Sajja, S. Prasad, S. Tang et al. *Neurosci. Lett.* 2017. Vol. 653. P. 152–158.

172. Ibbotson K., Yell J., Ronaldson P. T. Nrf2 signaling increases expression of ATP-binding cassette subfamily C mRNA transcripts at the blood-brain barrier following hypoxia-reoxygenation stress. *Fluids Barriers CNS.* 2017. Vol. 14, № 1. P. 6.

173. Ascorbic acid reduces the adverse effects of delayed administration of tissue plasminogen activator in a rat stroke model / M. Allahtavakoli, F. Amin, A. Esmaeeli-Nadimi et al. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2015. Vol. 117, № 5. P. 335–339.

174. Ascorbic acid prevents blood-brain barrier disruption and sensory deficit caused by sustained compression of primary somatosensory cortex / J.-L. Lin, Y.-H. Huang, Y.-C. Shen et al. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010. Vol. 30, № 6. P. 1121–1136.

175. Free radicals and tissue damage: Role of antioxidants / S. P. Rao, S. Kalva, A. Yerramilli, S. Mamidi. *Free Radicals Antioxidants.* 2011. Vol. 1. P. 2–7.

176. High prevalence of hyperhomocysteinemia in critically ill patients: Vascular damage and adequate vitamin intake / J. Abilés, R. P. Abúd, G. Moratalla et al. *E. Spen. Eur. E. J. Clin. Nutr. Metab.* 2008. Vol. 3. P. e240–e245.

177. Shabanov P. D., Zarubina I. V. Hypoxia and antihypoxants, focus on brain injury. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2019. Vol. 17, № 1. P. 7–16.

178. Вплив препарату «Мікстура синього йоду» на стан антиоксидантного профілю на експериментальній моделі шахтної травми / В. Д. Лук'янчук, Ю. І. Налапко, Н. В. Рисухіна, Н. В. Вітохіна. *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можасєва*. 2009. Т. 10, № 2. С. 35–42.

179. Козак Д. В., Волков К. С. Структурні зміни деяких внутрішніх органів тварин із модельованою політравмою за умов корекції карбацетамом. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*. 2014. Вип. 2 (50). С. 3–6.

180. Мітохондріальні механізми апоптозу при поєднаній травмі грудної клітки і стегон та обґрунтування застосування антиоксидантів в експерименті / М. І. Марущак, М. М. Худоб'як, Г. Г. Габор, О. П. Мялюк. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. № 1, ч. 2 (т. 21). С. 204–210.

181. Порухення енергозабезпечення клітин як один з механізмів поєднаної травми грудної клітки та обох стегон у щурів і шляхи її корекції / М. І. Марущак, М. М. Худоб'як, І. В. Антонишин, О. П. Мялюк. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 272–283.

182. Morphological changes in lungs, heart and liver caused by experimental associated chest and thighs trauma / М. М. Khudobiak, М. І. Marushchak, L. M. Holovatiuk, T. V. Datsko. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2017. Vol. 3, № 1. P. 79–83.

183. Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств / И. Ф. Беленичев, В. А. Визир, В. И. Мамчур, А. В. Курята. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 1 (112). С. 118–128

184. Дзяк Г. В. Отчет клинического исследования «Двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных группах по оценке эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин, таблетки производства ОАО «Киевмедпрепарат» в сравнении с плацебо у

пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК», IV фаза исследования. Код клинического исследования: Thiotriazolin КМР/0607. К., 2010. 141 с.

185. Мазур И. А., Кучеренко Л. И., Беленичев И. Ф. Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии. Запорожье : Печатный мир, 2011. 305 с.

186. Effect of the Spin Trapping Compound PBN and Thiotriazoline on the Outcome from Experimental Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats / I. F. Belenichev, I. A. Mazur, L. I. Kucherenko et al. *Molecular Pharmacology*. 2010. Vol. 1, № 3. P. 90–95.

187. Косовська Т. М. Використання антиоксидантних препаратів у педіатричній практиці. *Медична хімія*. 2012. Т. 14, № 4 (53). С. 115–117.

188. Стечишин І. П., Ляпко А. А. Вплив препаратів кверцитину на пероксидне окиснення ліпідів у міокарді при експериментальному цукровому діабеті 2-го типу. *Медична хімія*. 2012. Т. 14, № 4 (53). С. 88–91.

189. Мохорт М. А., Данова І. В., Мисливець С. О. Фармакодинаміка кверцитину та його лікарських форм. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2009. № 6 (13). С. 3–7.

190. Применение цитопротективной терапии мексикором у пациентов после радиочастотной аблации фибрилляции предсердий с целью профилактики ранних послеоперационных аритмий / Н. В. Лапшина, А. С. Лотина, Ю. А. Яблонская и др. *Вестник анестезиологии*. 2018. № 91. С. 48–51.

191. Serebrovskaja T. V., Shatilo V. B. Experience of using interval hypoxia in prevention and treatment of cardiovascular diseases: Review. *Circulation and haemostasis*. 2014. Vol. 1–2. P. 16–33.

192. Андриевская С. А., Бессмертная А. А. Комбинированная терапия ишемической болезни сердца Армадином и Тризипином – еще один вариант или уникальная возможность? *Артериальна гіпертензія*. 2017. Т. 4, № 54. С. 49–57.

193. Effects of dithiocarb and (+)cyanidanol-3 on the CCL₄ alcohol induced fibrosis of rat liver / C. P. Siegers, V. Voipel, G. Schel et al. *Connective Tissue Norm. and Fibrosis. Hum. Liver*. Stuttgart, New-York, 1982. Vol. 3. P. 244–245.

194. Левчук Р. Д., Михайлюк І. А., Мерлев Д. І. Спосіб моделювання політравми : пат. на корисну модель : пат. № 81107 Україна, МПК (2006.01) G09В 23/28. № у 2012 13575 ; заявл. 27.11.2012 ; опубл. 25.06.2013, Бюл. № 12.

195. Чевари С., Чаба І., Сокей Й. Роль супероксиддисмутази в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лаб. дело*. 1985. № 11. С. 678–681.

196. Метод определения активности каталазы / М. А. Корольок, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев. *Лаб. дело*. 1988. № 1. С. 16–19.

197. 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. *Одес. мед. журн*. 2006. № 1. С. 22–25.

198. Вережкина І. В., Точилкин А. И., Попова Н. А. Колориметрический метод определения SH-групп и SS-связей в белках при помощи 5,5-дитиобис (2-нитробензойной) кислоты. *Современные методы биохимии*. М. : Медицина, 1977. С. 223–231.

199. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / В. В. Влізла, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін. ; за ред. В. В. Влізла. Львів : СПОЛОМ, 2012. 764 с.

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

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

202. Карякина Е. В., Белова С. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений : (обзор лит.). *Клин.*

лаб. диагностика. 2004. № 3. С. 3–7.

203. Зяблицев С. В., Коровка С. Я., Чернобривцев П. А. Механизмы и ключевые звенья развития синдрома эндогенной интоксикации при черепно-мозговой травме. *Міжнародний вісник медицини*. 2013. Т. 6, № 1. С. 18–23.

204. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, Р. М. Рикун, Р. М. Крибжанова. *Лабораторное дело*. 1988. Т. 4, № 9. С. 22–24.

205. Чернушенко Е. Ф., Когосова Л. С. Иммунологические методы исследования в клинике. К. : Здоров'я, 1978. 159 с.

206. 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.

207. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка активності процесів ліпідної пероксидації в пізній період краніоскелетної травми за умов хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23. № 4. С. 15–21.

208. Прохоренко О. О., Гудима А. А. Особливості порушень антиоксидантного захисту в пізній період краніоскелетної травми на тлі супутнього хронічного гепатиту. *Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Галицькі читання», 19–20 верес. 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 53–54.

209. Прохоренко О., Вегера І. Вплив супутнього хронічного гепатиту на інтенсивність процесів ліпідної пероксидації в пізній період краніоскелетної травми. *Матеріали XXIV міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 183.

210. Вплив супутнього хронічного гепатиту на метаболічні та структурні порушення у нирках за умов краніоскелетної травми в пізній період травматичної хвороби та їх корекція / О. О. Прохоренко, А. А. Гудима,

Г. Ю. Цимбалюк, Т. В. Дацко. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXIV підсумкової наук.-практ. конф., 9 черв. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 103–105.

211. Прохоренко О. О., Гудима А. А., Цимбалюк Г. Ю. Вплив краніоскелетної травми та інтенсивність процесів ліпідної пероксидації в нирці за умов хронічного гепатиту та його корекція. *Здоров'я суспільства*. 2022. Т. 11, № 1. С. 10–15.

212. Прохоренко О. О. Вплив краніоскелетної травми та інтенсивність процесів ліпідної пероксидації в нирці за умов хронічного гепатиту і його корекція. *Медична та клінічна хімія*. 2022. Т. 24. № 3. С. 62–69.

213. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 2. С. 115–123.

214. Prokhorenko O. O. The dynamics of cytolytic syndrome parameters in the period of late manifestations of cranioskeletal trauma in case of concomitant chronic hepatitis and the effectiveness of armadine correction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 11. P. 392–401.

215. Прохоренко О. О., Перевізник Б. О., Джавадова Н. А. Вплив краніоскелетної травми на прояви синдрому цитолізу в пізній період травматичної хвороби на тлі супутнього хронічного гепатиту. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXIV підсумкової наук.-практ. конф., 11 черв. 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 173–175.

216. Прохоренко О., Перевізник Б., Джавадова Н. Вплив краніоскелетної травми на динамку показників ендогенної інтоксикації у тварин із хронічним гепатитом у пізній період травматичної хвороби. *Матеріали XXIV міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 322–323.

217. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників функціональної активності печінки в період пізніх проявів краніоскелетної

травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 1. С. 119–126.

218. Прохоренко О. Впливу супутнього хронічного гепатиту на морфофункціональний стан печінки за умов краніоскелетної травми в пізній період травматичної хвороби. *Матеріали XXIV міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 13–15 квітня 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 162.

219. Сікіринська Д. О., Гудима А. А., Походун К. А. Особливості активації процесів ліпідної пероксидації в ранній період краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, у щурів з різною резистентністю до гіпоксії. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 3. С. 107–113.

220. Zayets T. A., Gudyma A. A. Peculiarities of liver functional state in the early period of cranioskeletal injury combined with bleeding, and its correction by cell therapy. *Journal of Health Sciences*. 2014. Vol. 4, № 1. P. 383–390.

221. Роговий Ю. Є. Патофізіологія гепаторенального синдрому на поліурічній стадії сулемової нефропатії. Чернівці : Місто, 2012. 200 с.

222. Influence of cranioskeletal trauma, complicated with blood loss, on the bile-forming function of liver during the early period of traumatic disease among rats with different resistance to hypoxia and its correction / D. O. Sikiryńska, A. A. Hudyma, K. A. Pokhodun, I. V. Antonyshyn. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 326–337.

223. Гудима А. А., Зачепа О. А., Сушко Ю. І. Вплив поєднаної травми живота і грудної клітки на поглинально-видільну та глікогенсинтезувальну функції печінки в період ранніх проявів травматичної хвороби та їх корекція тіотриазоліном. *Військова медицина України*. 2019. Т. 19. № 3. С. 66–72.

224. Куліцька М. І. Функціональний стан печінки в щурів за умов експериментального гепаторенального синдрому. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 4. С. 74–77.

225. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanism of inflammatory liver injury: Present concept. *Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 26, Suppl. P. 173–179.

226. Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / M. Masarone, V. Rosato, M. Dallio et al. *Review Oxid Med. Cell Longev.* 2018. Vol. 2018. P. 9547613.

227. Lemos Q., Andrade Z. A. Angiogenesis and experimental hepatic fibrosis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2010. Vol. 105, № 5. P. 611–614.

228. Серватович А. М. Динаміка порушень процесів ліпідної пероксидації в період пізніх проявів травматичної хвороби після краніоскелетної травми та ефективність корекції фітозбором. *Вісн. наук. дослідж.* 2015. № 4. С. 106–109.

229. Придруга С. М., Серватович А. М. Динаміка вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів в печінці щурів у період пізніх проявів травматичної хвороби та корекції відхилень тіотриазоліном. *Вісн. проблем біології і медицини.* 2012. 1, № 4. С. 244–247.

230. 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. *J. Educ. Health Sport.* 2015. Vol. 5, № 12. P. 271–278.

231. Придруга С. М. Особливості антиоксидантного захисту в патогенезі проявів травматичної хвороби та їх корекція. *Мед. хімія.* 2013. Т. 15, № 1 (54). С. 85–89.

232. Peroxiredoxins-The Underrated Actors during Virus-Induced Oxidative Stress / I. L. Karpenko, V. T. Valuev-Elliston, O. N. Ivanova et al. *Antioxidants (Basel).* 2021. Vol. 10, № 6. P. 977.

233. Oxidative stress, a trigger of hepatitis C and B virus-induced liver carcinogenesis / A. V. Ivanov, V. T. Valuev-Elliston, D. A. Tyurina et al. *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, № 3. P. 3895–3932.

234. Розвиток оксидативного стресу в печінці мишей при експериментальному імунному гепатиті Т-клітинного генезу / Т. В. Мартинова,

Н. В. Макогон, Т. М. Бризгіна та ін. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 3, ч. 1 (59). С. 211–215.

235. Зябліцев С. В., Єльський В. М. Синдром травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі : Монографія. Краматорськ : Каштан, 2020. С. 9–45.

236. 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.

237. Вплив краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, на активність процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації в ранній період у щурів з різною резистентністю до гіпоксії / Д. О. Сікіринська, А. А. Гудима, І. Я. Господарський, К. А. Походун. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2021. № 2. С. 33–40.

238. Зачепа О. А. Динаміка показників цитолізу за умов поєднаної травми живота і грудної клітки в період ранніх проявів травматичної хвороби та їх корекція тіотриазоліном. *Вісник морської медицини*. 2019. № 4. С. 58–65.

239. Крилюк В. О., Цимбалюк Г. Ю. Розвиток синдрому ендогенної інтоксикації за умов поєднаної травми органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та реперфузійного синдрому кінцівки. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2 (91). С. 145–149.

240. Патологическая физиология травмы (обзор экспериментального коллективного исследования проблемы за 40 лет) / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, Ю. А. Крюк и др. *Вісник морфології*. 2015. Т. 21, № 1. С. 242–251.

241. Микросомальная ферментная система организма / И. С. Чекман, К. А. Посохова, Е. Г. Береговая. Киев, 1996. 80 с.

242. Поражение печени четыреххлористым углеродом / Н. П. Скакун, Г. Т. Писько, И. П. Мосейчук. М. : НИИТЭХИМ, 1989. 106 с.

243. Левчук Р. Д. Функціональний стан тонкої кишки та рівень ендотоксикозу в ранній період скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм

в експерименті. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 2. С. 249.

244. Марченко М. І. Циркулюючі імунні комплекси в діагностиці аутоімунних захворювань. *Студентський науковий журнал*. 2008. URL: <http://s-journal.cdu.edu.ua/base/2008/v2/v2pp109-110.pdf>

245. Левчук Р. Д. Порушення показників гуморального імунітету та вмісту циркулюючих імунних комплексів в динаміці раннього періоду після несення скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 2, 3. С. 87–90.

246. Чхетіані Р. Б. Рівень циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярний склад у хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі хронічних персистуючих torch-інфекцій. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. URL: http://ecoproblemflug.ucoz.ua/2_116/102-108.pdf

247. Беленічев І. Ф., Мазур І. А. Порівняльна оцінка антиоксидантної і протиішемічної дії тіотріазоліну і пірацетаму та їх комбінації за умов експериментальної ішемії головного мозку. *Експериментальна фізіологія та біохімія*. 2001. № 4. С. 59–65.

248. Камбочокова З. А. Содержание церулоплазмينا в крови больных пищевыми токсикоинфекциями. *Современные наукоемкие технологии*. 2005. № 4. С. 92–93.

249. Кащак Т. В. Динаміка вмісту церулоплазміну та тумор-некротичного фактора- α в пізній період після комбінованої травми. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали ІХ наук.-практ. конф., 29–30 вер. 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 33–34.

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

251. Молодцов В. Є. Деякі особливості патогенезу алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки за поєднання з артеріальною гіпертензією. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020. Т. 19, № 2 (72). С. 19–27.

252. Гоженко А. І., Гудима А. А., Борис Р. М. Патогенетично-саногенетичні співвідношення в період гострої реакції на поєднану краніо-скелетну травму. *XII-е читання ім. В. В. Подвысоцкого* : матеріали науч.-практ. конф., 23-24 мая 2013 г. Одесса, 2013. С. 32.

253. Domestic myocardial cytoprotector effectiveness and its pharmacodynamics in acute myocardial ischemia: clinical results and experimental models / V. P. Mikhin, M. V. Pokrovskiy, V. V. Gureev et al. *Russ. J. Cardiol.* 2011. Vol. 2. P. 37–42.

254. Борис Р. М. Електронномікроскопічний стан нирки при експериментальній політравмі та ішемії. *Світ медицини та біології*. 2013. № 3, ч.1. С. 13–15.

ДОДАТОК А.1



1. Назва пропозиції для впровадження: Дослідження впливу хронічного гепатиту на прояви дисфункції печінки за умов краніоскелетної травми в період пізніх проявів травматичної хвороби та оцінка ефективності її корекції 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинатом.

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: Прохоренко Ольга Олегівна, Цимбалюк Галина Юріївна.

3. Джерела інформації: Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників функціональної активності печінки в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 1. С. 119-126.

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 впливу хронічного гепатиту на прояви дисфункції печінки за умов краніоскелетної травми в період пізніх проявів травматичної хвороби та оцінки ефективності його корекції 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинатом.

Показники ефективності: Нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби супроводжується більшим порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки, порівняно з травмованими тваринами без хронічного ураження печінки. Застосування на цьому тлі 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинату сприяє покращенню досліджуваних показників жовчоутворення та жовчовиділення.

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 закладу, в якому проведено впровадження

05 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Роль хронічного гепатиту у проявах дисфункції печінки за умов краніоскелетної травми в період пізніх проявів травматичної хвороби та ефективність його корекції 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинатом.

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: Прохоренко Ольга Олегівна, Цимбалюк Галина Юріївна.

3. Джерела інформації: Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників функціональної активності печінки в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 1. С. 119-126.

4. Впроваджено: кафедра патофізіології 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: Нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби супроводжується більшим порушенням показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функції печінки, ніж у групі травмованих тварин без супутнього ураження печінки. Застосування 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинату викликає статистично значуще зниження інтенсивності виявлених порушень, починаючи з 21 доби експерименту.

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

_____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Роль хронічного гепатиту у проявах дисфункції печінки за умов краніоскелетної травми в період пізніх проявів травматичної хвороби та ефективність його корекції 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинатом.

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: Прохоренко Ольга Олегівна, Цимбалюк Галина Юріївна.

3. Джерела інформації: Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників функціональної активності печінки в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 1. С. 119-126.

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 краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби супроводжується більшим порушенням показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функції печінки, ніж у групі травмованих тварин без супутнього ураження печінки. Застосування 3-оксипіридин 2-етіл-6-метил-3-гідроксиперидину сукцинату викликає статистично значуще зниження інтенсивності виявлених порушень, починаючи з 21 доби експерименту.

8. Зауваження, пропозиції: не висловилися
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: Роль хронічного гепатиту у проявах дисфункції печінки за умов краніоскелетної травми в період пізніх проявів травматичної хвороби та ефективність його корекції армадіном.

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: Прохоренко Ольга Олегівна, Цимбалюк Галина Юріївна.

3. Джерела інформації: Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників функціональної активності печінки в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 1. С. 119-126.

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 лекції та практичного заняття 3 курсу патологічної фізіології на тему «Патофізіологія печінки».

Показники ефективності: Поглиблення знань про актуальність нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби супроводжується більшим порушенням показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функції печінки, ніж у групі травмованих тварин без супутнього ураження печінки. Застосування армадіну викликає статистично значуще зниження інтенсивності виявлених порушень, починаючи з 21 доби експерименту.

7. Зауваження, пропозиції: не надобались

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 освітиБуковинського державного
медичного університету
доцента

Ігор Геруш

2022 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень Прохоренко О. О. у навчальний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: «Роль процесів ліпідної пероксидації в печінці в системних проявах пізнього періоду травматичної хвороби за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність їх корекції армадином».

2. Ким запропоновано: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра медицини катастроф та військової медицини, здобувач кафедри Прохоренко Ольга Олегівна.

3. Джерело інформації: матеріали дисертаційної роботи Прохоренко О.О. «Особливості системних проявів пізнього періоду травматичної хвороби за умов супутнього хронічного гепатиту та їх корекція», які представлені у наступній роботі:

Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка активності процесів ліпідної пероксидації в пізній період краніоскелетної травми за умов хронічного гепатиту та ефективність корекції армадином. *Медицина та клінічна хімія*. 2021. Т. 23. № 4 С. 15-21.

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 Прохоренко О.О. дозволять поглибити знання студентів про роль процесів ліпідної пероксидації в печінці в системних проявах пізнього періоду травматичної хвороби за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність їх корекції армадином.

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
назва закладу, в якому проведено впровадження

23 » 06 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Роль хронічного гепатиту у проявах дисфункції печінки за умов краніоскелетної травми в період пізніх проявів травматичної хвороби та ефективність його корекції армадіном.

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: Прохоренко Ольга Олегівна, Цимбалюк Галина Юріївна.

3. Джерела інформації: Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників функціональної активності печінки в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 1. С. 119-126.

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 «Політравма і травматична хвороба».

Показники ефективності: Нанесення краніоскелетної травми на тлі хронічного гепатиту в період пізніх проявів травматичної хвороби супроводжується більшим порушенням показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функції печінки, ніж у групі травмованих тварин без супутнього ураження печінки. Застосування армадіну викликає статистично значуще зниження інтенсивності виявлених порушень, починаючи з 21 доби експерименту.

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. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка активності процесів ліпідної пероксидації в пізній період краніоскелетної травми за умов хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 4. С. 15–21.
2. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників функціональної активності печінки в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 1. С. 119–126.
3. Прохоренко О. О., Гудима А. А., Цимбалюк Г. Ю. Вплив краніоскелетної травми та інтенсивність процесів ліпідної пероксидації в нирці за умов хронічного гепатиту та його корекція. *Здоров'я суспільства*. 2022. Т. 11, № 1. С. 10–15.
4. Прохоренко О. О., Цимбалюк Г. Ю. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів краніоскелетної травми за умов супутнього хронічного гепатиту та ефективність корекції армадіном. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 2. С. 115–123.
5. Прохоренко О. О. Вплив краніоскелетної травми та інтенсивність процесів ліпідної пероксидації в нирці за умов хронічного гепатиту і його корекція. *Медична та клінічна хімія*. 2022. Т. 24, № 3. С. 62–69.
6. Prokhorenko O. O. The dynamics of cytolytic syndrome parameters in the period of late manifestations of cranioskeletal trauma in case of concomitant chronic hepatitis and the effectiveness of armadine correction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 11. С. 392–401.
7. Прохоренко О. О., Гудима А. А. Особливості порушень антиоксидантного захисту в пізній період краніоскелетної травми на тлі супутнього хронічного гепатиту. *Сучасні уявлення щодо патогенезу*

запалення: місцеві та системні механізми : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Галицькі читання», 19–20 верес. 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 53–54.

8. Прохоренко О. О., Перевізник Б. О., Джавадова Н. А. Вплив краніоскелетної травми на прояви синдрому цитолізу в пізній період травматичної хвороби на тлі супутнього хронічного гепатиту. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: матеріали LXIV підсумкової науко-практ. конф., 11 черв. 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 173–175.

9. Вплив супутнього хронічного гепатиту на метаболічні та структурні порушення у нирках за умов краніоскелетної травми в пізній період травматичної хвороби та їх корекція / О. О. Прохоренко, А. А. Гудима, Г. Ю. Цимбалюк, Т. В. Дацко. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: матеріали LXV підсумкової науко-практ. конф., 9 черв. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 103–105.

10. Прохоренко О., Вегера І. Вплив супутнього хронічного гепатиту на інтенсивність процесів ліпідної пероксидації в пізній період краніоскелетної травми. *Матеріали XXIV міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 183.

11. Прохоренко О., Перевізник Б., Джавадова Н. Вплив краніоскелетної травми на динамку показників ендогенної інтоксикації у тварин із хронічним гепатитом у пізній період травматичної хвороби. *Матеріали XXV міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 322–323.

12. Прохоренко О. Впливу супутнього хронічного гепатиту на морфофункціональний стан печінки за умов краніоскелетної травми в пізній період травматичної хвороби. *Матеріали XXVI міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 162.

ДОДАТОК В

Відомості про апробацію матеріалів дисертації:

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі читання» «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (м. Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.) – *усна доповідь*;
- XXIV Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.) – *усна доповідь*;
- підсумкова LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.) – *стендова доповідь*;
- XXV Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) – *усна доповідь*;
- XXVI Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) – *усна доповідь*.
- підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.) – *стендова доповідь*.