

Міністерство охорони здоров'я України  
Державний вищий навчальний заклад  
“Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського”

На правах рукопису

Зятковська Олена Ярославівна

УДК 616-001.1-06:616.36-008.6-02:616.89-092]-092.9

РОЛЬ ПОПЕРЕДНЬОГО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ В ПАТОГЕНЕЗИ  
ПОРУШЕНЬ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ В  
УМОВАХ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник  
доктор медичних наук, професор  
Гудима Арсен Арсенович

Тернопіль – 2011

## ЗМІСТ

	стор.
Перелік умовних позначень.....	5
Вступ.....	6
РОЗДІЛ 1 ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ І РОЛЬ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ (огляд літератури).....	13
1.1. Сучасні уявлення про патогенез комбінованої травми.....	14
1.2. Роль стресу в перебігу тяжкої травми.....	31
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	37
РОЗДІЛ 3 ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ ТА ПОПЕРЕДНЬОГО ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ.....	44
3.1. Зміни жовчоутворювальної функції печінки на тлі комбінованої травми.....	44
3.2. Відхилення показників жовчовидільної функції печінки на тлі комбінованої травми.....	52
3.3. Вплив комбінованої травми на динаміку показників поглинально- видільної та глікогенсинтезувальної функції печінки.....	60
3.4. Зміни жовчоутворювальної функції печінки в умовах попереднього стресу і комбінованої травми.....	64
3.5. Відхилення показників жовчовидільної функції печінки після впливу комбінованої травми та попереднього гострого іммобілізаційного стресу....	69
3.6. Динаміка показників поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки в умовах комбінованої травми і попереднього стресу.....	73
РОЗДІЛ 4 ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ, ЦИТОЛІЗУ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В УМОВАХ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ	

	3
ТА ПОПЕРЕДНЬОГО ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ.....	78
4.1. Відхилення показників перекисного окиснення ліпідів в умовах комбінованої травми.....	78
4.2. Динаміка показників антиоксидантного захисту.....	81
4.3. Вплив комбінованої травми на зміни показників цитолізу.....	85
4.4. Динаміка показників ендогенної інтоксикації на тлі комбінованої травми.....	87
4.5. Відхилення показників перекисного окиснення ліпідів на тлі комбінованої травми і попереднього гострого іммобілізаційного стресу.....	90
4.6. Динаміка показників антиоксидантного захисту у мовах комбінованої травми та попереднього гострого іммобілізаційного стресу.....	92
4.7. Вплив комбінованої травми і попереднього гострого іммобілізаційного стресу на зміни показників цитолізу.....	94
4.8. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в умовах комбінованої травми та гострого іммобілізаційного стресу.....	96
РОЗДІЛ 5 ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ МАТЕМАТИЧНОГО АНАЛІЗУ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ І ПОПЕРЕДНЬОГО ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ.....	100
РОЗДІЛ 6 ГІСТОЛОГІЧНІ ВІДХИЛЕННЯ У ТКАНИНІ ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ І ПОПЕРЕДНЬОГО ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ.....	111
6.1. Вплив тяжкої травми на стан гістологічної структури печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду .....	111
6.2. Вплив термічного опіку шкіри на стан гістологічної структури печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду.....	115
6.3. Вплив комбінованої травми на гістологічну структуру печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду.....	119
6.4. Вплив попереднього стресу на структурний стан печінки в умовах комбінованої травми.....	125
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	131

	4
ВИСНОВКИ.....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	151
ДОДАТКИ.....	182

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АМо	–	амплітуда моди;
АлАТ	–	аланінамінотрансфераза;
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза;
ВПР	–	вегетативний показник ритму;
ГРДС	–	гострий респіраторний дистрес-синдром;
ДК	–	дієнові кон'югати;
ЗПА	–	загальна пероксидазна активність;
ІВР	–	індекс вегетативної рівноваги;
ІН	–	індекс напруження регуляторних систем Р.М. Баєвського;
КТ	–	комбінована травма;
Мо	–	мода;
МСМ	–	молекули середньої маси;
ПАПР	–	показник адекватності процесів регуляції;
ПОЛ	–	перекисне окиснення ліпідів;
СПОН	–	синдром поліорганної недостатності;
СВОЗ	–	системна відповідь організму на запалення;
ЦП	–	церулоплазмін;
ЧСС	–	частота серцевих скорочень;
ΔХ	–	варіаційний розмах.

## ВСТУП

Проблема тяжкої травми вже давно є не тільки медичною, але й соціальною проблемою. У структурі травматизму мирного часу політравма досягає 12-15 % [1, 2]. За даними ВООЗ, серед причин смертності травми займають третє, а серед населення до 40 років – перше місце. Незважаючи на те, що постраждалі з політравмою становлять 8-10 % усіх, що надходять на стаціонарне лікування, саме на них доводиться до 70 % летальних випадків [3, 4]. Характерною особливістю перебігу травми є постійна тенденція до росту числа і тяжкості пошкоджень, переважання поєднаної і комбінованої травми, невчасне надання першої медичної і спеціалізованої медичної допомоги, що пов'язано, насамперед, із збільшенням травматизму, зокрема на автомобільних і залізничних шляхах [5, 6].

Транспортні аварії та катастрофи на виробництві, що супроводжуються вибухами горючих сумішей, мають багато в чому загальну картину ураження, що характеризується переважанням опіків тіла і дихальних шляхів, отруєнням продуктами згорання у поєднанні з механічною травмою. Контингент таких постраждалих вкрай тяжкий, оскільки одночасно нашаровуються патогенні механізми опікового і механічного пошкоджень [7-9].

Ця проблема може бути вирішена лише шляхом розкриття механізмів поєданого формування травматичної та опікової хвороби й побудови на цій основі алгоритму діагностичних і лікувальних дій.

Травми супроводжується достатньо могутнім психогенним напруженням. Саме травмування та обставини, при яких воно виникає (аварія, катастрофа, нещасний випадок) викликають гострі психогенні переживання страху, загрози смерті, які створюють для особи постраждалого складну стресову ситуацію, де емоційні переживання тісно пов'язані з соматичним станом [10].

Відкриття загального адаптаційного синдрому дозволяє по новому підійти до розуміння реакції організму на надзвичайні зміни умов зовнішнього середовища. В даний час продовжується його вивчення, що дозволяє більш розгорнуто і глибоко тлумачити універсальні механізми адаптації [11].

У цьому контексті травма нерідко нашаровується на сукупність відхилень в організмі, зумовлених попереднім гострим психоемоційним стресом, що може модифікувати її перебіг і вимагає спеціального дослідження.

**Актуальність теми.** У доступній літературі недостатня увага приділяється теоретичним аспектам патогенезу комбінованої травми. Переважна більшість робіт стосується клінічних спостережень. Водночас, достатньо широко висвітлені аспекти патогенезу тяжкої механічної травми та опіків з позицій їх впливу на функцію і структуру внутрішніх органів, стан перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, механізмів розвитку запалення, цитолізу, ендогенної інтоксикації, однак системного дослідження цих параметрів в умовах комбінованої механотермічної травми в експерименті не проводилося. Немає даних про розвиток адаптаційних реакцій в організмі з комбінованою травмою. Теорія еустресу націлює на можливість модифікації перебігу комбінованої травми в умовах попереднього психоемоційного стресу, що вимагає спеціального дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми ННІ Моделювання та аналізу патологічних процесів державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” “Медико-інформаційне дослідження експериментальної патології внутрішніх органів при різних функціональних умовах та її корекція” (№ державної реєстрації 0107U114462). Автор є співвиконавцем даної НДР. Тема дисертаційної роботи затверджена проблемною комісією

МОЗ України “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 12 від 22 квітня 2008 року).

**Мета дослідження:** з’ясувати патогенетичні особливості ураження печінки на тлі комбінованої механотермічної травми та встановити роль попереднього психоемоційного стресу в механізмах його розвитку.

**Завдання дослідження.**

- Встановити показники жовчоутворювальної, жовчовидільної, поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функції печінки в динаміці експериментального опіку, політравми та їх комбінації.

- Визначити особливості перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, цитолізу та ендогенної інтоксикації на фоні комбінованої травми.

- Дослідити особливості функціонального стану печінки в динаміці комбінованої травми і попереднього гострого психоемоційного стресу.

- Визначити особливості перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, цитолізу та ендогенної інтоксикації на тлі попереднього гострого психоемоційного стресу і комбінованої травми.

- Дослідити динаміку показників математичного аналізу серцевого ритму в умовах попереднього гострого психоемоційного стресу та комбінованої травми.

- Виявити гістологічні особливості печінки в динаміці посттравматичного періоду після опіку, політравми та їх комбінації та в умовах попереднього гострого психоемоційного стресу.

*Об’єкт дослідження:* комбінована механотермічна травма, поєднана із гострим психоемоційним стресом.

*Предмет дослідження:* функціональні та морфологічні зміни печінки в організмі щурів в умовах модельованої патології.

*Методи дослідження:* з метою визначення функціонального стану печінки встановлювали показники жовчоутворювальної, жовчовидільної, поглинально-видільної і глікогенсинтезувальної функцій; з метою оцінки



стану перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в гомогенаті печінки визначали вміст ТБК-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів, дієнових кон'югатів, SH-груп, а також у сироватці крові церулоплазміну та загальної пероксидазної активності; з метою визначення адаптаційних реакцій проводили математичний аналіз серцевого ритму; з метою діагностики явищ цитолізу визначали у сироватці крові активність аланін- та аспартатамінотрансфераз; з метою оцінки ендогенної інтоксикації у сироватці крові визначали рівень молекул середньої маси; з метою оцінки структурних відхилень проводили гістологічне вивчення тканин печінки; з метою кількісної оцінки одержаних результатів проводили статистичний аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено, що в умовах комбінованої травми порівняно із опіком і політравмою відмічаються більші порушення жовчоутворювальної, жовчовидільної, поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки. Вперше показано, що після комбінованої травми, порівняно із опіком і політравмою, статистично достовірно більшим стає рівень показників перекисного окиснення ліпідів у всі терміни спостереження. Відмічається виражене виснаження вмісту SH-груп гомогенату печінки, до 3 доби спостереження збільшується вміст церулоплазміну в сироватці крові та загальна пероксидазна активність крові. Вперше доведено, що в умовах комбінованої травми відмічається більш виражене підвищення маркерів цитолізу сироватки крові, на цьому тлі найбільшими є показники ендотоксикозу у всі терміни спостереження.

Вперше з'ясовано, що попередній гострий психоемоційний стрес істотно модифікує реакцію тварин на комбіновану травму. На тлі перенесеного стресу вже на 7 і особливо на 14 добу статистично достовірно більшими є більшість показників функціонального стану печінки, знижується вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів. Вперше показано, що попередній стрес зумовлює більше виснаження антиоксидантної системи, посилення процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації на тлі комбінованої

травми на першу добу, проте на 7 і на 14 добу інтенсивніше посилюється утворення SH-груп, підвищується загальна пероксидазна активність та зниження вмісту церулоплазміну в сироватці крові. Так само меншим стає вміст маркерів цитолізу та продуктів ендогенної інтоксикації у крові стресованих тварин порівняно з нестресованими на 7 і 14 доби.

Вперше встановлено, що у відповідь на комбіновану травму у тварин, що піддавалися попередньому стресу, на першу добу відмічаються коливання показників математичного аналізу серцевого ритму, які вказують на одночасну мобілізацію стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем організму і в подальшому на 7-14 доби змінюються в бік парасимпатикотонії.

Вперше доведено, що на тлі комбінованої травми, порівняно із опіком чи політравмою, у тварин виникли більші порушення часточкової структури гепатоцитів. На тлі попереднього стресу на першу добу після травми порушення гістологічної будови печінкової часточки поглиблювалися, проте на 7-14 доби структура печінкової часточки ставала кращою, ніж у нестресованих тварин, посилювалися ознаки регенерації.

**Практичне значення одержаних результатів.** У роботі розроблена модель політравми для лабораторних білих щурів, яка включає стресорний компонент і може використовуватися для апробації різноманітних коригувальних технологій.

Розкрито нові механізми комбінованого механотермічного ураження, які націлюють на напрямки вдосконалення інтенсивної терапії комбінованої травми.

Доведення позитивного впливу попереднього психоемоційного стресу на перебіг комбінованої травми є теоретичною основою для поглибленого вивчення цього питання у клініці з метою вибору диференційованих методів лікування.

Результати досліджень впроваджені у наукову роботу Центральної науково-дослідної лабораторії і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології, екстреної медичної допомоги і медицини катастроф з курсом

військової підготовки ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачовського” (Додатки А.1, А.2, А.3, А.4, А.5), на кафедрі патологічної фізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Додаток А.6, А.7), на кафедрах патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (Додатки А.8, А.9), на кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету (Додатки А.10, А.11).

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно здійснила розробку основних теоретичних і практичних положень роботи. Самостійно провела літературний і патентний пошуки за темою дисертаційної роботи, опанувала методи і виконала експериментальну програму дослідження, здійснила статистичну обробку отриманих результатів, написання розділів дисертаційної роботи та публікацій, разом з керівником сформулювала основні наукові положення та висновки. За безпосередньої участі автора виконано усі оперативні втручання на лабораторних тваринах та вивчено жовчоутворювальну, жовчовидільну, поглинально-видільну та глікогенсинтезувальну функції печінки, проведено варіаційну пульсометрію, визначено рівні маркерних ферментів цитолізу, показників перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та ендогенної інтоксикації. Самостійно проведено забір матеріалу для гістологічних досліджень. Експериментальна частина роботи виконана на базі Центральної науково-дослідної лабораторії державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського (свідоцтво про атестацію № 000478 від 17.12.2007 р). Гістологічне дослідження та мікрофотозйомка здійснена на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належить виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів до друку. У тій частині

актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал автора.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дисертації оприлюднені: на XIII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2009); підсумкових науково-практичних конференціях “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” (Тернопіль, 2008, 2009, 2010, 2011); VII, VIII і X читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2008, 2009, 2010).

**Публікації.** Матеріали дисертації викладено в 13 наукових працях, з яких 4 опубліковано у фахових виданнях, 8 – у матеріалах конгресів, конференцій і симпозіумів. 1 – патент на корисну модель.

**РОЗДІЛ 1**  
**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОМБІНОВАНОЇ**  
**ТРАВМИ ТА РОЛЬ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ**  
(огляд літератури)

Сучасний період життя характеризується великими промисловими і екологічними катастрофами зі значними людськими жертвами. Для перебігу травми характерною є постійна тенденція до росту числа і тяжкості пошкоджень, переважання поєднаної і комбінованої травми, відтермінування початку надання першої медичної і спеціалізованої медичної допомоги, що пов'язано, насамперед, зі збільшенням травматизму, зокрема на автомобільних і залізничних шляхах [1, 2]. Дорожньо-транспортний травматизм займає 2 місце у світі серед причин смертності людей у віці від 5 до 25 років [3, 4]. Наша країна займає 4 місце у світі за рівнем смертності від травм на 100 тис. населення [5, 6].

Смертність в результаті катастроф на виробництві і транспортних аварій, що супроводжуються вибухами горючих сумішей, має багато в чому подібні прояви ураження, що характеризуються переважанням опіків тіла і дихальних шляхів, отруєнням продуктами згорання у поєднанні з механічною травмою. Загальний стан таких постраждалих вкрай тяжкий, тому що одночасно нашаровуються патогенні механізми механічного і опікового уражень [7-9].

Травми супроводжуються достатньо могутнім психогенним напруженням. Саме травмування та обставини, при яких воно виникає (аварія, катастрофа, нещасний випадок) викликають гострі психогенні переживання страху, загрози смерті, які створюють для постраждалого складну стресову ситуацію, де психогенні переживання тісно пов'язані з соматичним станом [10].

Відкриття загального адаптаційного синдрому дозволяє по новому

підійти до розуміння реакції організму на надзвичайні зміни умов зовнішнього середовища. В даний час продовжується його вивчення, що дозволяє більш розгорнуто і глибоко тлумачити універсальні механізми адаптації [11].

У цьому контексті травма нерідко нашаровується на сукупність відхилень в організмі, зумовлених попереднім гострим психоемоційним стресом, що, ймовірно, може модифікувати її перебіг і вимагає спеціального дослідження.

### **1.1. Сучасні уявлення про патогенез комбінованої травми**

КТ – ушкодження, що виникають в результаті одночасного або послідовного впливу на організм декількох травмуючих агентів, зокрема, механічних й одного або більше немеханічних факторів – термічних, хімічних, радіаційних (переломи кісток у поєднанні з опіками; рани, опіки та радіоактивні ушкодження). КТ займає провідне місце у структурі захворювань, які закінчуються летально на доклінічному етапі [9].

Специфічною ознакою комбінованих травм є розвиток травматичної і опікової хвороби із вираженим синдромом взаємного обтяження, який описаний багатьма авторами [12-20].

Він характеризується тим, що один вид уражень погіршує перебіг та наслідки ушкоджень, викликаних іншими факторами (механічним, термічним), і навпаки.

Виділяють дві форми взаємного обтяження – адитивну і синергічну. Адитивна форма характеризується простою сумацією наслідків впливу різних факторів. Ця форма типова для комбінації механічних і термічних ушкоджень. Синергічна форма взаємного обтяження характеризується тим, що ефект від впливу двох факторів проявляється як надсумарний. Ця форма типова для комбінованих радіаційних уражень [21].

За даними клінічних спостережень, особливістю КТ є значні некрози й

часті інфекційні ускладнення. Так, при ранах грудної клітки в комбінації із глибокими опіками після хірургічної обробки часто розвиваються нагноєння, некроз тканин. Проникаючі поранення грудної клітки у комбінації із глибокими опіками нерідко ускладнюються емпіємою плеври. З ускладнень, також, характерні пневмонії, абсцеси, гангрена легень, важка інтоксикація, сепсис [22].

Перебіг ранового процесу при проникаючих і непроникаючих пораненнях у комбінації з поверхневими опіками не відрізняється від перебігу звичайних ран. При проникаючих пораненнях черевної стінки в комбінації із глибокими опіками часто відбувається розходження ран з евентрацією внутрішніх органів, у результаті чого виникає перитоніт, що характеризується скупченням великої кількості рідини й тяжкою інтоксикацією. Наслідки лікування цієї групи постраждалих часто є незадовільними [23-28].

При поєднанні вогнепальних ран із глибокими опіками після хірургічної обробки нерідко розвиваються гнійні ускладнення (абсцеси, флегмони), у результаті чого може виникнути необхідність ампутації кінцівок за життєвими показами. Загоєння ран, комбінованих із глибокими опіками, багато в чому залежить від повноцінності хірургічної обробки, вільної шкірної пластики, лікування переломів кісток. Тривалість загоєння ран і вогнепальних переломів при комбінації їх з опіками збільшується в 2-3 рази [29, 30].

У ряді робіт зазначається, що другий період опікової хвороби – токсемія – при комбінованих травмах протікає тяжче, ніж при ізольованих. Перебіг опікової септикотоксемії при комбінації глибоких опіків із травмами також тяжчий. Тривалість періоду одужання при цьому збільшується в 2-3 рази [31-36].

Більшість із наведених авторів вважають, що при комбінації механічних травм і поверхневих опіків їх перебіг і загоєння мало відрізняються від загоєння кожного із цих уражень окремо. У випадку

комбінації механічних ушкоджень із глибокими опіками збільшуються тривалість лікування й частота ускладнень, а також частота виникнення шоку, який протікає з тяжкими клінічними проявами. При цьому тривалість еректильної фази шоку зменшується, а тривалість торпідної фази збільшується до 2-3 діб [37].

В експерименті при порівняльному дослідженні темпів загоєння ран і морфологічних ознак раневого процесу у групах тварин з ізолюваним опіком III ст. 20 % шкіри та його комбінації із переломом стегна, відзначається вповільнення фаз раневого процесу при КТ: подовжуються строки демаркації некротических тканин, періоду клітинної інфільтрації, різко вповільнюється темп розростання судинної мережі й розвитку грануляційної тканини. Дані клініко-морфологічні ознаки свідчать про тяжкість перебігу раневого процесу при КТ [38].

Дослідження останнього десятиліття дозволили розширити існуючі уявлення про патогенез КТ, розробити більш ефективні схеми лікування.

Однак в літературі переважають дані клінічних спостережень КТ, ніж її експериментального вивчення, що змушує аналізувати окремо механізми тяжкої механічної травми та термічної та з поодиноких джерел черпати дані стосовно комбінації цих уражень.

Ключовим елементом патогенезу КТ є розвиток тяжкого травматичного шоку. Травматичний шок на тлі КТ розвивається фазово і полягає у різкому підвищенні обміну речовин на тлі низького циркуляторного забезпечення [39,40].

На цьому тлі виникає стрімка активація симпатико-адреналової, гіпофізарно-наднирникової і ренін-ангіотензинової систем; підвищується секреція антидіуретичного і лактотропного гормонів гіпофіза, простагландинів і глюкагону; гальмуються функції щитовидної, підшлункової і статевої залоз [41].

Сукупність нейрогуморальних відхилень стимулюють обмінні процеси, що в умовах погіршення циркуляторного забезпечення супроводжується розвитком енергетичного дефіциту в тканинах і процесами клітинної інтоксикації, що зумовлює вторинні структурні зміни.



Найчастіше виникає спонтанна гіперглікемія. При цьому вироблення глюкози в печінці збільшується у відповідь на викид адреналіну, норадреналіну, глюкагону й кортизолу [42, 43].

Незважаючи на гіперглікемію, в печінці спостерігається глюконеогенез, рефрактерний до введення екзогенної глюкози. Відмічається мобілізація амінокислот зі скелетної мускулатури, які транспортуються в печінку для синтезу глюкози й медіаторів системного ушкодження.

В основі механізму гіперглікемії лежить викид в судинне русло з мозкової речовини наднирників адреналіну, який активує фосфорилазу (розщеплює глікоген до глюкози в печінці і скелетних м'язях), ліпази і фосфоліпази. На цьому тлі знижується секреція інсуліну й підвищується до нього резистентність гепатоцитів, адипоцитів і скелетних м'язів. Підвищується в умовах КТ секреція таких контрінсулярних гормонів, як глюкагон, соматотропін, глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони і адреноректорикотропний гормон, які сприяють глюконеогенезу [44-48]. Фізіологічний зміст такої реакції очевидний, оскільки забезпечується джерелом енергії кора головного мозку.

Останніми роками доведено, що попри мобілізацію стресреалізуючих систем в умовах тяжкої травми, важливу роль у розвитку системних розладів метаболізму грають медіатори запалення, у першу чергу, цитокіни [49-53].

В умовах КТ відбувається стадійна активація клітин (нейтрофілів, моноцитів/макрофагів, лімфоцитів, тромбоцитів, ендотеліоцитів), які продукують цитокіни та інші медіатори запалення. При надмірній активації виникає генералізація запалення із втратою захисної функції локального запального вогнища і наростанням ефектів стимуляції метаболізму та системної альтерації [54-59].

Серед цитокінів на сьогодні налічують близько 200 індивідуальних поліпептидних речовин. Всі вони володіють загальними біохімічними і функціональними характеристиками, до яких належать:

- плейотропність і взаємозамінність біологічної дії,

- відсутність антигенної специфічності,
- проведення сигналу шляхом взаємодії із специфічними клітинними рецепторами,
- формування цитокинової мережі.

У зв'язку з цим, цитокіни відносять до нової самостійної системи регуляції функцій організму, що існує разом з нервовою і гормональною регуляцією [60].

Цитокіни беруть участь у формуванні і регуляції захисних реакцій організму. Захист на місцевому рівні відбувається шляхом формування типової запальної реакції у місці травмування організму шляхом синтезу прозапальних цитокінів. Синтезуючись у вогнищі запалення, цитокіни впливають практично на всі клітини, що беруть участь у розвитку запалення, включаючи гранулоцити, макрофаги, фібробласти, клітини ендотелію та епітелію, а потім на Т- і В-лімфоцити. В рамках імунної системи цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом, діючи в обох напрямках [61-63].

В останні роки інтерес дослідників до системи цитокінів посилюється, що зумовлено їх ключовою роллю у розвитку патологічних процесів. Більшість з них синтезується клітинами виключно у випадку альтерації, імунної відповіді та індукційним процесом. У відповідь на проникнення в організм патогенів, антигенне подразнення або пошкодження тканин експресуються гени цитокінів [59, 64-65].

Всі цитокіни поділяються на дві великі групи: прозапальні, які здатні посилювати процеси запалення (інтерлейкіни-1, -2, -6, -8; фактор некрозу пухлин- $\alpha$ ; інтерферон- $\gamma$ ), і протизапальні цитокіни, що обмежують інтенсивність запальної реакції (інтерлейкіни-4, -10; трансформувальний фактор росту- $\beta$ ). Регуляцію вже звільнених цитокінів здійснюють антипротеазні системи, які разом із сироватковими гідролазами контролюють розподіл, активність і руйнуванням цитокінів [60, 66, 67].

У стимуляції метаболізму найбільш виражений вплив здійснює

інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , який отримав попередньо назву “кахектин”, зумовлюючи виражене виснаження (кахексію) у хворих і постраждалих [68].

На сьогодні переконливо доведено, що при опіках і тяжкій механічній травмі відмічається виражена стимуляція утворення цитокінів. Так, за даними [69] при аналізі вмісту 27 цитокінів у плазмі крові 19 дітей з тяжкими опіками без ускладнень (1 група) і з ускладненнями (септикотоксемія, токсемія, пневмонія; 2 група) виявлено значні відмінності в концентраціях інтерлейкінів-1, 6, 8, 10, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ ,  $\gamma$ -інтерферону до хірургічного лікування. При цьому показники у другій групі були достовірно більшими порівняно із першою та здоровими дітьми. Автори роблять висновок, що в період активного хірургічного лікування опікова рана є прямим джерелом прозапальних цитокінів, які можуть брати участь у системній відповіді і посилювати місцеве запалення, модулюючи кількість і активність нейтрофілів у рані.

Аналогічні результати отримані й іншими авторами. Зокрема, констатується, що активація макрофагів у перші години/добы після опіку, супроводжується продукцією прозапальних цитокінів (інтерлейкінів-1, 6, туморнекротичного фактора- $\alpha$  та ін.), які відносяться до найважливіших механізмів дисфункції імунітету та підвищення чутливості до сепсису при термічних пошкодженнях [70].

За даними [71] і в експерименті в опечених щурів теж відмічається значне підвищення інтерлейкіну- $1\beta$  та тумор-некротичного фактора- $\alpha$  через 24 год після нанесення пошкодження.

Тумор-некротичний фактор- $\alpha$  або кахектин продукується в основному макрофагами, а також ендотеліальними клітинами, нейтрофілами і лімфоцитами. Специфічні рецептори до нього має широкий спектр клітин. Період напівжиття цього цитокіну у плазмі становить 15 хв. В нормальних умовах продукція тумор-некротичного фактора- $\alpha$  дуже мала, проте при травмах, запаленні, опіках, ендогенній інтоксикації протягом декількох

хвилин виникає масивне його утворення всіма клітинами, особливо макрофагами. Хоча високий рівень цитокіну у кровоносному руслі зберігається дуже короткий проміжок часу, реакція у відповідь на це підвищення залишається тривалою, що зумовлено ініціацією вторинних каскадів, таких як активація виходу із лейкоцитів оксидантів і протеаз, що робить їх самозапускними [72, 73].

Більшість авторів поєднують викладені механізми стимуляції обміну речовин в єдиний синдром гіперметаболізму (гіперкатаболізму, “аутоканібалізму”). Всі перераховані пускові елементи приводять до розвитку абсолютного або відносного перфузійного дефіциту, що найчастіше супроводжується клінікою розладів мікроциркуляції, гіпотонією, олігурією [74].

Наслідком прогресуючого перебігу гіперметаболізму є не тільки специфічна органна дисфункція, але й білково-енергетична недостатність із наступним виснаженням (кахексією), що логічно замикає “порочне коло” недостатності органів і систем.

Збільшення рівня про- і протизапальних цитокінів відмічається й в умовах тяжкої механічної травми, які зберігаються впродовж 8-10 днів після травми [75].

Аналогічні результати отримані й іншими авторами [76-80].

Отже, характерною рисою КТ є значний викид цитокінів у кровоносне русло. За цих обставин, як свідчать дані літератури, розвивається системна відповідь організму на запалення (СВОЗ). Виділяють три стадії його розвитку – стадію локальної продукції медіаторів у відповідь на пошкодження, яку можна розцінити як захисну реакцію (загоєння ран, захист клітин організму від патогенних мікроорганізмів); стадію викиду малої кількості медіаторів у кровотік для підтримки гомеостазу; і, нарешті, стадію генералізації запальної реакції, при якій регулюючі системи не здатні забезпечити гомеостаз організму. Медіатори запалення проявляють деструктивні функції, насамперед у системі ендотеліоцитів. При цьому може

розвиватися моно- і поліорганна недостатність [81-89].

На стадії генералізації запальної реакції, при якій регулюючі системи не здатні забезпечити гомеостаз, медіатори запалення набувають деструктивних якостей і розвивається синдром поліорганної недостатності (СПОН) [83].

Підтвердженням цьому є дані [90], які довели, що між пацієнтами із ознаками СПОН і без них під час перебігу травматичної хвороби були істотні розбіжності не тільки щодо рівня циркулюючих цитокинів, але й здатності мононуклеарних клітин до їхньої продукції. Також кардинально розрізнялися показники летальності. При вкрай важкій травмі формування й перебіг травматичної хвороби в постраждалих без СПОН характеризувався високими рівнями в системній циркуляції прозапальних (тумор-некротичного фактора- $\alpha$ , інтерлейкінів-1, -6, -8) та імуносупресорних протизапальних (інтерлейкінів-4, -10) цитокинів, а також розчинних рецепторних антагоністів (IL-1-Ra, IL-6-Ra) прозапальних цитокинів. Концентрація інтерферону- $\gamma$  у системній циркуляції в цій групі постраждалих виявилася найбільшою в ранній термін від моменту травми (1-3 доби). Надалі протягом усього посттравматичного періоду (до 12 діб) рівні всіх вивчених цитокинів у плазмі цих пацієнтів неухильно й прогресивно знижувалися, що свідчило про регресію СВОЗ і відсутність регуляторної основи для формування загальної імунодепресії. Цитокиновий статус постраждалих з політравмою того ж ступеня тяжкості, ускладненої в динаміці посттравматичного періоду розвитком посттравматичного сепсису з ознаками СПОН, був іншим протягом усього зазначеного періоду й характеризувався високими рівнями, що зберігалися, прозапальних цитокинів і неухильним ростом концентрації в системній циркуляції регуляторних факторів з імуносупресивною активністю. Рівень пептидних медіаторів з імуносупресивною активністю й розчинними рецепторними антагоністами прозапальних цитокинів був найвищим на 8-10 доби від моменту травми. На цей термін (період максимального ризику розвитку інфекційних ускладнень) у системній

циркуляції в подібних пацієнтів найбільшою мірою зростали концентрації рецепторних антагоністів протизапальних цитокінів, що свідчило про виражену регуляторну імуносупресію.

Отже, основною причиною розвитку СПОН у тяжко травмованих є генералізована системна запальна відповідь, яка виникає у відповідь на гіпоксію, тяжку крововтрату, ноціцептивну стимуляцію, що стимулює викид у кровоносне русло клітинами імунної системи (макрофаги, моноцити) прозапальних цитокінів (тумор-некротичного фактора- $\alpha$ , інтерлейкінів-1, 6, 8) [91, 92].

Аналогічна за механізмом реакція виникає й на тлі глибоких опіків. Заданими [93], ознаки СВОЗ виникають у постраждалих з обширним ураженням шкіри в ранні періоди опікової хвороби, коли ще немає клінічних ознак інфекційного процесу. Автори вважають, що при опіковій травмі розвиток СВОЗ пов'язано із значним надходженням в кровоносне русло факторів ендогенної природи, насамперед молекулярних сигналів пошкодження і загибелі клітин (Damage-associated molecular patterns – DAMPs) при відсутності екзогенних факторів мікробного походження. Відповідно до принципів гомеостазу ці молекули видаляються з організму при мінімальній вираженості запального процесу або при його відсутності, якщо поріг ендогенних антигенів не перевищує певний рівень. У зв'язку з цим площа пошкодження, його глибина, орган мішень великою мірою будуть визначати вираженість запальної реакції, його характеристики та наслідки. Головними маркерами цього процесу є рівень цитокінової секреції [94-97].

Спільним механізмом для тяжкої механічної травми та опіку є виражений ноціцептивний вплив.

Проведення в посттравматичному періоді анальгоседації у постраждалих з тяжкою політравмою лімітувало збільшення в плазмі рівня прозапальних цитокінів, сприяло регуляції балансу між прозапальними й протизапальними цитокінами, збереженню спонтанної секреторної здатності імуніцитів, попереджало виснаження цитокінпродукуючих функцій імунних

клітин, дозволяло зберегти адекватну та збалансовану імунну відповідь на антигенну стимуляцію [98, 99].

Внаслідок цього вдалося попередити персистування в посттравматичному періоді значного нейтрофілозу, зберегти достатню функціональну здатність фагоцитуючих нейтрофілоцитів, інтенсивність фагоцитозу, збільшити фагоцитарну ємність крові, значно підвищити показники завершеності фагоцитозу, попередити зниження загального числа лімфоцитів, рівня Т-лімфоцитів, зокрема, Т-хелперів, лімітувати пригнічення проліферації В-лімфоцитів, забезпечити достатню продукцію імуноглобулінів основних класів, зберегти регуляторний вплив продукованих цитокінів на показники неспецифічного, клітинного й гуморального імунітету [100-103].

Корекція імунної реакції (шляхом проведення анальгоседації) у постраждалих сприяла зниженню частоти розвитку нозокоміальних інфекцій. Анальгоседація зменшувала частоту СПОН до 42,9 %, а летальність до рівня 37,1 % [104-107].

Разом з тим, окремі автори відмічають, що незважаючи на значну кількість досліджень з вивчення етіології та патогенезу СВОЗ, остання залишається до кінця не зрозумілою. До цього часу не ясно, чи є надактивація компонентів вродженої імунної системи, яка супроводжується “цитокіновим штормом” відповіддю на тяжку мікробну інфекцію чи виражене ураження тканин (термічна травма). Чому одні пацієнти вмирають на ранніх стадіях розвитку СВОЗ (3-10 день), а інші – на пізніх стадіях, які асоціюються не тільки із протизапальним профілем цитокінів, але й зі станом “імунного паралічу” нейтрофілів [108].

На основі цих даних можна зробити висновок про існування інших механізмів, які сприяють розвитку СВОЗ та її перехід до СПОН.

Серед них – активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), яка відмічається вже на ранніх стадіях як травматичної так і опікової хвороби. ПОЛ як елементу патогенезу тяжкої травми приділяють значну увагу [109].

На початкових стадіях цієї патології активація процесів ліпопероксидації носить адаптивний характер, направлений на збільшення проникності клітинних мембран, сприяючи енергозалежним функціям мембранних білків. Однак в умовах КТ цей процес стає неконтрольованим і набуває патологічного характеру. У свою чергу інтенсивність ПОЛ значно підвищується при тяжкому й ускладненому перебігу захворювання і співпадає в часі найбільшій інтенсивності запальної фази протікання травматичного процесу. За даними [110], в умовах тяжкої механічної травми через 1 добу відмічалось істотне збільшення у сироватці крові первинних і вторинних продуктів ПОЛ, вміст яких стабілізувався з другої доби, що на думку, авторів пов'язано із зростанням активності одного із ключових ферментів антиоксидантної системи – каталази.

Зростання активності цього фермента через 6 год після тяжкої травми відмічається й в інших роботах [111], що трактується як адаптаційна реакція у відповідь на сукупність пошкоджуючих механізмів в умовах травми, яка характерна початковому етапу травматичної хвороби (на шосту годину після травми). В подальшому поступово наростає вміст малонового діальдегіду, який на першу добу досягає максимуму. Одночасно відбувається поступове зниження вмісту каталази і супероксиддисмутази, що розцінюється як поступове виснаження ресурсів антиоксидантного захисту. В подальшому у різних пацієнтів, незалежно від клінічних проявів тяжкої травми, відмічається виражена варіативність вмісту малонового діальдегіду, що на думку авторів пов'язано із реальною тяжкістю травми яка може не співпадати з клінічними проявами.

Інтенсифікація ПОЛ, у свою чергу, призводить до деформації ліпопротеїнового комплексу мембран, що збільшує їх вільну проникність для іонів й інгібує ферменти, які беруть участь в реакціях окислювального фосфорилування. В результаті пошкоджуються клітинні мембрани з виходом у міжклітинний простір кислих гідролаз [112, 113].

Важливим аргументом на користь важливої ролі ПОЛ у патогенезі комбінованої травми є позитивний ефект у травмованих від застосування



антиоксидантів у комплексній інтенсивній терапії [114-116].

Деякими дослідниками динаміка вмісту малонового діальдегіду, кислотої фосфатази та рівень загальної протеолітичної активності трактується як індикатор інтенсивності запальної реакції в організмі [117-119].

На тлі КТ нерідко виникає крововтрата, яка супроводжується гіпоксією. За даними багатьох авторів, гіпоксія належить до основних ініціаторів ПОЛ [120-126].

При гострій крововтраті відбувається порушення кисневотранспортної системи крові [127]. Значно знижується доставка кисню до органів, що призводить до гіпоксії та ішемії, на тлі яких мітохондріальний метаболізм переходить у гіпоксичний режим і зумовлює зниження інтенсивності макроергічних речовин із накопиченням генераторів реактивного кисню – ксантинооксидази, убісеміхінонів, іонів марганцю [128-134].

Даний феномен відмічався у роботі [135], де на тлі крововтрати спостерігалось істотне підвищення вмісту малонового діальдегіду та зниження показників ферментативного і неферментативного антиоксидантного захисту.

На тлі експериментального комбінованого термічного ураження та у постраждалих від аварій шахтарів виявлено різні порушення кисневотранспортної функції крові. Так, у постраждалих із ізольованою термічною травмою вона знижувалася на 10-12 %, термотоксичною – на 38-46 %, термомеханотоксичною – на 28-40 % [136]. Оксигенотерапія, яка включала гіпербаричну оксигенацію у стаціонарних умовах, не завжди приводила до відновлення газообміну, що вимагало відновлення кисневотранспортної функції крові на ранніх стадіях гострої комбінованої травматичної хвороби.

В основі механізму зниження кисневотранспортної функції крові лежить порушення мітохондріального окиснення, функції клітинних мембран, які ведуть за собою дисбаланс електролітів, порушення кислотно-лужної рівноваги з розвитком метаболічного ацидозу, зміни в обміні жирних кислот. Це сприяє процесам автолізу, і, як наслідок, спричиняє

дезорганізацію практично всіх сторін метаболізму. Продукти ПОЛ, взаємодіючи із білками цитоскелету еритроцитів і гемоглобіну шляхом окиснення SH-груп, порушують фізико-хімічні властивості мембран і кисневотранспортну функцію еритроцита [137].

Звільнення фосфоліпази сприяє поглибленню пошкодження ліпідної частини мембран і замикає ще одне з порочних кіл гострого періоду ТХ [138], яке характеризується збільшенням проникності клітин. Останнє дозволяє токсичним продуктам переміщуватися з крові в тканини і назад, посилюючи основне пошкодження, стимулюючи синдром ендогенної інтоксикації [139].

Ендотоксикоз є одним із центральних ланок патогенезу травматичної хвороби та одним з її основних проявів [140, 141]. Ряд дослідників вважає, що саме продукти едогенної інтоксикації, які утворюються в момент травми та пізніших альтераційних процесів, спонукають розвиток СВОЗ і в подальшому СПОН організму [142-146].

Одним з основних елементів синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) є не тільки накопичення ендотоксинів завдяки підвищеному катаболізму (молекул середньої маси, продуктів катаболізму білків реактивної фази та ін.), але й система детоксикації. Остання пов'язана з недостатністю функцій печінки і нирок [147]. Сприяють СЕІ порушення процесів мікроциркуляції й регуляції агрегатного стану крові й лімфи, газообміну, функції іммунореактивної системи й ін. [148].

За механізмом розвитку виділяють чотири основних види ендогенної інтоксикації:

- обмінна, розвивається в результаті порушення метаболічних процесів у тканинах;
- ретенційна, що є результатом затримки кінцевих або проміжних продуктів нормального обміну;
- резорбційна, що формується в результаті надходження у внутрішнє середовище організму продуктів розпаду тканин;
- інфекційна, що має місце при інфекційних процесах, обумовлена

впливом бактеріальних токсинів [140].

Ступінь ендогенної інтоксикації можна визначити двома підходами: аналітичним та інтегральним [141]. При аналітичному підході оцінюють групу гуморальних маркерів ендогенної інтоксикації: лейкоцитарний індекс інтоксикації, середньомолекулярні олігопептиди, сорбційну здатність еритроцитів, рівень ПОЛ, глюкози, молочної й пірвіноградної кислот, цитокіни, ейкозаноїди, імунні комплекси та ін. До інтегральних маркерів ендогенної інтоксикації належить: парамеційний тест, біотестування на мишах із блокованою ретикулоендотеліальною системою, стан свідомості, дослідження центральної гемодинамики, ЕКГ, ЕЕГ й ін.

Вважається, що при екстремальних ситуаціях в основі ендотоксикозу й поліорганної недостатності лежать єдині, універсальні механізми. Ключовою ланкою, що запускає процеси розвитку ендотоксикозу, є гіперметаболізм, що виникає у відповідь на системне ушкодження незалежно від етіологічного фактора (інфекція, опіки, радіаційне ушкодження, важка механічна або комбінована травма). Сучасна концепція молекулярних механізмів розвитку ендогенної інтоксикації базується на визнанні провідної ролі мембранодеструктивних процесів. Зміни структури й властивостей клітинної мембрани багато в чому обумовлені впливом продуктів ПОЛ [149-151].

Крім цього, на думку ряду дослідників, ендотоксикоз можна розглядати як ланку, що замикає “порочне коло” при травматичній хворобі. З одного боку, саме ендотоксикоз є причиною порушення функції більшості органів і систем і формування поліорганної недостатності, а з іншого – саме порушення функції життєвоважливих органів (печінка, нирки, шлунково-кишковий тракт, центральна нервова система, серцево-судинна система) приводять до погіршення процесів детоксикації з розвитком явищ ендотоксикозу [152].

Отже, ендотоксикоз є одним з важливих факторів, що визначає хід і тяжкість травматичної хвороби.

У патогнезисі травматичної хвороби важливе місце займає порушення

імунної системи. Імунодефіцитний стан, який розвивається у динаміці посттравматичного періоду після КТ у значній мірі зумовлює розвиток інфекційних процесів. Частота нагноєння м'яких тканин при відкритих переломах становить від 7,2 % до 63,7 %, частота остеомієліту досягає 24 %, незрощень і несправжніх суглобів – 52 % [153]. Дисфункція імунної системи відповідальна також за ускладнену та різко сповільнену репарацію опікових ран.

На сьогодні доведено, що опікова травма й переломи кісток викликають порушення у всіх ланках імунітету. Найбільш виражене пригнічення функцій Т-хелперів, одночасно з цим відзначається посилення активності клітин-супресорів. Є дані про особливу роль нейтрофілів при опіках. З одного боку, вони здійснюють елімінацію патогенних мікроорганізмів й ушкоджених тканин, здатні регулювати процеси репарації, а з іншого боку, їх гіперактивований стан, що обумовлений антигенними зрушеннями в організмі, несе в собі й негативні моменти. Нейтрофіли накопичуються як у вогнищі травми, так й у первинно інтактних органах і тканинах: легенях, печінці, слизовій оболонці шлунка та інших органів. За допомогою протеолітичних ферментів, нейтрофіли руйнують тканини організму, що призводить до розвитку синдрому мультиорганних ушкоджень [154].

Одним з перших органів-мішеней, які піддаються ушкодженню на тлі КТ, є легені з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [155, 156]. Останній має багатофакторний характер патогенезу й багатокомпонентність порушень структури й функцій легень, поліморфну клінічну симптоматику з відсутністю чітких діагностичних критеріїв, які б визначали лікувальну тактику й дозволили прогнозувати результат захворювання [157]. Однієї з основних причин ГРДС вважають непряме ушкодження альвеолярної мембрани в результаті порушень, у першу чергу, мікроциркуляції [158]. При цьому саме зрушення балансу вазоактивних речовин, які впливають на легеневу мікроциркуляцію, мають першорядне значення. Крім того, збільшується концентрація адреналіну й норадреналіну

в змішаній венозній крові, що супроводжується підвищенням вмісту серотоніну й гістаміну. Слід зазначити, що норадреналін, що впливає переважно на посткапілярний відділ мікросудин легень, підвищує їхню проникність, а гістамін збільшує проникність ендотелію бронхіальних венул. Адреналін же, як відомо, звужує більшою мірою прекапілярні легеневі судини, і тому не приймає участі в підвищенні проникності легеневої капілярів і у розвитку ГРДС. На тлі змін судинної проникності особливого значення набуває збільшення капілярного гідростатичного тиску, викликаного серотоніном.

У розвитку ГРДС більшу роль грає також активація калікреїнкінінової системи. Відомо, що брадикінін збільшує проникність бронхіальних венул. При гіпоксемії й підвищенні вмісту в крові простагландину E<sub>2</sub>, брадикінін значною мірою сприяє підвищенню проникності мікросудин легень. При цьому відзначається секвестрація тромбоцитів і лейкоцитів з ушкодженням капілярної мембрани й розвитком інтерстиціального набряку [159].

Наступні зміни при ендотоксикозі – прогресуючий колапс альвеол, зниження комплайнса й шунтування легеневого кровотоку. До ушкодження альвеолярної мембрани приводять і циркулюючі в крові при критичному стані протеолітичні ферменти й ендотоксини. Інтерстиційний набряк викликає ушкодження легеневого сурфактанту й порушення функції макрофагів, що провокує приєднання інфекції. При ГРДС відзначається також виражене порушення механічних властивостей легень [160]. Все вище сказане сприяє розвитку респіраторної гіпоксії.

Одним із компонентів СПОН при критичному стані будь-якої етіології є гостра печінково-ниркова недостатність, що по частоті виникнення посідає друге місце після дихальної недостатності. Істотну роль у патогенезі гострої печінкової недостатності відводять порушенням кровообігу в печінці. У печінці при критичному стані травматичного генезу виникають ознаки жирової дистрофії, порушення білкового обміну [161]. При цьому пригнічення функціонування системи детоксикації організму швидко

призводить до виражених порушень процесів дезамінування, зниженню активності основних компонентів монооксигеназної системи гепатоцитів. Встановлено виражене зниження активності анілінгідроксилази й амідопірин-М-метиلاзи, а також вмісту в печінці мікосомальних білків, у тому числі цитохромів P-450 й B5, що свідчить про формування, так званого, цитолітичного синдрому й розвитку травматичного гепатозу [162, 163].

Гіперферментемію в умовах травматичного ушкодження прийнято розцінювати як неспецифічну реакцію організму на вплив травматичного фактора значної інтенсивності [164] з порушенням проникності біомембран та ішемізації клітин. Підвищення рівня креатинкінази, лактатдегідрогенази, аланін- і аспартатамінотрансфераз, гамаглутамілтранспептидази спостерігається на тлі збільшення вмісту загального білірубіну, сечовини, креатиніну, ліпідів [165-166]. По мірі залучення в процес паренхіми печінки відзначається зниження активності аденозиндезамінази [167, 168] і лужної фосфатази [169], що може свідчити про розвиток гострої печінкової недостатності.

Таким чином, у патогенезі комбінованої травми провідне місце посідає нашарування механізмів опіку та механічної травми, що зумовлює тяжке її протікання та значний відсоток летальності. КТ протікає фазово: синдром гіперметаболізму, системної запальної реакції та поліорганної недостатності, яка належить до основних причин смертності.

СПОН на сьогодні трактується як тяжка неспецифічна стрес-реакція організму, при якій існує недостатність двох і більше функціональних систем, універсальне ураження всіх органів і тканин організму агресивними медіаторами критичного стану з тимчасовою перевагою симптомів тієї або іншої органної недостатності – легеневої, серцевої, ниркової й т.д. Основною особливістю СПОН є нестримний розвиток ушкодження органа життєзабезпечення або системи до такої глибини, після досягнення якої доводиться констатувати нездатність органу функціонувати в інтересах підтримки життєво важливих функцій взагалі й збереження своєї структури,

зокрема. Безпосередніми факторами, що визначають вираженість поліорганної дисфункції, є різна здатність органів протистояти гіпоксії й зниженню кровотоку, характер шокowego фактора й вихідний функціональний стан самого органу.

## **1.2. Роль стресу в перебігу тяжкої травми**

Останніми роками рядом дослідників було показано, що у постраждалих з політравмою при однаковому ступені тяжкості спостерігаються різні адаптаційні реакції під час поступлення у стаціонар. І в подальшому показники індексу стресорності змінюються неоднаково і залежать від вибраної тактики лікування [170,171].

За цих обставин раннє оперативне лікування пошкоджень опорно-рухового апарату на відміну від відстроченого, супроводжується перерозподілом фракційного складу білків у вигляді швидшої нормалізації відносного вмісту альфа1- і альфа2-глобулінів, зниженням активності цитозольних і збільшенням активності мембранозв'язаних ферментів, і не призводить до істотного підвищення рівня біохімічних показників стрес-реактивності [172].

У роботах іншого автора було показано, що хворі при шокогенних травмах часто поступають в лікарню з нормальними або підвищеними показниками систолічного артеріального тиску. Ним констатовано, що існує вкрай низький зв'язок діагнозу із типом адаптаційної реакції, що вказує на можливість формування різних типів адаптаційних реакцій в гострому періоді травматичної хвороби у хворих з нормальними показниками артеріального тиску. На підставі отриманих даних автором констатовано, що у випадках, коли травмуючий чинник був невеликий за силою і тривалістю дії (для конкретного хворого) і організм може зберегти достатньо високі функціональні можливості і задовільну адаптацію, то шок, як патологічний стан, може не виявлятися у своїй загальноприйнятій клінічній картині [173].

Отже, в умовах тяжкої травми характер перебігу патологічного процесу значною мірою залежить не тільки від сили травмуючого чинника, але й від співвідношення стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем організму.

Загальний адаптаційний синдром або стрес-реакція, вперше відкрита Г.Сельє в 1936 р. і визначена ним як “сукупність стереотипних, фізіологічних запрограмованих неспецифічних реакцій організму у відповідь на будь-які сильні, надсильні дії, які супроводжуються перебудовою захисних сил організму”. Вона відіграє роль необхідної ланки в адаптації організму до основних чинників середовища. Разом з тим, в умовах тривалої і потужної пошкоджувальної дії стрес-реакція може перетворюватися на фактор патогенезу [174].

Природним чинником обмеження прояву стрес-реакції є стрес-лімітуючі системи організму, концепція яких розроблена Ф.З. Меєрсоном і його учнями [175]. Відповідно до неї, при стресі разом з активацією стресреалізуючих систем відбувається й активація стрес-лімітуючих систем, що проявляється обмеженням вироблення катехоламінів, глюкокортикоїдів та інших чинників і сприяє захисту від надмірних і руйнівних ефектів їх дії [176]. Найбільш ефективною в цьому плані є активація ГАМК-ергічної, опіатної та антиоксидантної систем. Встановлено, що збільшити потужність цих систем і модулювати їх активність можливо двома шляхами: адаптацією організму до чинників середовища і зовнішнім введенням [177, 178].

Стрес як невід’ємний чинник, який супроводжує життя людини, можна розділити на два різновиди – еустрес і дистрес. Еустрес – здійснює на людину позитивний вплив, мобілізує його, поліпшує увагу, реакції, психічну діяльність. Еустрес підвищує адаптаційні можливості організму [179]. Дослідження показали, що існує прямий кореляційний зв’язок між силою стресорного впливу та ймовірністю втрати фізичного або психічного здоров’я. При дистресі надлишково підвищується активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі й спостерігається гіперактивність кортизолу. Із цим пов’язаний цілий ряд можливих патологічних реакцій: симпато-



адреналова активація зі схильністю до вазоконстрикції, зниження варіативності серцевого ритму, гіперактивація й гіперагрегація тромбоцитів, підвищення частоти серцевих скорочень, артеріальна гіпертензія, підвищення вмісту С-реактивного білка і прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1 і 6.

Активація ПОЛ є невід'ємною реакцією на стрес різного походження [180, 181]. Автори констатують, що в умовах стресу первинною реакцією є інгібіція ПОЛ, зумовлена виходом у кров з наднирників катехоламінів та кортикостероїдів, які здатні перехоплювати вільні радикали, перш за все супероксидний. Однак, при зростанні сили або тривалості дії стресора в подальшому спостерігається посилення цього процесу [182].

В інших роботах відмічається, що на тлі стресу попри збільшення інтенсивності ПОЛ відмічається й наростання активності каталази і супероксиддисмутази, що співпадає із показниками стану автономної нервової системи, який оцінювали за показниками математичного аналізу серцевого ритму – спочатку спалах активності з поступовим зменшенням до сьомої доби [111, 183].

Аналогічний результат отримали й інші автори. На тлі гострого стресу в печінці підвищувався вміст глікогену на 53 %, а глюкози на 77 %. Активність супероксиддисмутази при цьому збільшувалася більш ніж в 2 рази, а вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ в тканині печінки зростав на 59 % в порівнянні з контролем, що свідчить про підвищення продукції активних метаболітів кисню і проміжних продуктів ПОЛ під впливом стресора. Індуковані стресом зрушення у вмісті глюкози і глікогену в печінці, автори пояснюють одночасним підвищенням рівня катехоламінів, які стимулюють глікогеноліз, і глюкокортикоїдів, які сприяють підтримці адекватного метаболізму при стресі і, зокрема, накопиченню глікогену в печінці [184].

За даними іншого автора, при 30-хвилинному іммобілізаційному стресі не відбувалося істотної зміни базальної активності глутатіон-S-трансферази в головному мозку [185].

Аналогічно після 30-хвилинного іммобілізаційного стресу в дорослих

тварин це викликало слабо виражене зниження НАДН:2,6-дихлорфеноліндофенол редуктазної активності зі збереженням НАДФН-залежної редуктазної активності на рівні інтактних тварин [186-190].

Наведені результати дозволяють припустити, що при незначному за силою стресі не виникають патологічні зсуви метаболічних систем організму і можна сподіватися, навпаки, мобілізації захисних систем організму, зокрема антиоксидантної.

Позитивний вплив стресу на тлі багатьох патологічних процесів констатовано в ряді публікацій. Серед багатьох механізмів захисної дії стресу відмічається здатність його впливати на синтез конститутивної NO-синтази. Зокрема, при вивченні ролі стресу в патогенезі хронічної інтоксикації ацетатом свинцю, було виявлено, що на тлі ізольованої дії токсиканта у тканині печінки вираженими були явища некрозу та дистрофії, асоційовані зі значною змішаноклітинною інфільтрацією. Після комбінованої дії ацетату свинцю та стресу в тканині печінки зареєстровані помірно виражені або незначні дистрофічні зміни паренхіматозних елементів та вогнищеві моноплеарні інфільтрати. Авторами показано, що в механізмі цитоагресії відіграє ключову роль збільшення активності конститутивних форм NOS [191].

Викликає інтерес факт особливої реакції клітин мозку на дію стресових факторів й, зокрема, на іммобілізаційний стрес. У мозковій тканині процеси ПОЛ легко індукуються, тому вміст продуктів ПОЛ (наприклад, малонового диальдегіду) у контролі досягає високих значень, однак, при стресі здійснюється потужний захист мембранних структур мозку завдяки тому, що цей орган відповідальний в організмі за виконання найважливіших функцій формування захисно-приспосувальних реакцій на екстремальні впливи й підтримку гомеостазу [192]. Це узгоджується з даними про високу стабільність енергетичного обміну клітин головного мозку при іншому виді стресу – травматичному шоці [193]. І, як вважають деякі автори, таке привілейоване становище мозку при дії на організм стресу може бути пояснено, мабуть, наявністю усе ще маловивченого комплексу компонентів

антиоксидантної системи й захисних механізмів організму, не ідентичних гематоенцефалічному бар'єру.

Одним із механізмів позитивного впливу стресу є викид пролактину. Як встановлено окремими авторами, викид пролактину є результатом загального підвищення адренергічної активності гіпоталамуса [194, 195], що приводить до секреції пролактинзвільняючих факторів [196] і гальмує туберо-інфундибулярні дофамінергічні нейрони (TIDA), тонічні інгібітори секреції пролактина [197-199].

Дотепер залишається відкритим питання про те, які ефекти пролактину відповідають за фізіологічну модуляцію стресу. Крім лактації, пролактин володіє багатьма метаболічними і поведінковими ефектами, які можуть брати участь у загальному адаптаційному синдромі. Він викликає підвищену секрецію глюкокортикоїдів [200], підвищує больовий поріг [201], індукує захисну поведінку [202] і забезпечує захист проти гострих виразок шлунка [200] і стресіндукованої гіпертермії [203]. Ці дослідження показали, що стрес індукований викид пролактину – не простий побічний ефект адренергічної активації ЦНС, але й фактор згладжування гомеостатических порушень, що грає роль у поведінковій адаптації до несприятливих умов навколишнього середовища.

У досліджах з фіксацією (поведінковий стрес) і кровотечею прагнули стимулювати додаткові чинники, які можуть накладатися на хірургічний стрес для перевірки гіпотези про подвійну регуляцію стресіндукованого викиду глюкози й пролактина. Авторами встановлено, що плазмовий рівень пролактину значно підвищувався через п'ять хвилин після початку фіксації, досягав піку до п'ятнадцятої хвилини й повертався до вихідного до шістдесятої [204].

Існує точка зору, що деякі фізіотерапевтичні чинники (зокрема низько енергетичне лазерне випромінювання) здатні реалізувати свій ефект через запуск системних нейро-гуморальних механізмів стресорної реакції (загального адаптаційного синдрому), що забезпечує підвищення

неспецифічної резистентності організму [205, 206]

Наведені вище дані дозволяють припустити, що в умовах попереднього психоемоційного стресу, який нерідко супроводжує процес травмування людини, можна очікувати модуляцію механізмів перебігу тяжкої травми .

### Резюме

Проведений літературний огляд дозволяє зробити такі висновки:

1. Комбінована травма належить до складних і недостатньо вирішених медичних і соціальних проблем сучасності. Відмічається зростання її частоти і тяжкості, на тлі яких високим залишається рівень смертності.

2. Основною особливістю комбінованої травми є нашарування механізмів травматичної й опікової хвороби, що супроводжується вираженим синдромом взаємного обтяження, який носить характер адитивного.

3. У доступній літературі щодо патогенезу комбінованої травми переважають дані клінічних спостережень. Існують лише поодинокі повідомлення про комбіновану механотермічну травму, що свідчить про недосконалість вивчення патогенезу цього патологічного процесу. Аналіз механізмів комбінованої травми проводиться переважно на екстраполяції даних експериментальної опікової чи травматичної хвороби.

4. Дані літератури дозволяють виділити три ключових елементи патогенезу комбінованої травми: короткотривалий виражений шок → синдром гіперметаболізму → системна відповідь організму на запалення → синдром поліорганної недостатності. На цьому тлі вагому роль відіграє викид медіаторів запалення (цитокінів), інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів, цитолізу, ендогенної інтоксикації, порушення функції окремих органів і систем.

5. Існуючі дані літератури дозволяють припустити, що попередній психоемоційний стрес, який може передувати травмі, здатен модифікувати механізми комбінованої травми, що вимагає спеціального дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експерименти виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (зав. лабораторією – старший науковий співробітник, кандидат біологічних наук, доцент Н.Є. Лісничук) Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” (свідоцтво про атестацію № 000478 від 17.12.2007 р.). Використано 138 нелінійних білих щурів-самців масою 160-180 г.

У день експерименту в ранкові години (з 9 до 11 год. ранку) в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк тварин із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України “Про захист тварин від жорстокої поведінки” (2006), а також заключення комісії з питань біоетики Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” (протокол № 4 від 6 квітня 2011 року) брали в експеримент, який полягав у нанесенні травм.

Розподіл тварин, які використані в експериментах, наведено у табл. 2.1.

Під тіопентал-натрієвим знечуленням у тварин першої дослідної групи моделювали опік. Прототипом опіку шкіри III А-Б ступеня 9-10 % поверхні тіла було використано методика [207], відповідно до якої в умовах тіопентал-натрієвого знечулення до депільованої поверхні шкіри спини прикладали мідну пластину площею 28 см<sup>2</sup>, попередньо занурену в кип'ячу воду не менше 10 хв.

У тварин другої дослідної групи під тіопентал-натрієвим знечуленням моделювали політравму. Прототипом моделі політравми послужила методика [208], яка передбачала перелом стегнової кістки, кровотечу зі стегнової вени і введення аутокрові у паранефральну клітковину з розрахунку 1 мл на 100 г маси тварини.

Таблиця 2.1

### Розподіл експериментальних тварин

Група тварин	Кількість використаних тварин (загинуло/вижило, %)			
	1 доба	3 доби	7 діб	14 діб
Контрольна	6 (0/100)			
Дослідна група 1 Опік	6 (0,0/100,0)	7 (14,3/85,7)	6 (0,0/100,0)	–
Дослідна група 2 Політравма	8 (25,0/75,0)	10 (40,0/60,0)	12 (50,0/50,0)	–
Дослідна група 3 Опік + Політравма	10 (40,0/60,0)	9 (30,0/70,0)	12 (50,0/50,0)	13 (61,5/38,5)
Дослідна група 4 Стрес + Опік + Політравма	8 (20,0/80,0)	9 (30,0/70,0)	10 (40,0/60,0)	12 (25,0/75,0)

У тварин третьої дослідної групи моделювали КТ шляхом послідовного нанесення політравми й опіку.

У тварин четвертої дослідної групи перед нанесенням травм моделювали гострий психоемоційний стрес шляхом нетравматичної фіксації тварини на спинці протягом 60 хв., після чого моделювали КТ. Вибір тривалості фіксації був взятий виходячи із наших попередніх досліджень, в яких була розроблена модель політравми [209].

Зміст моделі полягав у прагненні її максимального наближення до реальних обставин травми. Оскільки всі інвазивні втручання на лабораторних тваринах з позицій біоетики дозволені виключно в умовах знечулення, в більшості з існуючих моделей був виключений компонент стрес-реакції. З метою його подолання перед нанесенням травми відповідно до [208], тваринам моделювали іммобілізаційний стрес шляхом атравматичної фіксації

на спині на 120 хв. У результаті відімчалися більші відхилення стрес-реалізуючих систем на фоні травми, ніж в умовах самої травми. Тому для моделювання попереднього гострого іммобілізаційного стресу було взято 50 % інтенсивності від стресу, який погіршував перебіг політравми.

Дослідження тварин відповідно проводили через 1, 3 і 7 діб, оскільки перебіг функціонально-морфологічних відхилень та смертність від тяжкої травми є хвилеподібним процесом [210, 211].

В умовах стресу та КТ було взято до уваги ще й термін 14 діб, оскільки на 7 добу намічалася тільки позитивна тенденція у спектрі досліджуваних показників.

У момент обстеження, тварин вводили в тіопентал-натрієвий наркоз ( $40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  маси тіла), проводили реєстрацію варіаційної пульсограми, далі досліджували жовчоутворювальну, жовчовидільну і поглинально-видільну функції печінки. Після цього тварин умертвляли шляхом тотального кровопускання й забирали кров для біохімічних досліджень та печінку – для гістологічних досліджень. Крім цього, у наважках печінки визначали вміст глікогену.

*Методика математичного аналізу серцевого ритму.* Динаміку адаптаційних процесів оцінювали за математичним аналізом серцевого ритму (МАСР). З цією метою у тварин на кардіокомплексі “CardioLabCE+” (ХАИ-МЕДИКА, м. Харків, Україна) реєстрували 300-600 кардіоінтервалів з подальшим визначенням основних статистичних характеристик за методикою Р.М. Баєвського [212, 213].

За отриманими записами визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС), варіаційний розмах ( $\Delta X$ ) – різницю між максимальною і мінімальною тривалістю кардіоінтервалів, амплітуду моди ( $A_{\text{Mo}}$ ) – відсоток кардіоінтервалів, які найчастіше зустрічаються, а також їх тривалість – моду ( $M_{\text{o}}$ ).

За одержаними даними розраховували індекс напруження регуляторних систем Р.М. Баєвського (ІН) [214], який відображує ступінь

централізації управління серцевим ритмом:

$$IH = AMo / (2 \times Mo \times \Delta X);$$

індекс вегетативної рівноваги (ІВР): який вказує на співвідношення між активністю симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи:

$$IBP = AMo / \Delta X;$$

вегетативний показник ритму (ВПР): який дозволяє оцінити парасимпатичні зсуви вегетативного балансу:

$$BPR = 1 / Mo \times \Delta X;$$

показник адекватності процесів регуляції (ПАПР):

$$PAPR = AMo / Mo,$$

який відображає відповідність між активністю симпатичного відділу автономної нервової системи і провідним рівнем функціонування синусового вузла.

*Визначення функціональної активності печінки.* Жовчоутворювальну і жовчовидільну функції печінки оцінювали на основі методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських препаратів [215, 216]. У наркотизованих тварин катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 години. Розташування катетера в загальній жовчній протоці в усіх експериментах стандартизувалося, оскільки подразнення проксимальної чи дистальної його частини по-різному впливає на інтенсивність виділення жовчі [217].

В отриманій жовчі за методикою Мирошніченко В.П. і співавт. (1978)



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

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

*Визначення поглинально-видільної функції печінки.* Після закінчення збирання жовчі щурам у стегнову вену вводили 0,6 % водний розчин бромсульфалеїну із розрахунку 5 мг на кілограм маси тварини. Визначали тривалість зникнення барвника в жовчі. Даний показник відноситься до одного з найчутливіших тестів в оцінці функціонального стану печінки [215].

*Визначення вмісту глікогену в печінці.* Визначення вмісту глікогену в печінці проводилося у наважках тканини масою 25 мг. Тканину печінки гомогенізували з етанолом для екстракції глюкози. В подальшому осаджували білки 5 % розчином оцтової кислоти. Надосадову рідину, яка вміщує глікоген, нагрівали з концентрованою сірчаною кислотою. В цих умовах відбувався гідроліз глікогену до глюкози, яка взаємодіяла з концентрованою сірчаною кислотою. Інтенсивність забарвлення оцінювали на фотоелектроколориметрі при зеленому світлофільтрі й виражали в грамах на кілограм тканини печінки ( $\text{г} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) [218].

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

*Визначення показників ПОЛ.* За даними [215] достатню інформацію про інтенсивність ПОЛ дає визначення вмісту дієнових кон'югат і речовин,

які вступають у реакцію з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти ПОЛ).

Вміст дієнових кон'югат (ДК) визначали в 10 % гомогенаті печінки за методикою В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудной (1983) [215]. Суть її полягає в тому, що екстраговані гептано-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси дають максимум поглинання при довжині хвилі 232 нм. Отриманий результат розраховували в умовних одиницях на грам маси печінки (ум.од. · г<sup>-1</sup>).

Визначення вмісту ТБК-активних продуктів здійснювали у 10 % гомогенаті печінки (И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили, 1977) [215], який базується на здатності вторинних продуктів ПОЛ, зокрема малонового диальдегіду, при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою в кислому середовищі, утворювати забарвлений комплекс, оптична щільність якого реєструється при довжині хвилі 532 нм. Отриманий результат виражали у мікромолях на літр (мкмоль · л<sup>-1</sup>).

*Визначення показників антиоксидантної системи.* Для оцінки вмісту SH-груп в гомогенаті печінки використовували реактив Елмана [219]. Принцип методу полягає у взаємодії 5,5'-дитіобіс (2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з SH-групами досліджуваного субстрату. При цьому утворюється тіонітрофенильний аніон, кількість якого прямо пропорційна вмісту SH-груп. Їх концентрацію виражали в мілімолях на кілограм тканини печінки (ммоль · кг<sup>-1</sup>).

Вміст у сироватці крові церулоплазміну визначали за методикою, описаною в довіднику [220]. Принцип методу ґрунтується на окисненні п-фенілендіаміну в присутності церулоплазміну, що призводить до утворення забарвлених продуктів. Кількість церулоплазміну (мг · л<sup>-1</sup>) прямо пропорційна інтенсивності забарвлення.

Метод визначення загальної пероксидазної активності крові полягає у фотометричній реєстрації зниження концентрації індигокарміну, який окислюється перекисом водню в присутності пероксидаз крові, розведеної 1:1000 [221]. Метод відрізняється великою чутливістю, точністю і відтворюваністю. Активність пероксидаз крові визначали в

міліінтернаціональній одиниці (mIU).

*Оцінка вмісту ендогенних токсинів.* Останніми роками багато патологічних ефектів пов'язують з токсинами білкового походження. До числа останніх належать так звані молекули середньої маси (МСМ) [222-224].

Концентрацію МСМ визначали за методом Н.И. Габриєляна і співавторів (1981) у модифікації В.К Осиповича, З.А. Туликовой и И.М. Маркелова (1987) [225] в сироватці крові після її обробки 0,6 Н розчином хлорної кислоти. Оптичну щільність вимірювали при довжині хвилі 254 і 280 нм. Вміст МСМ виражали в одиницях екстинкції.

*Морфологічні методи дослідження.* Для гістологічного дослідження забирали шматочки печінки, які фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну з наступним ущільненням у парафіні. Отримані на санному мікроскопі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, за якими вивчали структуру паренхіматозних органів у нормі, а також характер і глибину морфологічних змін після опіку, політравми, поєднання опіку з політравмою та поєднання опіку і політравми із стресом [226]. Використовували мікроскоп ЛОМО Биолам И і систему цифрового виводу зображень гістологічних препаратів. При вивченні морфологічної організації досліджуваних органів звертали увагу на зміни паренхіми і основних структурних компонентів.

*Статистичні методи.* Одержаний цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента [227]. Відмінності вважали достовірними при вірогідності нульової гіпотези не більше 5 % ( $p \leq 0,05$ ).

За матеріалами розділу 2 отримано патент на корисну модель [209].

## РОЗДІЛ 3

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ ТА ПОПЕРЕДНЬОГО ГОСТРОГО ІММОБІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

### 3.1. Зміни жовчоутворювальної функції печінки на тлі комбінованої травми

Як видно з рис. 3.1 і табл. 3.1 в умовах опіку і політравми відмічалось статистично достовірне зниження вмісту в жовчі загальних жовчних кислот.

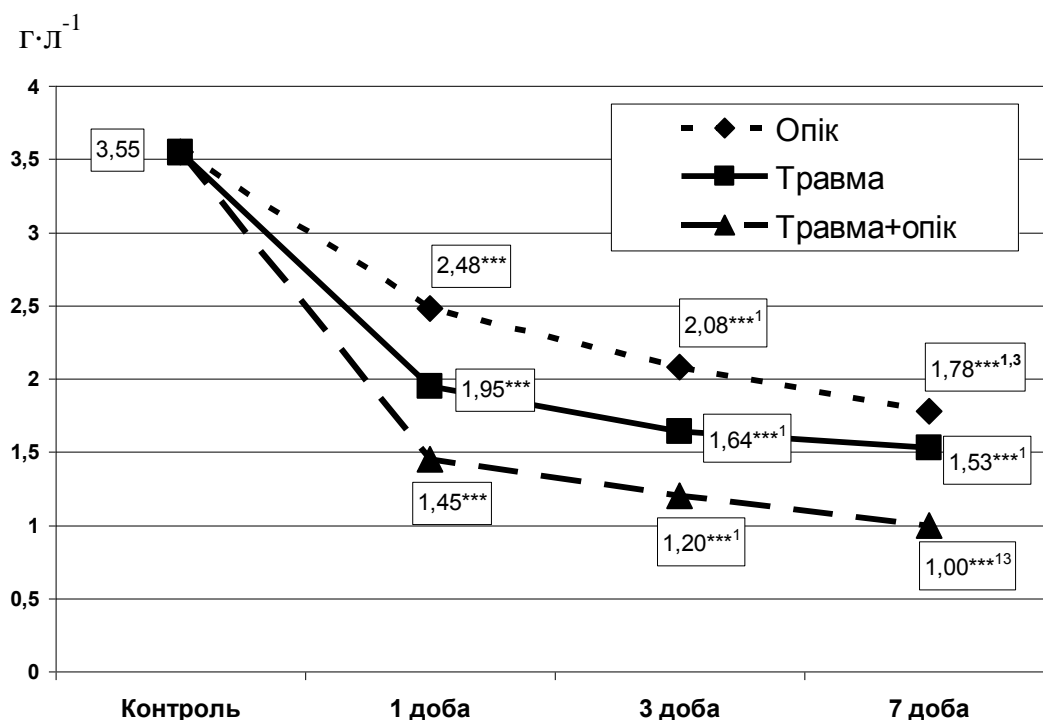


Рис. 3.1. Вплив комбінованої травми на вміст у жовчі загальних жовчних кислот у динаміці раннього посттравматичного періоду. (Тут і на інших рисунках розділу 3: \* – достовірність відмінностей порівняно з контролем (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ); <sup>1</sup> – відмінності порівняно з першою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ); <sup>3</sup> – відмінності порівняно із третьою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ); # –  $p < 0,10$  стосовно контрольної групи)

**Достовірність відмінностей вмісту у жовчі загальних жовчних кислот між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,01	<0,01	<0,05
Опік – Опік + Травма	<0,001	<0,001	<0,001
Травма – Опік + Травма	<0,001	<0,001	<0,001

Причому на тлі травми інтенсивність зниження була більшою. Показник досягав мінімуму на 3 добу й до 7 залишався стабільним.

На фоні КТ ступінь порушення жовчоутворювальної функції був більшим, ніж після опіку та політравми. Так, на 1 добу вміст у жовчі загальних жовчних кислот виявився на 41,5 % меншим, ніж після опіку ( $p < 0,001$ ) і на 25,6 % меншим, ніж після політравми ( $p < 0,001$ ). На 3 добу – відповідно на 42,3 і 26,8 % ( $p < 0,001$ ), на сьому – на 43,8 і 34,6 % ( $p < 0,001$ ).

У свою чергу вміст холестеролу в жовчі на тлі опіку стабільно знижувався (рис 3.2, табл. 3.2) і статистично достовірно ставав меншим стосовно контролю на 3 і 7 доби. Після політравми даний показник досягав вірогідного зниження на 3 добу й в подальшому зростав, досягаючи рівня контрольної групи. Слід зазначити, що на 1 та 3 доби істотних відмінностей між групами з різними за походженням ураженнями не відмічалось. На 7 добу на фоні політравми досліджуваний показник був істотно більшим ( $p < 0,01$ ).

Після КТ відмічалось різке зниження вмісту у жовчі холестеролу на 1 добу, що продовжувало залишатися стабільно низьким впродовж експерименту. В цих експериментальних умовах даний показник на 1 добу був на 24,0 % менший, порівняно із групою з опіком ( $p < 0,001$ ) і на 20,8 %, порівняно із групою з політравмою ( $p < 0,001$ ). На 3 добу – в середньому на

27,8 % ( $p < 0,001$ ), на сьому добу – відповідно на 17,0 % ( $< 0,001$ ) і на 34,6 % ( $p < 0,001$ ).

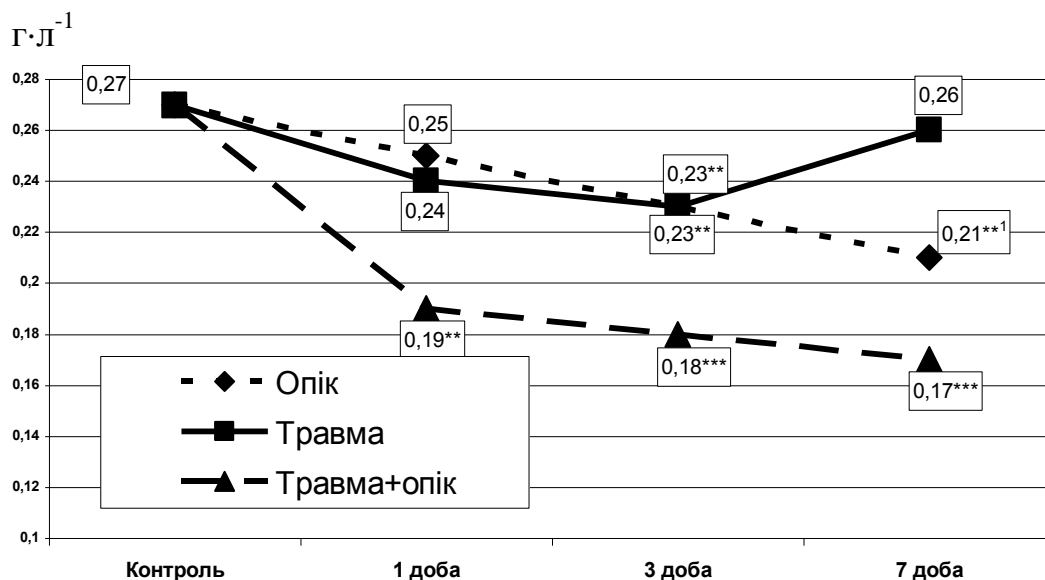


Рис. 3.2. Вплив комбінованої травми на вміст у жовчі холестеролу в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таблиця 3.2

**Достовірність відмінностей вмісту у жовчі холестеролу між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	$>0,05$	$>0,05$	$<0,01$
Опік – Опік + Травма	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
Травма – Опік + Травма	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

Внаслідок відхилень у вмісті загальних жовчних кислот і холестеролу відмічались й зміни холато-холестеролового співвідношення (рис 3.3, табл. 3.3). На фоні опіку відмічалось його помірне зниження на 1 добу, яке залишалось стабільно низьким до 7 доби. Політравма і КТ зумовлювали його більше зниження, яке на 1 добу істотно не відрізнялось від аналогічного на тлі опіку, проте на 3 і 7 добу було статистично достовірно нижчим. Слід зауважити, що між групами з політравмою та КТ істотних відмінностей у динаміці посттравматичного періоду не спостерігалось.

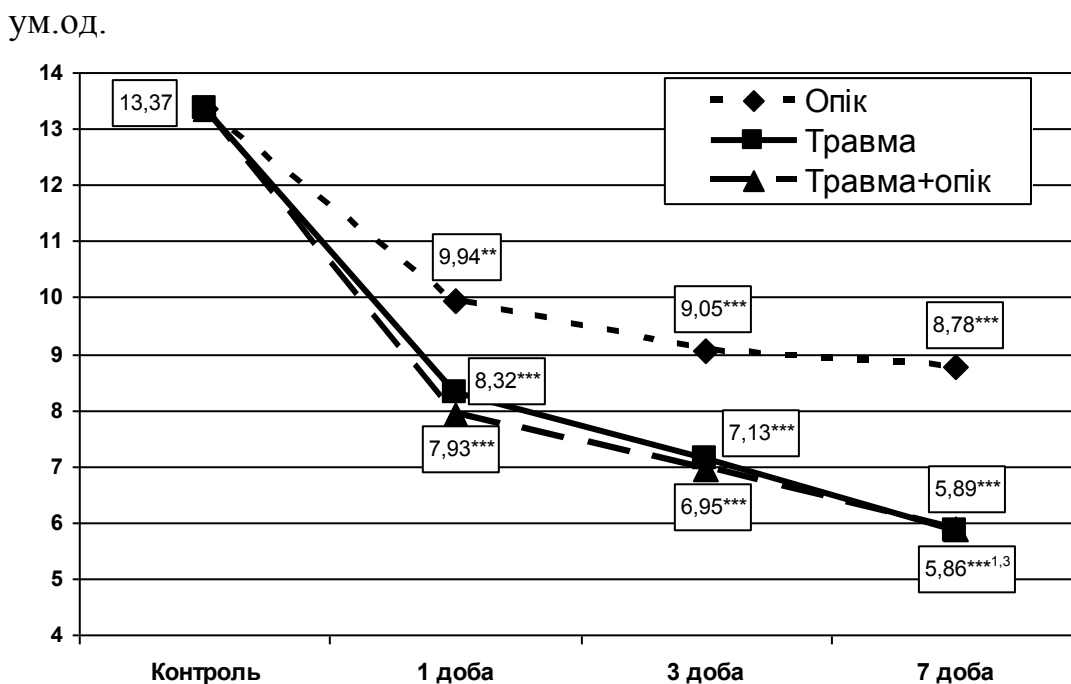


Рис. 3.3. Вплив комбінованої травми на холато-холестеролового співвідношення в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таблиця 3.3

**Достовірність відмінностей холато-холестеролового співвідношення між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опiк – Травма	>0,05	<0,05	<0,01
Опiк – Опiк + Травма	>0,05	<0,01	<0,01
Травма – Опiк + Травма	>0,05	>0,05	>0,05

Вміст у жовчі загального білірубiну на фоні опіку практично не змінювався стосовно контрольної групи (рис 3.4, табл. 3.4). На тлі політравми даний показник знижувався на 1 добу, залишався стабільно низьким з невеликими коливаннями до 7 доби і був статистично достовірно нижчим від контролю та групи із самим опіком. Після КТ інтенсивність зниження на 1 добу була найбільшою. Досліджуваний показник виявився на

48,5 % меншим, ніж у групі з самим опіком ( $p < 0,001$ ), та на 22,5 % меншим, ніж у групі з політравмою ( $p < 0,01$ ). На 3 добу в цій групі величина вмісту у жовчі загального білірубіну дещо підвищувалася, досягаючи рівня тварин з політравмою і в подальшому знову знижувалася, залишаючись статистично достовірно меншою, ніж після опіку (на 33,8 %,  $p < 0,001$ ) та політравми (на 21,8 %,  $p < 0,01$ ).

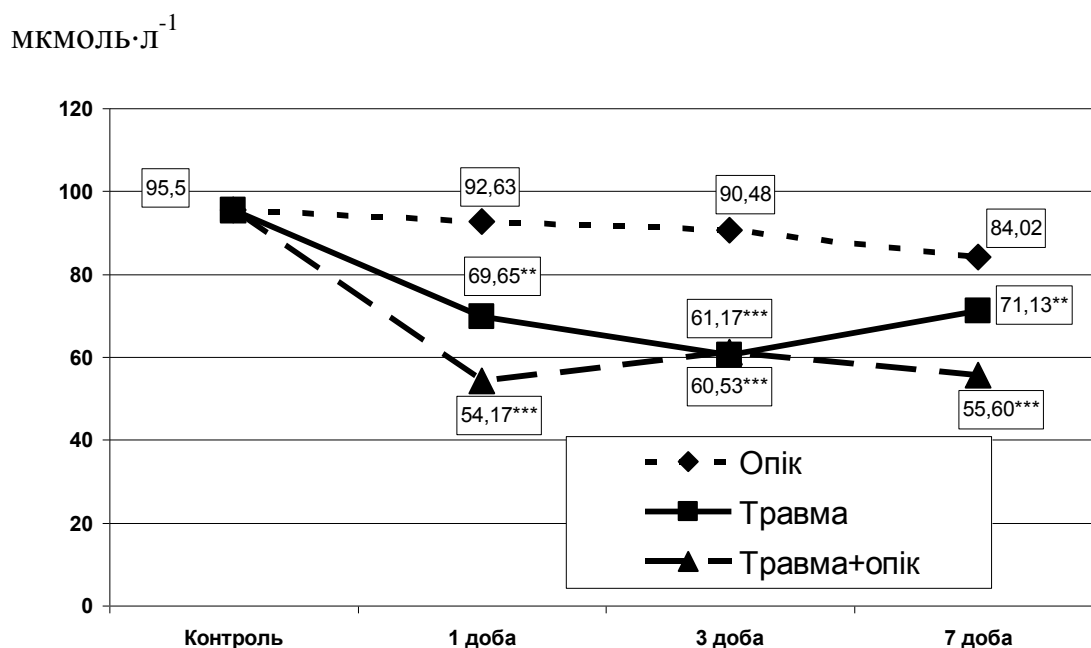


Рис. 3.4. Вплив комбінованої травми на вміст у жовчі загального білірубіну в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таблиця 3.4

**Достовірність відмінностей вмісту у жовчі загального білірубіну між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,01	<0,001	<0,05
Опік – Опік + Травма	<0,001	<0,001	<0,001
Травма – Опік + Травма	<0,01	>0,05	<0,01

Вміст у жовчі прямого білірубіну зазнавав більших змін (рис. 3.5,



табл. 3.5). На тлі опіку відмічалось поступове зниження цього показника з 1 до 7 доби, причому у всі ці терміни він виявився істотно меншим від контролю, а на 3 та 7 добу практично у своїй групі не відрізнявся. Після політравми даний показник знижувався більш виражено і на 1 та 3 добу виявився істотно нижчим, ніж після опіку, а на 7 добу істотно не відрізнявся від цієї групи. В умовах КТ вміст у жовчі прямого білірубіну вже з 1 доби ставав статистично достовірно меншим, ніж у групах після опіку та політравми (відповідно на 53,4 %,  $p < 0,001$  і на 43,6 %,  $p < 0,01$ ).

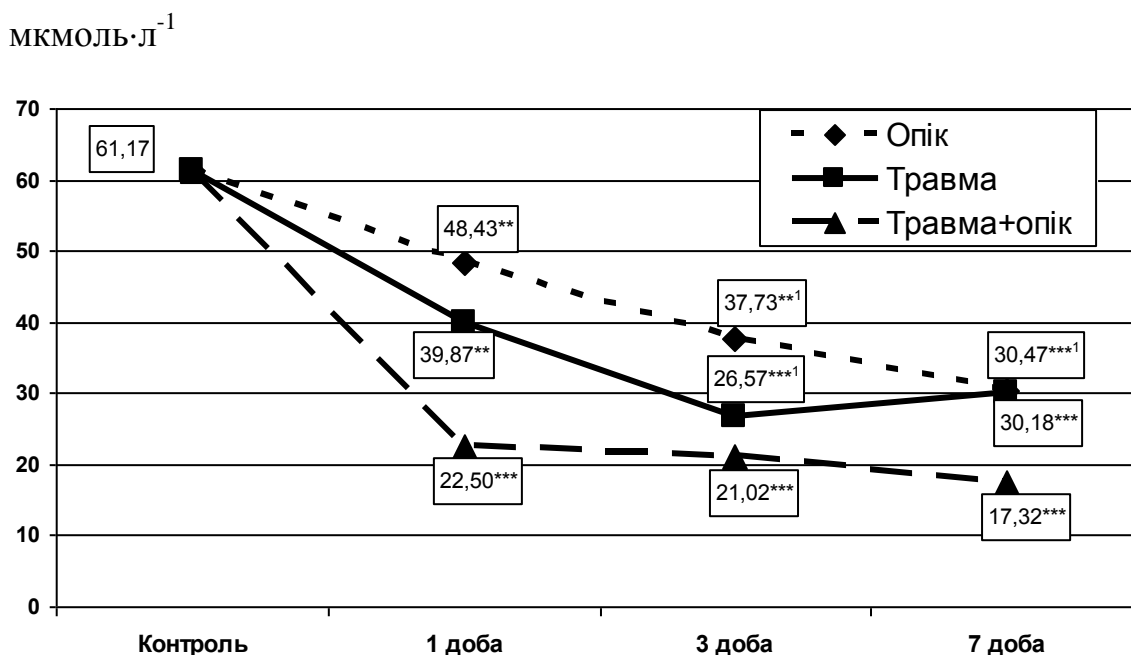


Рис. 3.5. Вплив комбінованої травми на вміст у жовчі прямого білірубіну в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таблиця 3.5

**Достовірність відмінностей вмісту у жовчі прямого білірубіну між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,01	<0,05	>0,05
Опік – Опік + Травма	<0,001	<0,01	<0,01
Травма – Опік + Травма	<0,01	>0,05	<0,01

На 3-7 доби в умовах КТ показник залишався стабільно низьким і виявився на 3 добу на 44,3 % меншим, ніж після опіку ( $p < 0,001$ ) й істотно не відрізнявся від групи з політравмою. На 7 добу він був нижчий, ніж після опіку на 43,2 % ( $p < 0,01$ ), після політравми – на 42,6 % ( $p < 0,01$ ).

Вміст у жовчі непрямого білірубину (рис. 3.6, табл. 3.6) змінювався мало. Відмічалось зростання даного показника порівняно із контрольною групою на фоні опіку на 3 і 7 доби. В інших групах істотних відмінностей стосовно контрольної групи в досліджувані терміни спостереження не відмічалось.

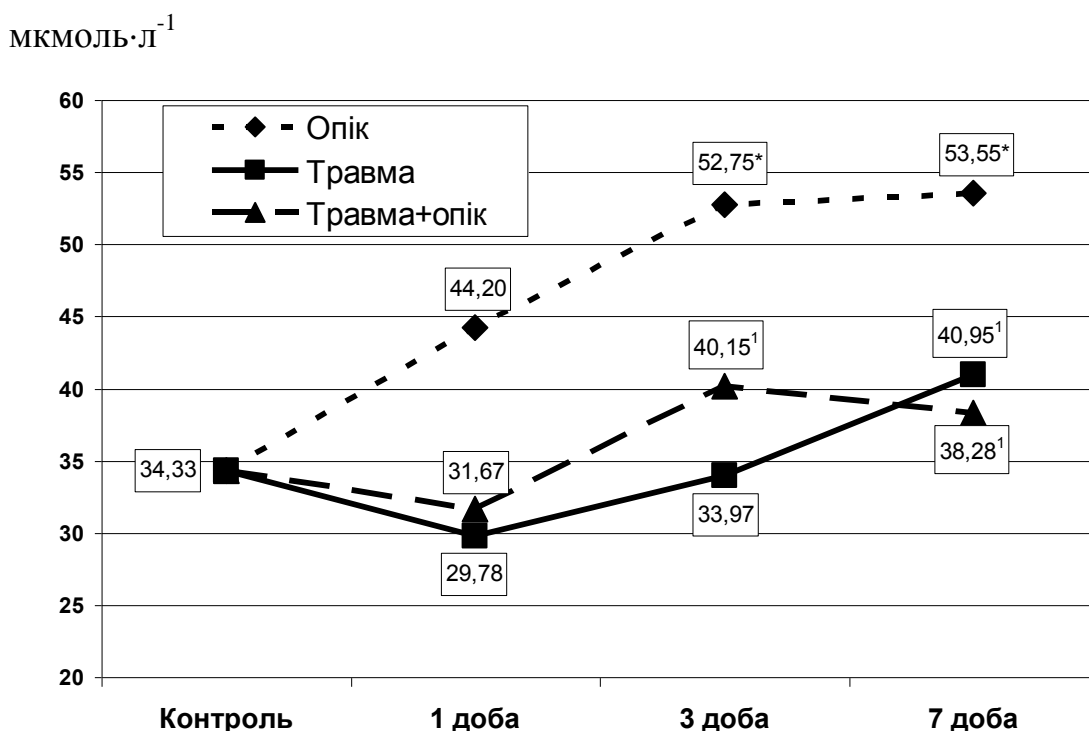


Рис. 3.6. Вплив комбінованої травми на вміст у жовчі непрямого білірубину в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таблиця 3.6

**Достовірність відмінностей вмісту у жовчі непрямого білірубину між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,01	<0,01	<0,01
Опік – Опік + Травма	<0,01	<0,01	<0,05
Травма – Опік + Травма	>0,05	>0,05	>0,05

Порівняння груп між собою виявило істотне переважання величини даного показника на тлі опіку, порівняно із КТ у всі терміни спостереження (відповідно на 39,6, 31,4 і 39,9 %,  $p < 0,01$ ) Між групами із самою політравмою та КТ істотних відмінностей не спостерігалось.

Ступінь кон'югації білірубину (рис. 3.7, табл. 3.7) як на фоні опіку, так і політравми поступово знижувався на 3 та на 7 добу спостереження і виявився статистично достовірно меншим в ці терміни, ніж у контролі.

В умовах КТ на 1 добу відмічалось різке зниження величини цього показника, що виявилось на 27,8 % меншим, ніж після опіку ( $p < 0,01$ ) і на 22,1 % меншим, ніж після політравми ( $p < 0,01$ ). На 3 добу не спостерігалось істотних відмінностей між дослідними групами тварин, проте на 7 добу в умовах КТ досліджуваний показник виявився істотно меншим, ніж після політравми (на 26,3 %,  $p < 0,05$ ) і статистично достовірно не відрізнявся, порівняно із групою обпечених тварин.

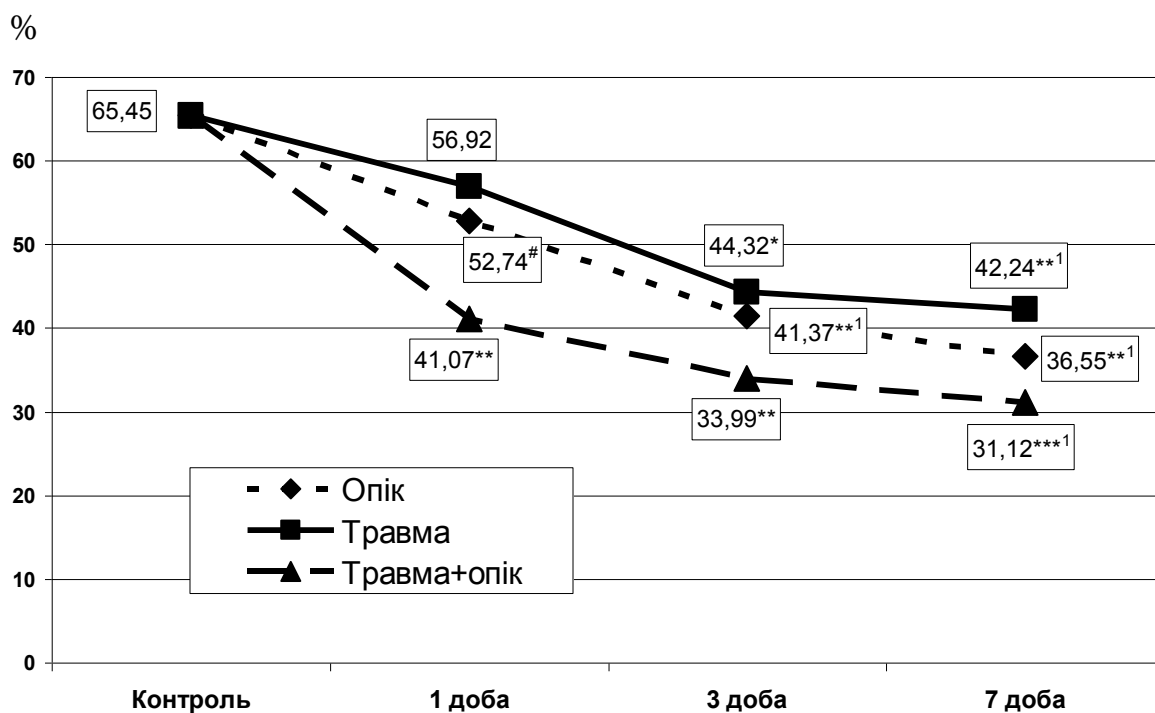


Рис. 3.7. Вплив комбінованої травми на ступінь кон'югації білірубину в динаміці раннього посттравматичного періоду

**Достовірність відмінностей ступеня кон'югації білірубіну між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	>0,05	>0,05	>0,05
Опік – Опік + Травма	<0,01	>0,05	>0,05
Травма – Опік + Травма	<0,01	>0,05	<0,05

Таким чином, в умовах КТ відмічається більш виражене зниження жовчоутворювальної функції печінки, ніж після опіку та політравми, практично в усі терміни спостереження, що проявляється істотно нижчим вмістом у жовчі загальних жовчних кислот, холестеролу, і прямого білірубіну. Цим показникам характерно зниження до мінімальної величини вже на 1 добу спостереження і стабільно низький рівень до 7 доби. Вміст у жовчі загального і прямого білірубіну теж нижчий на фоні КТ, проте їм характерні коливальні відхилення зі зниженням на 1 добу та помірним збільшенням на 3 і подальшим зниженням на 7 добу. Особливістю холато-холестеролового співвідношення є практично однакове його зниження, як на фоні політравми, так і КТ порівняно з опіком. Ступеню кон'югації білірубіну характерне поступове зниження з 1 до 7 доби.

**3.2. Відхилення показників жовчовидільної функції печінки на тлі комбінованої травми**

Як видно з рис. 3.8 і табл. 3.8, швидкість жовчовиділення на фоні опіку значно знижувалася з 1 до 7 доби і була статистично достовірно меншою, ніж у контролі. Після політравми відічалася аналогічне зниження до 1 доби з подальшою стабілізацією на 3 добу і наступним зниженням на 7 добу. В цих умовах на 3 і 7 доби величина досліджуваного показника на фоні політравми була статистично достовірно більшою, ніж після опіку.

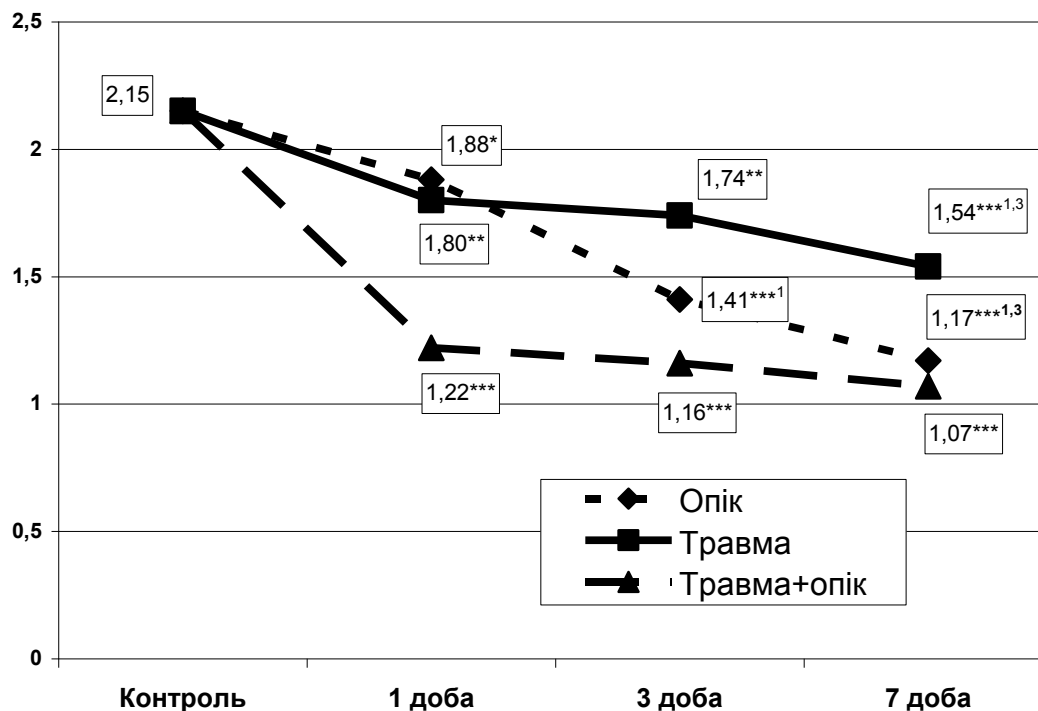
$\text{мл} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ 


Рис. 3.8. Вплив комбінованої травми на швидкість жовчовиділення в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таблиця 3.8

**Достовірність відмінностей швидкості жовчовиділення між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	>0,05	<0,01	<0,001
Опік – Опік + Травма	<0,001	<0,01	>0,05
Травма – Опік + Травма	<0,001	<0,001	<0,001

Після КТ швидкість жовчовиділення досягала мінімуму вже на 1 добу і до 7 залишалася стабільно низькою. На 1 добу величина досліджуваного показника була нижчою від тварин із опіком на 35,1 % ( $p < 0,001$ ), з політравмою – на 32,2 % ( $p < 0,001$ ). На 3 добу відповідно на 17,7 % ( $p < 0,01$ ) і на 33,3 % ( $p < 0,001$ ). На 7 добу величина досліджуваного показника у тварин із КТ і опіком була практично ідентичною та на 30,5 % була меншою від

тварин із політравмою ( $p < 0,001$ ).

Швидкість екскреції загальних жовчних кислот (рис. 3.9, табл. 3.9) на фоні опіку і травми знижувалася впродовж 1-7 доби. На фоні політравми величина показника була меншою. Після КТ швидкість виділення загальних жовчних кислот зменшувалася на 1 добу і продовжувала статистично достовірно знижуватися на 3 і 7 доби, порівняно із попереднім терміном спостереження.

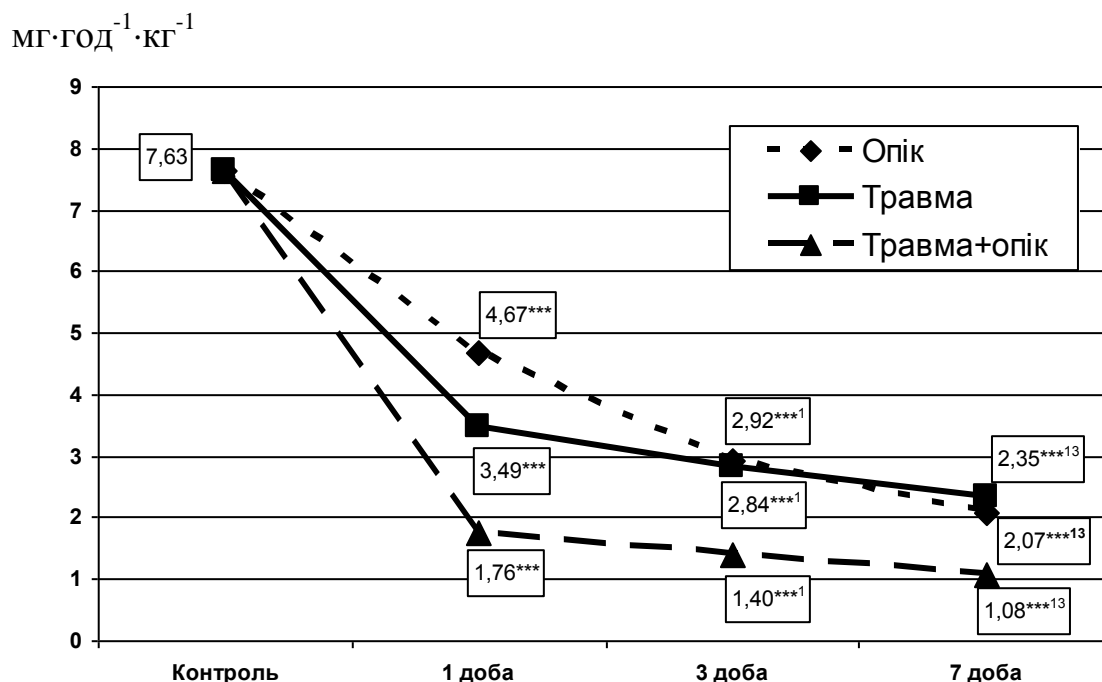


Рис. 3.9. Вплив комбінованої травми на швидкість екскреції загальних жовчних кислот в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таблиця 3.9

**Достовірність відмінностей швидкості екскреції загальних жовчних кислот між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,01	>0,05	<0,10
Опік – Опік + Травма	<0,001	<0,001	<0,001
Травма – Опік + Травма	<0,001	<0,001	<0,001

В усі терміни спостереження величина досліджуваного показника була істотно меншою, ніж після опіку та політрави: на 1 добу відповідно на 62,2 і 49,6 % ( $p < 0,001$ ), на 3 добу – на 47,9 і 50,7 % ( $p < 0,001$ ), на 7 добу – на 47,8 і 54,0 % ( $p < 0,001$ ).

Швидкість екскреції холестеролу (рис. 3.10, табл. 3.10) на фоні опіку стабільно знижувалася від 1 до 7 доби та була меншою від контролю на 3 і 7 доби, а також в ці терміни статистично достовірно відрізнялася від попередніх термінів спостереження. На фоні політрави даний показник істотно зменшився вже на 1 добу, проте залишався на аналогічному рівні впродовж 3 і 7 доби.

Після КТ досліджуваний показник різко зменшився вже на 1 добу та залишався на цьому ж рівні впродовж 3 та 7 доби спостереження. В усі терміни спостереження величина досліджуваного показника була істотно меншою, ніж після опіку та політрави: на 1 добу відповідно на 52,1 і 47,7 % ( $p < 0,001$ ), на 3 добу – на 36,4 і 47,5 % ( $p < 0,001$ ), на 7 добу – на 20,8 ( $p < 0,05$ ) і на 52,5 % ( $p < 0,001$ ).

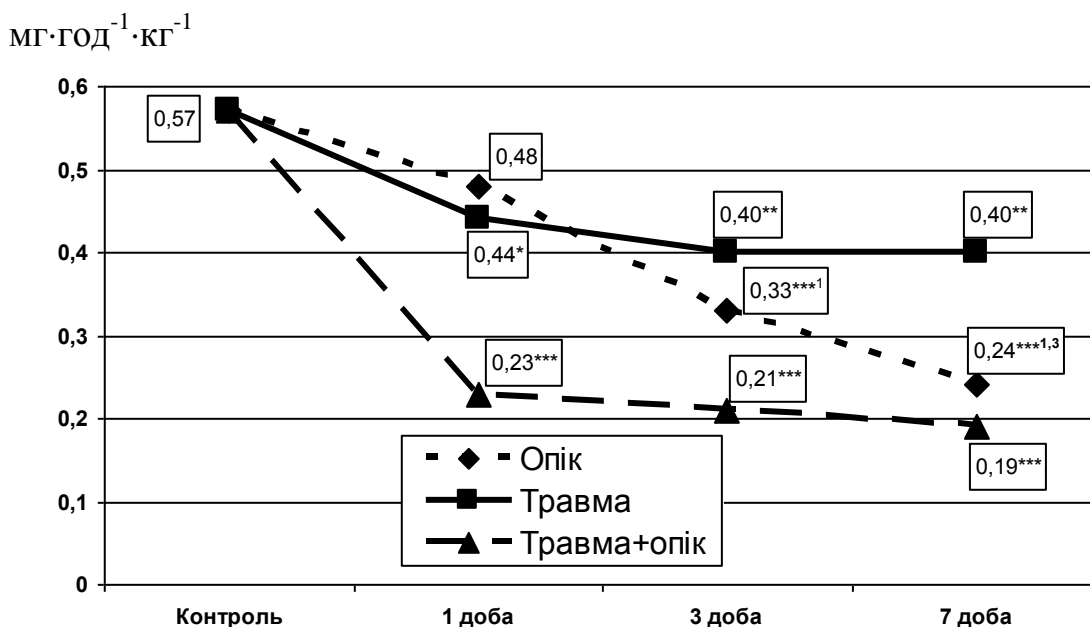


Рис. 3.10. Вплив комбінованої травми на швидкість екскреції холестеролу в динаміці раннього посттравматичного періоду

**Достовірність відмінностей швидкості екскреції холестеролу між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	>0,05	<0,01	<0,001
Опік – Опік + Травма	<0,001	<0,001	<0,05
Травма – Опік + Травма	<0,001	<0,001	<0,001

Швидкість екскреції загального білірубину (рис. 3.11, табл. 3.11) на фоні опіку знижувалася поступово і ставала статистично достовірно нижчою від контролю на 3 і 7 доби спостереження. Після політравми даний показник істотно знижувався на 1 добу і в подальшому залишався на такому ж рівні. Він виявився статистично достовірно відмінним між групами тварин з опіком та політравмою тільки на 1 добу спостереження.

мкмоль·год<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>

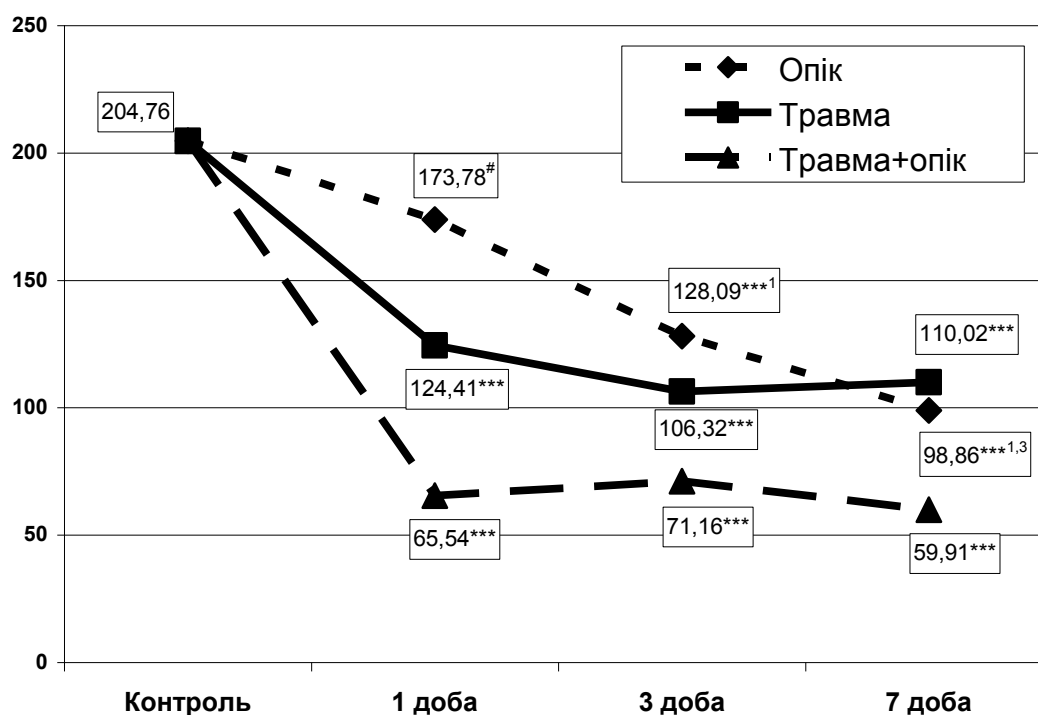


Рис. 3.11. Вплив комбінованої травми на швидкість екскреції загального білірубину в динаміці раннього посттравматичного періоду



**Достовірність відмінностей швидкості екскреції загального білірубину між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,001	>0,05	>0,05
Опік – Опік + Травма	<0,001	<0,001	<0,01
Травма – Опік + Травма	<0,001	<0,01	<0,001

Після КТ відмічалось різке зниження цього показника на 1 добу, яке залишалось стабільно низьким до 7 доби. У всі терміни спостереження величина досліджуваного показника була істотно меншою, ніж після опіку та політравми: на 1 добу відповідно на 62,2 і 47,3 % ( $p<0,001$ ), на 3 добу – на 67,9 ( $p<0,001$ ) і 33,2 % ( $p<0,01$ ), на 7 добу – на 39,4 ( $p<0,01$ ) і 45,5 % ( $p<0,001$ ).

Швидкість виділення прямого білірубину мала таку ж закономірність, як і загального (рис. 3,12, табл. 3.12).

мкмоль·год<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>

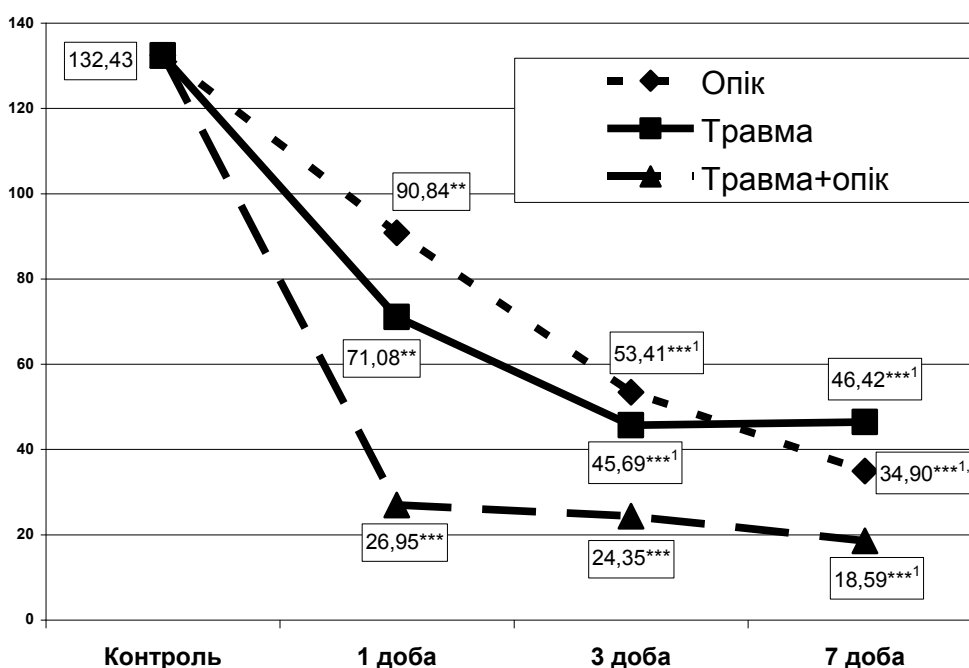


Рис. 3.12. Вплив комбінованої травми на швидкість екскреції прямого білірубину в динаміці раннього посттравматичного періоду

**Достовірність відмінностей швидкості екскреції прямого білірубіну між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,01	>0,05	<0,10
Опік – Опік + Травма	<0,001	<0,01	<0,01
Травма – Опік + Травма	<0,001	<0,01	<0,001

На тлі КТ відмічалось різке зниження цього показника на 1 добу, який в подальшому знижувався до 7 доби й істотно відрізнявся від аналогічного на 1 добу. В усі терміни спостереження величина досліджуваного показника була істотно меншою, ніж після опіку та політравми: на 1 добу відповідно на 70,3 і 62,1 % ( $p < 0,001$ ), на 3 добу – на 54,4 і 46,7 % ( $p < 0,01$ ), на 7 добу – на 46,7 ( $p < 0,01$ ) і 60,0 % ( $p < 0,001$ ).

Швидкість виділення непрямого білірубіну у дослідних групах зазнавала коливань у посттравматичному періоді та у більшості випадків істотно не відрізнялася від контролю (рис 3.13, табл. 3.13).

Після опіку даний показник на 1 добу дещо збільшувався, а після політравми зменшувався, що зумовило їх відмінність на 54,1 % ( $p < 0,01$ ). В подальшому показники наближалися до контрольної величини й статистично достовірно не відрізнялися.

На фоні КТ спостерігався найнижчий рівень швидкості виділення непрямого білірубіну порівняно з опіком та політравмою: на 1 добу відповідно на 53,0 % ( $p < 0,001$ ) і на 27,6 % ( $p < 0,01$ ), на 3 добу – на 37,3 ( $p < 0,01$ ) і 22,8 % ( $p > 0,05$ ), на 7 добу – на 35,4 ( $p < 0,05$ ) і 35,0 % ( $p < 0,01$ ). Порівняно із контрольною групою після політравми відмічалася тенденція до меншої величини досліджуваного показника на 1 і 7 доби спостереження (відповідно на 46,6 і 43,7 %,  $p < 0,10$ ).

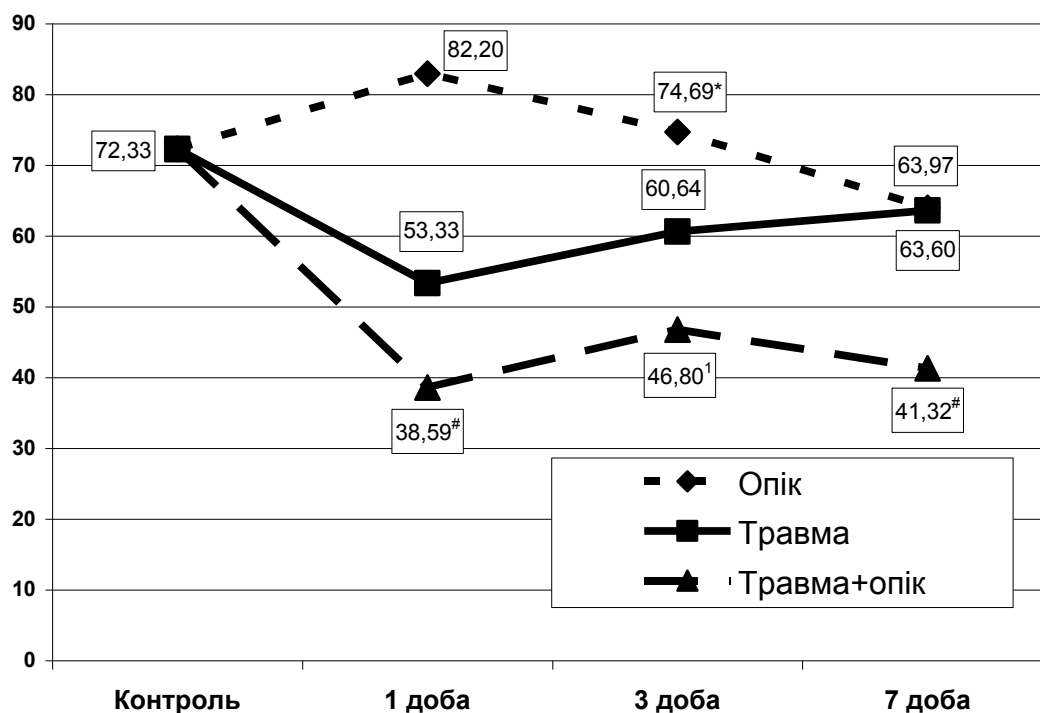
$\text{МКМОЛЬ} \cdot \text{ГОД}^{-1} \cdot \text{КГ}^{-1}$ 


Рис. 3.13. Вплив комбінованої травми на швидкість екскреції непрямого білірубіну в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таблиця 3.13

**Достовірність відмінностей швидкості екскреції непрямого білірубіну між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,01	>0,05	>0,05
Опік – Опік + Травма	<0,001	<0,01	<0,05
Травма – Опік + Травма	<0,01	>0,05	<0,01

Таким чином, показники жовчовидільної функції печінки суттєво знижуються в умовах КТ. Швидкість жовчовиділення та швидкості екскреції основних компонентів жовчі були статистично достовірно нижчими, ніж у групах, в яких моделювали опік і політравму в усі терміни спостереження. Звертає на себе увагу той факт, що в умовах опіку на 7 добу відмічається погіршення більшості із досліджуваних показників, в той час, як на фоні

політрави – стабілізація або покращення.

### 3.3. Вплив комбінованої травми на динаміку показників поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки

Як видно із рис. 3.14 і табл. 3.14, тривалість початку виділення бромсульфалеїну із жовчю в умовах різних видів уражень вже з 1 доби ставала більшою і залишалася стабільно підвищено до 7 доби спостереження.

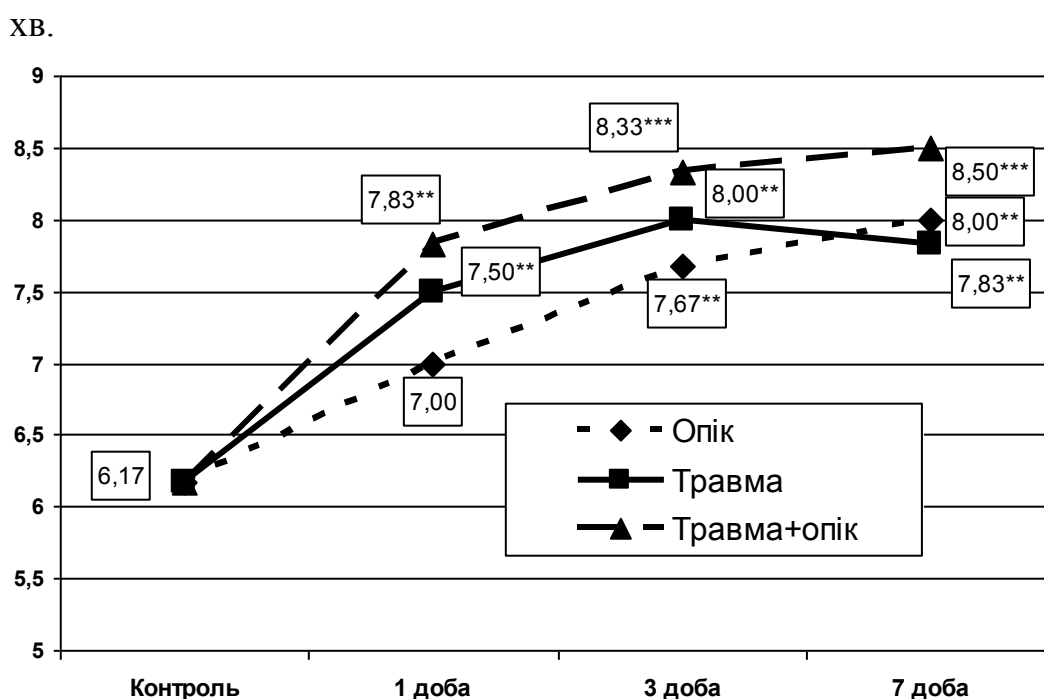


Рис. 3.14. Вплив комбінованої травми на тривалість початку виділення бромсульфалеїну з жовчю в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таблиця 3.14

**Достовірність відмінностей тривалості початку виділення бромсульфалеїну з жовчю між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	>0,05	>0,05	>0,05
Опік – Опік + Травма	>0,05	>0,05	>0,05
Травма – Опік + Травма	>0,05	>0,05	>0,05

Звертає на себе увагу, що даний показник у дослідних групах, в яких моделювали різні травми статистично достовірно не відрізнявся в усі терміни спостереження.

Тривалість виділення бромсульфалеїну із жовчю (рис. 3.15, табл. 3.15) на фоні опіку стабільно зростала та в усі терміни була статистично достовірно більшою, ніж у контролі. Після політравми даний показник різко збільшився на 1 добу, проте в подальшому зменшив темп зростання, що призвело до меншої величини даного показника на 3 і 7 доби спостереження, порівняно із опіком. Слід відмітити, що в усі терміни спостереження були відмінності за величиною тривалості виділення бромсульфалеїну між групами тварин із опіком і тварин з політравмою.

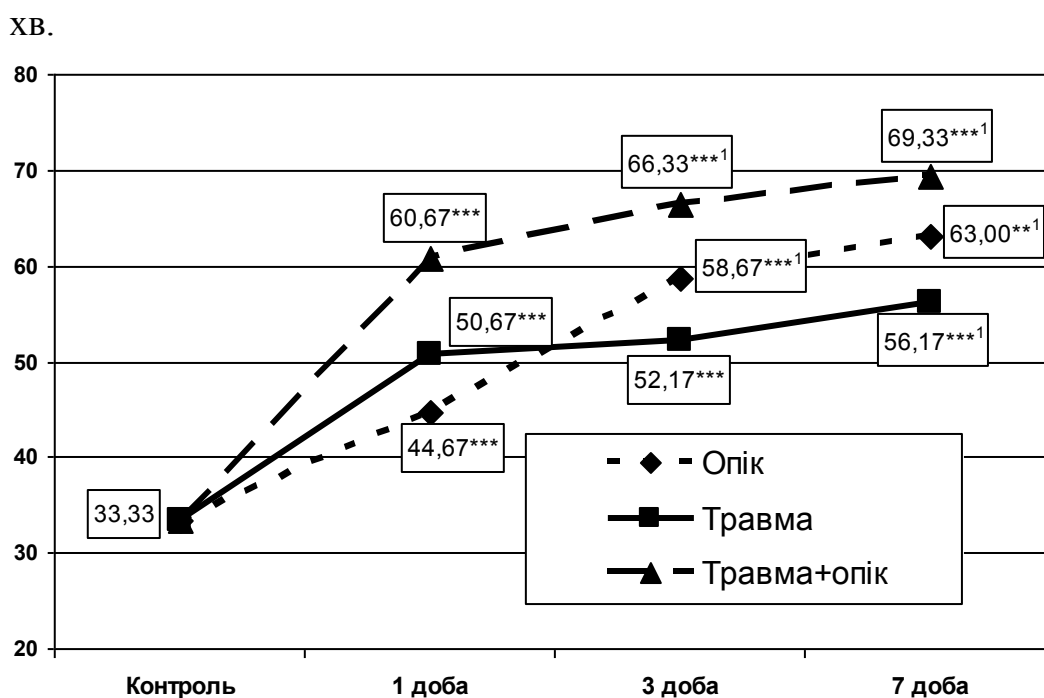


Рис. 3.15. Тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю в динаміці посттравматичного періоду комбінованої травми

Вплив комбінованої травми на тривалість закінчення виділення бромсульфалеїну із жовчю в динаміці раннього посттравматичного періоду КТ в усі терміни спостереження зумовлювала статистично достовірно більшу тривалість виділення бромсульфалеїну із жовчю, порівняно із рештою дослідних груп.

**Достовірність відмінностей тривалості закінчення виділення бромсульфалеїну з жовчю між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опiк – Травма	<0,05	<0,05	<0,01
Опiк – Опiк + Травма	<0,001	<0,01	<0,01
Травма – Опiк + Травма	<0,01	<0,001	<0,001

Порівняно з опіком та політравмою на 1 добу тривалість виділення бромсульфалеїну із жовчю була більшою відповідно на 35,8 % ( $p<0,001$ ) і на 19,7 % ( $p<0,01$ ), на 3 добу – на 13,0 ( $p<0,01$ ) і 27,1 % ( $p<0,001$ ), на 7 добу – на 10,0 ( $p<0,01$ ) і 23,4 % ( $p<0,001$ ).

У свою чергу вміст глікогену у тканині печінки (рис. 3,16, табл. 3.16) істотно зменшувався в усіх дослідних групах і був статистично достовірно нижчий, ніж у контролі.

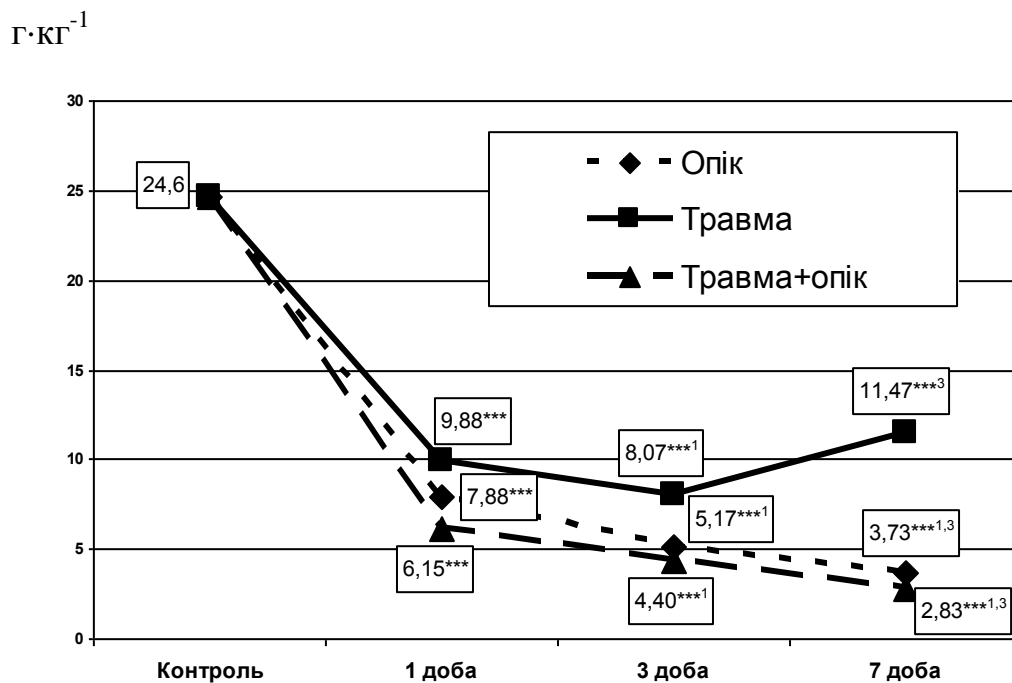


Рис. 3.16. Вплив комбінованої травми на вміст глікогену в печінці у динаміці раннього посттравматичного періоду

**Достовірність відмінностей вмісту глікогену в печінці між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,05	<0,001	<0,001
Опік – Опік + Травма	<0,05	<0,05	<0,01
Травма – Опік + Травма	<0,001	<0,001	<0,001

Після опіку відмічалось його стабільне зниження з 1 до 7 доби. Після політравми даний показник досягав мінімального значення на 3 добу та в подальшому достовірно збільшувався.

В усі терміни спостереження величина досліджуваного показника на фоні політравми була істотно більшою, ніж після опіку.

КТ зумовлювала найнижчий рівень вмісту глікогену в печінці на 1-7 доби спостереження порівняно із групами тварин з опіком та політравмою: на 1 добу відповідно на 22,0 % ( $p < 0,05$ ) і на 37,8 % ( $p < 0,001$ ), на 3 добу – на 14,9 ( $p < 0,05$ ) і 45,5 % ( $p < 0,001$ ), на 7 добу – на 24,1 ( $p < 0,01$ ) і 75,3 % ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, в умовах КТ відмічається більш виражене порушення поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки порівняно із групами тварин, в яких моделювали опік та політравму. Це виявляється в статистично достовірно більшій тривалості виділення бромсульфалеїну із жовчю та зниженням вмісту глікогену в печінці. Звертає на себе увагу той факт, що за поглинально-видільною функцією політравма зумовлює виражене збільшення часу виділення бромсульфалеїну на 1 добу із наступною стабілізацією, в той час, як на фоні опіку цей термін зростає з 1 до 7 доби. За глікогенсинтезувальною функцією на тлі політравми відмічається менше її порушення з елементами стабілізації на 3 і підвищення на 7 добу, в той час як після опіку показник знижується з 1 до 7 доби.

### 3.4. Зміни жовчоутворювальної функції печінки в умовах попереднього стресу і комбінованої травми

Як видно із рис. 3.17 вміст у жовчі загальних жовчних кислот після попереднього психоемоційного стресу на 1 добу був ідентичним, що й у тварин без стресу.

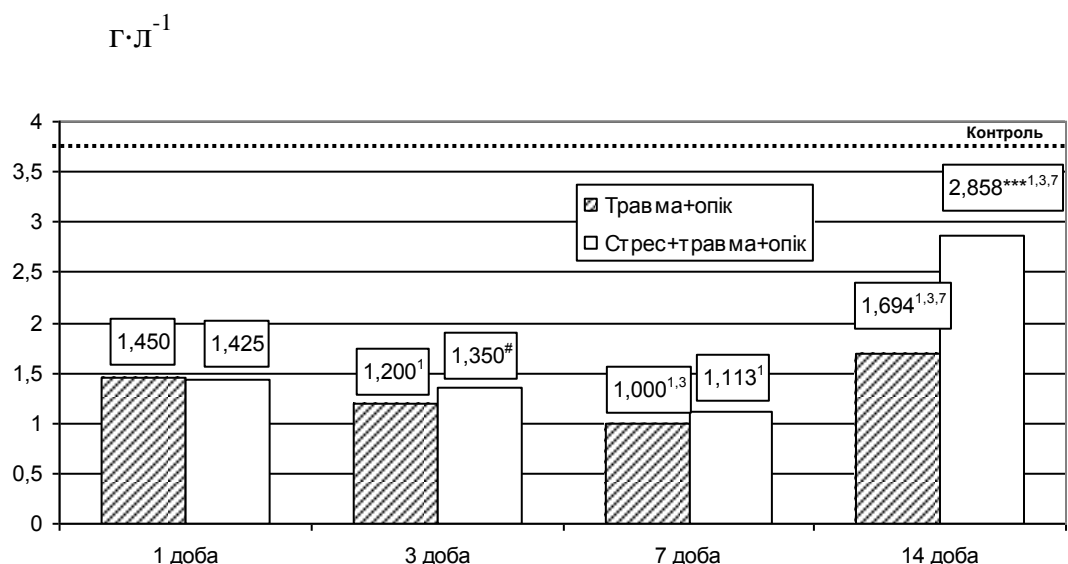


Рис. 3.17. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на вміст у жовчі загальних жовчних кислот у динаміці раннього посттравматичного періоду. (Тут і на інших рисунках розділу 3: \* – достовірність відмінностей порівняно із групою без попереднього стресу (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; # –  $p < 0,10$ ); <sup>1</sup> – відмінності порівняно з першою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ); <sup>3</sup> – відмінності порівняно із третьою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ); <sup>7</sup> – відмінності порівняно із сьомою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ))

На 3 добу відмічалася тенденція до збільшення досліджуваного показника у стресованих тварин (на 12,5 %,  $p < 0,10$ ). На 7 добу даний показник у групі стресованих тварин ставав статистично достовірно вищим на 11,3 % ( $p < 0,05$ ), а на 14 добу значно перевищував нестресованих тварин (на 68,7 %,  $p < 0,001$ ).

Вміст у жовчі холестеролу (рис. 3.18) був ідентичним незалежно від попереднього стресування на 1 та 3 доби після травмування ( $p > 0,05$ ).



На 7 добу у стресованих тварин його концентрація ставала істотно більшою (на 20,8 %,  $p < 0,05$ ). Проте на 14 добу відмінностей за величиною досліджуваного показника не спостерігалось.

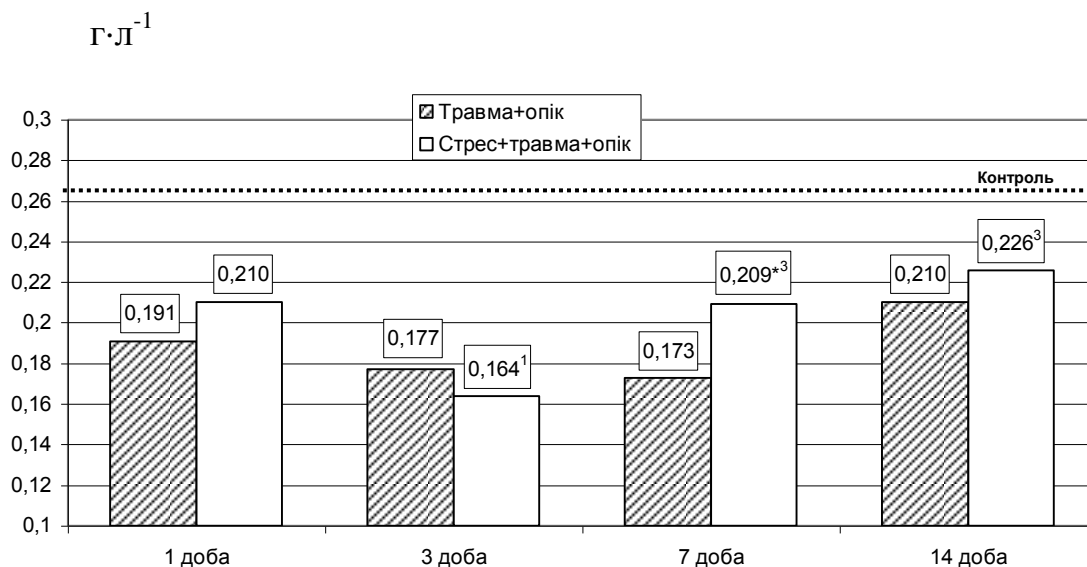


Рис. 3.18. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на вміст у жовчі холестеролу в динаміці раннього посттравматичного періоду

Вміст у жовчі загального білірубину мав аналогічну закономірність, що і вміст холестеролу (рис. 3.18).

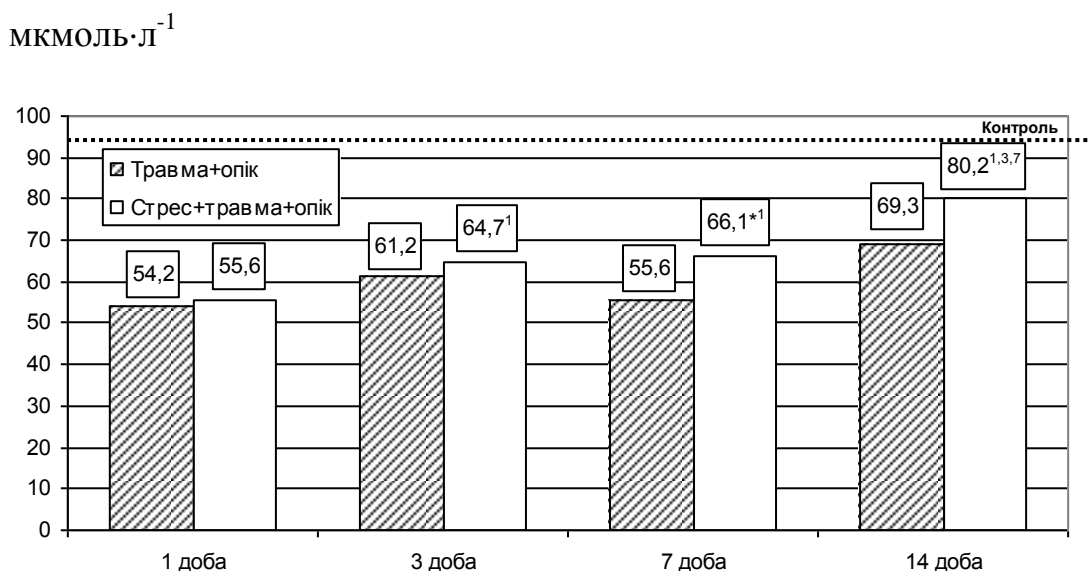


Рис. 3.19. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на вміст у жовчі загального білірубину в динаміці раннього посттравматичного періоду

На 7 добу у стресованих тварин величина досліджуваного показника істотно перевищувала аналогічну нестресованих тварин (на 18,9 %,  $p < 0,05$ ). В подальшому досліджуваний показник підвищувався в обох групах порівняння й статистично достовірно між ними не відрізнявся.

У свою чергу вміст прямого білірубіну у жовчі теж на 1 і 3 доби істотно між групами порівняння не відрізнявся (рис. 3.20).

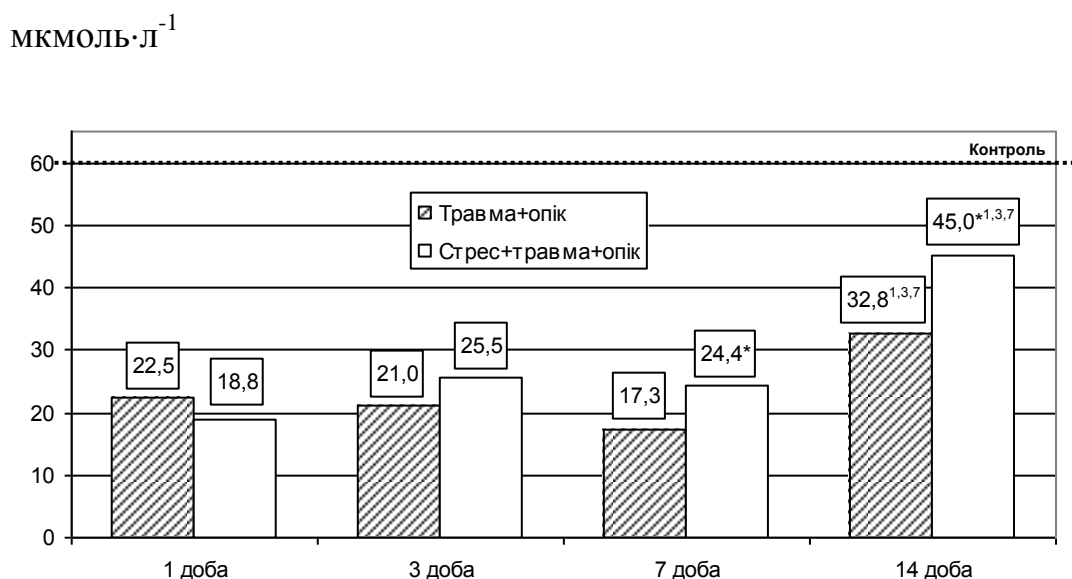


Рис. 3.20. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на вміст у жовчі прямого білірубіну в динаміці раннього посттравматичного періоду

На 14 добу в обох дослідних групах показник статистично достовірно збільшувався. Проте звертає на себе увагу той факт, що вже на 7 добу у групі стресованих тварин величина досліджуваного показника істотно перевищувала аналогічну тварин без стресу (на 41,0 %,  $p < 0,05$ ), на 14 добу – на 37,2 % ( $p < 0,05$ ).

Вміст у жовчі непрямого білірубіну в обох досліджуваних групах на 3 та 7 добу підвищувався, а до 14 доби – знижувався. Не спостерігалось статистично значущих відмінностей в жоден термін спостереження у стресованих і нестресованих тварин.

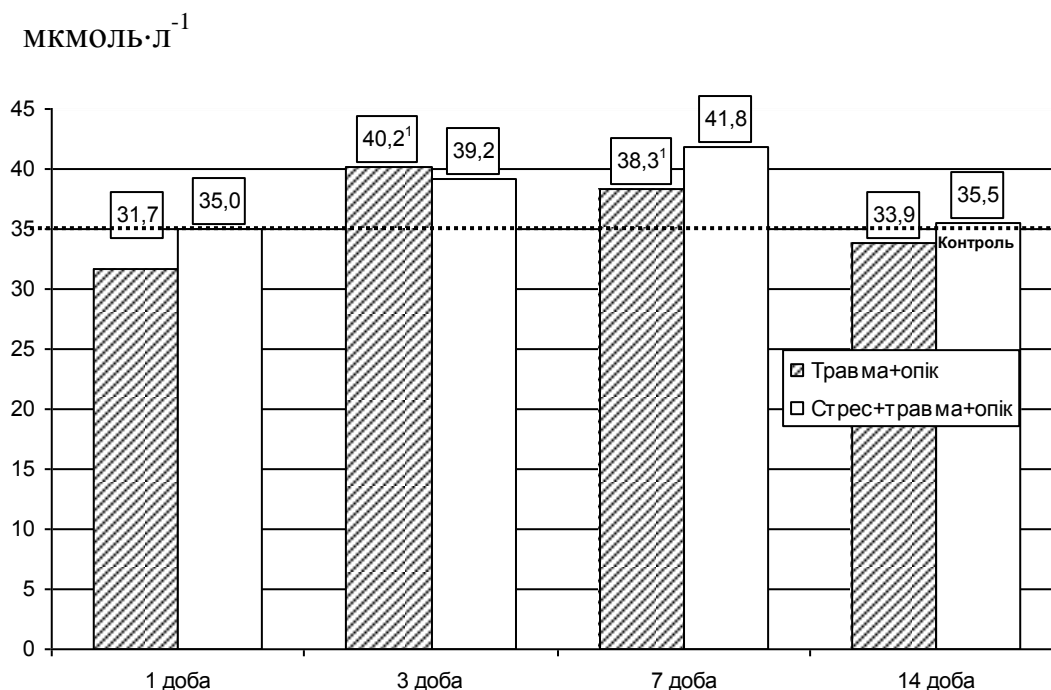


Рис. 3.21. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на вміст у жовчі непрямого білірубину в динаміці раннього посттравматичного періоду

Холато-холестеролове співвідношення у групах порівняння до 7 доби знижувалося (рис. 3.22). На 14 добу відмічалася істотне підвищення досліджуваного показника в обох групах. В цей термін спостереження у стресованих тварин рівень холато-холестеролового співвідношення ставав на 58,0 % більшим, ніж у нестресованих, що виявилось статистично достовірним ( $p < 0,001$ ).

Ступінь кон'югації білірубину (рис. 3.23) в обох групах порівняння до 7 доби знижувався, а до 14 доби підвищувався. З 1 до 7 доби не відмічалось істотних відмінностей між групами стресованих і нестресованих тварин. Проте на 14 добу у тварин після попереднього психоемоційного стресу ступінь кон'югації білірубину був на 17,7 % більшим ( $p < 0,05$ ).

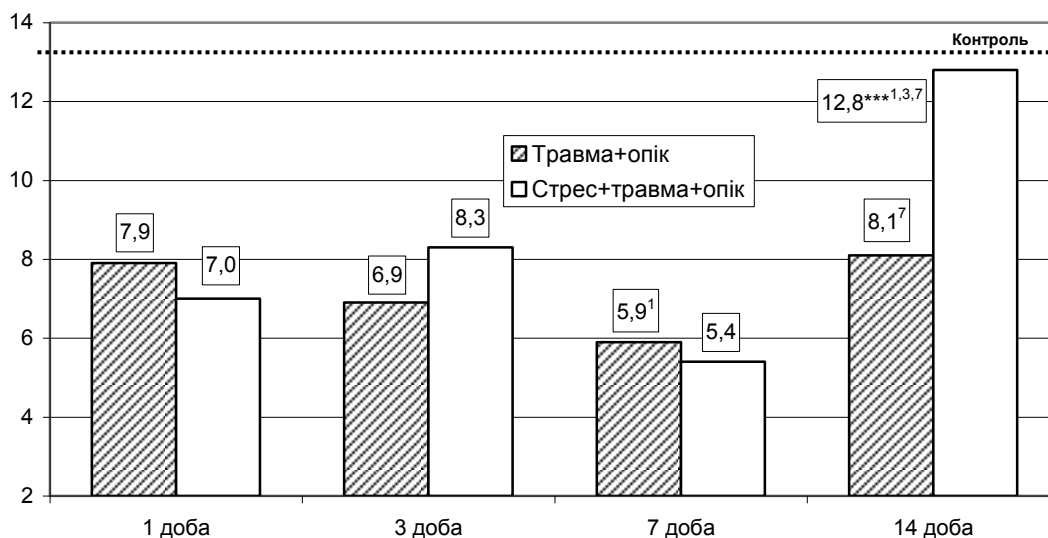


Рис. 3.22. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на холестеролове співвідношення в динаміці раннього посттравматичного періоду

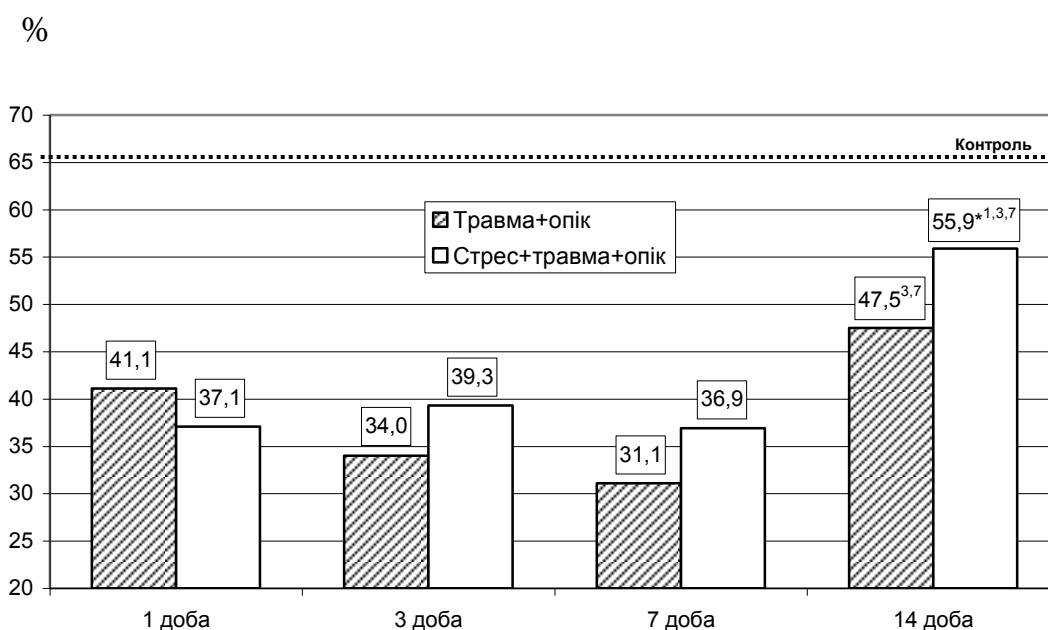


Рис. 3.23. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на ступінь кон'югації білірубину в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таким чином, попередній психоемоційний стрес істотно модифікує реакцію тварин на КТ. На тлі перенесеного стресу вже на 7 і особливо на 14 добу статистично достовірно більшим є вміст у жовчі загальних жовчних кислот, на 7 добу – холестеролу і загального білірубину, на 7 і 14 доби –

прямого білірубіну, що призводить до істотно більшого холато-холестеролового співвідношення і ступеня кон'югації білірубіну на 14 добу.

### 3.5. Відхилення показників жовчовидільної функції печінки після впливу комбінованої травми та попереднього гострого іммобілізаційного стресу

Як видно з рис. 3.24, швидкість жовчовиділення на тлі КТ залишалася стабільно низькою на 1 і 3 доби спостереження у групах тварин, яких піддавали і не піддавали попередньому стресуванню й істотно між ними не відрізнялася.

На 7 добу у стресованих тварин величина досліджуваного показника ставала статистично достовірно більшою, ніж у нестресованих (на 34,0 %,  $p < 0,001$ ). На 14 добу в обох порівнюваних групах відмічається збільшення швидкості жовчовиділення, проте на тлі попереднього стресу величина досліджуваного показника була більшою (на 15,4 %), що виявилось статистично достовірним ( $p < 0,001$ )

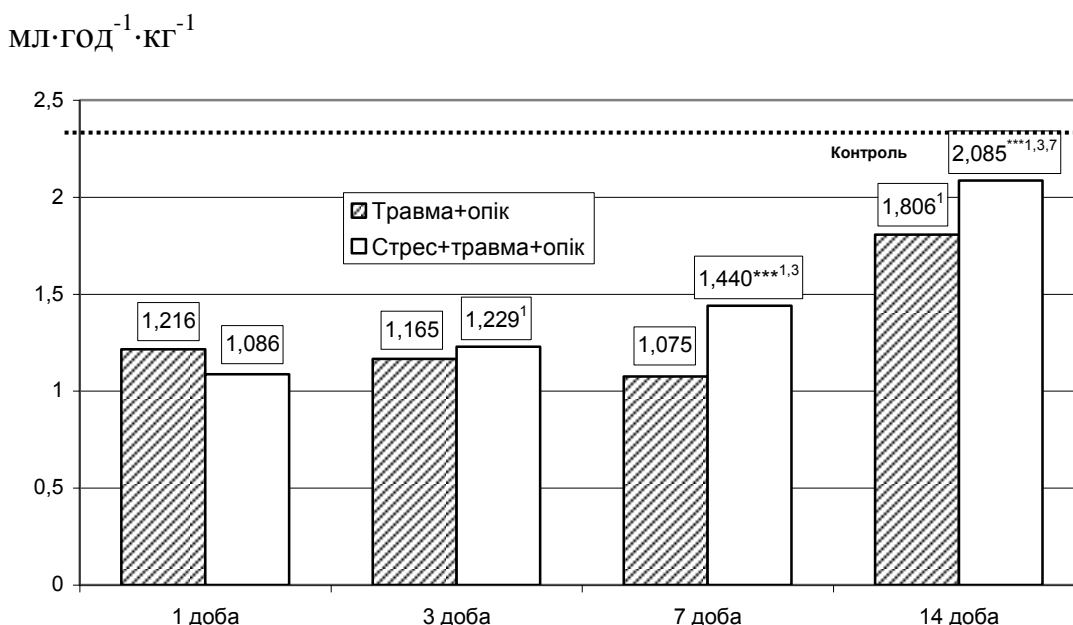


Рис. 3.24. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на швидкість жовчовиділення в динаміці раннього посттравматичного періоду

Швидкість екскреції загальних жовчних кислот (рис. 3.25) до 7 доби була низькою в групах стресованих і нестресованих тварин. На 1 добу на тлі попереднього стресу відмічалася тенденція до меншої величини досліджуваного показника (на 12,1 %,  $p < 0,10$ ). На 3 добу, навпаки, на фоні попереднього стресу виявлено тенденцію до більшої величини швидкості виділення загальних жовчних кислот (на 18,6 %,  $p < 0,10$ ). Проте вже на 7 добу в цій групі величина досліджуваного показника ставала статистично достовірно більшою (на 48,9 %,  $p < 0,001$ ).

На 14 добу в обох порівнюваних групах швидкість екскреції загальних жовчних кислот підвищувалася, проте на тлі попереднього стресування вона була істотно більшою (на 93,0 %,  $p < 0,001$ ).

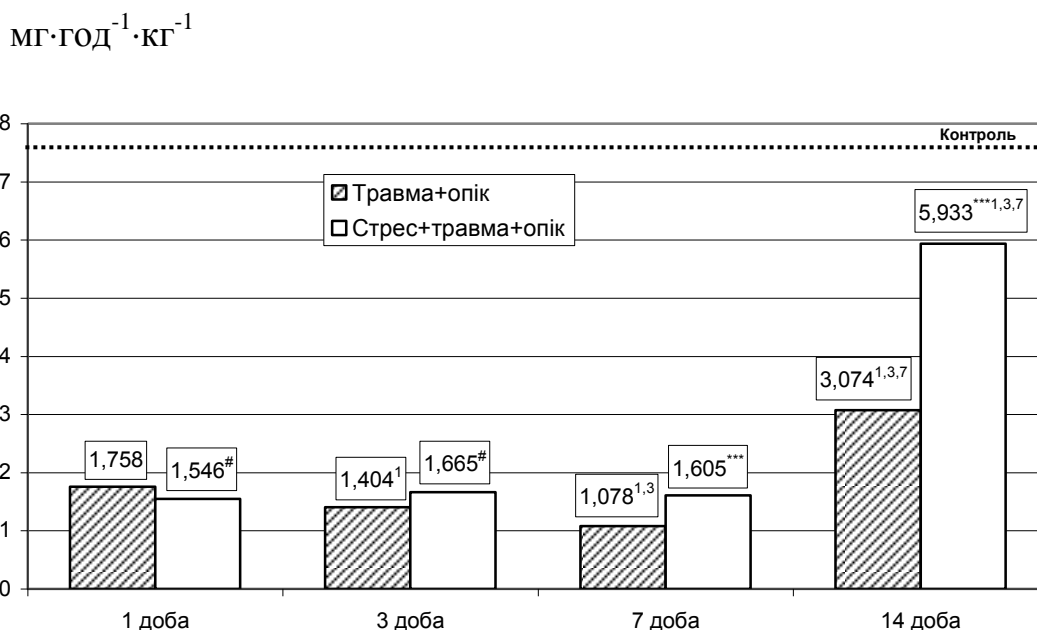


Рис. 3.25. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на швидкість екскреції загальних жовчних кислот в динаміці раннього посттравматичного періоду

Швидкість екскреції холестеролу на 1 і 3 доби після травмування була практично однаковою у групах стресованих і нестресованих тварин (рис. 3.26). На 7 добу відмічалася підвищення досліджуваного показника у тварин, яких попередньо піддавали стресу (на 61,5 %,  $p < 0,01$ ). На 14 добу швидкість екскреції холестеролу збільшувалася в обох порівнюваних групах, проте відмічалася статистично достовірне переважання величини

досліджуваного показника у групі тварин, яких попередньо вводили у стрес.

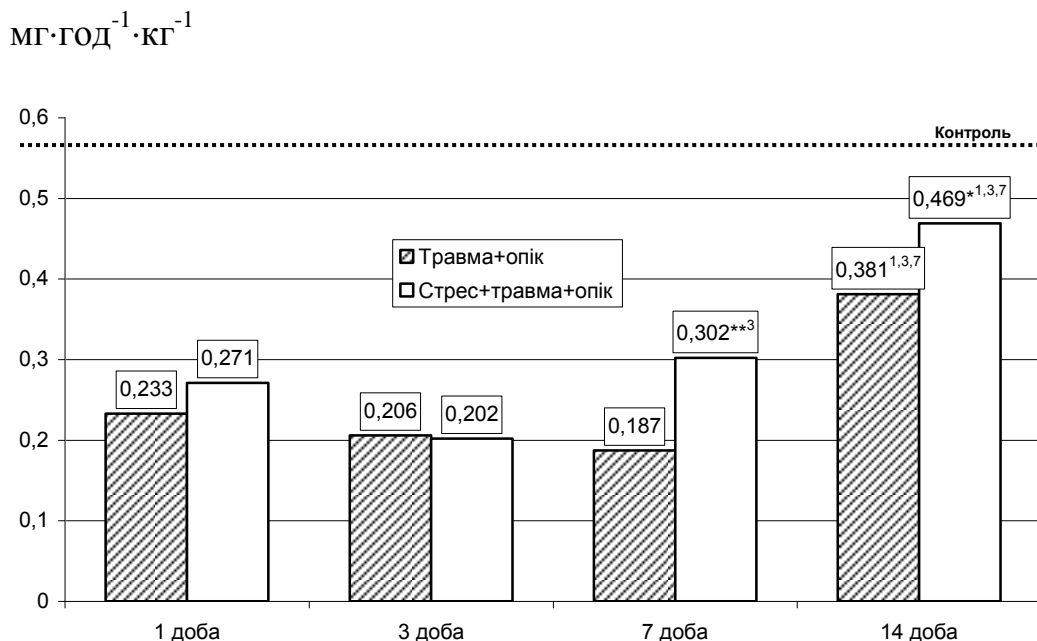


Рис. 3.26. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на швидкість екскреції холестеролу в динаміці раннього посттравматичного періоду

Аналогічна закономірність відмічалася й за швидкістю екскреції загального білірубіну (рис. 3.27).

мкмоль·год<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>

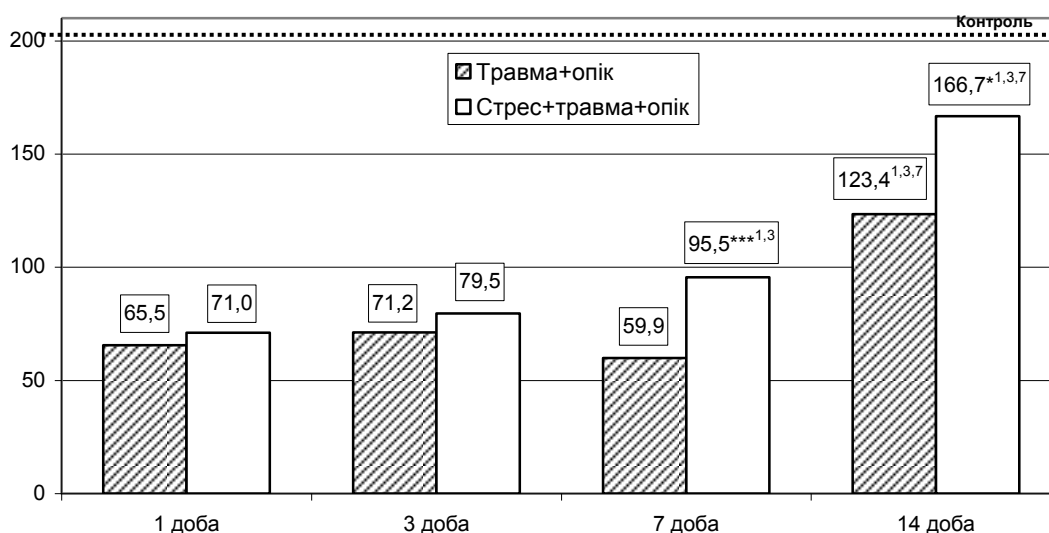


Рис. 3.27. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на швидкість екскреції загального білірубіну в динаміці раннього посттравматичного періоду

На 1 і 3 доби не було істотних відмінностей між групами стресованих і

нестресованих тварин. На 7 добу відмічалось істотне покращення досліджуваного показника у тварин, яких попередньо вводили у стрес. Показник на 59,4 % ставав більшим ( $p < 0,001$ ). На 14 добу в обох групах відмічалось його зростання, проте в умовах попереднього стресу він залишався статистично достовірно вищим (на 35,1 %,  $p < 0,05$ ).

Аналогічні відхилення відмічалися й за швидкістю екскреції прямого білірубіну (рис. 3.28). У стресованих тварин на 7 добу показник починав збільшуватися, в той час, як у групі порівняння він продовжував залишатися низьким. Різниця склала понад 100 % ( $p < 0,001$ ). На 7 добу в обох групах показник зростав, проте на фоні попереднього стресу він був на 49,8 % більшим ( $p < 0,05$ ).

Звертає увагу на себе той факт, що на 1 добу на тлі стресу величина швидкості екскреції прямого білірубіну виявилася статистично достовірно меншою, ніж у тварин з КТ, яких попередньому стресу не піддавали (на 26,8 %,  $p < 0,05$ ).

мкмоль·год<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>



Рис. 3.28. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на швидкість екскреції прямого білірубіну в динаміці раннього посттравматичного періоду

У свою чергу швидкість екскреції непрямого білірубіну (рис. 3.29) теж ставала більшою на 7 добу спостереження у тварин, яких попередньо



стресували (на 46,5 %,  $p < 0,01$ ). В інші терміни спостереження істотних відмінностей між групами порівняння не виявлено.

мкмоль·год<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>

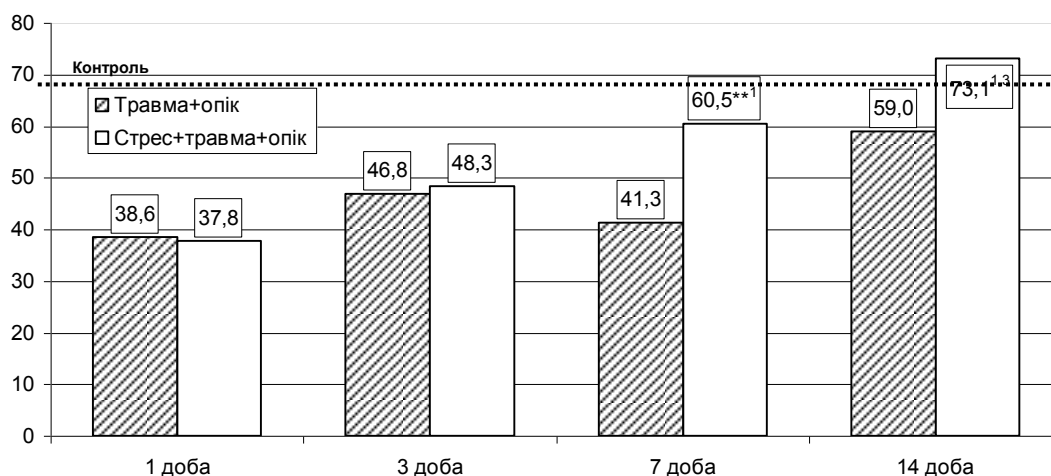


Рис. 3.29. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на швидкість екскреції непрямого білірубину в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таким чином, попереднє стресування супроводжувалося комплексом відхилень, які сприяють швидшому відновленню жовчовидільної функції печінки у тварин з КТ. Загальною закономірністю є істотне підвищення більшості досліджуваних показників на 7 добу після травмування. На 14 добу відмічалось відновлення жовчовидільної функції, проте у стресованих тварин досліджувані показники були істотно більшими.

### 3.6. Динаміка показників поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки в умовах комбінованої травми і попереднього стресу

Аналіз результатів бромсульфалеїнової проби показав (рис. 3.30), що тривалість початку екскреції білірубину на 1 добу спостереження практично не відрізнялася між групами. На 3 і 7 доби у групі стресованих тварин даний показник був статистично достовірно меншим (відповідно на 18,0 %,  $p < 0,01$

і 13,7 %,  $p < 0,05$ ).

На 14 добу істотних відмінностей за величиною досліджуваного показника не відмічалось.

хв.

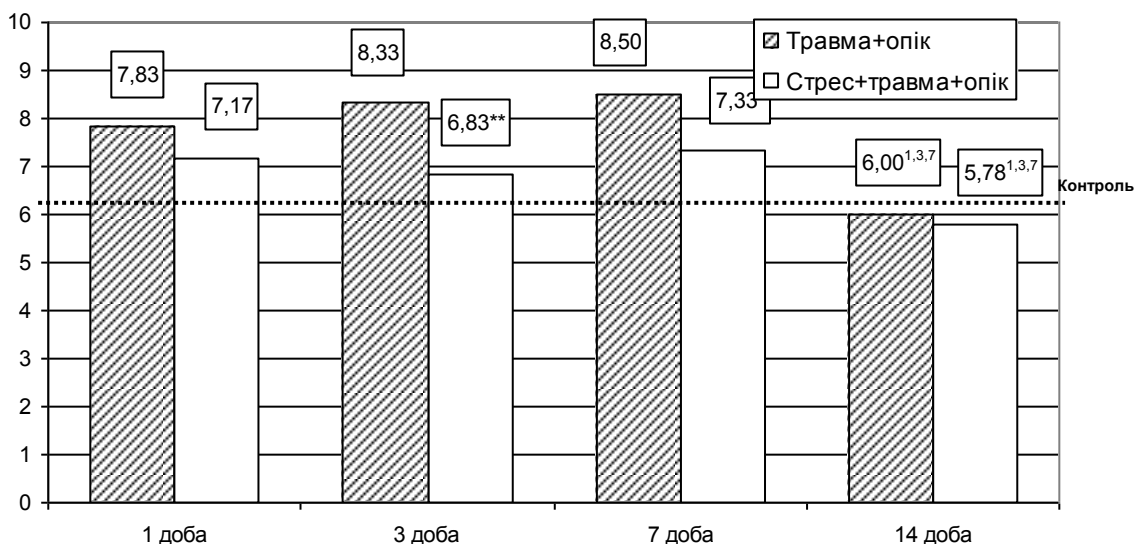


Рис. 3.30. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на тривалість початку виділення бромсульфалеїну з жовчю в динаміці раннього посттравматичного періоду

Тривалість виділення бромсульфалеїну (рис. 3.31) у дослідних групах була практично однаковою на 1 і 3 доби. У попередньо стресованих тварин на 7 добу даний показник ставав меншим (на 12,0 %). Результат виявився статистично достовірним.

На 14 добу в обох групах порівняння тривалість виділення бромсульфалеїну зменшувалася, проте на фоні стресу й далі його величина була статистично достовірно нижчою (на 15,4 %,  $p < 0,05$ ).

Динаміка вмісту глікогену в печінці (рис. 3.32) в посттравматичному періоді підлягала дещо іншій закономірності, ніж вищенаведені показники. Характерною рисою величини цього показника у стресованих тварин була фазовість коливань. Так на 1 добу у цій групі вміст глікогену в печінці був статистично достовірно меншим, ніж у нестресованих (на 22,9 %,  $p < 0,05$ ).

ХВ.

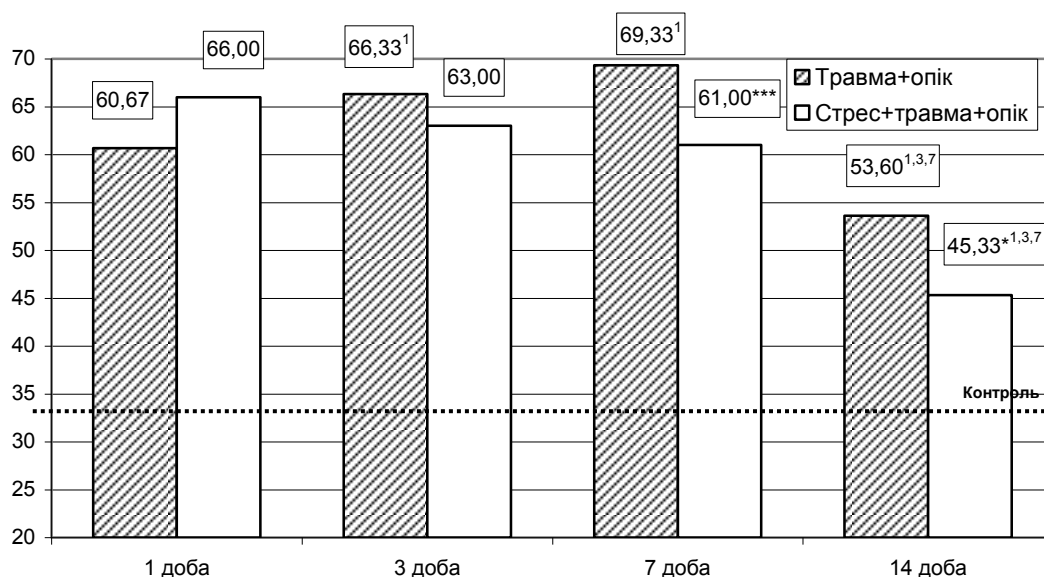


Рис. 3.31. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на тривалість виділення бромсульфалеїну з жовчю в динаміці раннього посттравматичного періоду

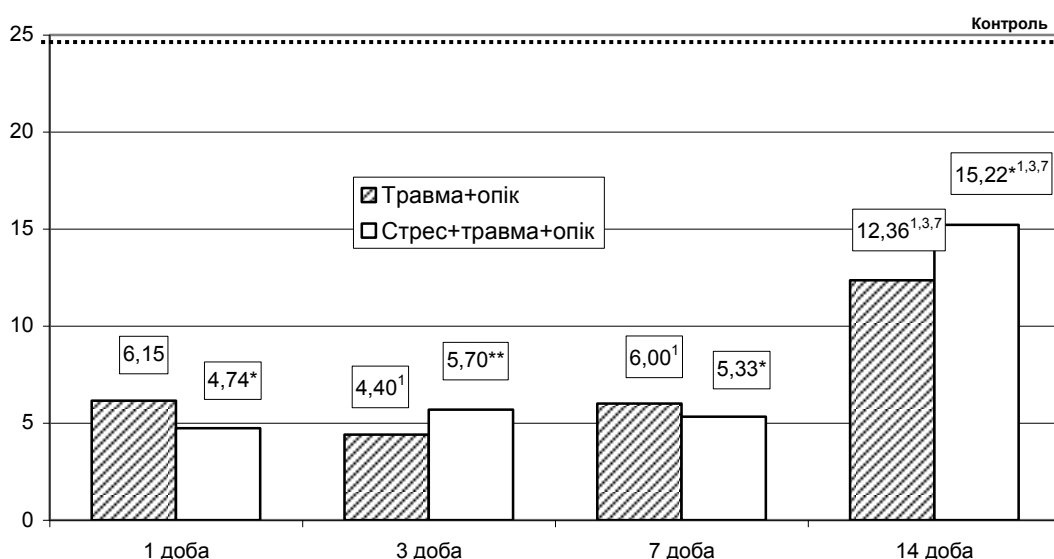
Г·КГ<sup>-1</sup>

Рис. 3.32. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на вміст глікогену в печінці в динаміці раннього посттравматичного періоду

На 3 добу даний показник у групі стресованих тварин, навпаки, збільшувався – на 29,5 % ( $p < 0,01$ ). В подальшому на 7 добу він знову знижувався (на 11,2 %,  $p < 0,05$ ). Проте на 14 добу, коли відмічалось відновлення досліджуваного показника в обох дослідних групах, у стресованих тварин він ставав істотно більшим (на 23,1 %,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, у відповідь на КТ істотно порушується поглинально-

видільна функція печінки. У тварин, яких попередньо піддавали стресу, тривалість початку виділення бромсульфалеїну на 3 і 7 доби є меншою, ніж у групі нестресованих тварин. Час виділення бромсульфалеїну більш виражено зменшувався у тварин з попереднім стресом на 7 і 14 доби після ураження. Динаміка вмісту глікогену на тлі попереднього стресу носить коливальний характер із зменшенням на 1 і 7 добу, порівняно із групою нестресованих тварин та підвищенням на 3 і 14 доби.

У результаті проведених досліджень можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. В умовах КТ відмічається більш виражене зниження жовчоутворювальної функції печінки, ніж після опіку та політрави практично в усі терміни спостереження, що проявляється істотно нижчим вмістом у жовчі загальних жовчних кислот, холестеролу, і прямого білірубину. Цим показникам характерне зниження до мінімальної величини вже на 1 добу спостереження і стабільно низький рівень до 7 доби. Вміст у жовчі загального і прямого білірубину теж нижчий на фоні КТ, проте їм характерні коливальні відхилення зі зниженням на 1 добу, помірним збільшенням на 3 і подальшим зниженням на 7 добу. Особливістю холато-холестеролового співвідношення є практично однакове його зниження, як на фоні політрави, так і КТ, порівняно з опіком. Ступеню кон'югації білірубину характерно поступове зниження з 1 до 7 доби.

2. В умовах КТ, порівняно із опіком та політравою, суттєво знижуються показники жовчовидільної функції печінки. Швидкість жовчовиділення та швидкості екскреції основних компонентів жовчі були статистично достовірно нижчими, ніж у групах, в яких моделювали опік і політраву в усі терміни спостереження. Звертає на себе увагу той факт, що в умовах опіку на 7 добу відмічається погіршення більшості із досліджуваних показників, в той час як на фоні політрави, навпаки – стабілізація або покращення.

3. В умовах КТ відмічається більш виражене порушення поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки порівняно із групами тварин, в яких моделювали опік та політраву. Це виявляється у статистично достовірно більшій тривалості виділення бромсульфалеїну із жовчю та

зниження вмісту глікогену в печінці. Звертає на себе увагу той факт, що за поглинально-видільною функцією політравма зумовлює виражене збільшення часу виділення бромсульфалеїну на 1 добу із наступною стабілізацією, в той час, як на фоні опіку цей термін зростає з 1 до 7 доби. За глікогенсинтезувальною функцією на тлі політравми відмічається менше її порушення з елементами стабілізації на 3 і підвищення на 7 добу, в той час як після опіку показник знижується з 1 до 7 доби.

4. Попередній іммобілізаційний стрес істотно модифікує реакцію тварин на КТ. На фоні перенесеного стресу вже на 7 і особливо на 14 доби статистично достовірно більшим є вміст у жовчі загальних жовчних кислот, на 7 добу – холестеролу і загального білірубіну, на 7 і 14 доби – прямого білірубіну, що призводить до істотно більшого холато-холестеролового співвідношення і ступеня кон'югації білірубіну на 14 добу.

5. Попереднє стресування супроводжувалося комплексом змін, які сприяють швидшому відновленню жовчовидільної функції печінки у тварин з КТ. Загальною закономірністю є істотне підвищення більшості досліджуваних показників на 7 добу після травмування. На 14 добу відмічалось відновлення жовчовидільної функції, проте у стресованих тварин досліджувані показники були істотно більшими.

6. У відповідь на КТ істотно порушується поглинально-видільна функція печінки. У тварин, яких попередньо піддавали стресу, тривалість початку виділення бромсульфалеїну на 3 і 7 доби є меншою, ніж у групі нестресованих тварин. Час виділення бромсульфалеїну більш виражено зменшувався у тварин з попереднім стресом на 7 і 14 доби після ураження. Динаміка вмісту глікогену на тлі попереднього стресу носить коливальний характер із зменшенням на 1 і 7 доби, порівняно із групою нестресованих тварин та підвищенням на 3 і 14 доби.

Наведені результати знайшли своє відображення у публікаціях [228-236].

## РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ,  
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ, ЦИТОЛІЗУ ТА ЕНДОГЕННІЙ  
ІНТОКСИКАЦІЇ В УМОВАХ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ ТА  
ПОПЕРЕДНЬОГО ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ4.1. Відхилення показників перекисного окиснення ліпідів в умовах  
комбінованої травми

Як видно з рис. 4.1 та табл. 4.1, в умовах опіку на 1 добу відмічалось статистично достовірне зростання вмісту в гомогенаті печінки ДК порівняно із контрольною групою.

ум.од.·г<sup>-1</sup>

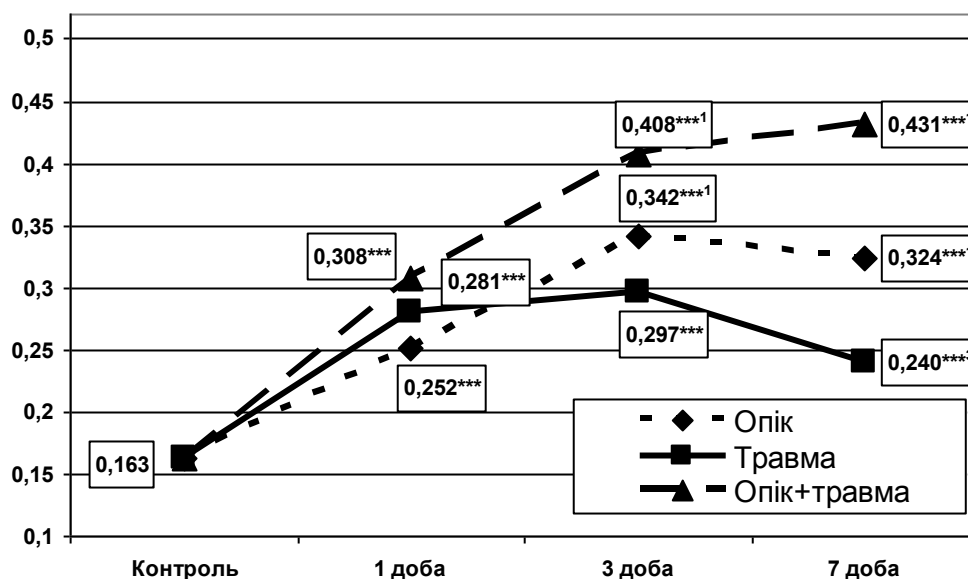


Рис. 4.1. Вплив комбінованої травми на вміст ДК гомогенату печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду. (Тут і на інших рисунках розділу 4 \* – достовірність відмінностей порівняно з контролем (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ); <sup>1</sup> – відмінності порівняно з першою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ); <sup>3</sup> – відмінності порівняно із третьою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ); # –  $p < 0,10$  стосовно контрольної групи)

**Достовірність відмінностей вмісту ДК гомогенату печінки між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	>0,05	<0,10	<0,001
Опік – Опік + Травма	<0,05	<0,05	<0,01
Травма – Опік + Травма	>0,05	<0,001	<0,001

На 3 і 7 доби показник збільшився і залишався стабільно високим. Після політравми відмічалось більш виражене зростання даного показника на 1 добу, хоча і з групою обпечених тварин він в цей термін спостереження виявився статистично не достовірним. В подальшому наставала стабілізація досліджуваного показника із вираженим зменшенням на 7 добу. В цей термін спостереження вміст ДК у гомогенаті печінки у тварин з політравмою був на 25,9 % меншим, ніж у тварин з опіком.

Після КТ відмічалось більш виражене збільшення досліджуваного показника в усі терміни спостереження. Порівняно із групою тварин із опіком і політравмою на першу добу вміст ДК у гомогенаті печінки був більшим відповідно на 22,2 % ( $p < 0,05$ ) і на 9,6 % ( $p > 0,05$ ), на 3 добу – на 19,3 ( $p < 0,05$ ) і 37,4 % ( $p < 0,001$ ), на 7 добу – на 33,0 % ( $p < 0,01$ ) і 79,6 % ( $p < 0,001$ ).

Динаміка вмісту в гомогенаті печінки ТБК-активних продуктів ПОЛ в ранньому посттравматичному періоді підлягала аналогічній закономірності, що й вміст ДК (рис. 4.2, табл. 4.3). На тлі опіку досліджуваний показник збільшувався до 3 доби і залишався стабільно підвищеним до 7 доби. Після політравми виникало різке збільшення цього показника зі стабілізацією його величини на 3 добу й істотним зниженням на 7 добу, яке не досягало рівня контрольних тварин. На 1 і 7 доби відмічались статистично достовірні відмінності за величиною ТБК-активних продуктів ПОЛ між групами тварин з ізольованими опіком і політравмою.

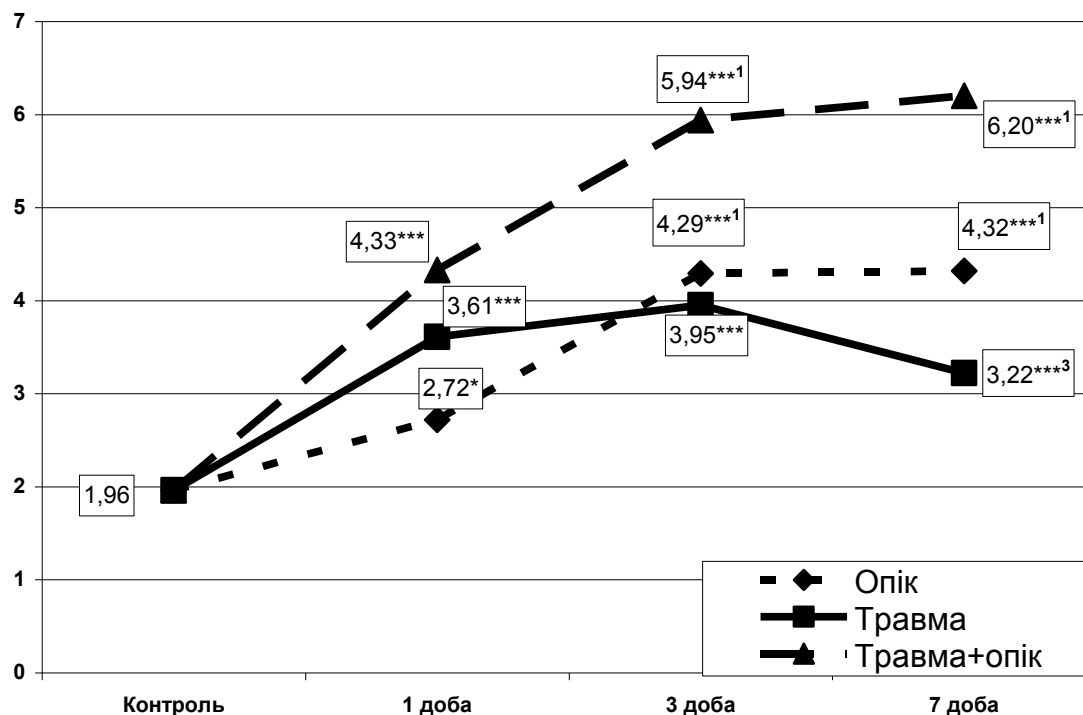
МКМОЛЬ·Г<sup>-1</sup>

Рис. 4.2. Вплив комбінованої травми на вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ гомогенату печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таблиця 4.2

**Достовірність відмінностей вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ гомогенату печінки між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,01	>0,05	<0,001
Опік – Опік + Травма	<0,001	<0,001	<0,001
Травма – Опік + Травма	<0,01	<0,001	<0,001

КТ зумовлювала істотне підвищення досліджуваного показника який зростав до 3 доби і залишався стабільно високим до 7 доби. Порівняно із групою тварин із опіком і політравмою на першу добу вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у гомогенаті печінки був більшим відповідно на 59,2 % ( $p<0,001$ ) і на 19,9 % ( $p<0,01$ ), на 3 добу – на 38,5 і 50,4 % ( $p<0,001$ ), на 7 добу – на 43,5 і 92,5 % ( $p<0,001$ ).



Таким чином, у відповідь на опік відмічається збільшення вмісту у гомогенаті печінки первинних і вторинних продуктів ПОЛ до 3 доби із наступною стабілізацією їх вмісту до 7 доби. Після політравми показники досягають максимуму на 3 добу й у подальшому істотно знижуються, не досягаючи контрольного рівня. Після КТ відмічається статистично достовірно більший рівень досліджуваних показників ПОЛ у всі терміни спостереження.

#### 4.2. Динаміка показників антиоксидантного захисту

Як видно із рис. 4.3 і табл. 4.3, на тлі опіку в гомогенаті печінки стабільно з 1 до 7 доби знижується вміст SH-груп. Після політравми вміст цих речовин зменшується до 3 доби з наступним істотним зростанням. На 1 і 3 доби відмінності за величиною досліджуваного показника між групами тварин з опіком і політравмою є статистично достовірними.

мкмоль·Г<sup>-1</sup>

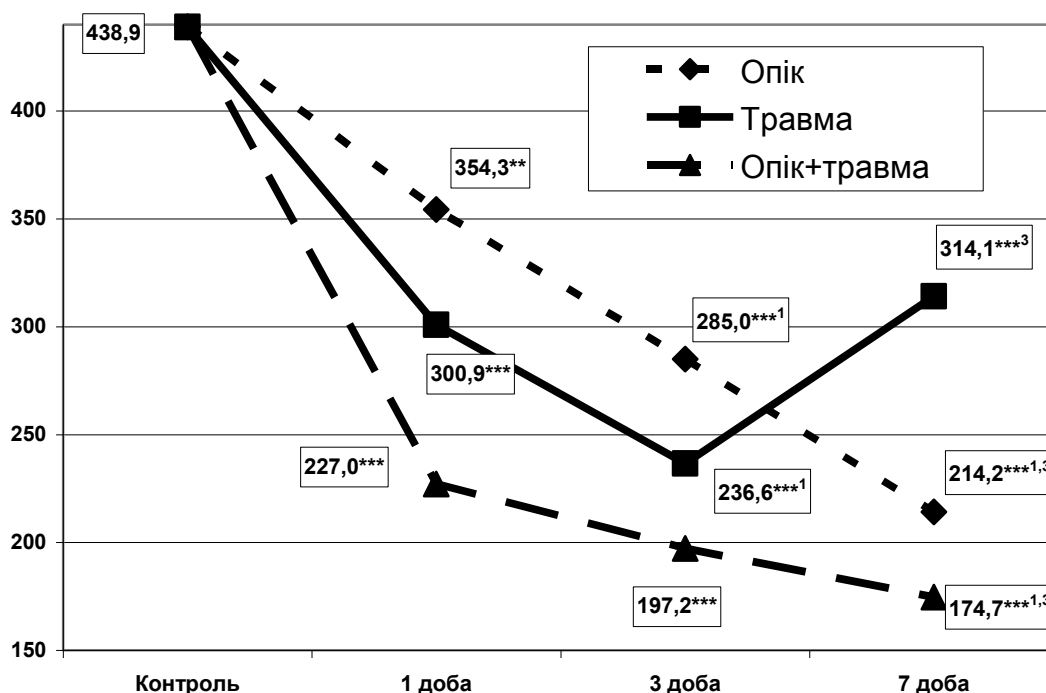


Рис. 4.3. Вплив комбінованої травми на вміст SH-груп гомогенату печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду

**Достовірність відмінностей вмісту SH-груп гомогенату печінки між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,05	<0,10	<0,001
Опік – Опік + Травма	<0,001	<0,001	<0,01
Травма – Опік + Травма	<0,01	<0,10	<0,001

На тлі КТ зниження вмісту SH-груп було найбільшим у всі терміни спостереження і досягало мінімальної величини на 7 добу спостереження. Порівняно із групою тварин із опіком і політравмою на 1 добу вміст у гомогенаті печінки був меншим відповідно на 35,9 % ( $p<0,001$ ) і на 25,6 % ( $p<0,01$ ), на 3 добу – на 30,8 % ( $p<0,001$ ) і на 16,6 % ( $p<0,10$ ), на 7 добу – на 18,4 % ( $p<0,01$ ) і на 44,4 % ( $p<0,001$ ).

Вміст у сироватці крові ЦП на тлі опіку (рис. 4.4, табл. 4.4) стабільно наростає із 1 до 7 доби.

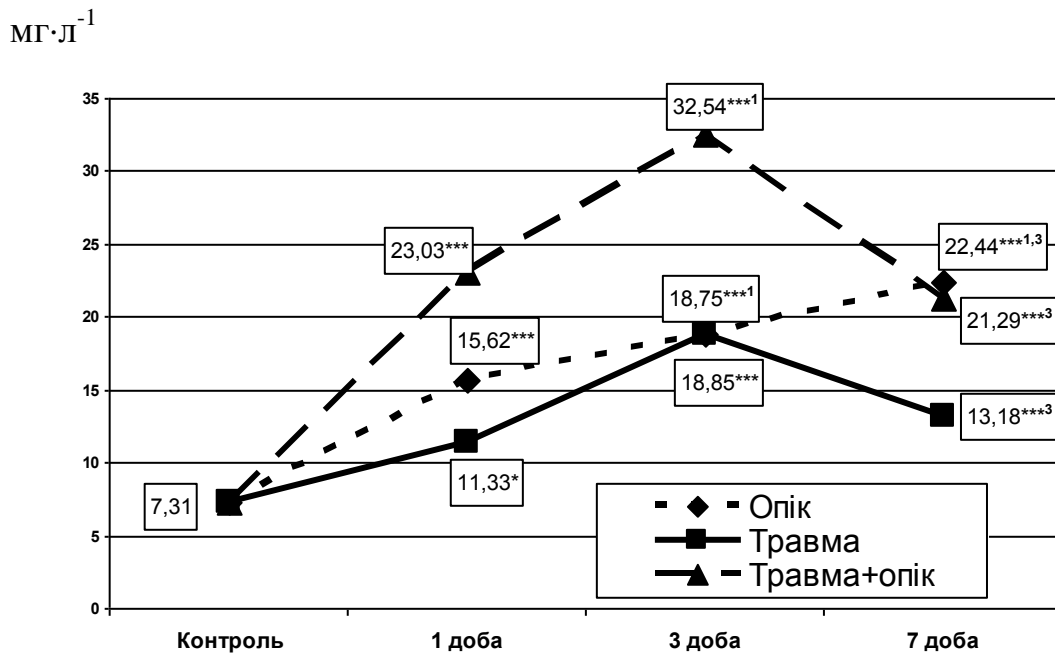


Рис. 4.4. Вплив комбінованої травми на вміст ЦП сироватки крові в динаміці раннього посттравматичного періоду

**Достовірність відмінностей вмісту ЦП сироватки крові між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,05	>0,05	<0,001
Опік – Опік + Травма	<0,001	<0,001	>0,05
Травма – Опік + Травма	<0,001	<0,001	<0,001

Після політравми величина досліджуваного показника збільшувалася менш інтенсивно на 1 добу, на 3 добу досягала рівня тварин із опіком, на 7 добу – істотно зменшувалася порівняно із попереднім терміном спостереження. На 1 і 7 доби за величиною ЦП у групах з опіком і політравмою відмічалися статистично достовірні відмінності.

На тлі КТ інтенсивність збільшення вмісту ЦП у сироватці крові було більш вираженим. Показник стрімко зростав до 3 доби і в подальшому знижувався, досягаючи групи тварин з опіком. Порівняно із групою тварин із опіком і політравмою на 1 добу вміст ЦП у сироватці крові був більшим відповідно на 47,4 і 103,3 % ( $p < 0,001$ ), на 3 добу – на 73,6 і 72,6 % ( $p < 0,001$ ). На 7 добу на тлі КТ досліджуваний показник був більшим групи тварин з політравмою – на 61,5 % ( $p < 0,001$ ).

Величина ЗПА (рис. 4.5., табл. 4.5) після опіку стабільно зростала з 1 до 7 доби. На тлі політравми збільшувалася більш інтенсивно на 1 і 3 доби з подальшим зниженням на 7, менше ніж після опіку. В усі терміни спостереження відмічалися статистично достовірні відмінності за величиною даного показника між групами тварин з опіком і політравмою.

На тлі КТ величина ЗПА крові збільшувалася найбільш інтенсивно, досягаючи максимуму на 3 добу з подальшим зниженням, порівняно із попереднім терміном спостереження, досягаючи на 7 добу рівня тварин із опіком. Порівняно із групою тварин із опіком і політравмою на 1 добу величина ЗПА крові була більшою відповідно на 51,2 % ( $p < 0,01$ ) і

на 14,0 % ( $p>0,05$ ), на 3 добу – на 67,9 і 36,4 % ( $p<0,001$ ), на 7 добу – на 16,3 % ( $p>0,05$ ) і на 57,4 % ( $p<0,001$ ).

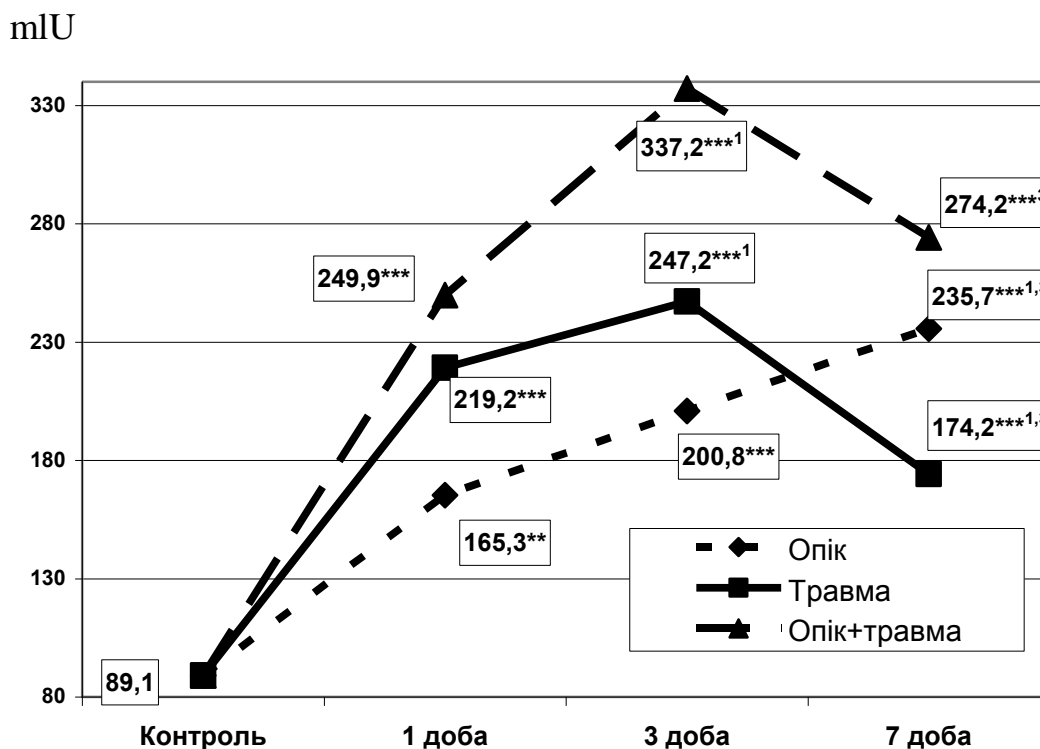


Рис. 4.5. Вплив комбінованої травми на ЗПА крові в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таблиця 4.5

**Достовірність відмінностей вмісту ЗПА крові між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,05	<0,01	<0,01
Опік – Опік + Травма	<0,01	<0,001	>0,05
Травма – Опік + Травма	>0,05	<0,001	<0,001

Таким чином, в умовах проведених експериментів відмічалось виражене виснаження вмісту SH-груп гомогенату печінки. Після опіку показник стрімко знижувався з 1 до 7 доби. Після політравми знижувався більш виражено до 3 доби з подальшим підвищенням до 7 доби. Після КТ зниження було найбільшим з 1 до 3 доби. Вміст ЦП у сироватці крові, навпаки на тлі опіку стабільно зростав з 1 до 7 доби. Після політравми теж

збільшувався, проте не так інтенсивно та на 7 добу знижувався. Після КТ інтенсивність зростання цього показника була найбільшою до 3 доби, проте до 7 показник знижувався досягаючи рівня тварин з опіком. Аналогічна закономірність відмічалася й за величиною ЗПА.

#### 4.3. Вплив комбінованої травми на зміни показників цитолізу

Як видно з рис. 4.6 і табл. 4.6 активність АлАТ сироватки крові на фоні опіку статистично достовірно збільшувалася з 1 до 3 доби. На тлі політравми величина досліджуваного показника наростала до 3 доби й в подальшому знижувалася. У всі терміни спостереження відмічалася достовірна відмінність активності АлАТ сироватки крові між групами тварин з опіком та політравмою.

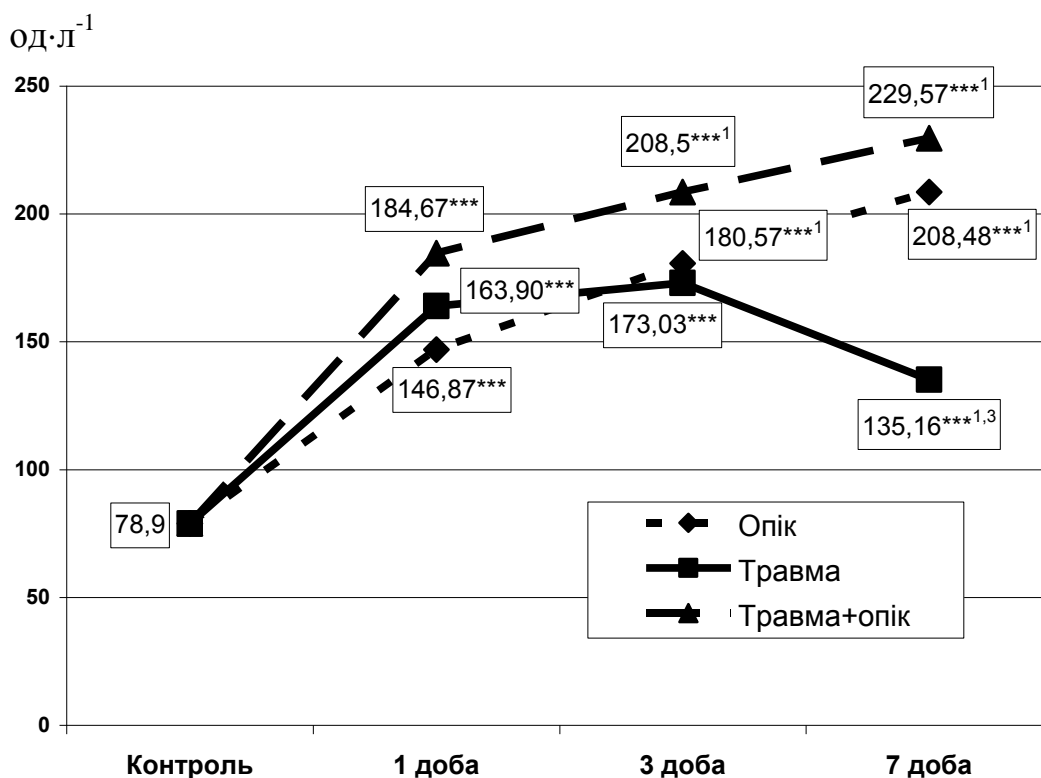


Рис. 4.6. Вплив комбінованої травми на активність АлАТ сироватки крові в динаміці раннього посттравматичного періоду

**Достовірність відмінностей активності АЛАТ сироватки крові між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,01	<0,05	<0,001
Опік – Опік + Травма	<0,001	>0,05	>0,05
Травма – Опік + Травма	<0,01	<0,01	<0,001

На тлі КТ активність АЛАТ збільшувалася більш виражено. На 1 добу величина досліджуваного показника на 25,7 % перевищувала групу тварин з опіком ( $p < 0,001$ ) і на 12,6 % групу тварин з політравмою ( $p < 0,01$ ). В подальшому (на 3 і 7 доби) не відмічалось істотних відмінностей між групами тварин з КТ й опіком, проте на 3 добу у тварин з КТ величина цього показника перевищувала групу тварин з політравмою на 20,5 % ( $p < 0,01$ ), на 7 добу – на 69,9 % ( $p < 0,001$ ).

Активність АсАТ змінювалася в дослідних групах з подібною закономірністю (рис. 4.7, табл. 4.7).

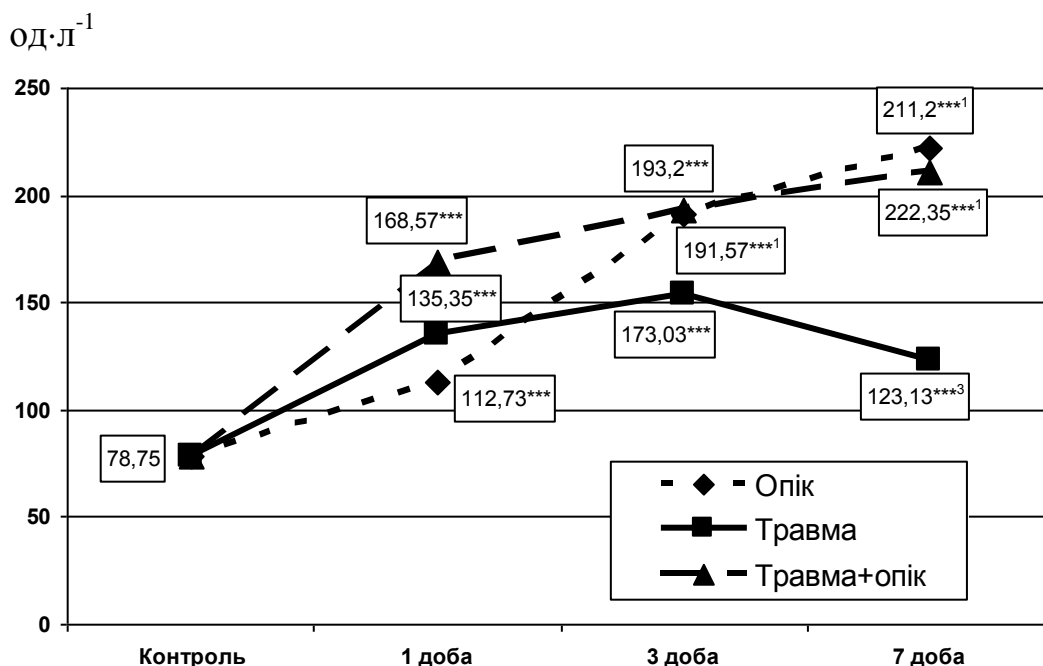


Рис. 4.7. Вплив комбінованої травми на активність АсАТ сироватки крові в динаміці раннього посттравматичного періоду

**Достовірність відмінностей активності АсАТ сироватки крові між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	<0,05	<0,05	<0,001
Опік – Опік + Травма	<0,01	>0,05	>0,05
Травма – Опік + Травма	<0,10	<0,01	<0,001

На 1 добу величина досліджуваного показника на 49,5 % перевищувала групу тварин з опіком ( $p < 0,01$ ) і мала тенденцію до більшої величини порівняно із групою тварин з політравмою ( $p < 0,10$ ). В подальшому (на 3 і 7 доби) не відмічалось істотних відмінностей між групами тварин з КТ й опіком, проте на 3 добу у тварин з КТ величина цього показника перевищувала групу тварин з політравмою на 11,6 % ( $p < 0,01$ ), на 7 добу – на 71,5 % ( $p < 0,001$ ).

Таким чином в умовах травми відмічається істотне підвищення маркерів цитолізу АлАТ і АсАТ. Опік зумовлює стабільне підвищення їх активності з 1 до 7 доби, політравма – до 3 доби з подальшим зниженням. КТ викликає стрімке збільшення активності АлАТ на 1 добу, на 3 і 7 воно сягає рівня тварин з опіком.

#### **4.4. Динаміка показників ендогенної інтоксикації на тлі комбінованої травми**

Як видно з рис. 4.8, 4.9 і табл. 4.8, 4.9 закономірність відхилень вмісту у крові продуктів ендогенної інтоксикації нагадувала таку, яка відмічалася за показниками цитолізу.

В умовах опіку вміст МСМ<sub>254</sub> у крові збільшувався з 1 доби, досягаючи найбільшої величини на 7 добу. Після політравми показник зростав до 3 доби і в подальшому знижувався. На тлі КТ інтенсивність

зростання вмісту  $MCM_{254}$  була найбільшою, проте істотно не відрізнялась в порівнянні із групою тварин із політравмою і опіком на 1 та 3 доби. На 7 добу після КТ вміст у крові  $MCM_{254}$  був на 11,5 % більшим, ніж після опіку ( $p < 0,05$ ) і на 75,8 % ( $p < 0,001$ ).

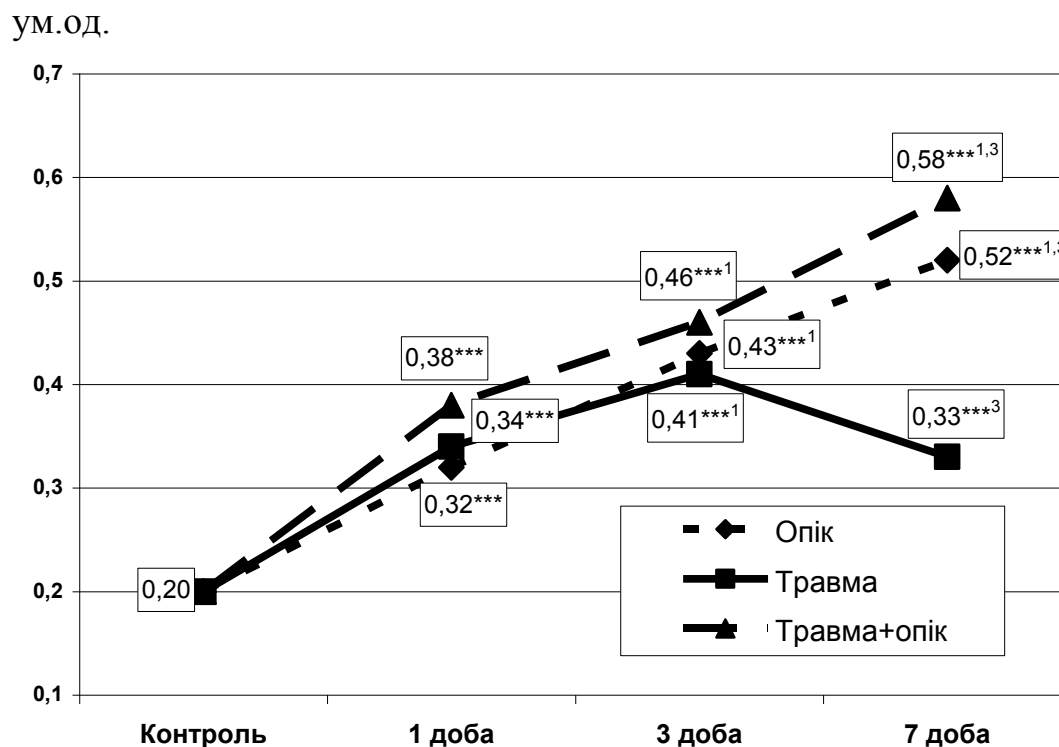


Рис. 4.8. Вплив комбінованої травми на вміст у крові  $MCM_{254}$  в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таблиця 4.8

**Достовірність відмінностей вмісту у крові  $MCM_{254}$  між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	$>0,05$	$>0,05$	$<0,001$
Опік – Опік + Травма	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$
Травма – Опік + Травма	$>0,05$	$>0,05$	$<0,001$

Аналогічна закономірність відмічалася й за величиною  $MCM_{280}$ . Вміст у крові  $MCM_{280}$  на тлі КТ був найбільшим і на 1 добу порівняно із групами тварин з опіком і політравмою перевищував їх відповідно на



13,9 % ( $p < 0,05$ ) і 17,1 % ( $p < 0,01$ ), на 3 добу – достовірно перевищував тільки групу тварин з політравмою (на 23,1 %,  $p < 0,01$ ), на 7 добу відповідно на 13,0 і 60,5 % ( $p < 0,001$ )

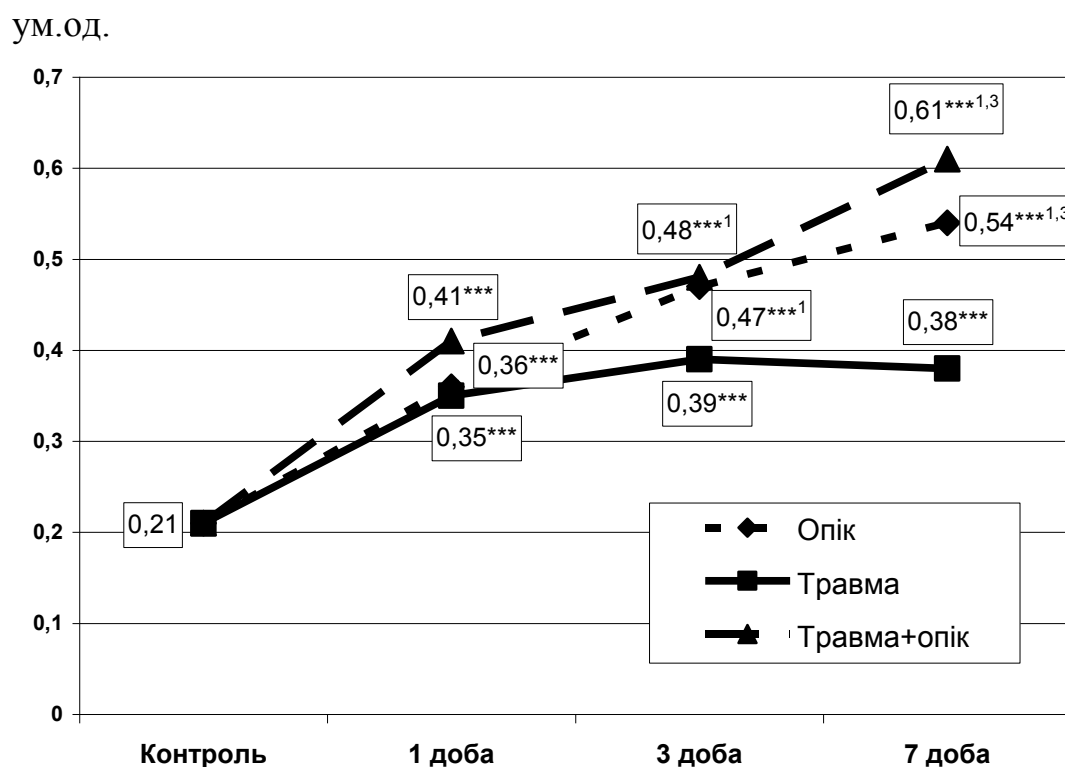


Рис. 4.9. Вплив комбінованої травми на вміст у крові  $MCM_{280}$  в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таблиця 4.9

**Достовірність відмінностей вмісту у крові  $MCM_{280}$  між групами тварин з модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку**

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
Опік – Травма	$>0,05$	$<0,01$	$<0,001$
Опік – Опік + Травма	$<0,05$	$>0,05$	$<0,001$
Травма – Опік + Травма	$<0,01$	$<0,01$	$<0,001$

Таким чином, після травм різного походження відмічається збільшення рівня ендогенної інтоксикації, що проявляється підвищенням вмісту у крові  $MCM$  різних фракцій. Після опіку вміст у крові  $MCM_{254-280}$  стабільно підвищується з 1 до 7 доби. Після політравми вміст даних речовин

збільшувався до 3 доби з подальшим зниженням вмісту фракції  $MCM_{254}$  і стабільно високим рівнем  $MCM_{280}$ . Після КТ ендотоксикоз був найбільшим у всі терміни спостереження і значно перевищував групи тварин з опіком і політравмою на 7 добу спостереження.

#### 4.5. Відхилення показників перекисного окиснення ліпідів тлі комбінованої травми і попереднього гострого іммобілізаційного стресу

Як видно з рис. 4.10 у попередньо стресованих тварин на 1 добу після КТ відмічалася істотне підвищення вмісту ДК у гомогенаті печінки порівняно із групою тварин яких не піддавали стресу (на 21,8 %,  $p < 0,01$ ).

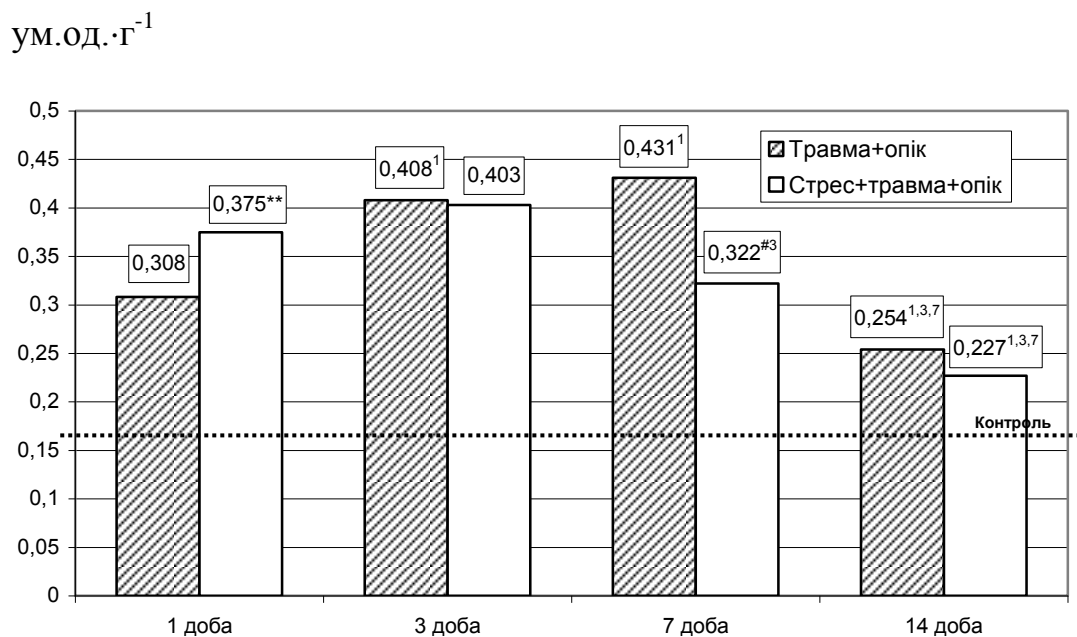


Рис. 4.10. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на вміст ДК гомогенату печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду. (Тут і на інших рисунках розділу 4: \* – достовірність відмінностей порівняно із групою без попереднього стресу (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; # –  $p < 0,10$ ); <sup>1</sup> – відмінності порівняно з першою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ); <sup>3</sup> – відмінності порівняно із третьою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ); <sup>7</sup> – відмінності порівняно із сьомою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ))

На 3 добу не відмічалось істотних відмінностей між групами порівняння за величиною даного показника. У стресованих тварин на 7 добу спостерігалася тенденція до меншого вмісту ДК у гомогенаті печінки, ніж у нестресованих (на 25,3 %,  $p < 0,10$ ). Проте на 14 добу у стресованих і нестресованих тварин відмінностей за вмістом ДК гомогенату печінки не спостерігалось.

Вміст у гомогенаті печінки ТБК-активних продуктів ПОЛ (рис. 4.11) на 1 добу спостереження після КТ у групах стресованих і нестресованих тварин практично не відрізнявся. На 3 добу у тварин, яких піддавали стресу величина досліджуваного показника істотно зменшувалася (на 11,1 %,  $p < 0,05$ ). На 7 добу не відмічалось істотних відмінностей між групами порівняння за вмістом у гомогенаті печінки ТБК-активних продуктів ПОЛ, проте на 14 – у групі стресованих тварин величина досліджуваного показника ставала суттєво меншою (на 11,3 %,  $p < 0,05$ ).

МКМоль·Г<sup>-1</sup>

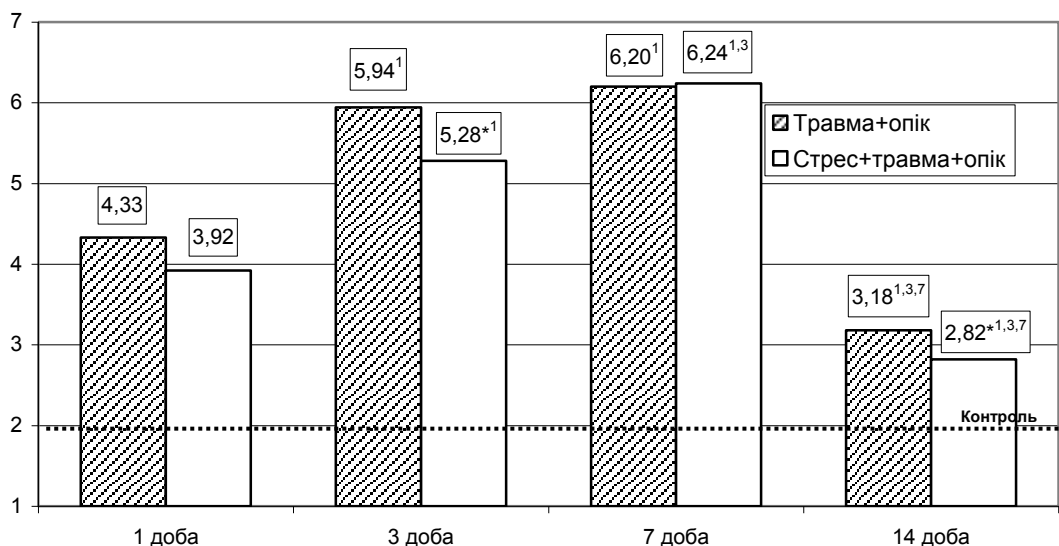


Рис. 4.11. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ гомогенату печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таким чином, попередній гострий емоційний стрес сприяє збільшенню вмісту первинних продуктів ПОЛ у гомогенаті печінки на 1 добу. Вміст

вторинних продуктів на тлі попереднього стресу стає меншим, ніж у нестресованих тварин на 3 і 14 доби.

#### 4.6. Динаміка показників антиоксидантного захисту у мовах комбінованої травми та попереднього гострого іммобілізаційного стресу

Як видно з рис. 4.12, попередній гострий емоційний стрес сприяв більшому виснаженню SH-груп у тканині печінки на 1 добу після травмування. У стресованих тварин даний показник був на 19,7 % меншим, ніж у нестресованих ( $p < 0,05$ ).

МКМОЛЬ·Г<sup>-1</sup>



Рис. 4.12. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на вміст SH-груп гомогенату печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду

На 3 добу не відмічалось істотних відмінностей між групами порівняння, в той час як у стресованих тварин на 7 добу даний показник підвищувався і ставав на 51,1 % більшим, ніж у нестресованих. На 14 добу в обох порівнюваних групах вміст SH-груп у гомогенаті печінки підвищувався, проте у стресованих тварин величина досліджуваного показника була більшою (на 22,5 %,  $p < 0,05$ ).

Вміст у сироватці крові ЦП на 1 добу після КТ (рис. 4.13) у більшій

мірі зростає у групі стресованих тварин. Його величина у цій групі була на 32,1 % більшою, ніж у групі нестресованих тварин ( $p < 0,001$ ).

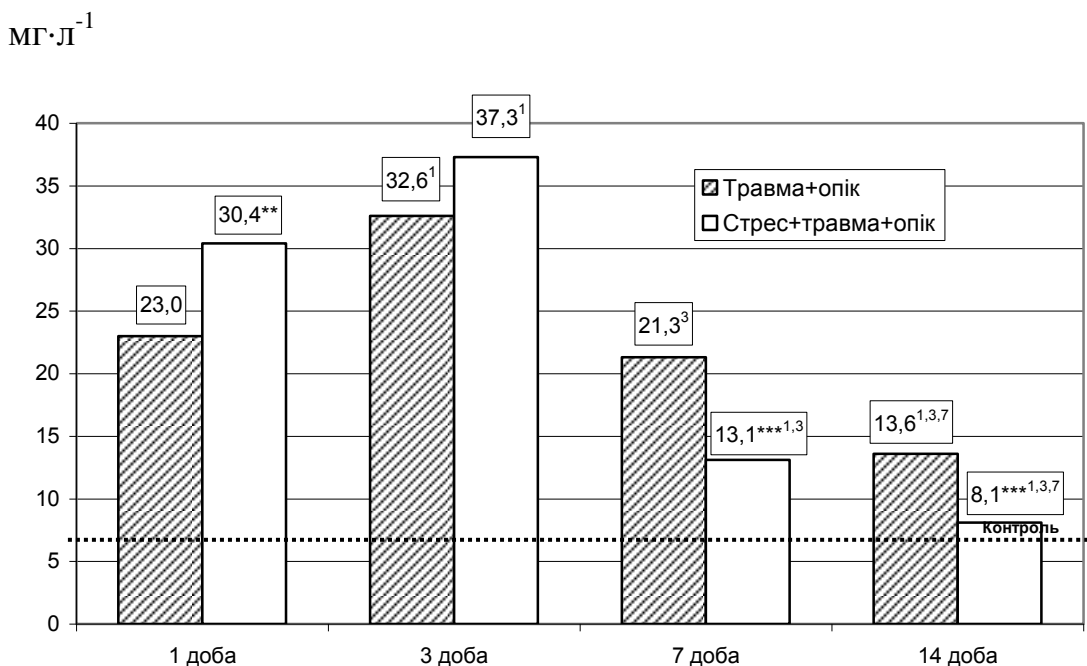


Рис. 4.13. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на вміст ЦП сироватки крові в динаміці раннього посттравматичного періоду

На 3 добу вміст ЦП у сироватці крові зростає в обох групах, а на 7 і 14 доби знижувався. На 3 добу не спостерігалось істотних відмінностей за величиною досліджуваного показника у групах порівняння. Проте на 7 добу у стресованих тварин вміст у сироватці крові ЦП був на 38,5 %, а на 14 добу – на 40,4 % меншим, ніж у групі тварин, яких не піддавали попередньому стресу ( $p < 0,001$ ).

Величина ЗПА на 1 добу після травмування (рис. 4.14) у стресованих тварин виявилася істотно меншою, ніж у нестресованих (на 28,4 %,  $p < 0,01$ ). На 3 добу в цій групі відмічалася тенденція до меншої величини (на 7,4 %,  $p < 0,10$ ). На 7 добу не спостерігалось істотних відмінностей між групами порівняння. На 14 добу ЗПА знижувалася в обох дослідних групах, проте у групі стресованих тварин даний показник виявився істотно більшим (на 28,5 %,  $p < 0,01$ ).

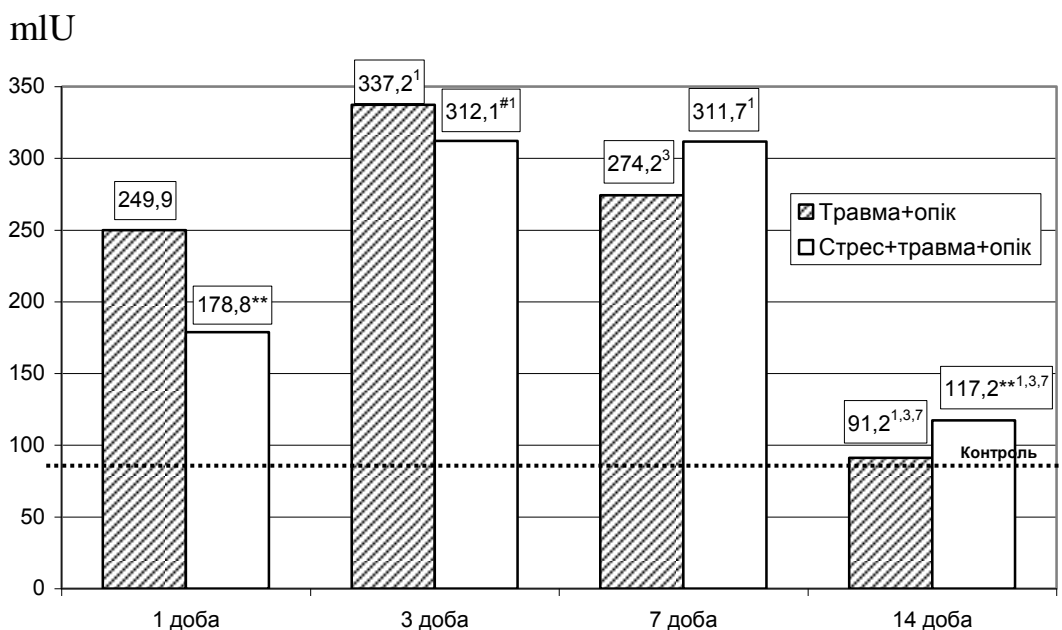


Рис. 4.14. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на ЗПА крові в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таким чином, попередній стрес зумовлює більше виснаження антиоксидантної системи на фоні КТ, що проявляється меншим вмістом SH-груп в гомогенаті печінки та зниженням ЗПА на 1 добу після КТ, порівняно із нестресованими тваринами. Крім цього, в цей термін спостереження попереднє стресування стимулює більше утворення білка реактивної фази ЦП. Проте на 7 та особливо на 14 добу у групі тварин, яких попередньо піддавали гострому стресу, відмічається більше посилення утворення SH-груп, підвищення ЗПА та зниження вмісту ЦП у сироватці крові.

#### 4.7. Вплив комбінованої травми і попереднього гострого іммобілізаційного стресу на зміни показників цитолізу

Як видно з рис. 4.15, 4.16 попереднє стресування зумовлювало більший підйом активності АлАТ у сироватці крові. Порівняно із нестресованими тваринами, величина досліджуваного показника на 1 добу ставала на 25,2 % більшою. Результат виявився статистично достовірним ( $p < 0,01$ ). На 3 добу

величина досліджуваного показника у стресованих тварин ставала навпаки, меншою – на 9,7 % ( $p < 0,01$ ).

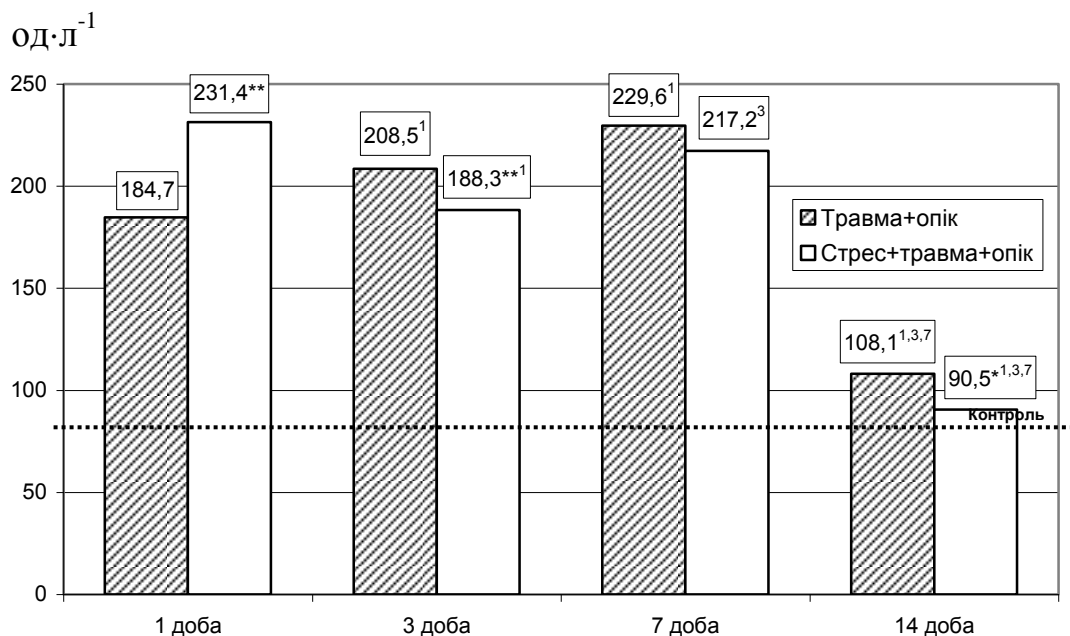


Рис. 4.15. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на активність АлАТ сироватки крові в динаміці раннього посттравматичного періоду

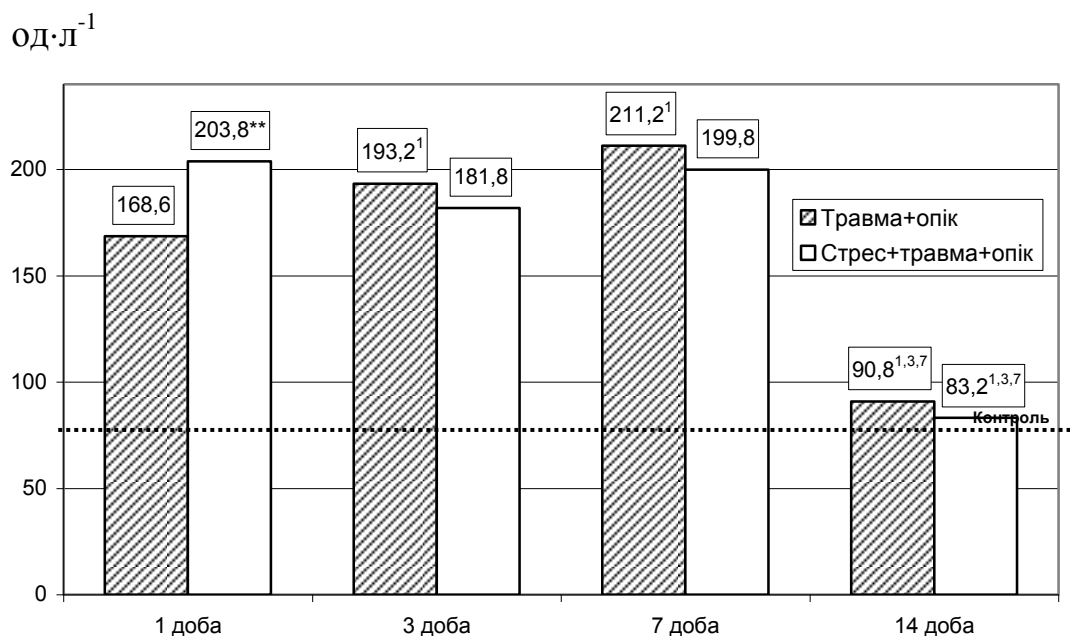


Рис. 4.16. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на активність АсАТ сироватки крові в динаміці раннього посттравматичного періоду

На 7 добу істотних відмінностей за величиною досліджуваного показника у групі порівняння не спостерігалось, в той час як на 14 добу активність АлАТ була суттєво нижчою у групі стресованих тварин (на 16,3 %,  $p < 0,05$ ).

Активність АсАТ сироватки крові (див. рис. 4.16) теж зростала у більшій мірі на 1 добу після попереднього стресу – на 20,9 % ( $p < 0,01$ ). В подальшому істотних відмінностей за величиною даного показника між групами стресових і нестресованих тварин не спостерігалось.

Таким чином, попередній гострий психоемоційний стрес сприяє більшому підвищенню активностей АлАТ і АсАТ сироватки крові у тварин з КТ на 1 добу. Проте в подальшому активність АлАТ змінюється фазово із більшим зниженням на 3 та 14 добу. Активність АсАТ на 3-14 доби у групі стресованих тварин практично не відрізняється від аналогічного тварин, яких не піддавали стресуванню.

#### **4.8. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в умовах комбінованої травми та гострого іммобілізаційного стресу**

Як видно із рис. 4.17 і 4.18 показники ендогенної інтоксикації збільшувалися з 1 до 14 доби. Попередній гострий психоемоційний стрес супроводжувався збільшенням вмісту МСМ<sub>254</sub> і тенденцією до підвищення МСМ<sub>280</sub> у крові, порівняно із нестресованими тваринами (відповідно на 11,7 %,  $p < 0,05$  і на 10,4 %,  $p < 0,10$ )

На 3 добу не спостерігалось статистично достовірних відмінностей у величині досліджуваних показників стресованих і нестресованих тварин. У стресованих тварин на 7 добу відмічався менший вміст фракцій МСМ, порівняно із нестресованими (МСМ<sub>254</sub> – на 15,9 %,  $p < 0,01$ ; МСМ<sub>280</sub> – на 19,6 %,  $p < 0,001$ ). На 14 добу в обох дослідних групах вміст МСМ у крові знижувався, проте у стресованих тварин їх величини виявилися статистично достовірно меншими (МСМ<sub>254</sub> – на 32,1 %,  $p < 0,001$ ; МСМ<sub>280</sub> – на 30,0 %,  $p < 0,001$ ).



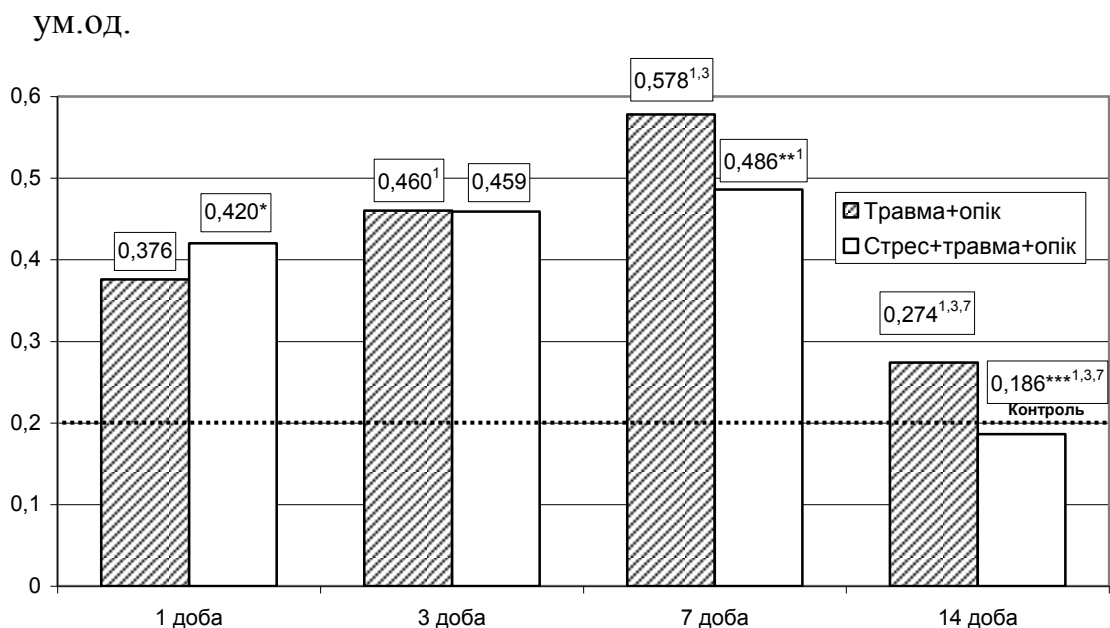


Рис. 4.17. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на вміст у крові  $MCM_{254}$  в динаміці раннього посттравматичного періоду

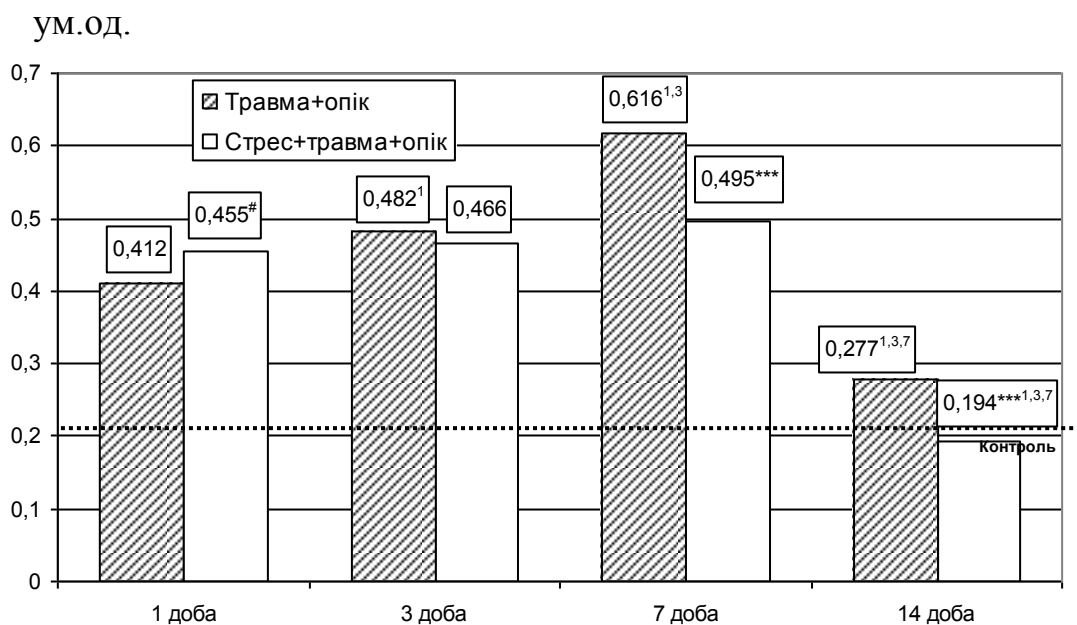


Рис. 4.18. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на вміст у крові  $MCM_{280}$  в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таким чином, попереднє стресування супроводжується більшим зростанням продуктів ендогенної інтоксикації, зокрема  $MCM$  у крові на 1 добу після КТ порівняно із нестресованими тваринами. Проте, починаючи з

7 доби, й особливо на 14 добу вміст досліджуваних продуктів ендогенної інтоксикації у крові стресованих тварин стає статистично достовірно меншим, ніж у нестресованих.

На основі отриманих у розділі 3 даних можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. У відповідь на опік відмічається збільшення вмісту у гомогенаті печінки первинних і вторинних продуктів ПОЛ до 3 доби та з наступною стабілізацією їх вмісту до 7 доби. Після політрави показники досягають максимуму на 3 добу й у подальшому істотно знижуються, не досягаючи контрольного рівня. Після КТ відмічається статистично достовірно більший рівень досліджуваних показників ПОЛ у всі терміни спостереження.

2. В умовах проведених експериментів відмічається виражене виснаження вмісту SH-груп гомогенату печінки. Після опіку показник стрімко знижується з 1 до 7 доби. Після політрави зменшується більш виражено до 3 доби з подальшим підвищенням до 7 доби. Після КТ зниження найбільше з 1 до 3 доби. Вміст ЦП у сироватці крові, навпаки на тлі опіку стабільно зростає з 1 до 7 доби. Після політрави теж збільшується, проте не так інтенсивно й на 7 добу знижується. Після КТ інтенсивність зростання цього показника є найбільшою до 3 доби, проте до 7 доби показник знижується, досягаючи рівня тварин з опіком. Аналогічна закономірність відмічається й за величиною ЗПА.

3. В умовах травми відмічається істотне підвищення маркерів цитолізу АлАТ і АсАТ. Опік зумовлює стабільне підвищення їх активності з 1 до 7 доби, політрава – до 3 доби з подальшим зниженням. КТ викликає стрімке збільшення активності АлАТ на першу добу, на 3 і 7 добу вона сягає рівня тварин з опіком.

4. Після травм різного походження відмічається збільшення рівня ендогенної інтоксикації, що проявляється підвищенням вмісту у крові МСМ різних фракцій. Після опіку вміст у крові МСМ<sub>254-280</sub> стабільно підвищується з 1 до 7 доби. Після політрави вміст даних речовин збільшується до 3 доби з

подальшим зниженням вмісту фракції МСМ<sub>254</sub> і стабільно високим рівнем МСМ<sub>280</sub>. Після КТ ендотоксикоз був найбільшим у всі терміни спостереження і значно перевищував групи тварин з опіком і політравмою на 7 добу спостереження.

5. Попередній гострий емоційний стрес сприяє збільшенню вмісту первинних продуктів ПОЛ у гомогенаті печінки на 1 добу і не впливає на їх вміст у наступні терміни спостереження. Вміст вторинних продуктів на тлі попереднього стресу на 1 добу не відрізняється від аналогічного нестресованих тварин, проте стає меншим на 3 і 14 доби.

6. Попередній стрес зумовлює більше виснаження антиоксидантної системи на тлі КТ, що проявляється меншим вмістом SH-груп в гомогенаті печінки та зниженням ЗПА на 1 добу після КТ, порівняно із нестресованими тваринами. В цей термін спостереження попереднє стресування стимулює більше утворення білка реактивної фази ЦП. На 7 та особливо на 14 добу, у групі тварин, яких попередньо піддавали гострому стресу, відмічається більше посилення утворення SH-груп, підвищення ЗПА та зниження вмісту ЦП у сироватці крові.

7. Попередній гострий психоемоційний стрес сприяє більшому підвищенню активностей АлАТ і АсАТ сироватки крові у тварин з КТ на 1 добу. В подальшому активність АлАТ змінюється фазово із більшим зниженням на 3 і 14 добу. Активність АсАТ на 3-14 доби у групі стресованих тварин практично не відрізняється від аналогічного тварин, яких не піддавали стресуванню.

8. Попереднє стресування супроводжується більшим зростанням продуктів ендогенної інтоксикації, зокрема МСМ у крові на 1 добу після КТ порівняно із нестресованими тваринами. Починаючи з 7 доби, й особливо на 14 добу вміст досліджуваних продуктів ендогенної інтоксикації у крові стресованих тварин стає статистично достовірно меншим, ніж у нестресованих.

Наведені у розділі результати знайшли своє відображення у публікаціях [234-237].

## РОЗДІЛ 5

### ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ МАТЕМАТИЧНОГО АНАЛІЗУ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ І ПОПЕРЕДНЬОГО ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

Показники математичного аналізу серцевого ритму належать до чутливих індикаторів перебігу адаптаційних реакцій в організмі з позиції впливу симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи та залучення центральних структур нервової системи в регуляції серцевого ритму.

Як показали наші дослідження (рис. 5.1), у відповідь на попередній стрес на тлі КТ на 1 добу спостереження відмічалось підвищення  $M_0$  на 17,0 %, порівняно із нестресованими тваринами. На 3 добу в обох групах величина досліджуваного показника статистично достовірно збільшувалась порівняно із 1 добою ( $p \leq 0,05$ ).

На 7 і 14 дні спостережень відмічались коливальні відхилення досліджуваного показник в обох дослідних групах. Статистично значущих відхилень між ними не відмічалось.

Стосовно контрольної групи величина  $M_0$  через 1 добу після КТ і стресу істотно збільшувалась (на 38,6 %,  $p < 0,01$ ), після самої травми – практично не змінювалась. В подальшому відмічалось стійке підвищення досліджуваного показника стосовно контролю в обох дослідних групах ( $p < 0,01-0,001$ ).

Як видно з рис. 5.2 величина  $A_{M_0}$  на тлі попереднього стресу на 1 добу спостереження теж була вищою, порівняно із групою нестресованих тварин (на 30,3 %,  $p < 0,05$ ). На 3 і 7 доби досліджуваній показник зменшувався порівняно із 1 добою.

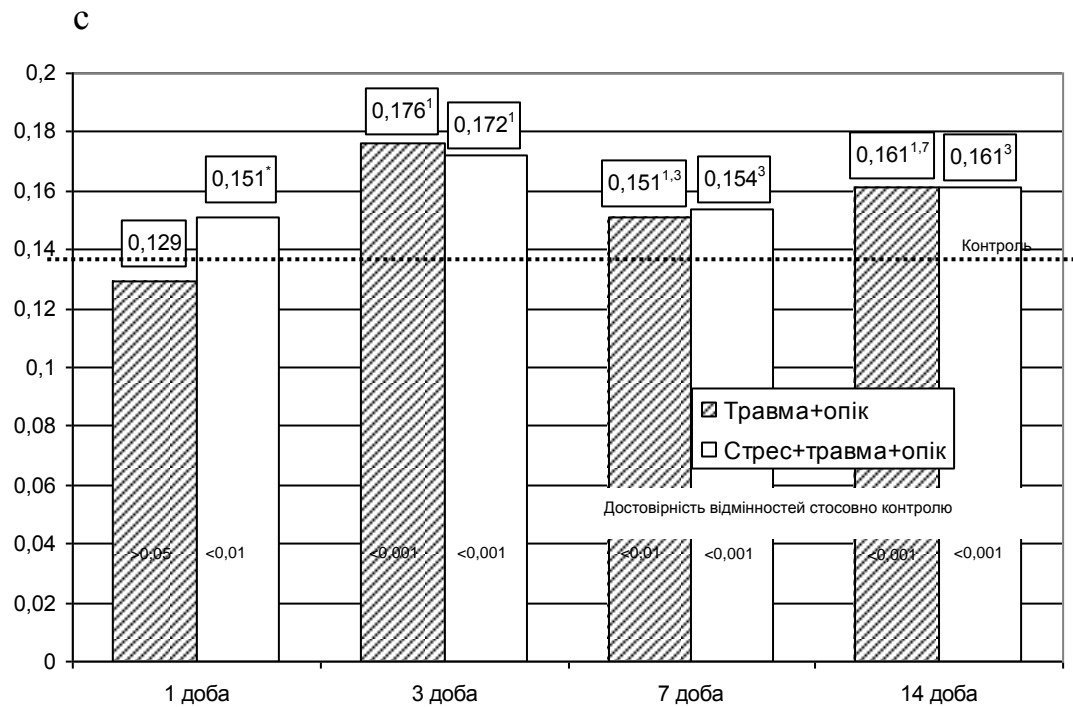


Рис. 5.1. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на величину Мо в динаміці раннього посттравматичного періоду. (Тут і на інших рисунках розділу 5: \* – достовірність відмінностей порівняно із групою без попереднього стресу (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; # –  $p < 0,10$ ); <sup>1</sup> – відмінності порівняно з першою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ); <sup>3</sup> – відмінності порівняно із третьою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ); <sup>7</sup> – відмінності порівняно із сьомою добою спостереження достовірні)

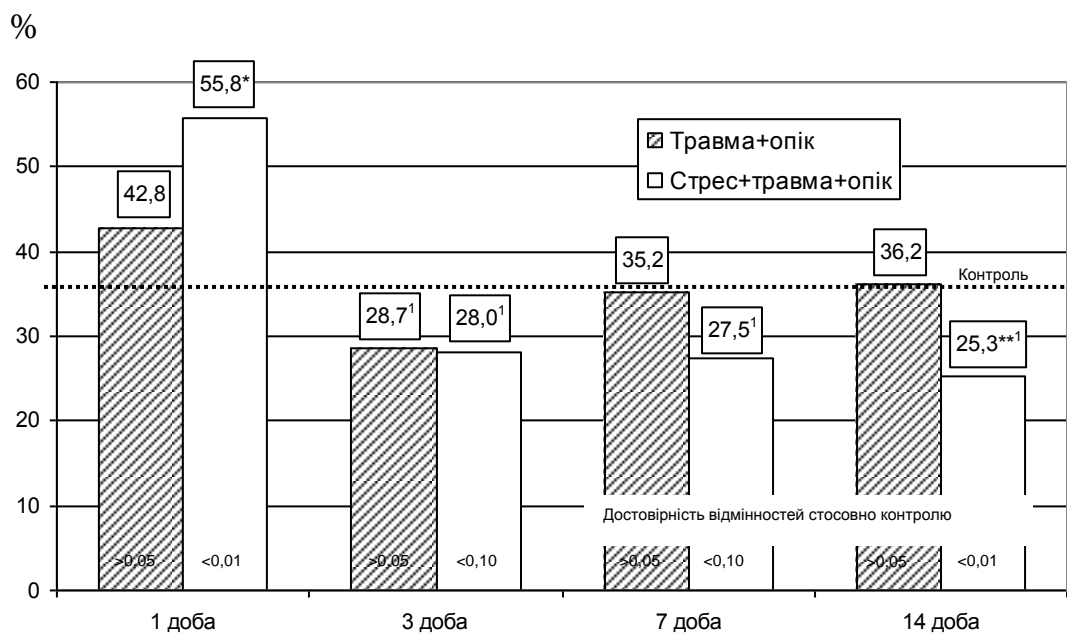


Рис. 5.2. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на величину АМо в динаміці раннього посттравматичного періоду

Причому в стресованих тварин це зниження було статистично достовірним ( $p \leq 0,05$ ). У нестресованих тварин істотним виявилось зниження на 3 добу, а на 7 величина АМо зростала, досягаючи рівня 1 доби і залишалася на такому ж рівні до 14 доби.

У стресованих тварин на 14 добу величина АМо знижувалася та була на 54,6 % меншою, ніж на 1 добу ( $p \leq 0,05$ ) та на 30,1 % меншою, ніж у групі нестресованих тварин на 14 добу ( $p < 0,01$ ).

Стосовно контрольної групи в умовах попереднього стресу і КТ величина АМо статистично достовірно зростала на 1 добу експерименту (на 55,0 %,  $p < 0,01$ ). На 3 і 7 доби відмічалася тенденція до зменшення величини досліджуваного показника ( $p < 0,10$ ), в той час, як на 14 добу АМо в цій групі ставала статистично достовірно меншою від контрольного рівня (на 29,7 %,  $p < 0,01$ ). У групі уражених тварин, яких попередньо не піддавали стресу, величина АМо у всі терміни спостереження статистично достовірно не відрізнялася від контрольної групи.

Як видно з рис. 5.3 величина  $\Delta X$  у групі попередньо стресованих тварин виявилася статистично достовірно меншою на 1 добу після КТ, ніж у нестресованих тварин (на 25,0 %,  $p < 0,01$ ). На 3 добу величина досліджуваного показника в обох групах істотно збільшувалася ( $p \leq 0,05$ ).

На 7 та 14 доби у тварин без попереднього стресу величина  $\Delta X$  поверталася до рівня, зафіксованого на 1 добу, а у групі стресованих тварин теж зменшувалася, проте залишалася статистично достовірно більшою, ніж на 1 добу ( $p \leq 0,05$ ). Разом з тим істотних відмінностей між групами порівняння на 3-14 доби не спостерігалось.

Стосовно контрольної групи у попередньо стресованих тварин величина  $\Delta X$  на 1 добу після ураження мала тенденцію до зниження ( $p < 0,10$ ), в той час, як у нестресованих істотно від контролю не відрізнялася ( $p < 0,05$ ). На 3 добу в обох дослідних групах відмічалось статистично достовірне зростання величини  $\Delta X$ .

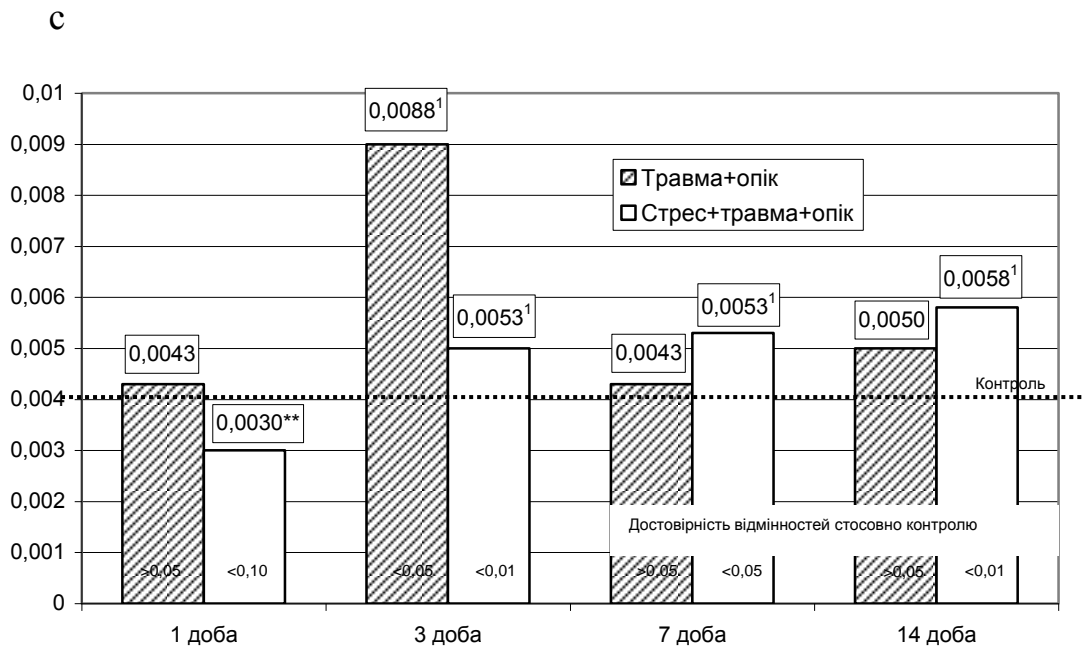


Рис. 5.3. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на величину  $\Delta X$  в динаміці раннього посттравматичного періоду

В подальшому (на 7 і 14 доби) у нестресованих тварин величина цього показника поверталася до рівня контролю, в той час, як у стресованих продовжувала залишатися статистично достовірно більшою.

ЧСС на 1 добу після травмування (рис 5.4) у стресованих тварин виявилася статистично достовірно меншою, ніж у нестресованих (на 13,2 %,  $p < 0,05$ ). У подальшому ЧСС знижувалася й до кінця експерименту між групами порівняння істотно не відрізнялася.

Стосовно контрольної групи ЧСС на 1 добу експерименту у нестресованих тварин статистично достовірно не відрізнялася, в той час, як у стресованих істотно зменшувалася (на 14,9 %,  $p < 0,01$ ). В наступні терміни спостереження величина досліджуваного показника в обох дослідних групах була нижчою від контролю, що виявилось статистично достовірним ( $p < 0,01-0,001$ ).

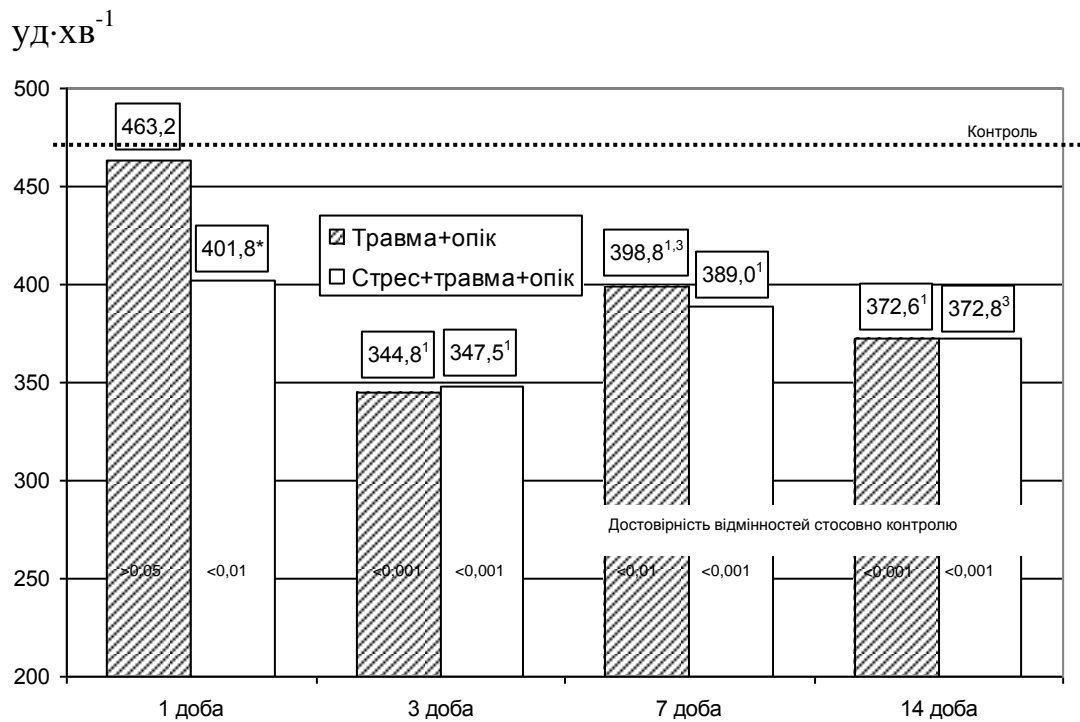


Рис. 5.4. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на величину ЧСС в динаміці раннього посттравматичного періоду

Таким чином, у відповідь на КТ у тварин, що піддавалися попередньому стресу, відмічаються коливання показників математичного аналізу серцевого ритму, які проявляються збільшенням на 1 добу величини  $M_0$ ,  $AM_0$ , зниженням  $\Delta X$  та ЧСС, порівняно із нестресованими тваринами. В інші терміни спостереження досліджувані показники змінюються в напрямку норми. Звертає на себе увагу нижчий рівень  $AM_0$  на 14 добу у стресованих тварин, порівняно із нестресованими. Стосовно контрольної групи відмічається виражене зростання  $M_0$  та зменшення ЧСС в обох дослідних групах, особливо на 3-14 доби спостереження. На 1 добу у стресованих тварин спостерігається істотне зростання  $AM_0$  порівняно з контролем, яке на 14 добу стає меншим, в той час, як у нестресованих тварин величина цього показника знаходиться на рівні контролю. Величина  $\Delta X$  у стресованих тварин істотно вища порівняно з контролем на 7 і 14 доби. В той час як у нестресованих – в ці терміни знаходиться на рівні контролю.



Індексовані показники математичного аналізу серцевого ритму дозволяють інтегрально оцінити співвідношення симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, а також ступінь централізації управління серцевим ритмом.

Як видно із рис. 5.5 через 1 добу після КТ у тварин, яких попередньо піддавали іммобілізаційному стресу, відмічався значно більший ІН – на 55,6 % ( $p < 0,01$ ), порівняно із групою нестресованих тварин. В подальшому величина досліджуваного показника статистично достовірно знижувалася в обох дослідних групах ( $p \leq 0,05$ ), проте відмічалися коливальні його відхилення зі зменшенням на 3 і 14 доби та підвищенням – на 7 добу.

Звертає на себе увагу той факт, що у групі стресованих тварин на 7 добу відмічалася тенденція до меншої величини ІН, ніж у нестресованих (на 45,3 %,  $p < 0,10$ ), а на 14 добу він виявився статистично достовірно меншим – на 43,2 % ( $p < 0,01$ ).

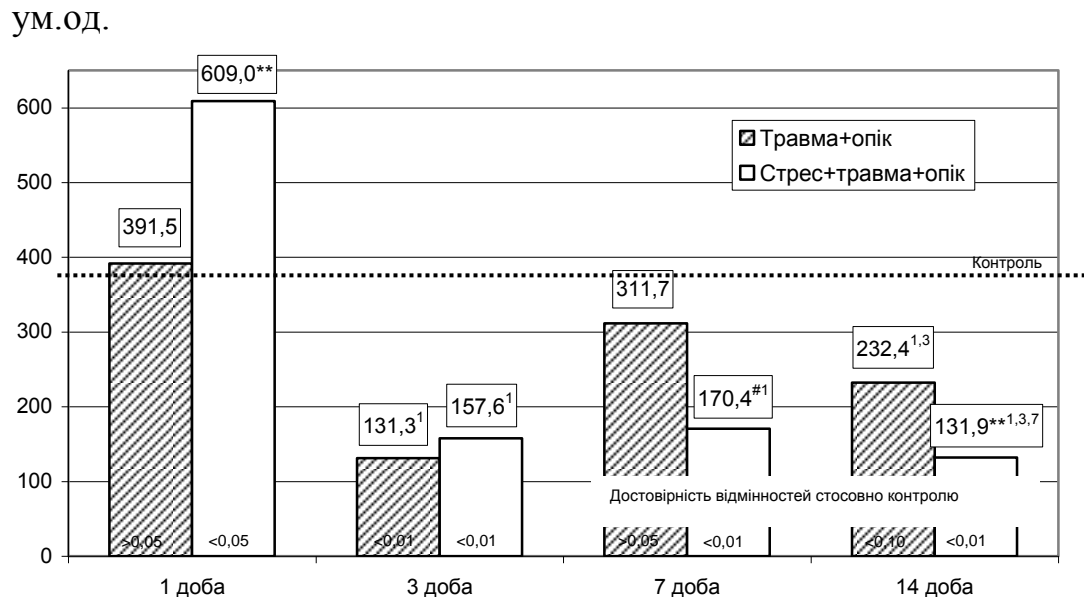


Рис. 5.5. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на величину ІН в динаміці раннього посттравматичного періоду

Стосовно контрольної групи, величина ІН у стресованих тварин на 1 добу істотно збільшувалася, та у подальшому на 3 добу в обох групах

зменшувалася, а у нестресованих тварин поверталася до норми, в той час як у стресованих – на 7 і 14 доби залишалася статистично достовірно нижчою.

Величина ІВР підлягала подібній закономірності, що й ІН. На 1 добу у стресованих тварин величина цього показника істотно зростала, порівняно із нестресованими тваринами (на 84,1 %,  $p < 0,01$ ). У наступні терміни спостереження в обох дослідних групах вона статистично достовірно зменшувалася ( $p \leq 0,05$ ).

На 7 добу відмічалася тенденція до зниження величини досліджуваного показника у групі стресованих тварин (на 41,8 %,  $p < 0,10$ ), а на 14 добу в цій групі величина ІВР була статистично достовірно нижчою (на 41,3 %,  $p < 0,01$ ).

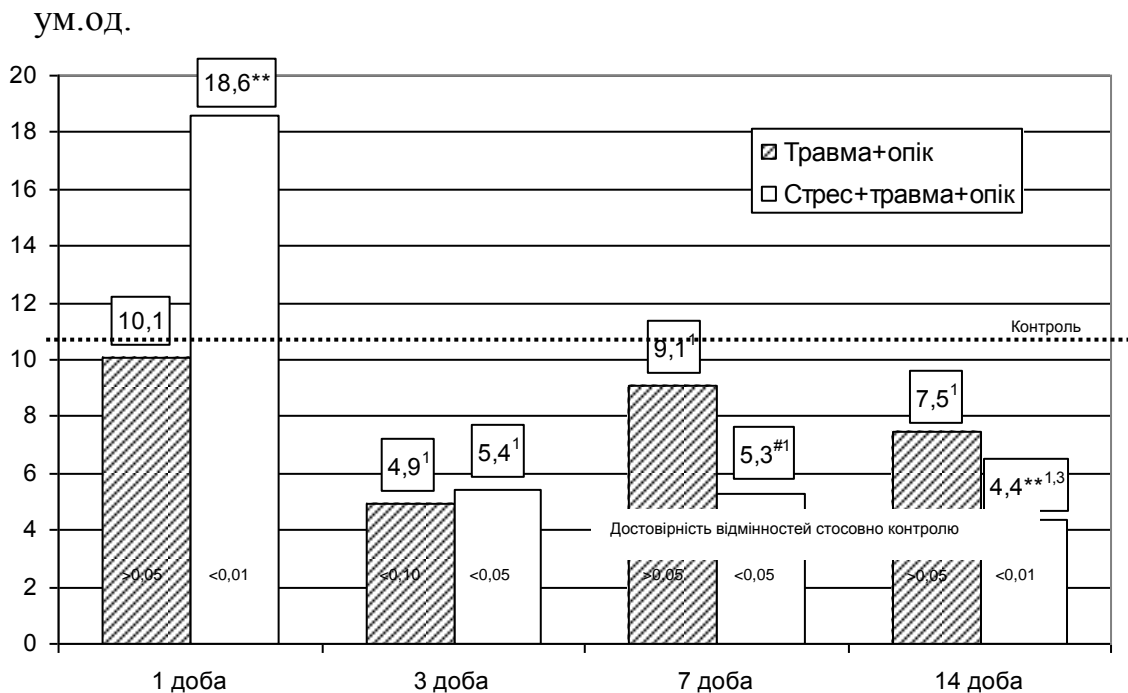


Рис. 5.6. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на величину ІВР в динаміці раннього посттравматичного періоду

Аналогічні відхилення спостерігалися й стосовно контрольної групи.

Велична ВПР на тлі попереднього стресу (рис. 5.7) теж виявилася істотно більшою (на 23,3;  $p < 0,05$ ), порівняно із нестресованими тваринами. В наступні терміни спостереження велична досліджуваного показника в обох

групах спостереження істотно зменшувалася ( $p \leq 0,05$ ). Проте ще й на 3 добу у стресованих тварин величина цього індекса була статистично достовірно більшою, ніж у нестресованих (на 91,7 %,  $p < 0,01$ ).

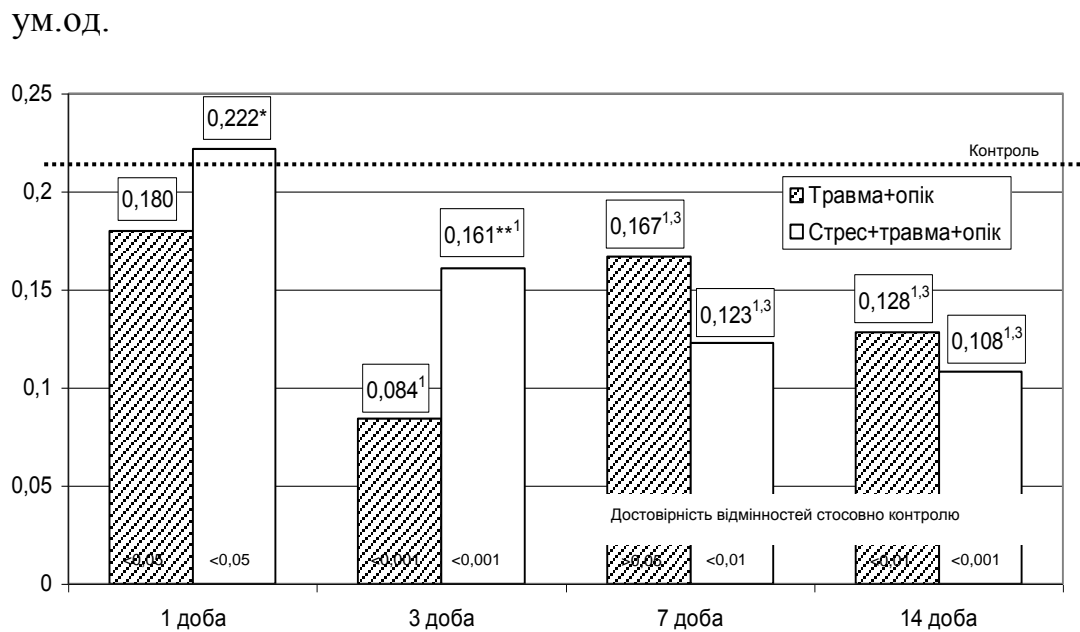


Рис. 5.7. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на величину ВПР в динаміці раннього посттравматичного періоду

В інші терміни спостереження відбувалися коливальні відхилення досліджуваного показника, які не супроводжувалися статистично значущими відхиленнями.

Стосовно контрольної групи, на 1 добу величина ВПР істотно не відрізнялися від контролю в обох дослідних групах. В інші терміни на тлі попереднього стресування досліджуваних тварин, показник статистично достовірно зменшувався, в той час як у нестресованих тварин він зазнавав коливань із зниженням на 3 і 14 доби і поверненням до рівня контролю на 7 добу.

За величиною ПАПР не відмічалось істотних відмінностей між групами тварин, яких піддавали і не піддавали стресу (рис. 5.8) за виключенням 14 доби, коли у групі стресованих тварин величина досліджуваного показника була статистично достовірно меншою, ніж у групі нестресованих тварин (на 28,6 %,  $p < 0,05$ ).

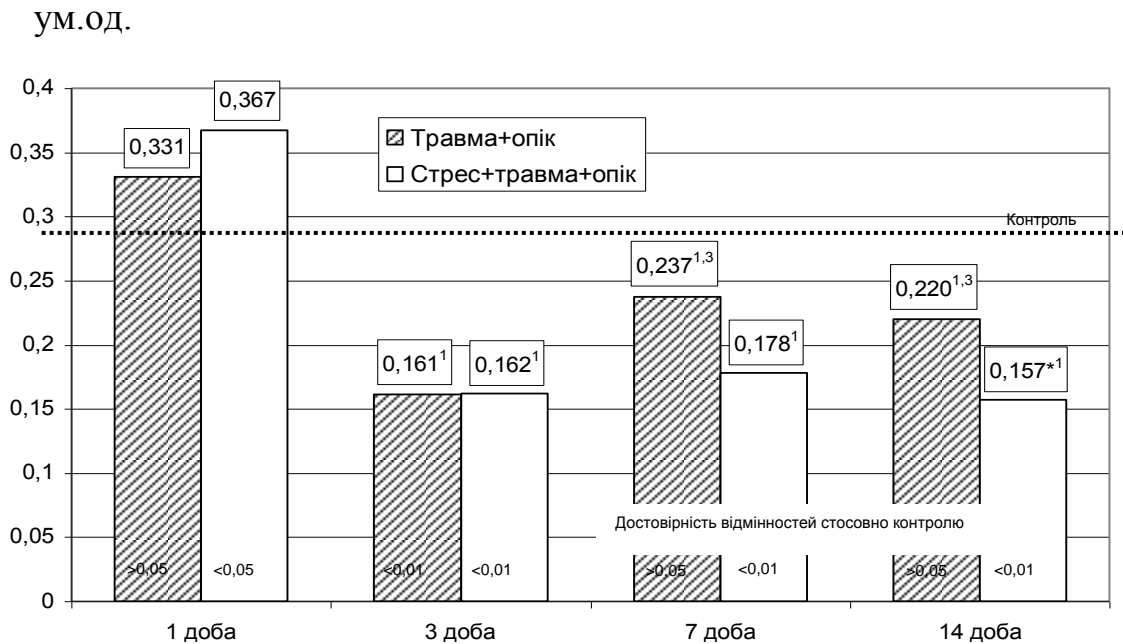


Рис. 5.8. Вплив попереднього стресу і комбінованої травми на величину ПАПР в динаміці раннього посттравматичного періоду

Слід зауважити, що на 3-14 доби показник ПАПР знижувався порівняно із 1 добою й на такому рівні залишався до кінця експерименту в обох дослідних групах. Відмічались також його коливання у групі нестресованих тварин у сторону збільшення на 7 і 14 доби порівняно із 3 добою, що виявилось статистично значущим ( $p \leq 0,05$ ).

Стосовно контрольної групи, величина ПАПР у стресованих тварин на 1 добу істотно зростала, в той час як у нестресованих – практично не змінювалася. Надалі у стресованих тварин величина даного показника істотно знижувалася. У нестресованих достовірне зниження відмічалось лише на 3 добу з подальшим поверненням до рівня контрольної групи.

Таким чином, індексовані показники зазнають істотних змін на 1 добу експерименту. За більшістю з них попередньо стресовані тварини мають статистично достовірно більшу величину. На 3-14 доби спостереження досліджувані показники істотно знижуються. Величини ІВР та ПАПР на 14 добу у групі стресованих тварин стають статистично достовірно меншими. Стосовно контрольної групи відмічається закономірність, яка полягає у зростанні досліджуваних показників у стресованих тварин на 1 добу з

подальшим зниженням на 3-14, в той час як у нестресованих – на 1 добу відхилень не спостерігається, на 3 – істотне зниження й повернення більшості з них до норми на 7 та 14 доби.

Наведені у розділі результати дозволили сформулювати такі проміжні висновки:

1. У відповідь на КТ у тварин, що піддавалися попередньому стресу, відмічаються коливання показників математичного аналізу серцевого ритму, які проявляються збільшенням на 1 добу величини  $M_0$ ,  $AM_0$ , зниженням  $\Delta X$  та ЧСС, порівняно із нестресованими тваринами. В інші терміни спостереження досліджувані показники змінюються в напрямку норми. Звертає на себе увагу нижчий рівень  $AM_0$  на 14 добу у стресованих тварин, порівняно із нестресованими. Стосовно контрольної групи відмічається виражене зростання  $M_0$  та зменшення ЧСС в обох дослідних групах, особливо на 3-14 доби спостереження. На 1 добу у стресованих тварин спостерігається істотне зростання  $AM_0$  порівняно з контролем, яке на 14 добу стає меншим, в той час, як у нестресованих тварин величина цього показника знаходиться на рівні контролю. Величина  $\Delta X$  у стресованих тварин істотно вища порівняно з контролем на 7 і 14 доби. в той час як у нестресованих – в ці терміни знаходиться на рівні контролю.

2. Індексовані показники математичного аналізу серцевого ритму зазнають істотних змін на 1 добу експерименту. За більшістю з них попередньо стресовані тварини мають статистично достовірно більшу величину. На 3-14 доби спостереження досліджувані показники істотно знижуються. Величини ІН, ІВР та ПАПР на 14 добу у групі стресованих тварин стають статистично достовірно меншими. Стосовно контрольної групи відмічається закономірність, яка полягає у зростанні досліджуваних показників у стресованих тварин на 1 добу з подальшим зниженням на 3-14, в той час як у нестресованих – на 1 добу відхилень не спостерігається, на 3 добу – істотне зниження й повернення більшості з них до норми на 7-14 доби.

Наведені у розділі результати опубліковані у ряді наукових праць [234-236].

## РОЗДІЛ 6

### ГІСТОЛОГІЧНІ ВІДХИЛЕННЯ У ТКАНІНІ ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ І ПОПЕРЕДНЬОГО ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

6.1. Вплив тяжкої травми на стан гістологічної структури печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду

При дослідженні структури печінки (рис. 6.1) ми спостерігали, що на 1 добу експерименту структура печінкової часточки залишалася незмінною.

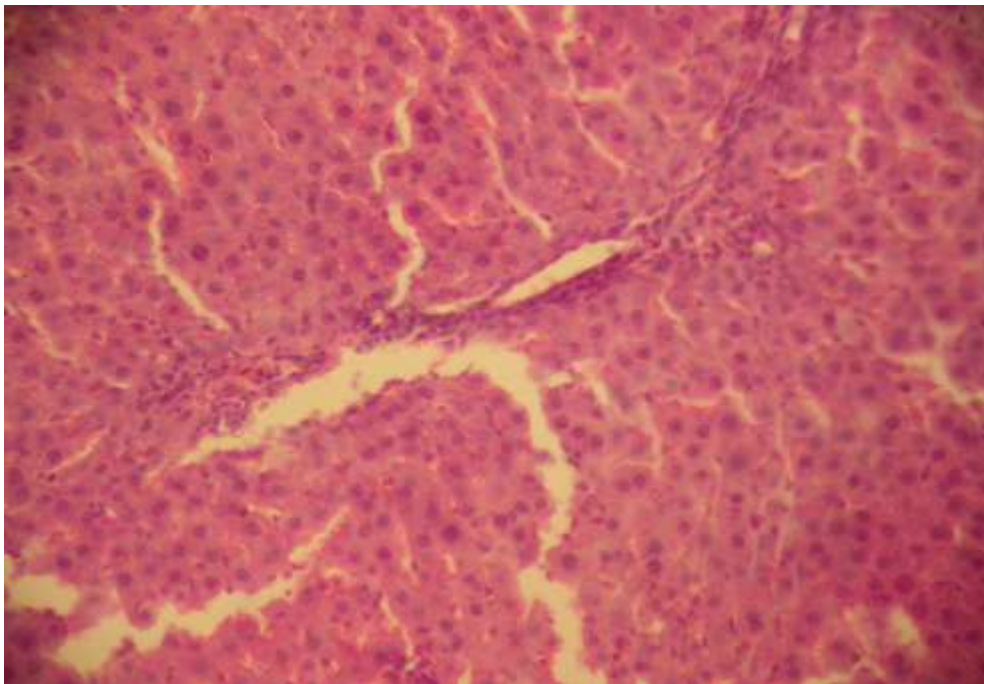


Рис. 6.1. Структура печінки тварини на 1 добу після моделювання політравми. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

Гепатоцити були звичайних розмірів, структура їх цитоплазми змінювалась мало. Проте у ядрах спостерігалися незначні структурні зміни, що відображалось просвітленням каріоплазми. Ядра із чіткими контурами,

оболонка їх була збереженою.

Синусоїди контурувались добре, центральні вени не розширювались і містили поодинокі еритроцити. В портальних трактах окремі судини були дещо розширеними і вповненими еритроцитами (1), із незначною лімфогістіоцитарною інфільтрацією перипортальних полів (2). Структура центролобулярних та периферійних гепатоцитів була однаковою, макрофагальна активність (3) звичайною (рис. 6.2).

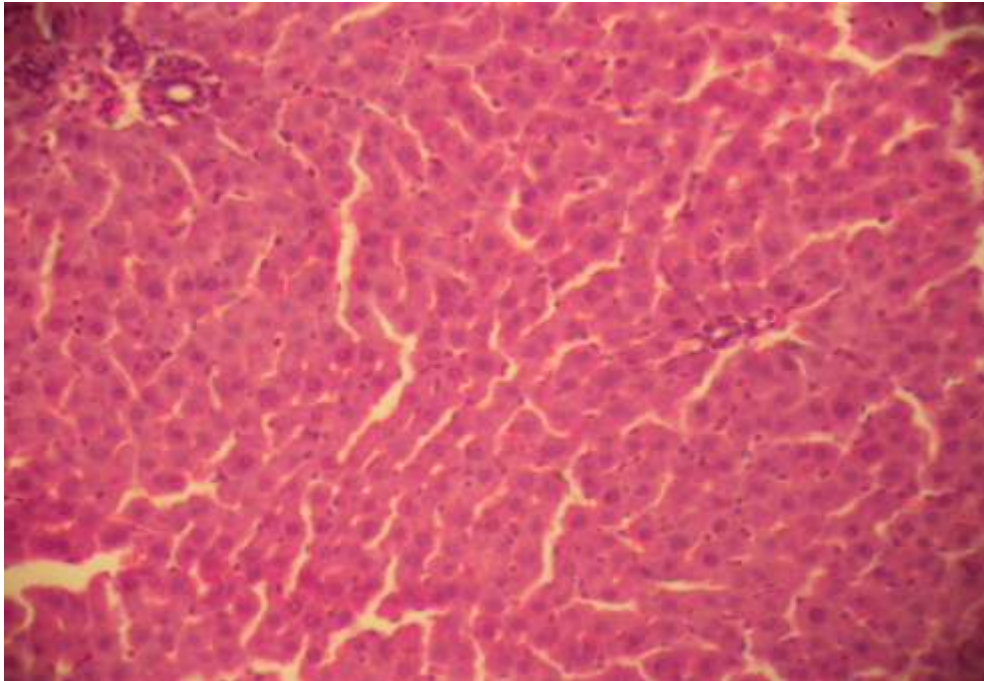


Рис. 6.2. Структура печінки тварини на 1 добу після моделювання політравми. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

На 3 добу експерименту структура печінкової часточки була збереженою, більшість вен були малокровними (1), синусоїдні капіляри нерівномірно кровонаповнені, простори Діссе незначно розширеними і містили достатню кількість макрофагів (рис. 6.3). Центролобулярні гепатоцити здавлені, із ознаками помірної білкової дистрофії. Цитоплазма окремих клітин виглядала оптично пустою. Поряд із збереженими гепатоцитами, в яких виявлялись гіпертрофовані ядра, спостерігались безядерні клітини (рис. 6.4). Ці зміни свідчать про розвиток дистрофічно-



некротичних змін.

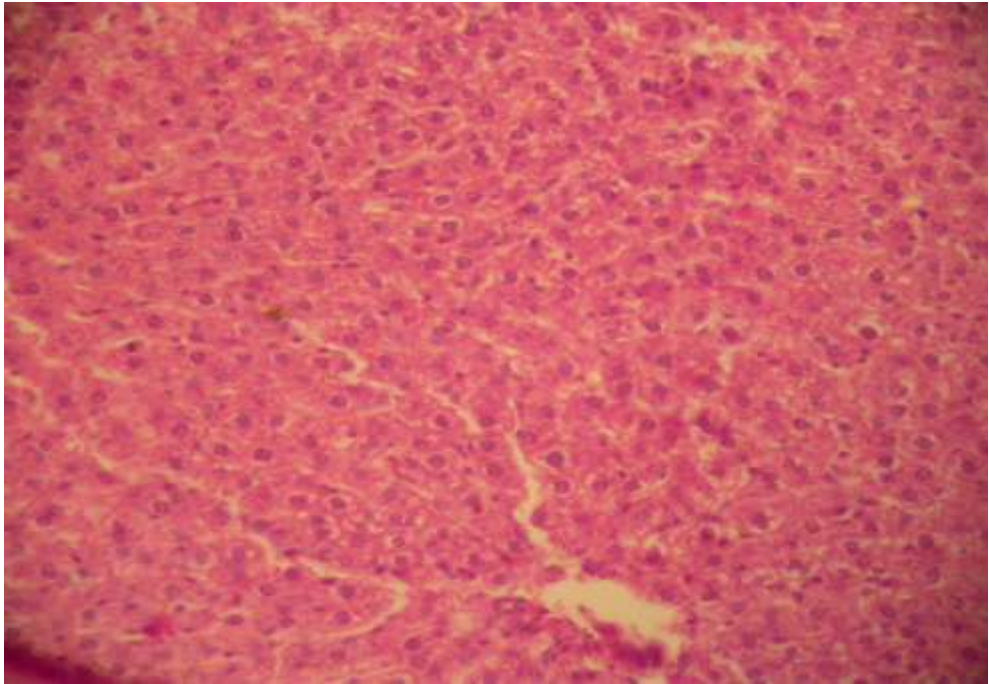


Рис. 6.3. Структура печінки тварини на 3 добу після моделювання політравми. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

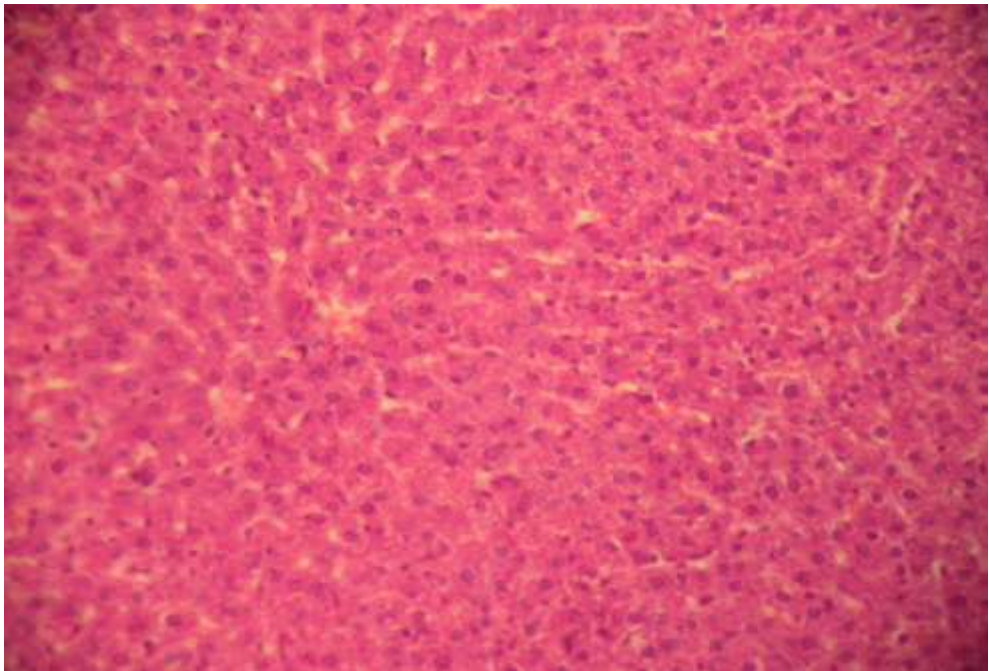


Рис. 6.4. Структура печінки тварини на 3 добу після моделювання політравми. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$



Портальні тракти були розширеними за рахунок збільшення кількості периваскулярних клітинних інфільтратів (рис. 6.5)

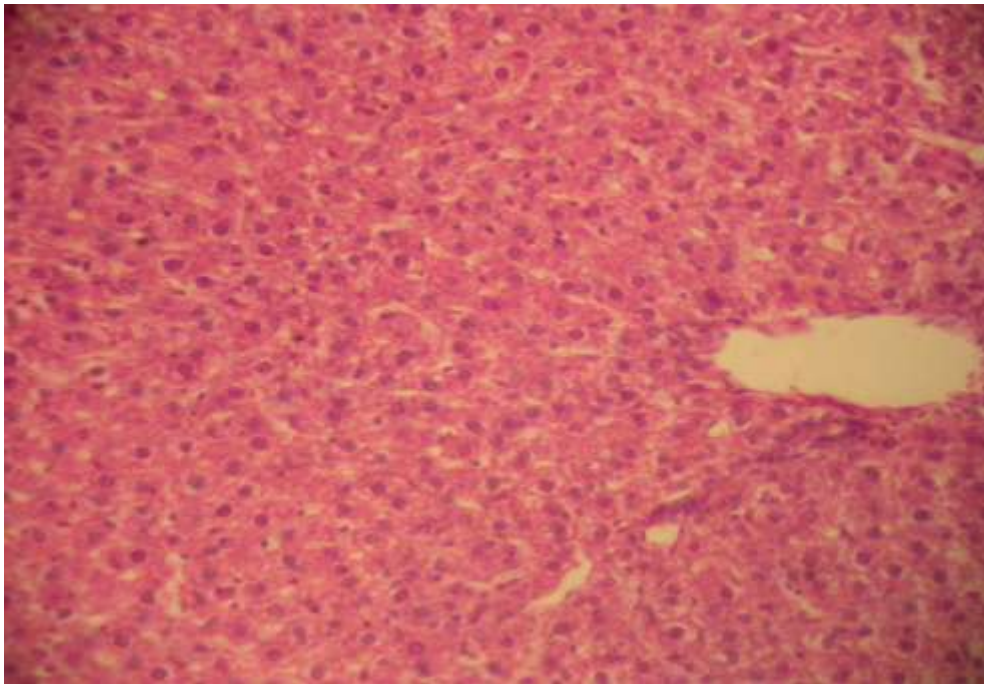


Рис. 6.5. Структура печінки тварини на 3 добу після моделювання політравми. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

При гістологічному дослідженні тканини печінки у тварин, яким моделювали політравму на 7 добу експерименту ми спостерігали, що структура печінкової часточки була порушеною. Центральні вени різко розширювались, окремі із них були повнокровними, синусоїди не контурувались (рис. 6.6). Балкова структура гепатоцитів була порушеною. Цитоплазма клітин мала дрібнозернисту структуру, ядра - різну форму, що свідчить про гіаліново-крапельну дистрофію та різні стадії апоптозу. Переважно в центролобулярних ділянках спостерігались безядерні клітини.

Судини портальних трактів розширювались, були повнокровними. Мала місце лімфо-гістіоцитарна інфільтрація портальних трактів.

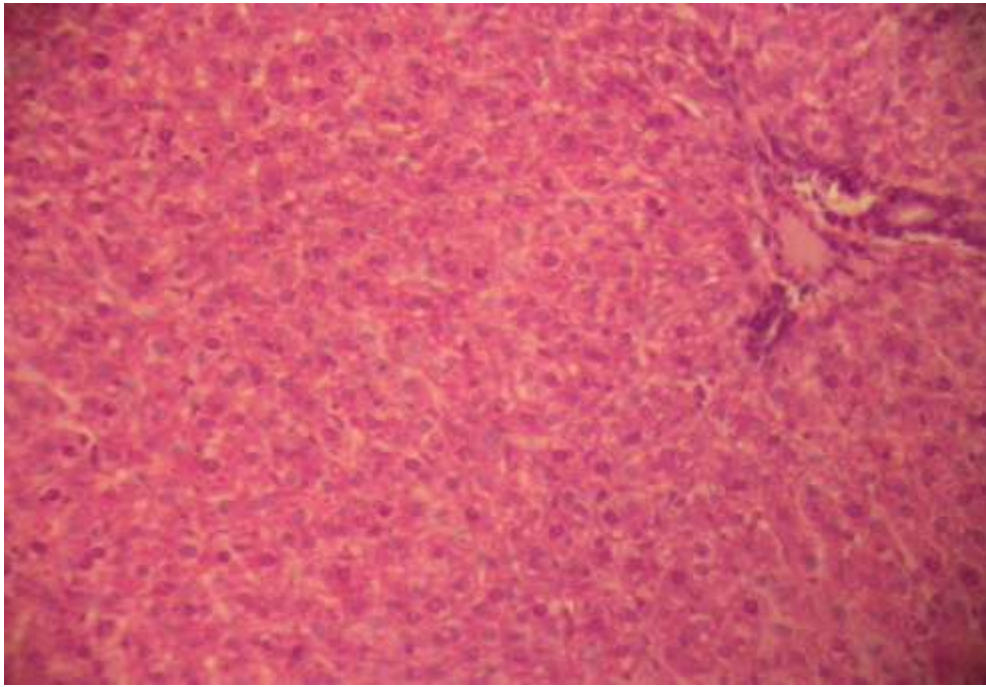


Рис. 6.6. Структура печінки тварини на 7 добу після моделювання політравми. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

## 6.2. Вплив термічного опіку шкіри на стан гістологічної структури печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду

На 1 добу після моделювання опіку гістологічна структура печінкової часточки була частково збереженою. Спостерігалось значне розширення та повнокрів'я центральних вен із помірним розширенням синусоїдів. Балкова структура гепатоцитів була також частково збереженою. В просвітах синусоїдів спостерігалась помірна кількість макрофагів та незначна кількість еритроцитів. Цитоплазма гепатоцитів була дрібнозернистою, ядра однорідні, гіперхромні (рис. 6.7, 6.8). Судини портальних трактів незначно розширювались, в периваскулярних просторах спостерігались гранулемоподібні лімфо-гістіоцитарні інфільтрати.

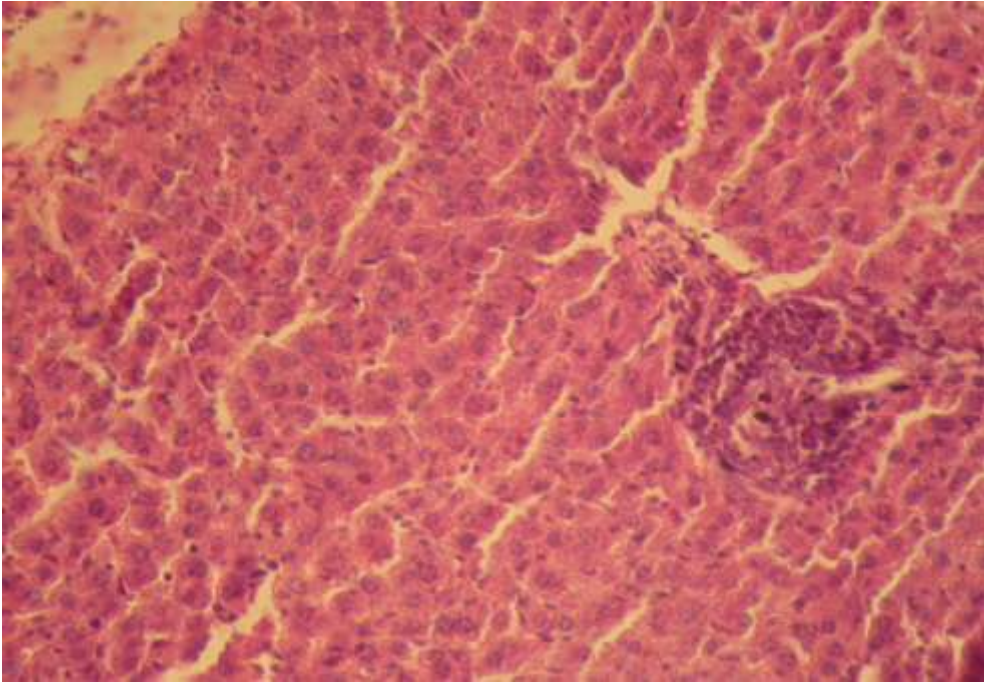


Рис. 6.7. Структура печінки тварини на 1 добу після моделювання опіку. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

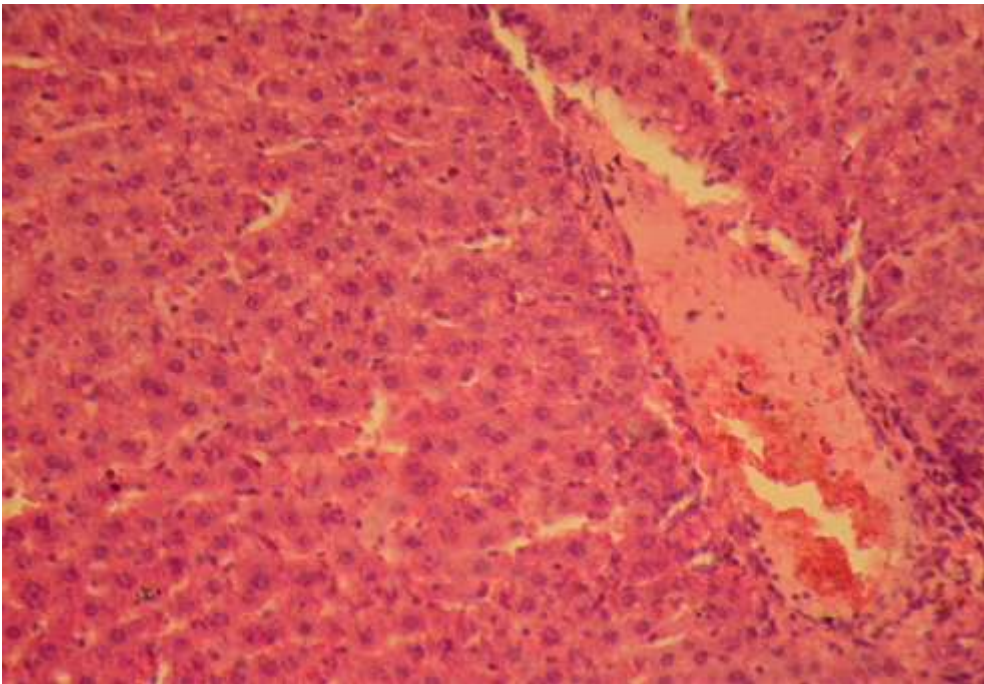


Рис. 6.8. Структура печінки тварини на 1 добу після моделювання опіку. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

На 3 добу експерименту ми спостерігали порушення структури печінкової часточки (рис. 6.9, 6.10). Центральні вени розширювались мало,



проте були повнокровними. Синусоїди не контурувались. Балкова структура гепатоцитів була порушеною.

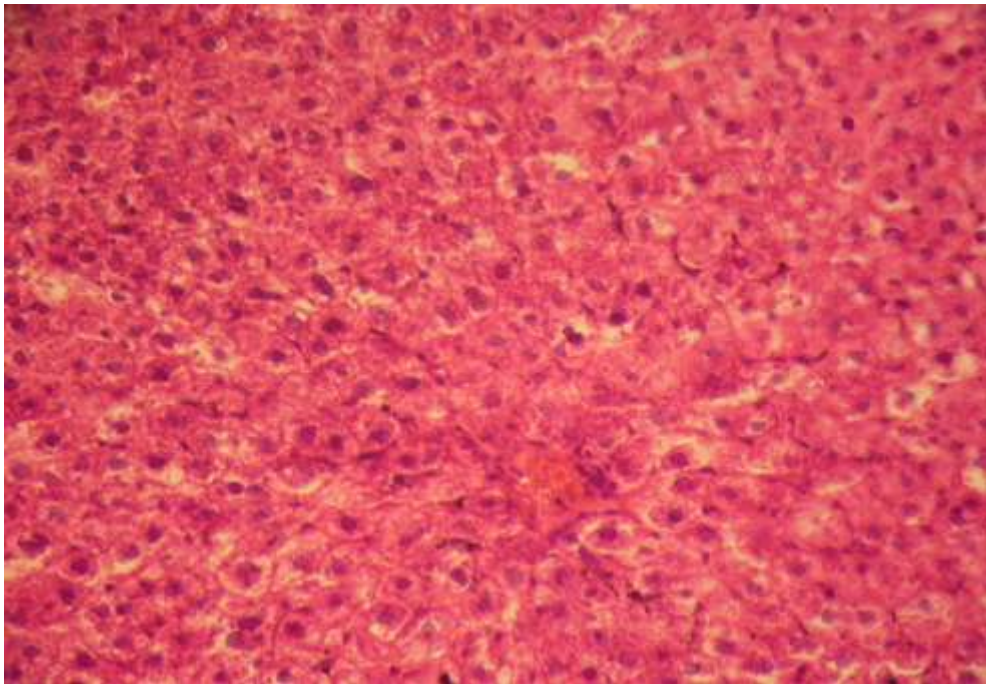


Рис. 6.9. Структура печінки тварини на 3 добу після моделювання опіку. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

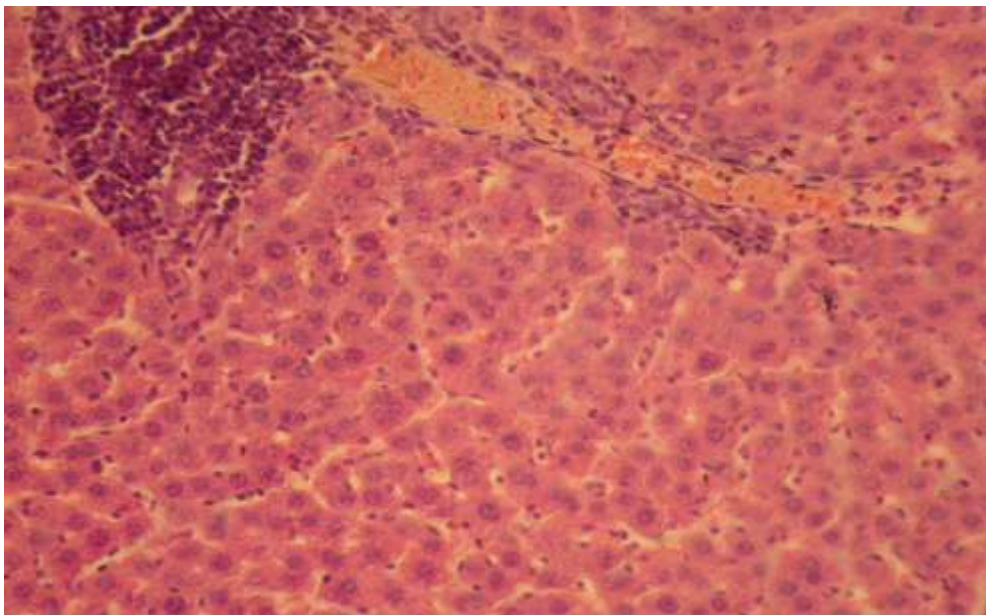


Рис. 6.10. Структура печінки тварини на 3 добу після моделювання опіку. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

Цитоплазма клітин мала виражений зернистий характер із полями просвітлень, що свідчить про виражену гіаліново-крапельну та вакуольну дистрофію у клітин по всій величині дольки. Ядра у переважній кількості клітин були збереженими. Судини портальних трактів незначно розширені, повнокровні. Мають місце дифузні лімфо-гістіоцитарні інфільтрати.

На 7 добу після моделювання опіку ми спостерігали, що структура печінкової часточки була збереженою. Центральні вени були незначно розширеними, проте повнокровними (рис. 6.11).

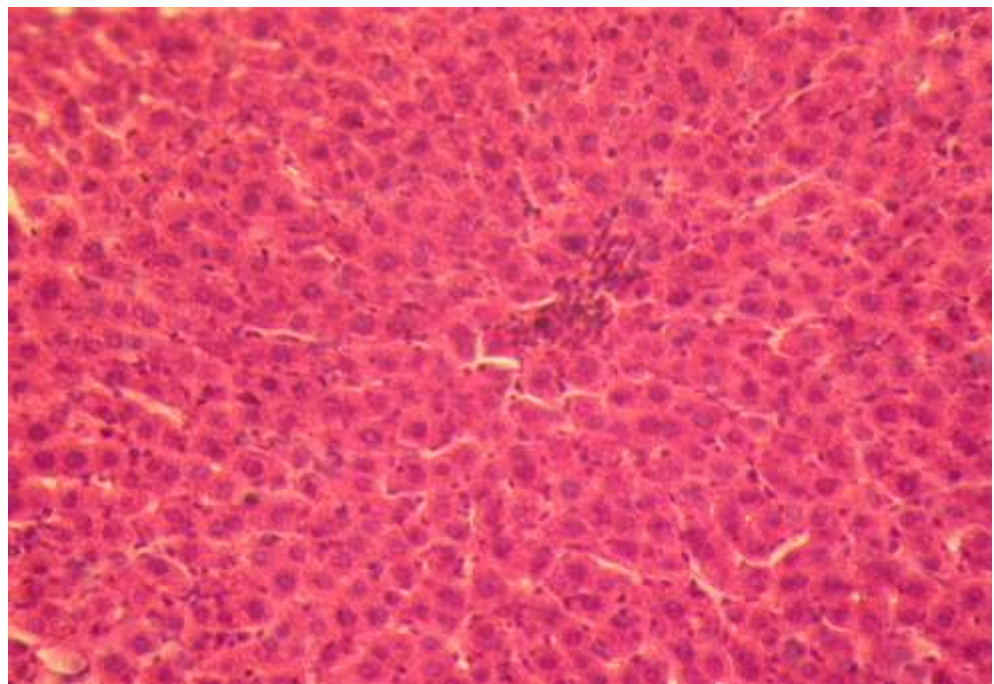


Рис. 6.11 Структура печінки тварини на 7 добу після моделювання опіку. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

Синусоїди місцями контурувались, містили незначну кількість макрофагів і були вільними від еритроцитів. Балкова організація була збереженою. Цитоплазма клітин мала однорідну структуру по всій величині часточки. Ядра чітко контуровані, однорідні.

Судини портальних трактів дещо розширені, повнокровні. Зустрічаються незначні лімфо-гістіоцитарні інфільтрати в периваскулярних просторах.

### **6.3. Вплив комбінованої травми на гістологічну структуру печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду**

При гістологічному дослідженні тканини печінки через добу після моделювання політравми та опіку виявлено, що структура печінкової часточки була збереженою (рис. 6.12, 6.13). Центральні вени незначно розширені, виповнені еритроцитами. Синусоїди контуровані, містять велику кількість макрофагів, проте вільні від еритроцитів. Балкова структура гепатоцитів збережена. По всій довжині часточки гепатоцити однакових розмірів, із дрібнозернистою рожевою цитоплазмою, містять добре контуровані ядра. Судини портальних трактів незначно розширені, повнокровні, помірно інфільтровані лімфо-гістіоцитарними інфільтратами.

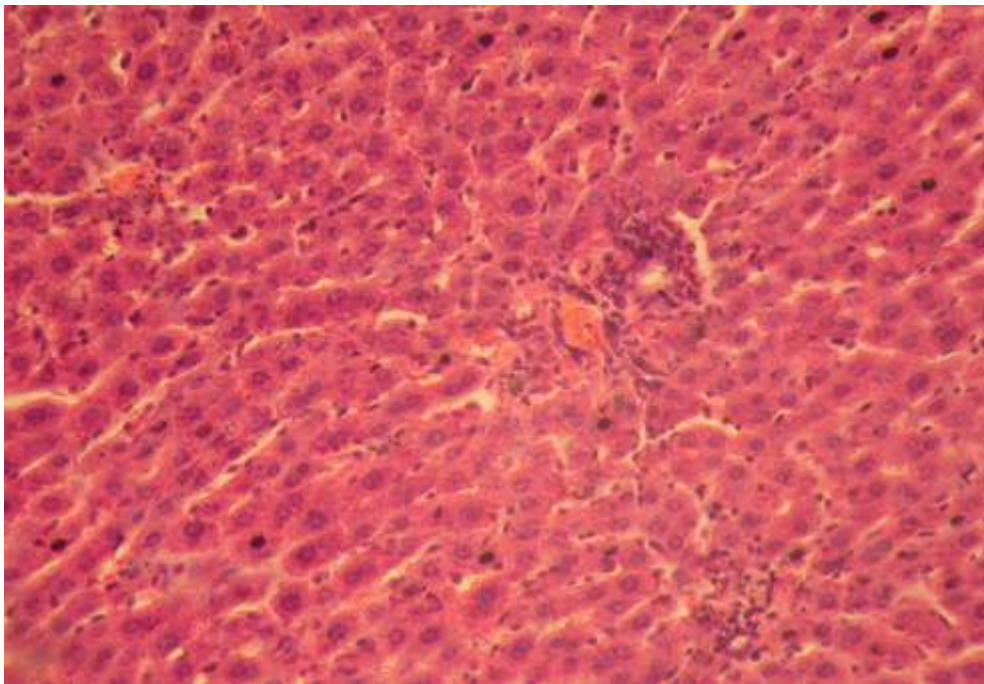


Рис. 6.12. Структура печінки тварини на 1 добу після моделювання комбінованої травми. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$



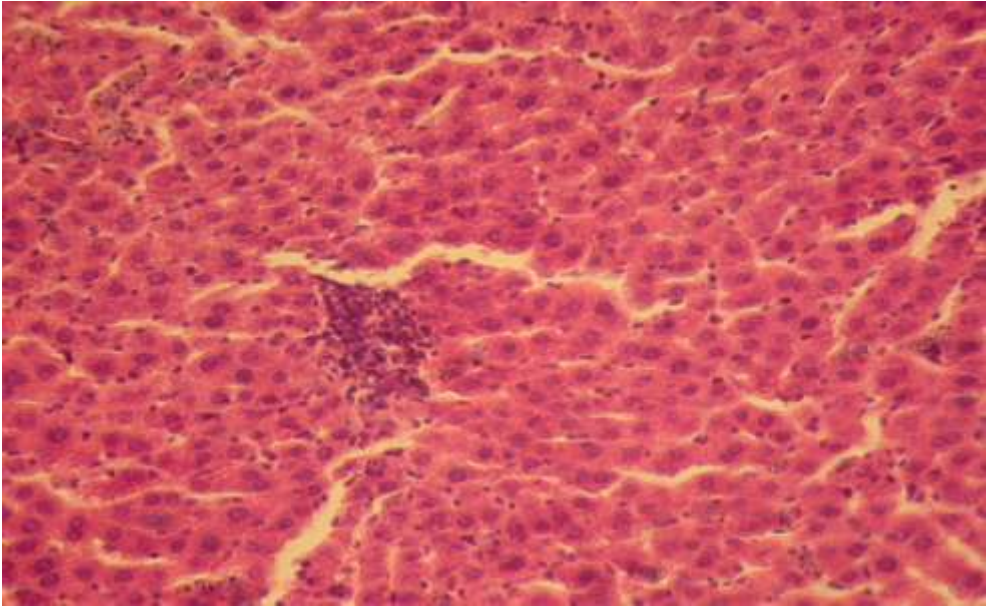


Рис. 6.13. Структура печінки тварини на 1 добу після моделювання комбінованої травми. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

При гістологічному дослідженні тканини печінки у тварин, яким моделювали політравму та опік на 3 добу спостерігались наступні зміни (рис. 6.14, 6.15, 6.16).

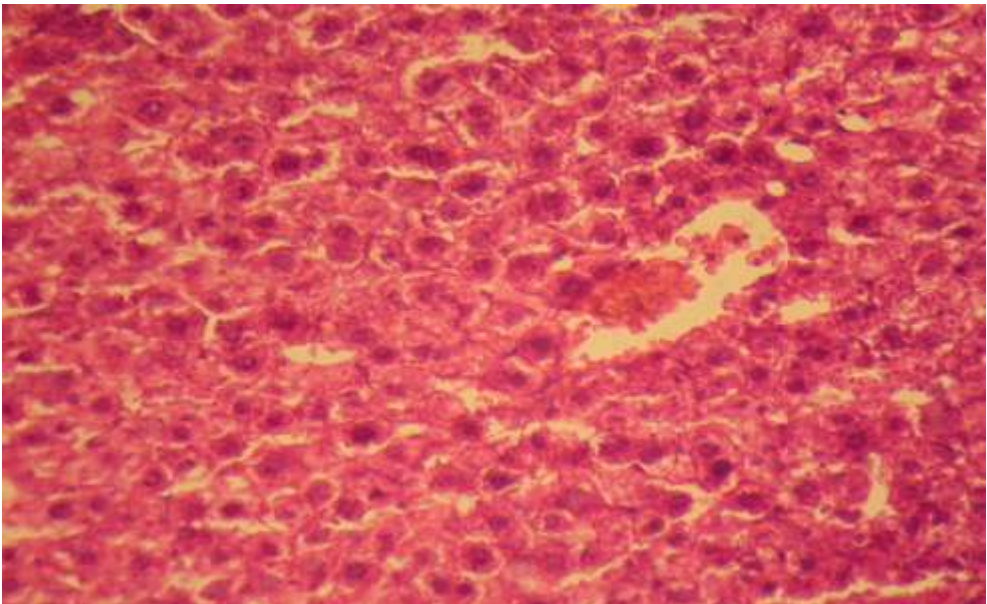


Рис. 6.14. Структура печінки тварини на 3 добу після моделювання комбінованої травми. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

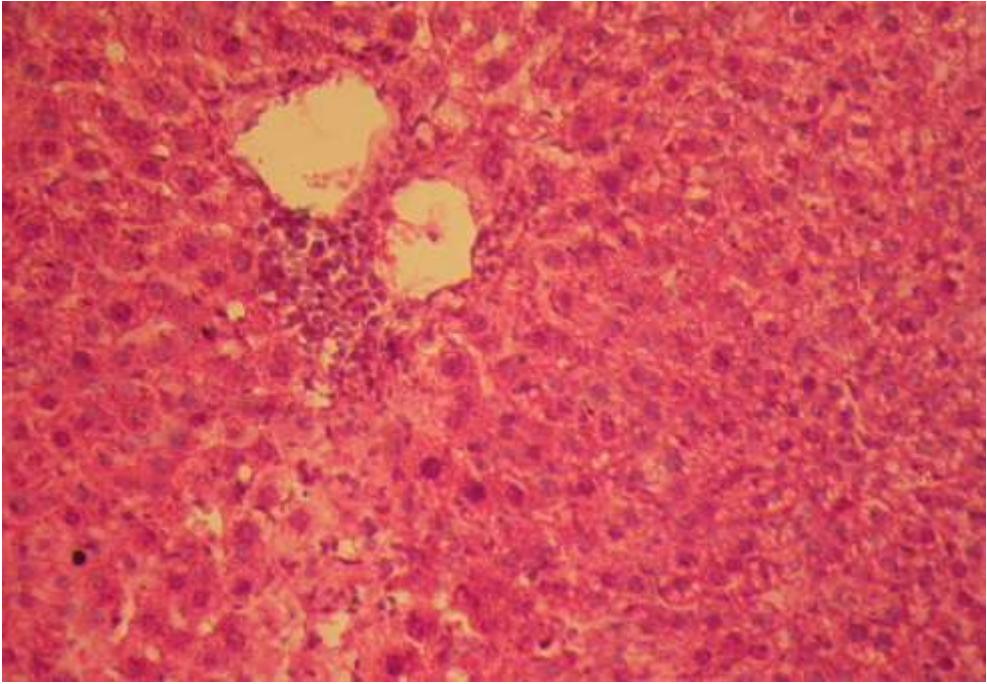


Рис. 6.15. Структура печінки тварини на 3 добу після моделювання комбінованої травми. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

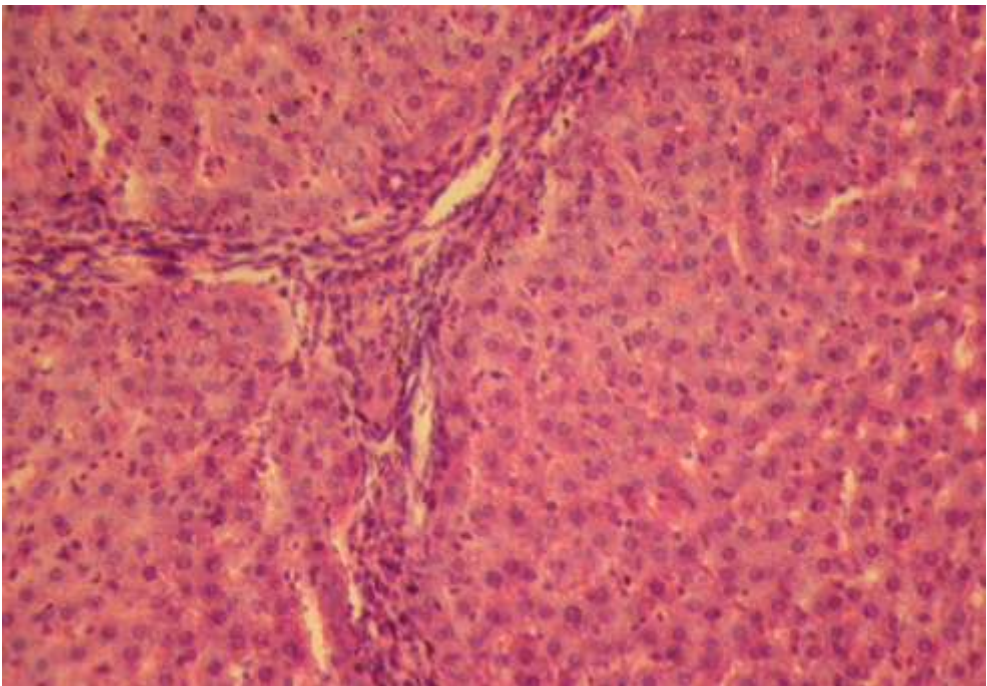


Рис. 6.16. Структура печінки тварини на 3 добу після моделювання комбінованої травми. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$



Структура печінкової часточки була порушеною. Центральні вени були розширеними, містили велику кількість еритроцитів. Синусоїдальні простори не візуалізувались. Макрофагальна активність була зниженою. Балкова структура гепатоцитів була порушена. Клітини мали різні розміри і контури. Гіпертрофія виникала за рахунок гіаліново-крапельної та гідропічної дистрофії. Ядра гіпертрофовані, різних розмірів. Зустрічалась велика кількість безядерних гепатоцитів. Судини портальних трактів розширені. В периваскулярних просторах велика кількість некротизованих гепатоцитів та помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація.

В окремих полях зору зустрічались ділянки із вираженими лімфо-гістіоцитарними інфільтратами в портальних трактах.

На 7 добу експерименту при моделюванні політравми та опіку ми спостерігали, що структура печінкової часточки була збереженою частково. Центральні вени помірно розширювались, але не містили еритроцитів. Синусоїди частково візуалізувались, в них спостерігались поодинокі макрофаги. Балкова організація гепатоцитів була збереженою частково. Найменше ушкодженими були центролобулярні клітини. Вони мали однорідну структуру цитоплазми, та добре виражені ядра. Клітини середньої третини часточки мали різні форми та розміри, різної величини ядра, та дрібнозернисту цитоплазму, місцями із ознаками гідропічної дистрофії (рис. 6.17, 6.18). Зустрічались поодинокі некротизовані клітини. Судини перипортальних трактів були помірно розширеними, не містили еритроцитів. Зустрічалась незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація.

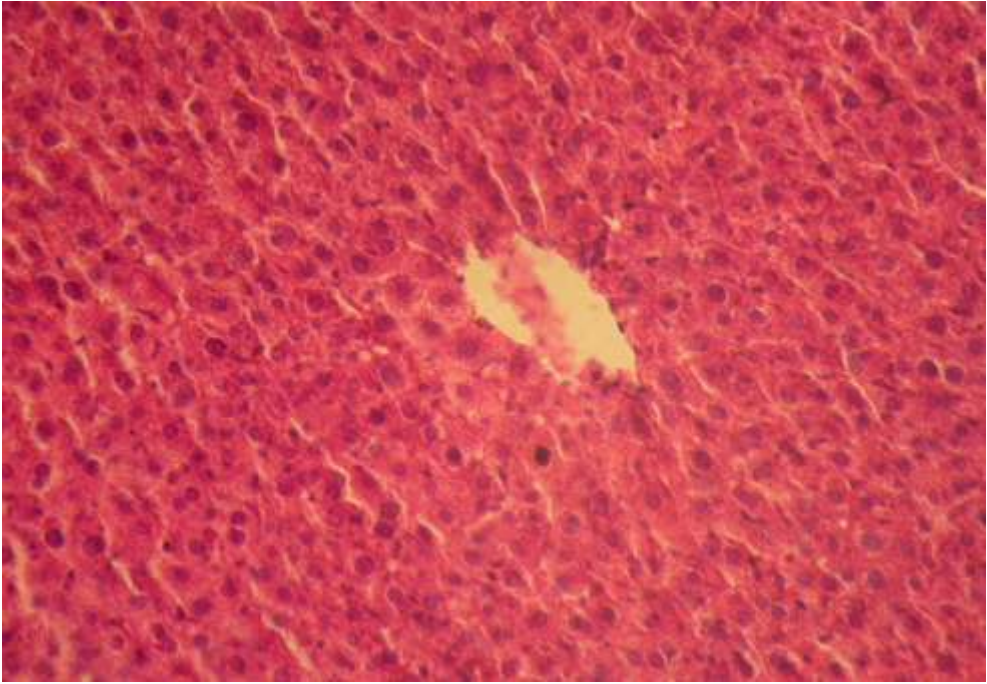


Рис. 6.17. Структура печінки тварини на 7добу після моделювання комбінованої травми. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

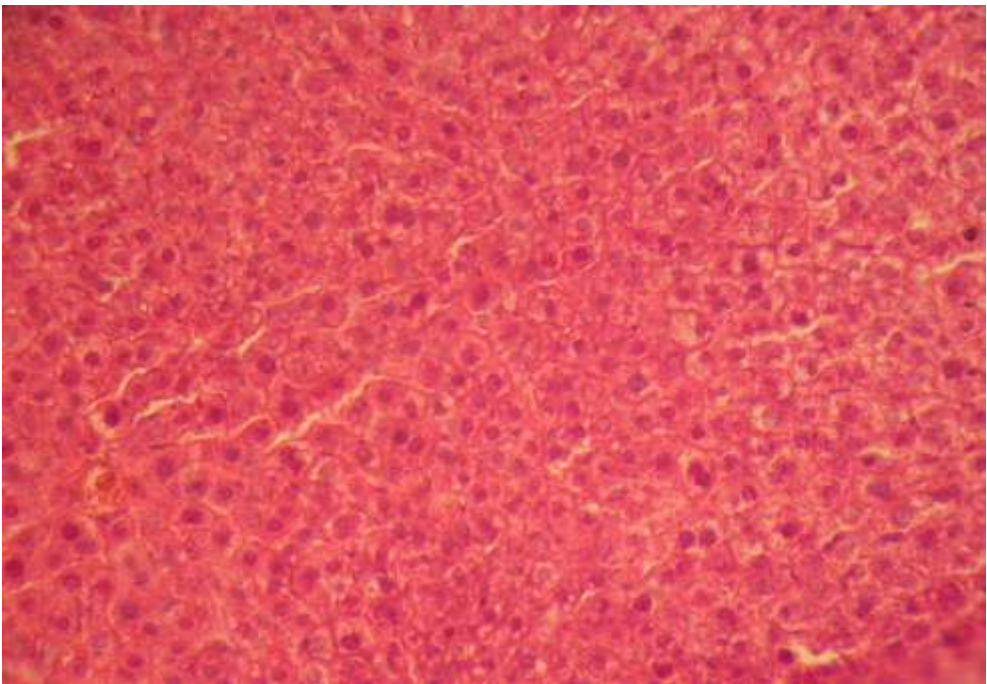


Рис. 6.18. Структура печінки тварини на 7 добу після моделювання комбінованої травми. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$ .

При гістологічному дослідженні печінки тварин на 14 добу експерименту (рис. 6.19) після моделювання політравми ми спостерігали, що структура печінкової часточки була частково збереженою.

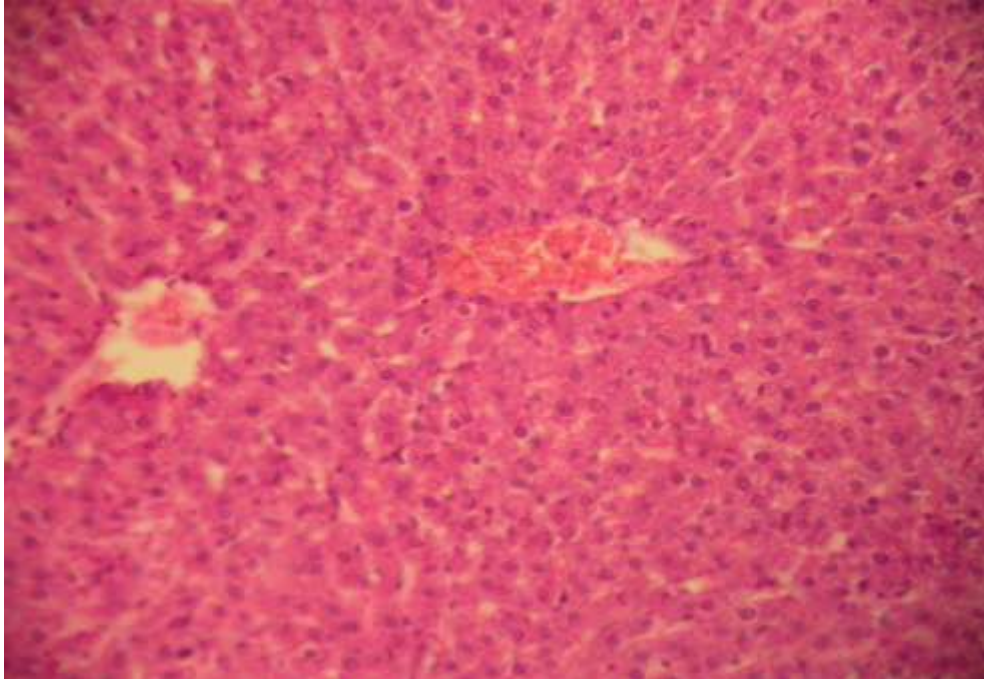


Рис. 6.19. Структура печінки тварини на 14 добу після моделювання комбінованої травми. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

Гепатоцити, в переважній більшості, були структуровані в балки. Центральні вени були дещо розширеними та повнокровними. Просвіт синусоїдів візуалізувався, містив незначну кількість макрофагів та поодинокі еритроцити. Центролобулярні гепатоцити були дещо сплюсненими, проте переважна більшість інших клітин мали чіткі межі звичайної форми. Цитоплазма клітин була переважно однорідною, ядра чіткі, проте деякі із них мали різну форму, що свідчить про явище апоптозу. В цитоплазмі периферичних гепатоцитів спостерігалась слабо виражена білкова дистрофія. Портальні тракти були помірно інфільтрованими лімфо-гістіоцитарними інфільтратами.

#### **6.4. Вплив попереднього стресу на структурний стан печінки в умовах комбінованої травми**

При гістологічному дослідженні тканини печінки у тварин, яким моделювали стрес, політравму та опік на 1 добу експерименту було виявлено, що структура печінкової часточки була збереженою частково. Центральні вени були розширеними, не містили еритроцитів (рис. 6.20). Синусоїди частково контурувались, містили поодинокі еритроцити та макрофаги. Балкова організація гепатоцитів була збереженою частково. Клітини залишались неушкодженими лише цетролобулярно. В середній третині часточки гепатоцити були із ознаками гіаліново-крапельної дистрофії. Зустрічались поодинокі некротизовані клітини. Судини портальних трактів незначно розширені, перипортальні простори густо інфільтровані лімфо-гістіоцитарним інфільтратами.

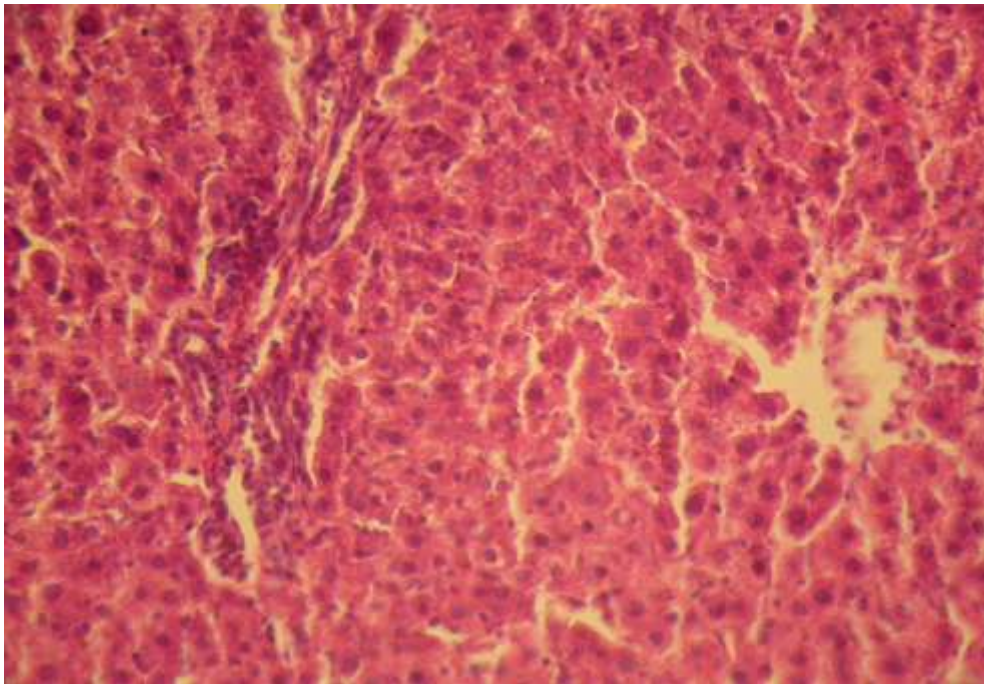


Рис.6.20. Структура печінки тварини на 1 добу після моделювання комбінованої травми на фоні стресу. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$ .



На 3 добу експерименту (рис. 6.21, 6.22, 6.23) нами виявлено, що структура печінкової часточки була порушеною. Центральні вени розширені, малокровні. Синусоїди не контурувались. Балкова організація гепатоцитів порушена. Центролобулярно розміщені клітини візуально гіпертрофовані, містять великі ядра, мають зернисту цитоплазму. Клітини середньої третини печінкової часточки із ознаками гіаліново-крапельної дистрофії. Зустрічаються ділянки вогнищевих некрозів.

Судини портальних трактів частково розширені, повнокровні, в перипортальних зонах виявлялися помірні лімфо-гістіоцитарні інфільтрати.

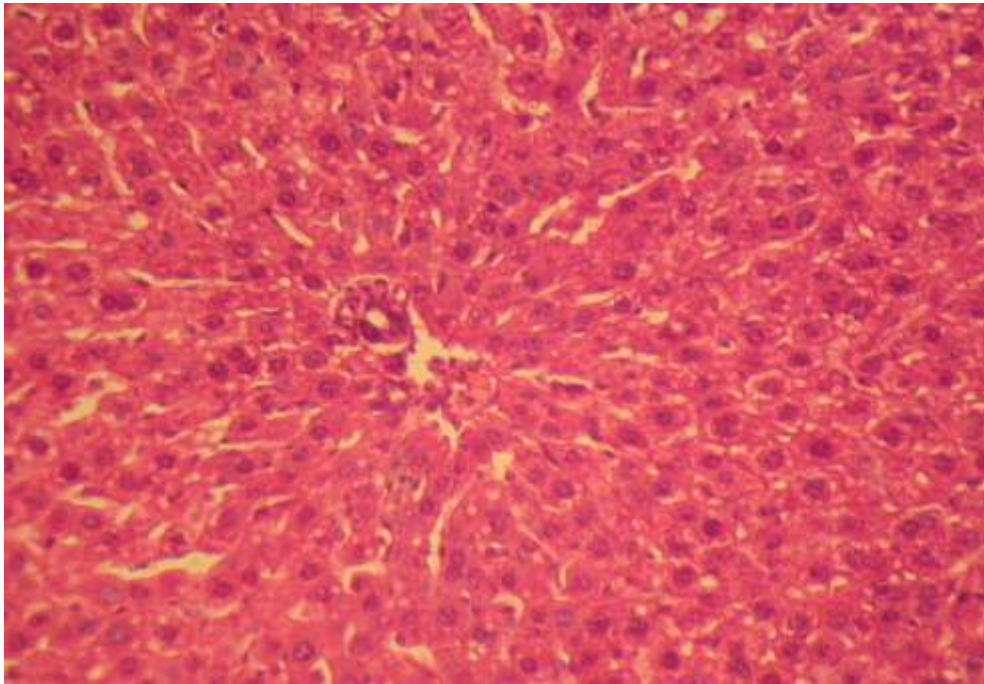


Рис. 6.21. Структура печінки тварини на 3 добу після моделювання комбінованої травми на фоні стресу. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$ .

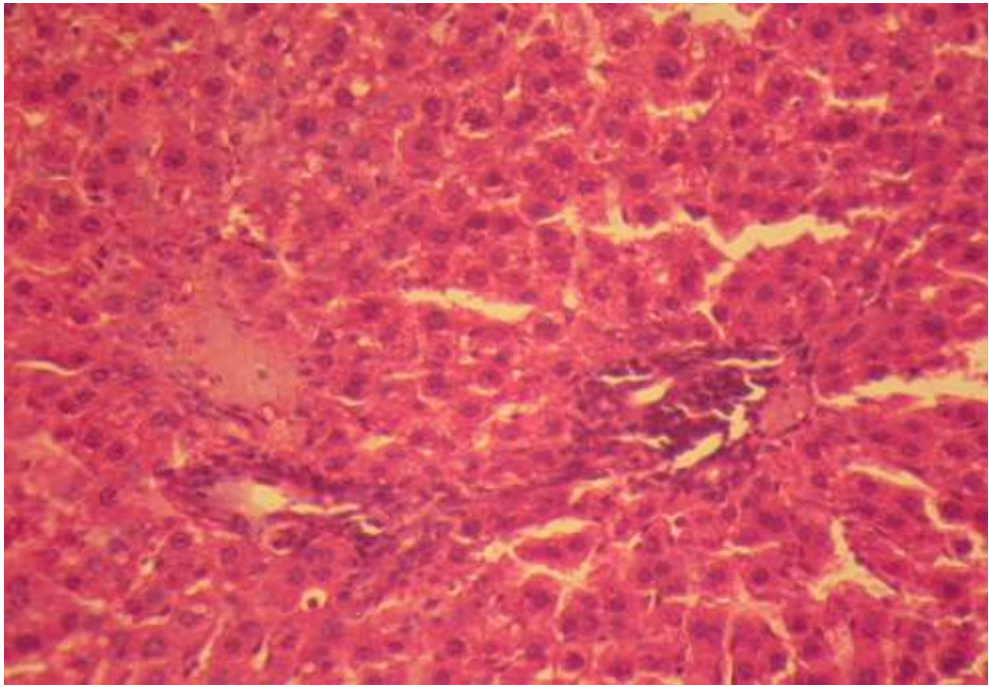


Рис. 6.22. Структура печінки тварини на 3 добу після моделювання комбінованої травми на фоні стресу. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 160$ .

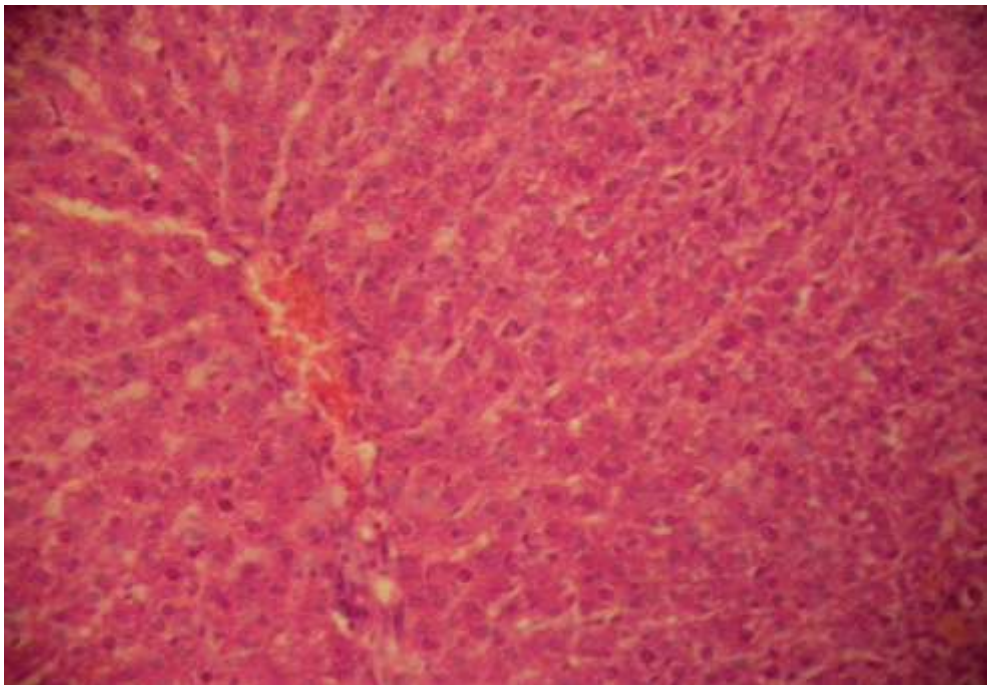


Рис. 6.23. Структура печінки тварини на 3 добу після моделювання комбінованої травми на фоні стресу. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 160$ .



На 7 добу експерименту (рис. 6.24, 6.25, 6.26) нами виявлено, що структура печінкової часточки була збереженою частково.

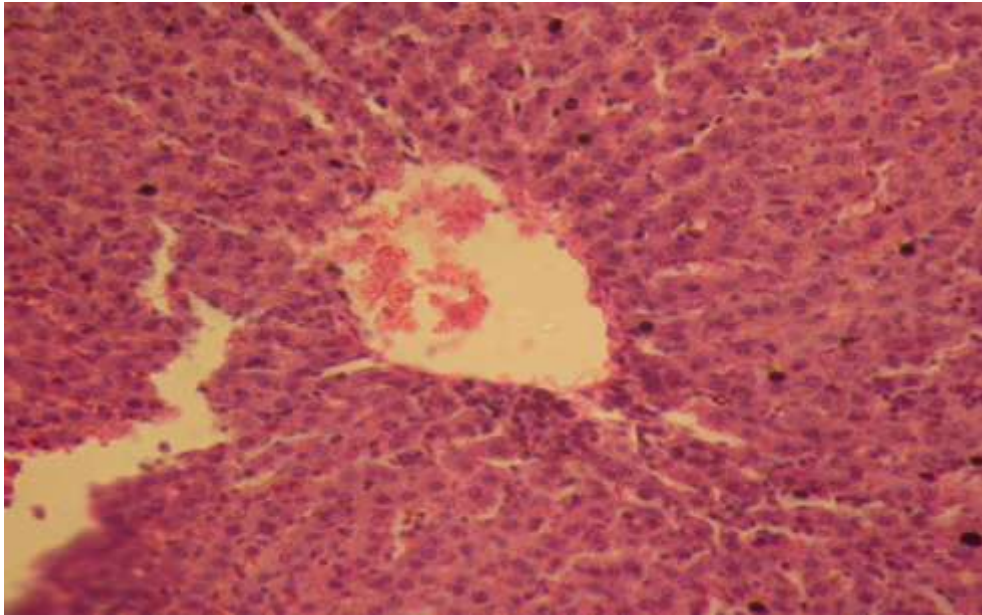


Рис. 6.24. Структура печінки тварини на 7 добу після моделювання комбінованої травми на фоні стресу. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$ .

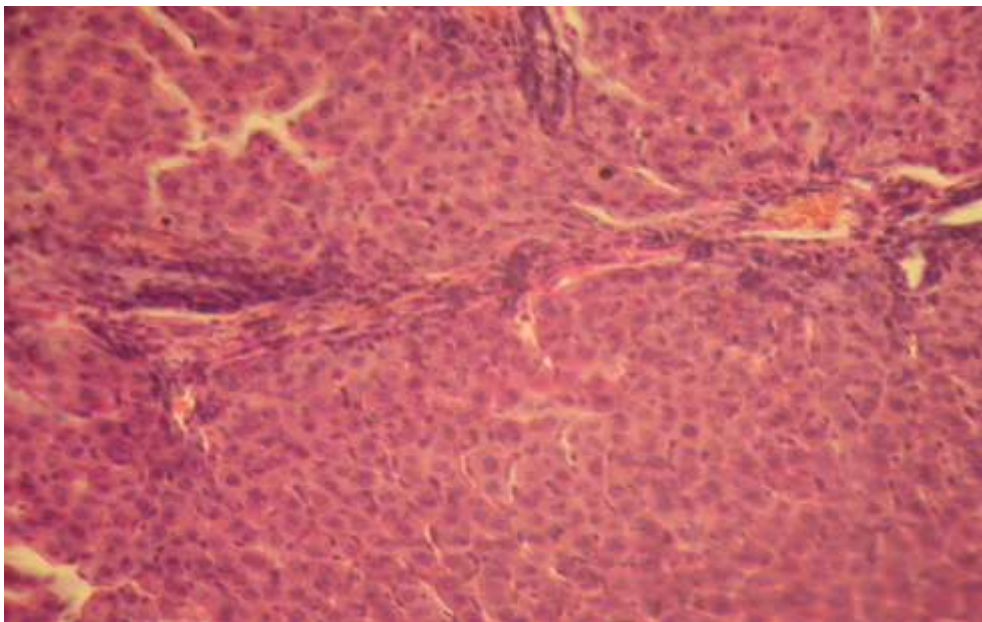


Рис. 6.25. Структура печінки тварини на 7 добу після моделювання політравми та опіку на фоні стресу. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

Центральні вени були розширеними, проте малокровними. Синусоїдальні простори частково збереженими, в них виявлялась незначна кількість макрофагів. Балкова структура гепатоцитів збережена, клітини однакових розмірів, з однорідною структурою цитоплазми.

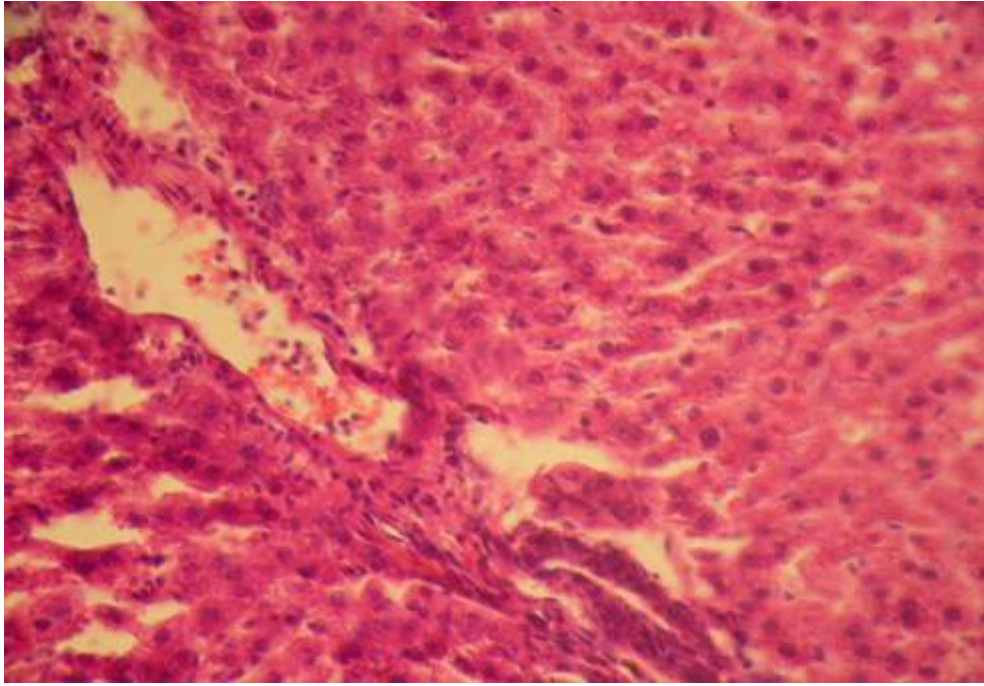


Рис. 6.26. Структура печінки тварини на 7 добу після моделювання комбінованої травми на фоні стресу. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 160$

Ядра клітин чітко оконтуровані. Лише в окремих гепатоцитах перипортальних трактів спостерігалась ознаки дистрофічно-некротичних змін. В переважній більшості клітин ознаки слабкої гіалінова-крапельної дистрофії.

Судини перипортальних трактів розширені, частково повнокровні, незначно інфільтровані лімфо-гістіоцитарними інфільтратами.

При гістологічному дослідженні тканини печінки на 14 добу спостереження (рис. 6.27) нами було виявлено, що структура печінкової часточки була збереженою. Гепатоцити рівномірно сформовані у балкову структуру. Центральні вени помірно розширені, проте вільні від еритроцитів. Синусоїдальні простори оконтуровані та вільні від еритроцитів. Подекуди зустрічались поодинокі макрофаги. Центролобулярні гепатоцити рівних



розмірів, з добре оконтурованими ядрами, їх цитоплазма однорідна. Подекуди у клітин центральної частини печінкової часточки виявлялися дещо змінені ядра, що свідчить про вогнищеві явища апоптозу. Портальні тракти незначно розширювались та містили незначну кількість лімфо-гістіоцитарних елементів.

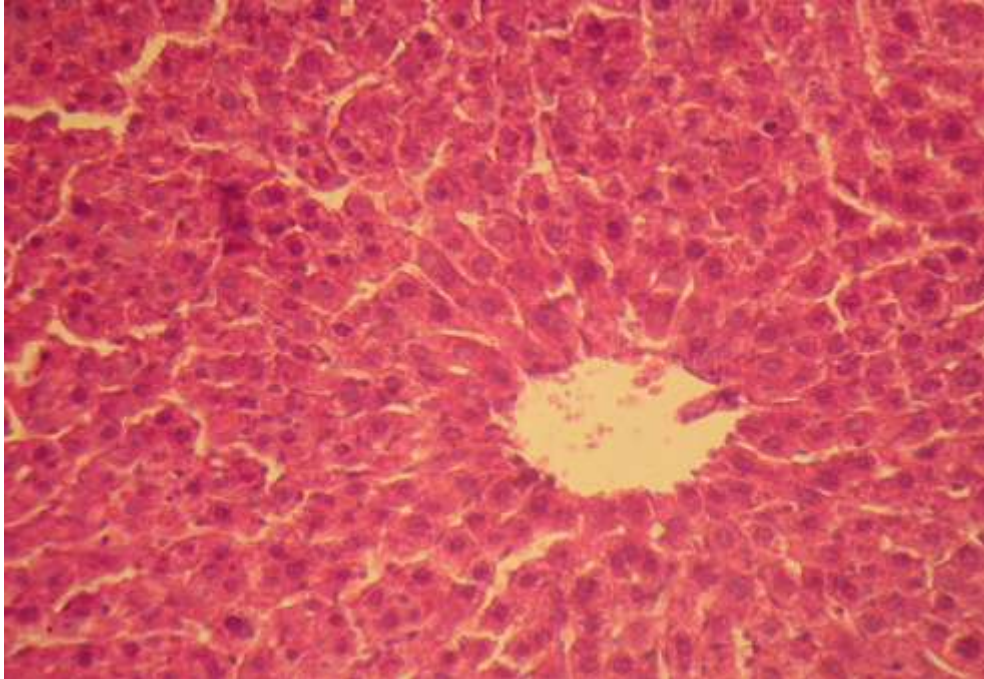


Рис. 6.27. Структура печінки тварини на 14 добу експерименту після моделювання комбінованої травми на фоні стресу. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 180$

На основі проведених досліджень було сформульовано такі проміжні висновки:

1. На тлі КТ, порівняно із опіком чи політравмою, у тварин виникали більші порушення часточкової структури з розширенням центральних вен, лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією перипортальних трактів, розширенням синусоїдів дистрофічно-зміненими та некротизованими гепатоцитами централобулярної зони часточки.

2. На тлі попереднього стресу на 1 добу після травми відмічалися ознаки погіршення гістологічної будови печінкової часточки, що виявлялося у посиленні інфільтрації, розширенні жовчних капілярів. Проте в подальшому, особливо на 7-14 доби, структура печінкової часточки

відновлюється краще, ніж у нестресованих тварин з посиленням ознак регенерації.

Результати даного розділу опубліковані у роботі [236].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Комбінована травма належить до складних медичних проблем сучасності. Вкрай тяжкий перебіг, зумовлений синдромом взаємного обтяження, зумовлює потребу в пошуку патогенетично обґрунтованих методів корекції цієї патології. В літературі переважно наводяться дані щодо патогенезу травматичної чи опікової хвороби, КТ присвячено небагато робіт. Більшість з них – клінічні спостереження окремих випадків без їх системного узагальнення, що спонукає до поглибленого експериментального дослідження даної патології.

Незважаючи на те, що у клініці переважно першочерговій корекції піддається домінуючий синдром пошкодження, в літературі існують дані, які стверджують, що на фоні тяжкої травми важливе значення відводиться індивідуальним можливостям адаптаційно-компенсаторних механізмів життєдіяльності травмованого організму [10, 11]. У зв'язку з цим всі чинники, які здатні впливати на розвиток загального адаптаційного синдрому можуть модифікувати перебіг тяжкої, в тому числі й комбінованої травми.

Практика показує, що КТ нерідко передують потужне психоемоційне напруження (очікування в умовах небезпеки, паніка, втрата рідних і близьких та ін.), що супроводжується класичними ознаками стресу за Г. Сельє. Тому подальша тяжка травма зі своїм комплексом патогенних механізмів нашаровується на сукупність відхилень, зумовлених стресом. Виходячи із теорії еустресу, на тлі якого попри стрес-реалізуючі системи потужно впливають стрес-лімітуючі [238], можна припустити, що попередній стрес помірної інтенсивності здатен полегшити перебіг тяжкої травми, в той час, як стрес значної інтенсивності (дистрес), навпаки – погіршити перебіг травми.

Поштовхом до вивчення цих питань послужили наші попередні дослідження, в яких з метою наближення моделі політравми до реальної, яка

б включала й стресорний компонент травми, перед механічним пошкодження тваринам моделювали гострий стрес, шляхом двогодинної іммобілізації на спинці атравматичними фіксаторами з наступним знечуленням і моделюванням політравми [209]. Такий підхід для вдосконалення моделей політравми описаний у ряді робіт [239, 240].

Дослідження показали, що двогодинне стресування супроводжувалося тяжчим перебігом політравми, більш вираженою активацією ПОЛ, виснаженням у ранні терміни антиоксидантного захисту, розвитком печінкової недостатності, що збільшувало частоту загибелі експериментальних тварин.

Тому в експериментах, що увійшли до даної дисертаційної роботи, використали попередній стрес 50 % інтенсивності (протягом 60 хв.), який, на наш погляд, належить до стресу помірної сили і, ймовірно, мав би здатність посилювати адаптаційно-компенсаторні можливості організму.

На першому етапі роботи ключове місце було відведено вивченню патогенних механізмів перебігу опіку, політравми та їх комбінації. В спектрі досліджуваних методик на першому місці було поставлено функціональний стан печінки – центрального інтегративного органа, який чутливий до несприятливих впливів, одночасно володіє потужними резервними можливостями і віддзеркалює стан внутрішнього середовища організму [241, 242]. Дослідження виконували на 1, 3 і 7 добу, які вважаються одними із критичних у перебігу тяжкої травми [210, 211].

Тому першим завданням нашої роботи стало: встановити показники жовчоутворювальної, жовчовидільної, поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функції печінки в динаміці експериментального опіку, політравми та їх комбінації.

Дослідження показали, що в умовах КТ, порівняно із опіком чи політравмою відмічалось більш виражене зниження жовчоутворювальної функції печінки в усі терміни спостереження, що проявлялося істотно нижчим вмістом у жовчі загальних жовчних кислот, холестеролу, і прямого білірубину. Цим показникам було характерно зниження до мінімальної

величини вже на 1 добу спостереження і стабільно низький рівень до 7 доби. Вміст у жовчі загального білірубіну теж був нижчий на фоні КТ, проте йому характерні коливальні відхилення зі зниженням на 1 добу, помірним збільшенням на 3 добу і подальшим зниженням на 7 добу. Особливістю холато-холестеролового співвідношення було практично однакове його зниження на фоні політравми і КТ, порівняно з опіком. Ступеню кон'югації білірубіну характерно поступове зниження з 1 до 7 доби.

Отже, на тлі КТ в більшій мірі, ніж після окремо опіку чи політравми порушуються механізми утворення компонентів жовчі. Враховуючи, що синтез холатів, холестерину та утворення прямого білірубіну шляхом кон'югації з глюкуроною кислотою відбувається в мікросомах гепатоцитів [243], можна припустити, що на тлі КТ першочергово відбувається порушення функції цих мембранних структур ендоплазматичного ретикулуму, що цілком очевидно, оскільки за даними літератури, вони належать до найбільш уразливих [46, 47, 244-248]. Одним із головних патогенетичних механізмів їх ураження є гіпоксія, утворення активних форм кисню та інтенсифікація вільнорадикальних процесів [249, 250]. Ці механізми описані в багатьох публікаціях, які стосуються опіків та тяжкої механічної травми [31-34, 39] та отримані нами, про що мова піде далі.

В умовах КТ, порівняно із опіком та політравмою, суттєво знижувалися показники жовчовидільної функції печінки. Швидкість жовчовиділення та швидкості екскреції основних компонентів жовчі були статистично достовірно нижчими, ніж у групах, в яких моделювали опік і політравму в усі терміни спостереження. Звертає на себе увагу той факт, що в умовах опіку на 7 добу відмічалось погіршення більшості із досліджуваних показників, в той час як на тлі політравми, навпаки – стабілізація або покращення.

Наведені дані вказують, що на фоні КТ в більшій мірі пошкоджується апарат екскреції компонентів жовчі. Даний факт свідчить про ураження цитоплазматичної мембрани біліарного полюсу гепатоцита, в якій відбуваються енергозалежні процеси жовчовиділення [251-253]. Іншим механізмом, який перешкоджає відтоку жовчі, може бути розвиток набряку

печінки, що відмічається в ряді публікацій [254, 255]. Крім цього, при макроскопії тіл умертвлених тварин ми звернули увагу на збільшення в об'ємі шлунка в більшості з них, що свідчить про розвиток функціональної кишкової непрохідності, яка у свою чергу порушує відтік жовчі у дванадцятипалу кишку.

Стосовно відмінностей динаміки показників жовчовиділення на фоні опіку та політрави, можна припустити, що погіршення цих показників на тлі опіку зумовлене етапністю перебігу опікової травми, розвитком токсемії із зони ураження шкіри, максимум якого доводиться на 7 добу [36]. Завдяки потужним адаптаційно-компенсаторним можливостям лабораторних білих щурів, модельована нами політравма на 7 добу, очевидно, переходить на етап видужання.

В умовах КТ відмічалось більш виражене порушення поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки порівняно із групами тварин, в яких моделювали опік та політравму. Це виявлялося у статистично достовірно більшій тривалості виділення бромсульфалеїну із жовчю та зниженням вмісту глікогену в печінці. Звертає на себе увагу той факт, що за поглинально-видільною функцією політравма зумовлювала виражене збільшення часу виділення бромсульфалеїну на 1 добу із наступною стабілізацією, в той час, як на фоні опіку цей термін невпинно зростав з 1 до 7 доби. За глікогенсинтезувальною функцією на тлі політрави відмічалось менше її порушення з елементами стабілізації на 3 і підвищення на 7 доби, в той час як після опіку показник знижується з 1 до 7 доби.

Наведені результати підтверджують наведене нами вище припущення щодо більшого ураження мембранних структур гепатоцитів в умовах КТ, ніж при опіку чи політрави. Це зумовлено тим, що процес елімінації бромсульфалеїну через жовч пов'язаний із захопленням цієї речовини гепатоцитами та транспортуванням у жовч, що суттєво погіршується при ураженні гепатоцитів [215]. Додатковим чинником, який сповільнює виділення бромсульфалеїну може бути порушення відтоку жовчі, про що

йшла мова вище.

Зниження вмісту глікогену є очевидним наслідком патогенних механізмів тяжкої травми. З одного боку глікоген розпадається до глюкози для енергозабезпечення організму, насамперед мозку [44, 45], з іншого боку порушення функціональної здатності мембранних структур гепатоцитів не сприяє його ресинтезу.

Отже, в умовах комбінованої травми відмічається більш виражене зниження жовчоутворювальної (істотно зменшується вміст у жовчі загальних жовчних кислот, холестеролу, і прямого білірубіну), жовчовидільної (меншими є швидкості жовчовиділення та екскреції основних компонентів жовчі), поглинально-видільної (збільшується тривалість виділення бромсульфалеїну) та глікогенсинтезувальної (знижується вміст глікогену у тканині печінки) функцій печінки порівняно із групами тварин, в яких моделювали опік та політравму на 1-7 добу спостереження.

З метою розкриття ключових механізмів пошкодження печінки перед нами виникло друге завдання: визначити особливості переокисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, цитолізу та ендогенної інтоксикації на фоні комбінованої травми.

Було встановлено, що у відповідь на опік відмічалось збільшення вмісту в гомогенаті печінки первинних і вторинних продуктів ПОЛ до 3 доби із наступною стабілізацією їх вмісту до 7 доби. Після політравми показники досягли максимуму на 3 добу й у подальшому істотно знижувалися, не досягаючи контрольного рівня. Після КТ відмічався статистично достовірно більший рівень досліджуваних показників ПОЛ у всі терміни спостереження.

Отже, в патогенезі досліджуваних видів уражень, чільне місце займає активація вільнорадикальних процесів, що підтверджується багатьма публікаціями [33, 34, 256]. Водночас на тлі КТ ці процеси поглиблюються. Як і за показниками функціонального стану печінки, так і за динамікою показників ПОЛ відмічаються виражені ознаки взаємного обтяження, які носять адитивний характер (сумуються) [12].

Як і можна було очікувати, в цій ситуації першочергово виснажився пул вільних SH-груп, який визначали в гомогенаті печінки. Після опіку показник стрімко знижувався з 1 до 7 доби. Після політравми він зменшувався більш виражено, проте тільки до 3 доби з подальшим підвищенням до 7 доби. Після КТ зниження було найбільшим з 1 до 7 доби. Виснаження пулу вільних SH-груп, які опосередковано свідчать про вміст відновленого глутатіону є одним із перших рубежів нейтралізації вільних радикалів та токсинів і описано в ряді публікацій [109, 110].

Звертає на себе увагу той факт, що ЗПА крові на тлі опіку стабільно зростає з 1 до 7 доби. Після політравми теж збільшується, проте не так інтенсивно, та на 7 добу знижується. Після КТ інтенсивність зростання цього показника є найбільшою до 3 доби, проте до 7 доби показник знижується, досягаючи рівня тварин з опіком. Ці дані вказують на те, що незважаючи на перенесену травму, в тому числі КТ, у тварин до 3 доби не виникло виснаження пероксидазної активності, тільки на 7 добу цей показник знижувався. Цей факт, очевидно, пов'язаний з тим, що обстежувалися лише тварини, які не загинули в ранньому посттравматичному періоді і залишалися живими на 1, 3 і 7 добу обстеження, тобто їм притаманні підвищені індивідуальні адаптаційно-компенсаторні можливості організму. З іншого боку, даний факт свідчить, що у механізмі ураження печінки на тлі КТ лежить утворення активних форм кисню, оскільки пероксидази відповідальні за нейтралізацію перекису водню, що утворюється під впливом супероксиддимутази із супероксиданіонрадикалу [134].

Аналогічна закономірність відмічалася й за величиною ЦП, який визначали у сироватці крові. В контексті проведених досліджень, дана реакція носить захисний характер, підвищуючи антиоксидантну ємність крові [257]. З іншого вона свідчить про розвиток системної відповіді організму на запалення, оскільки ЦП переважно утворюється в умовах значного викиду цитокінів та інших медіаторів запалення [258], що підтверджує існуючі уявлення про патогенез тяжкої травми.



В умовах досліджуваних травм відмічалось істотне підвищення маркерів цитолізу АлАТ і АсАТ. Опік зумовлював стабільне підвищення їх активності з 1 до 7 доби, політравма – до 3 доби з подальшим зниженням. КТ викликає стрімке збільшення активності АлАТ на 1 добу, а на 3 і 7 добу збільшення активності АлАТ сягло рівня тварин з опіком. Ці дані додатково підтверджують факт ураження цитоплазматичних мембран, переважно гепатоцитів, про що і свідчать публікації авторів, які вивчали процеси цитолізу на тлі тяжкої травми [40]. Разом з тим, можна припустити, що негативний вплив на клітинні мембрани в умовах модельованої КТ домінуючий вплив здійснює все таки опік. Враховуючи, що площа опіку, за даними [207], не здатна викликати опікову хворобу, проте в комбінації з механічною травмою стегна та кровотечею, здатна істотно збільшити свій патогенний вплив.

Після травм різного походження відмічалось збільшення рівня ендогенної інтоксикації, що проявлялося підвищенням вмісту у крові МСМ різних фракцій. Після опіку вміст у крові МСМ<sub>254-280</sub> стабільно підвищувався з 1 до 7 доби. Після політравми вміст даних речовин збільшувався до 3 доби з подальшим зниженням вмісту фракції МСМ<sub>254</sub> і стабільно високим рівнем МСМ<sub>280</sub>. Після КТ ендотоксикоз був найбільшим у всі терміни спостереження і значно перевищував групи тварин із опіком і політравмою на 7 добу спостереження. Даний результат є очевидним наслідком інтенсифікації ПОЛ, цитолізу та функціональної недостатності печінки. В його основі лежить ряд процесів: накопичення ендотоксинів завдяки стимулюванню обміну речовин (синдром гіперметаболізму) [41, 42], всмоктування їх з обпеченої поверхні [34], зони ушкодження м'яких тканин та з місця формування гематоми у паранефральній клітковині, а також функціональна недостатність гепатоцитів.

Таким чином, після КТ порівняно із опіком і політравмою статистично достовірно більшим стає рівень показників ПОЛ (ДК та ТБК-активних продуктів ПОЛ) у всі терміни спостереження. Відмічається виражене

виснаження вмісту SH-груп гомогенату печінки, до 3 доби спостереження збільшується вміст ЦП в сироватці крові та ЗПА крові.

В умовах КТ відмічається більш виражене підвищення маркерів цитолізу сироватки крові (активностей аланін- і аспартатамінотрансфераз) на 1 добу, на 3 і 7 доби - сягає рівня тварин з опіком. На цьому фоні найбільшими є і показники ендотоксикозу у всі терміни спостереження.

Отже, у механізмах КТ лежить поглиблення процесів ПОЛ, ендогенної інтоксикації, явищ цитолізу та системної відповіді організму на запалення порівняно із опіком і політравмою, які призводять до більшого порушення функціональної здатності печінки.

Наступним етапом нашої роботи стало: дослідити особливості функціонального стану печінки в динаміці комбінованої травми і попереднього гострого психоемоційного стресу. Одним із методів моделювання такого стресу є іммобілізація тварини [259]. Наші дослідження показали, що попередній гострий іммобілізаційний стрес тривалістю 120 хв. істотно впливав на перебіг політравми: збільшувалася частота загибелі тварин, погіршувалися показники ПОЛ, цитолізу, ендогенної інтоксикації, наростала симпатикотонія. Така модель більш реально відображала характер змін, які виникають на тлі тяжкої травми, оскільки включала стресорний компонент, який нівелюється завдяки знеболенню в момент нанесення травми. На основі цього була запатентована модель політравми [209].

Виходячи з позицій еустресу, у нашій роботі тривалість іммобілізації була зменшена до 60 хв., яка проводилася перед моделюванням опікової та механічної травм.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що попередній психоемоційний стрес істотно модифікував реакцію тварин на КТ. На фоні перенесеного стресу вже на 7 і особливо на 14 добу статистично достовірно більшим ставав вміст у жовчі загальних жовчних кислот, на 7 добу – холестеролу і загального білірубину, на 7 і 14 доби – прямого білірубину, що призводило до істотно більшого холато-холестеролового співвідношення і

ступеня кон'югації білірубіну на 14 добу.

Отже, сукупність змін, які виникли в організмі на фоні попереднього стресу, сприяли меншому ураженню ендоплазматичних мембранних структур гепатоцитів, що відповідають за утворення ключових компонентів жовчі: жовчних кислот, холестеролу та кон'югованого білірубіну.

Попереднє стресування також супроводжувалося комплексом відхилень, які сприяли швидшому відновленню жовчовидільної функції печінки у тварин з КТ. Загальною закономірністю було істотне підвищення більшості досліджуваних показників на 7 добу після травмування. На 14 добу відмічалось покращення жовчовидільної функції у стресованих і нестресованих тварин з КТ, проте після стресу досліджувані показники були істотно більшими.

Ці дані вказують на те, що в умовах попереднього стресу в організмі формується сукупність механізмів, які перешкоджають ураженню мембранних структур гепатоцитів, очевидно, завдяки стимуляції стрес-лімітуючих систем, на тлі яких протікає травма.

Це підтверджується й іншими даними. У тварин, яких попередньо піддавали стресу, тривалість початку виділення бромсульфалеїну на 3 і 7 доби була меншою, ніж у групі нестресованих тварин. Час виділення бромсульфалеїну більш виражено зменшувався у тварин з попереднім стресом на 7 і 14 доби після ураження.

Звертає на себе увагу динаміка вмісту глікогену на фоні попереднього стресу. Вона носила коливальний характер із зменшенням на 1 і 7 доби, порівняно із групою нестресованих тварин та підвищенням на 3 і 14 доби. Зменшення вмісту глікогену на 1 добу порівняно із нестресованими тваринами вказує на його швидку мобілізацію під впливом самого стресу і патогенних механізмів пошкодження (катехоламінів) [260, 261]. У подальшому, очевидно, більш виражено стимулюються механізми анаболізму (глюкокортикоїди, глюкагон), які стимулюють його утворення. Можна припустити, що у відповідь на стрес помірної сили стимуляція

саногенних стрес-лімітуючих систем є більш вираженою, ніж стрес-реалізуючих. На першому етапі до формування структурного сліду адаптації, така реакція є цілком біологічно оправданою, адже завдяки цьому організм захищає себе від руйнівної дії процесів, які каталізуються катехоламінами [238]. Відповідно до цього припущення патогенні механізми КТ нашаровуються на відхилення в організмі, стимульовані стресом помірної сили. При цьому стрес-лімітуючі фактори, стимульовані стресом помірної інтенсивності можуть затрачатися для компенсації негативних впливів КТ.

Таким чином, попередній гострий психоемоційний стрес істотно модифікує реакцію тварин на комбіновану травму. На тлі перенесеного стресу вже на 7 і особливо на 14 доби статистично достовірно більшим є вміст у жовчі загальних жовчних кислот, на 7 добу – холестеролу і загального білірубіну, на 7 і 14 доби – прямого білірубіну. Загальною закономірністю жовчовидільної функції є істотне підвищення більшості досліджуваних показників на 7 та 14 доби після травмування.

У тварин з комбінованою травмою, яких попередньо піддавали стресу, тривалість початку виділення бромсульфалеїну на 3 і 7 доби є меншою, ніж у групі нестресованих тварин. Час виділення бромсульфалеїну більш виражено зменшується у тварин з попереднім стресом на 7 і 14 доби після ураження. Динаміка вмісту глікогену на тлі попереднього стресу носить коливальний характер із зменшенням на 1 і 7 доби, порівняно із групою нестресованих тварин та підвищенням на 3 і 14 доби.

Наступним завданням нашої роботи стало визначити особливості перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, цитолізу та ендогенної інтоксикації на тлі попереднього гострого психоемоційного стресу і комбінованої травми.

Результати досліджень показали, що попередній гострий емоційний стрес сприяв збільшенню вмісту первинних продуктів ПОЛ у гомогенаті печінки на 1 добу і не впливав на їх вміст у наступні терміни спостереження. Вміст вторинних продуктів на тлі попереднього стресу на 1 добу не

відрізняється від аналогічного нестресованих тварин, проте ставав меншим на 3 і 14 доби.

Отже, у механізмі впливу стресу лежить обмеження інтенсифікації ПОЛ. За даними багатьох авторів одним із механізмів реалізації стресу є саме активація вільно радикальних процесів. Показано, що екстремальні умови середовища (гіпотермія, гіпертермія, гіпоксія й ін.), є найбільш важливими чинниками стресу, впливають на субклітинні структури і сприяють активації процесів ПОЛ [262-265]. Це положення повною мірою ставиться до іммобілізаційного стресу [266-271]. Як відомо, при дії стресових факторів на організм спостерігається інтенсивний викид катехоламінів і глюкокортикоїдів у кров [272]. Ряд авторів вважає, що посилення функціональної активності гіпофізарно-наднирникової системи є найважливішим механізмом активації ПОЛ при стресі, що викликає збільшення вмісту вільних радикалів у крові й клітках різних органів, ріст активності фосфоліпаз, нагромадження жирних кислот й, в кінцевому результаті, спричиняє підвищення швидкості ПОЛ [273]. Ними констатовано, що встановлена при стресі активація ПОЛ є адренергічною за своїм походженням [274]. Про важливу роль симпатoadреналової системи в посиленні процесу ліпопероксидації при стресі (іммобілізація) свідчить той факт, що в адреналектомованих тварин не відбувається нагромадження продуктів ПОЛ, а їхнє дворазове збільшення спостерігається при введенні адреналіну або гідрокортизону інтактним тваринам, що перебувають в умовах іммобілізаційного стресу [273]. Навіть в умовах гострої одним із механізмів підвищення швидкості ПОЛ, а також активності ключових ферментів антиоксидантної системи пов'язано в основному зі стресорною реакцією [275].

Разом з тим, як показали наші дослідження попередній стрес зумовлював більше виснаження антиоксидантної системи на тлі КТ, що проявлялося зниженням вмісту SH-груп в гомогенаті печінки та ЗПА на 1 добу після КТ, порівняно із нестресованими тваринами. В цей термін

спостереження попереднє стресування стимулювало більше утворення білка реактивної фази – ЦП.

Отже, зниження активності вільнорадикальних процесів на тлі попереднього стресу на 1 добу зумовлено інтенсивним залученням компонентів антиоксидантної системи. Можна припустити, що у попередньо стресованих тварин активуються механізми, здатні більш раціонально залучити антиоксидантний захист в у умовах травми. З концепції стрес-лімітуючих систем, після стресу помірної сили можна очікувати істотної активації системи антиоксидантного захисту, яка за своєю потужністю переважає інтенсивність утворення активних форм кисню та вільних радикалів, зумовлених безпосередньо самим стресом. Очевидно, що на тлі подальшої тяжкої травми мобілізовані компоненти антиоксидантного захисту інтенсивніше беруть участь у “гасінні” ПОЛ.

Все це робить підґрунтя для того, щоб на 7 і 14 доби за багатьма показниками відмічалось покращення у попередньо стресованих тварин з КТ. Так, на 7, й особливо на 14 доби, у групі тварин, яких попередньо піддавали гострому стресу, відмічалось більше посилення утворення SH-груп, підвищення ЗПА та зниження вмісту ЦП у сироватці крові.

Важливим аргументом на користь наведених припущень є той факт, що попередній гострий психоемоційний стрес сприяв більшому підвищенню активностей АлАТ і АсАТ сироватки крові у тварин з КТ тільки на 1 добу. В подальшому активність АлАТ змінювалася фазово із більшим зниженням на 3 і 14 доби. Активність АсАТ на 3-14 доби у групі стресованих тварин практично не відрізнялася від аналогічного тварин, яких не піддавали стресуванню. В цих умовах факт стрімкого наростання явищ цитолізу на тлі обмеження утворення ТБК-активних продуктів ПОЛ, можливо, пов'язаний не стільки із пошкодженням клітинних мембран, скільки активацією процесів трансмембранного обміну речовин.

Це підтверджує й той факт, що попереднє стресування супроводжується більшим зростанням продуктів ендогенної інтоксикації,

зокрема МСМ у крові на 1 добу після КТ порівняно із нестресованими тваринами. Проте, починаючи із 7 доби, й особливо на 14 добу вміст досліджуваних продуктів ендогенної інтоксикації у крові стресованих тварин стає статистично достовірно меншим, ніж у нестресованих.

Звертає на себе увагу той факт, що в умовах попереднього стресу значно зростає рівень ЦП крові, в той час, як вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ не змінювався, порівняно із нестресованими тваринами. Обидва цих показники відносять до маркерів запальної реакції [117, 119, 258]. Таке розходження не дозволяє зробити однозначного висновку щодо стану системної відповіді організму на запалення в умовах попереднього стресу на тлі КТ. Проте можна припустити, що для активації утворення ЦП, очевидно відіграє роль активація симпатичної нервової системи.

Таким чином, попередній гострий емоційний стрес сприяє збільшенню вмісту первинних продуктів ПОЛ у гомогенаті печінки на 1 добу і не впливає на їх вміст у наступні терміни спостереження. Вміст вторинних продуктів на тлі попереднього стресу на 1 добу не відрізняється від аналогічного нестресованих тварин, проте стає меншим на 3 і 14 доби. Попередній стрес зумовлює більше виснаження антиоксидантної системи на фоні КТ на 1 добу, проте на 7 і на 14 доби інтенсивніше посилюється утворення SH-груп, підвищується ЗПА та зниження вмісту ЦП в сироватці крові.

Попередній гострий іммобілізаційний стрес сприяє більшому підвищенню активностей амінотрансфераз та продуктів ендогенної інтоксикації (МСМ<sub>254</sub> і МСМ<sub>280</sub>) сироватки крові у тварин з КТ на 1 добу. В подальшому активність АлАТ змінюється фазово із більшим зниженням на 3 і 14 добу. Починаючи з 7 доби, й особливо на 14 добу вміст продуктів ендогенної інтоксикації у крові стресованих тварин стає статистично достовірно меншим, ніж у нестресованих.

Важливим у тлумаченні отриманих результатів стало вивчення показників математичного аналізу серцевого ритму, який дозволяють з'ясувати стан вегетативної регуляції та залучення центральних механізмів

управління серцевим ритмом [212, 213]. Тому перед нами виникло п'яте завдання: дослідити динаміку показників математичного аналізу серцевого ритму в умовах попереднього гострого психоемоційного стресу та комбінованої травми.

Було встановлено, що у відповідь на КТ у тварин, що піддавалися попередньому стресу, відмічалися коливання показників математичного аналізу серцевого ритму, які проявлялися збільшенням на 1 добу величини  $M_0$ ,  $AM_0$ , зниженням  $\Delta X$  та ЧСС, порівняно із нестресованими тваринами. В інші терміни спостереження досліджувані показники змінювалися в напрямку норми. Звертає на себе увагу нижчий рівень  $AM_0$  на 14 добу у стресованих тварин, порівняно із нестресованими.

Наведені результати свідчать, що у регуляції серцевим ритмом чітко відмічається активація як симпатичної (підвищення  $AM_0$ , зниження  $\Delta X$ ), так і парасимпатичного відділу, оскільки домінуючий рівень функціонування синусового вузла (збільшення  $M_0$ , зниження ЧСС) вказував на ваготонію [214]. Цей факт наочно доводить, що на 1 добу після моделювання КТ її патогенні механізми нашарувалися на збільшення активності стрес-лімітуючих систем організму, стимульованих попереднім стресом.

Аналогічні дані одержано й за індексованими показниками математичного аналізу серцевого ритму, які зазнавали істотних змін на 1 добу експерименту. За більшістю з них попередньо стресовані тварини мали статистично достовірно більшу величину. На 3-14 доби спостереження досліджувані показники істотно знижувалися. Величини ІВР та ПАПР на 14 добу у групі стресованих тварин ставали статистично достовірно меншими. Підвищення на 1 добу ІВР та ВПР вказувало на зміщення вегетативного балансу у сторону симпатикотонії, ІН – залучення центральних механізмів у регуляції серцевого ритму, проте показник ПАПР практично не відрізнявся від групи нестресованих тварин. Це вказує на те, що провідним рівнем функціонування синусового вузла була все ж ваготонія [214].

Отже, у механізмах прояву КТ після стресу є залучення стрес-



лімітуючих систем, які в подальшому сприяють відновленню показників математичного аналізу серцевого ритму із домінуванням на 14 добу ваготонії.

Таким чином, у відповідь на комбіновану травму у тварин, що піддавалися попередньому стресу, відмічаються коливання показників математичного аналізу серцевого ритму, які проявляються збільшенням на 1 добу величини  $M_0$ ,  $AM_0$ , зниженням  $\Delta X$  та ЧСС, порівняно із нестресованими тваринами. В інші терміни спостереження досліджувані показники змінюються в напрямку норми,  $AM_0$  на 14 добу стає меншою, ніж у нестресованих тварин. Індекс вегетативної рівноваги, вегетативний показник ритму та індекс напруження на 1 добу у стресованих тварин збільшуються, показник адекватності процесів регуляції не змінюється. На 3-14 доби спостереження індексовані показники істотно знижуються, окремі з яких на 14 добу у групі стресованих тварин стають статистично достовірно меншими.

Кінцевим аргументами в аналізі отриманих даних щодо механізмів КТ та впливу попереднього стресу на печінку стали морфологічні дослідження. Шостим завданням нашої роботи стало: виявити гістологічні особливості печінки в динаміці посттравматичного періоду після опіку, політравми та їх комбінації та в умовах попереднього гострого психоемоційного стресу.

Дослідження показали, що на тлі КТ, порівняно із опіком чи політравмою, у тварин виникали більші порушення часточкової структури з розширенням центральних вен, лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією перипортальних трактів, розширенням синусоїдів дистрофічно-зміненими та некротизованими гепатоцитами централобулярної зони часточки. Ці зміни відповідають відхиленням, які характерні як для травматичної, так і опікової хвороби [254, 255].

На тлі попереднього стресу на 1 добу після травми відмічалися ознаки погіршення гістологічної булавки печінкової часточки, що виявлялося у посиленні інфільтрації, розширенні жовчних капілярів. Проте в подальшому,

особливо на 7-14 доби, структура печінкової часточки відновлювалась краще, ніж у нестресованих тварин, посилювалися ознаки регенерації.

За даними літератури, закономірністю ураження печінки при іммобілізаційному стресі є розвиток в гепатоцитах до кінця стадії тривоги гідропічної, а потім балонної дистрофії з подальшою некротизацією клітин. У початковий період стадії резистентності дистрофічні порушення залишаються на попередньому рівні, але об'ємна частка вогнищ некрозу зменшується. Через 7 діб спостереження істотно знижуються і дистрофічні, і некротичні явища [276, 277]. Автори відмічають, що до кінця стадії тривоги синусоїдальні капіляри розширюються, більшість з них (65 %) були повнокровними, в стадію резистентності застійні явища наростали і розповсюджувалися на венозне русло притоку (міжчасточкові вени) і відтоку крові (центральні вени). Зміни в судинному руслі супроводжувалися порушенням обміну глікогену. Застійні явища в печінці стресованих тварин, разом з іншими ушкоджувальними чинниками (накопичення продуктів ПОЛ, катаболічна дія глюкокортикоїдів), знижували здатність гепатоцитів до утилізації глікогену, кількість якого до кінця стадії тривоги і в початковий період стадії резистентності залишалася високою. Ці факти автори пов'язують з розвитком ферментемії при стресі, зниженням активності ферментів глікогенолізу, гліколізу і глікогенсинтетази.

Однак наші результати показали, що після 60-хвилинного стресу у тварин з КТ, особливо на 7-14 доби відмічається покращення структури печінкової часточки, що додатково свідчить про залучення стрес-лімітуючих систем у реалізації КТ та є додатковим аргументом на користь концепції еустресу.

Таким чином, на тлі КТ, порівняно із опіком чи політравмою, у тварин виникали більші порушення часточкової структури з розширенням центральних вен, лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією перипортальних трактів, розширенням синусоїдів дистрофічно-зміненими та некротизованими гепатоцитами централобулярної зони часточки. На тлі

попереднього стресу на 1 добу після травми відмічалися ознаки погіршення гістологічної будови печінкової часточки, що виявлялося у посиленні інфільтрації, розширенні жовчних капілярів, на 7 та 14 добу, структура печінкової часточки відновлювалась краще, ніж у нестресованих тварин, посилювалися ознаки регенерації.

Отримані нами результати розкрили особливості перебігу експериментальної КТ, які можуть використовуватися для апробації різноманітних корегувальних технологій. Крім цього, дослідження показали важливу роль попереднього психоемоційного стресу у модифікації патогенетичних механізмів перебігу КТ, що вимагає подальшого поглибленого вивчення.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у вивченні динаміки функціонально-морфологічних відхилень у печінці після комбінованої механотермічної травми та з'ясуванні ролі попереднього психоемоційного стресу в модифікації її перебігу.

1. В умовах комбінованої травми відмічається більш виражене зниження жовчоутворювальної (істотно зменшується вміст у жовчі загальних жовчних кислот, холестеролу і прямого білірубіну), жовчовидільної (меншими є швидкості жовчовиділення та екскреції основних компонентів жовчі), поглинально-видільної (збільшується тривалість виділення бромсульфалеїну) та глікогенсинтезувальної (знижується вміст глікогену в тканині печінки) функцій печінки порівняно із групами тварин, в яких окремо моделювали опік та політравму на 1-7 доби спостереження.

2. Після комбінованої травми, порівняно з опіком і політравмою, у всі терміни спостереження статистично достовірно більшим стає рівень показників перекисного окиснення ліпідів (вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у тканині печінки на 7 добу зростає у 3,2 раза,  $p < 0,001$ ) та ендогенної інтоксикації, знижується вміст SH-груп гомогенату печінки (на 7 добу – на 60,2 %,  $p < 0,001$ ), на 3 добу спостереження збільшуються вміст церулоплазміну в сироватці крові та загальна пероксидазна активність крові, на 1 добу вищим є рівень маркерів цитолізу сироватки крові (аланін- і аспартатамінотрансфераз).

3. Попередній гострий стрес тривалістю 60 хв істотно модифікує реакцію тварин на комбіновану травму. На тлі перенесеного стресу вже на 7 і, особливо, на 14 доби статистично достовірно більшим є вміст у жовчі загальних жовчних кислот (на 68,4 %,  $p < 0,001$ ), на 7 добу – холестеролу і загального білірубіну, на 7 і 14 доби – прямого білірубіну. Загальною

закономірністю жовчовидільної та поглинально-видільної функцій є істотне підвищення більшості досліджуваних показників на 7–14 доби після травмування, глікогенсинтезувальної – на 14 добу (на 23,1 %,  $p < 0,05$ ).

4. Попередній гострий стрес сприяє підвищенню інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, цитолізу та ендогенної інтоксикації, більшому виснаженню показників антиоксидантної системи на 1 добу після травми. На 7 та 14 доби за більшістю із досліджуваних показників відмічаються менші відхилення, ніж у тварин, яких попередньо не піддавали гострому стресу (вміст SH-груп гомогенату печінки на 14 добу більший на 22,5 % ( $p < 0,05$ ), загальна пероксидазна активність – на 28,5 % ( $p < 0,01$ ), активність аланінамінотрансферази менша на 16,2 % ( $p < 0,05$ ), вміст молекул середньої маси – в середньому на 31,0 % ( $p < 0,001$ )).

5. У відповідь на комбіновану травму у тварин, що піддавалися попередньому стресу, на 1 добу відмічаються коливання показників математичного аналізу серцевого ритму, які свідчать про активацію як симпатичного (підвищення амплітуди моди, зниження варіаційного розмаху), так і парасимпатичного відділів автономної нервової системи (збільшення моди, зниження частоти серцевих скорочень). На 3 і 7 доби досліджувані показники наближаються до рівня нестресованих тварин, а на 14 добу амплітуда моди та індекс вегетативної рівноваги стають меншими (відповідно, на 30,1 і 41,3 % ( $p < 0,01$ )).

6. На тлі комбінованої травми, порівняно з опіком чи політравмою, у тварин виникають більші порушення часточкової структури печінки з розширенням центральних вен, лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією перипортальних трактів, розширенням синусоїдів дистрофічно-зміненими та некротизованими гепатоцитами централобулярної зони часточки. На тлі попереднього стресу на 1 добу після травми відмічаються ознаки погіршення гістологічної будови печінкової часточки, що проявляється у посиленні інфільтрації, розширенні жовчних капілярів. На 7 та 14 доби при модельованій комбінованій травмі у стресованих тварин, порівняно із

нестресованими, структура печінкової часточки відновлюється краще з посиленням ознак регенерації.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на догоспітальному етапі : методичні рекомендації / Г. Г. Рошін, Ю. О. Гайдаєв, О. В. Мазуренко [та ін.]. – К., 2003. – 33 с.
2. Дорожньо-транспортний травматизм як основна причина тяжкої політравми та летальності у молодих людей / В. О. Танькут, Є. Ф. Сидоренко, П. І. Слісаренко [та ін.] // Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги. – К., 2002. – С. 29–30.
3. Haegi M. A new deal for road crash victims / M. Haegi // *British Medical Journal*. – 2002. – Vol. 324, № 7346. – P. 1110.
4. Browning R. Where are the protests ? / R. Browning // *British Medical Journal*. – 2002. – Vol. 324, № 7346. – P. 1165.
5. Ельський В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельський., С.В. Зяблицев // – Донецк: Изд-во “Новый мир”, 2008. – 140 с.
6. Агаджанян В. В. Политравма: перспективы исследования проблемы / В. В. Агаджанян // *Політравма*. – 2007. – № 3. – С. 5-7.
7. Бендерук А. С. Опыт организации центра экстремальной медицины в промышленном регионе / А. С. Бендерук, Е. В. Хайловский, И. Р. Малыш // *Проблемы военного здравоохранения*. – К. : Янтар, 2002. – С. 123–128.
8. Брусницина М. О. Медицинская помощь пораженным на пожарах на догоспитальном этапе / М. О. Брусницина // *Проблемы военного здравоохранения*. – К. : Янтар, 2002. – С. 129–133.
9. Козинец Г. П. Особенности лечения больных с политравмой в ожоговом стационаре / Г. П. Козинец, К. Г. Коноваленко, В. В. Калашников // *Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги : II Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 18-19 травня 2006 р. зб. тез доп.* – Луганськ, 2006. – С. 32–33.

10. Новые методы, предупреждения и лечения стрессообусловленных нарушений у детей с ожоговой болезнью / Н. П. Насонова, В. М. Егоров, П. С. Тамакулов, Ф. Н. Бругин // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 4. – С. 36–38.

11. Некоторые показатели стресс-реакции организма на разных этапах постреанимационного периода / Е. А. Мутускина, Л. А. Багдасарова, И. Е. Трубина, Ю. В. Заржецкий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – № 1. – С. 38–41.

12. Ковалевский Г. М. Комбинированная термомеханическая травма / Г. М. Ковалевский, Н. В. Петров, Л. Л. Силин. – М. : Медицина, 2005. – 112 с.

13. Анацкий А. Н. Стратегия интенсивной терапии полиорганной недостаточности у больных с тяжелой сочетанной травмой / А. Н. Анацкий, Н. Г. Анацкая, Ю. Г. Михайлов // VIII Всерос. съезд анестезиологов и реаниматологов, 11-15 сентября 2002 г. : тез. докл. – Омск, 2002. – С. 172.

14. Чернов А. П. Вопросы клинко-нозологической структуры сочетанных повреждений / А. П. Чернов, С. В. Рынденко, А. Э. Фесков // Проблемы военного здравоохранения. – К. : Янтар, 2002. – С. 105–111.

15. Оценка тяжести и прогноз травматического шока у пострадавших с сочетанной травмой / В. Н. Денисенко, В. В. Бурлика, С. А. Король, В. В. Бондаренко // Проблемы военного здравоохранения. – К. : Янтар, 2002. – С. 8–15.

16. О системе предоставления медицинской неотложки пострадавшим с травмой – итоги исследований / Н. М. Поляченко, Г. Г. Рожин, О. В. Мазуренко [и др.] // Проблемы военного здравоохранения. – К. : Янтар, 2002. – С. 199–206.

17. Усенко Л. В. Опыт организации и тактики оказания экстренной специализированной помощи пострадавшим с тяжелой политравмой / Л. В. Усенко, Г. В. Панченко, С. Б. Куликов // Проблемы военного здравоохранения. – К. : Янтар, 2002. – С. 207–211.

18. Организационные принципы оказания медицинской помощи пострадавшим с политравмой / В. В. Зборомирский, Ю. Ф. Малиновский,



Н. Е. Полищук [и др.] // Сборник научных трудов ХГКБСНП. – Харьков : Основа, 2000. – Вып. 3. – С. 35–40.

19. Михайлик Ю. Г. Особенности интенсивной терапии пострадавших с политравмой на догоспитальном этапе / Ю. Г. Михайлик, О. Ю. Красовский // Сборник научных трудов ХГКБСНП. – Харьков : Основа, 2000. – Вып. 4. – С. 193–197.

20. Состояние оказания помощи пострадавшим с политравмой / В. Г. Рынденко, А. Е. Зайцев, В. В. Бойко [и др.] // Сборник научных трудов ХГКБСНП. – Харьков : Основа, 2000. – Вып. 3. – С. 40–43.

21. Галібей І. Б. Особливості лікування комбінованої травми в комбустіології / І. Б. Галібей, Ю. Я. Серафін, І. Ю. Дутка // Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги : II Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 18-19 травня 2006 р. : зб. тез доп. – Луганськ, 2006. – С. 112–114.

22. Окислительный стресс при сочетанных ранениях груди и живота (липопероксидация при ранениях) / М. М. Абакумов, П. П. Голиков, А. Н. Погодина [и др.] // Российский мед. журнал. – 2002. – № 6. – С. 25–27.

23. Шапошніков В. І. Активне дренування черевної порожнини при поширеному гнійному перитоніті / В. І. Шапошніков // Вісник хірургії. – 2000. – № 6. – С. 70–72.

24. Гостищев В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. – М. : Гэотар-мед, 2002. – 240 с.

25. Косинец В. А. Применение препарата “Реамберин” в комплексном лечении больных распространенным гнойным перитонитом [Электронный ресурс] / В. А. Косинец, М. Г. Сачек, Г. Г. Кондратенко // Медицинский журнал. – 2008. – № 3 (25). – Режим доступа к журн. : <http://itlab.anitex.by/msmi/bmm/03.2008/15.html>

26. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / G. R. Bernard, J. L. Vincent, P. F. Laterre [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 699–709.

27. Evaluation of prognostic factors in the burned patient / O. Griffe, R. Gartner, G. Captier [et al.] // *Ann. Chir. Plast. Esthet.* – 2001. – Vol. 46, № 3. – P. 167–172.
28. Foex B. A. Systemic responses to trauma / B. A. Foex // *Br. Med. Bull.* – 1999. – Vol. 55, № 4. – P. 726–743.
29. Рогожин В. В. Реанимационные и противошоковые мероприятия на ранних дооперационных этапах у пострадавших с огнестрельными ранениями / В. В. Рогожин // *Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги : II Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 18-19 травня 2006 р.: зб. тез доп.* – Луганськ, 2006. – С. 128.
30. Klein Y. Blast-included colon perforation secondary to civilian gunshot wound / Y. Klein, D. V. Shats, P. A. Bejarano // *Eur. J. Truma. Emerg. Surg.* – 2007. – Vol. 33, № 3. – P. 298–300.
31. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів для відновлення втраченого шкірного покриву / В. В. Бігуняк, І. Й. Галайчук, В. С. Савчин, Н. В. Гуда // *Трансплантологія.* – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 341–366.
32. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів у комбустиології : методичні рекомендації / В. В. Бігуняк, М. Ю. Повстяний, К. С. Волков [та ін.] – Тернопіль, 2003. – 21 с.
33. Нагайчук В. І. Біоактивація ліофілізованих ксенодермотрансплантатів та їх трансплантація хворим з поверхневими опіками / В. І. Нагайчук, В. Г. Макац, В. В. Нагайчук // *Единый мир – здоровый человек : Международный конгресс : материалы конгр.* – 2004. – С. 185–187.
34. Раннее оперативное лечение ожогов с использованием биоактивных ксенодермотрансплантатов / В. В. Бигуняк, В. И. Нагайчук, Н. Д. Желиба, В. В. Нагайчук // *I съезд комбустиологов России : сб. науч. тр.* – М., 2005. – С. 177–178.
35. Желіба М. Д. Ранне оперативне лікування опікових ран з використанням біоактивних ксенодермотрансплантатів, аутодермотрансплантатів та шкірно-жирових клаптів / М. Д. Желіба, В. І. Нагайчук // *Актуальні проблеми сучасної*

медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2005. – Т. 5, вип. 1. – С. 86–89.

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

37. Кошиль Е. Ю. Влияние различных объемов инфузионной терапии на транспорт и потребление кислорода в периоде шока у тяжелообожженных / Е. Ю. Кошиль, А. Г. Климов, М. Ю. Тарасенко // Вестник хирургии. – 2001. – № 3. – С. 60–63.

38. Клинико-морфологические признаки тяжести комбинированной травмы по данным экспериментального исследования [Электронный ресурс] / Э. Я. Фисталь, В. В. Солошенко, Е. В. Чеглаков [и др.] // Комбустиология. – 2008. – № 34. – Режим доступа к журн. : <http://www.burn.ru/all/number/show/?id=4029>.

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

40. Keel M. Pathophysiology of polytrauma / M. Keel, O. Trentz // Injury. – 2005. – Vol. 36, № 6. – P. 691–709.

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

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

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

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

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

46. Jeschke M. G. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients / M. G. Jeschke, R. E. Barrow, D. N. Herndon // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 139, № 6. – P. 641–647.

47. Jeschke M. G. The hepatic response to a thermal injury / M. G. Jeschke // *Total Burn Care* ; ed. by D.N. Herndon. – 2nd ed. – London : W. B. Saunders, 2002. – P. 361–378.

48. Burn injury causes mitochondrial dysfunction in skeletal muscle / E. P. Katie, G. A. Loukas, Z. Qunhao [et al.] // *Biochemistry*. – 2005. – Vol. 102, № 15. – P. 5368–5373.

49. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis / K. T. Whang, S. D. Vath, K. L. Becker [et al.] // *Shock*. – 2000. Vol. 14, № 1. – P. 73–78.

50. Кноррінг Г. Ю. Цитокиновая мережа як мішень системної ензимотерапії / Г. Ю. Кноррінг // *Цитокины и воспаление*. – 2005. – Т. 4, № 4. – P. 45–49.

51. Dinarello C. A. Proinflammatory cytokines / Dinarello C. A. // *Chest*. – 2000. – Vol. 118, № 2. – P. 503–508.

52. Pfeffer K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors / K. Pfeffer // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2003. – Vol. 14, № 3-4. – P. 185–191

53. DeLong W. G. Cytokines in patients with polytrauma / W. G. DeLong, C. T. Born // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2004. – Vol. 422. – P. 57–65.

54. Минаев С. В. Значение цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости / С. В. Минаев // *Цитокины и воспаление*. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 41–46.

55. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–35.
56. Giannoudis P. V. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma / P. V. Giannoudis, F. Hildebrand, H. C. Pape // J. Bone Joint Surg. – 2004. – Vol. 86-B, № 3. – P. 313–323.
57. Mannick J. A. The immunologic response to injury / J. A. Mannick, M. L. Rodrick, J. A. Lederer // J Am. Coll. Surg. – 2001. – Vol. 193, № 3. – P. 237–244.
58. Swain S. D. Neutrophil priming in host defense: role of oxidants as priming agents / S. D. Swain, T. T. Rohn, M. T. Quinn // Antioxid. Redox. Signal. – 2002. – Vol. 4, № 1. – P. 69–83.
59. Trauma: the role of the innate immune system / F. Hietbrink, L. Koenderman, G. T. Rijkers, L. P. H. Leenen // World Journal of Emergency Surgery. – 2006. Vol. 1. – P. 15.
60. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
61. Устьянцева И. М. Лабораторная диагностика при политравме / И. М. Устьянцева // Политравма. – 2008. – № 4. – С. 51–64.
62. Smith R. M. Trauma and the immune response / R. M. Smith, P. V. Giannoudis // J. R. Soc. Med. – 1998. – Vol. 91, № 8. – P. 417–420.
63. Systemic inflammation and remote organ injury following trauma require HMGB1 / R. M. Levy, K. P. Mollen, J. M. Prince [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2007. – Vol. 293, № 4. – P. R1538–1544.
64. Козлов В. А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов [Электронный ресурс] / В. А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – Режим доступа к журн. : <http://www.cytokines.ru/russian/2002/1/Art1.php>
65. Василенко А. М. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета / А. М. Василенко, Л. А. Захарова // Успехи соврем. биол. – 2000. – Т. 120, № 2. – С. 174–189.
66. Whole blood tumor necrosis factor-alpha production and its relation to

systemic concentrations of interleukin 4, interleukin 10, and transforming growth factor-beta1 in multiply injured blunt trauma victims / M. Majetschak, J. Borgermann, C. Waydhas [et al.] // *Crit Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 6. – P. 1847–1853.

67. Association between injury pattern of patients with multiple injuries and circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-6 and interleukin-10, and polymorphonuclear neutrophil elastase / T. Hensler, S. Sauerland, B. Bouillon [et al.] // *J. Trauma.* – 2002. – Vol. 52, № 5. – P. 962–970.

68. Александрова Ю. Н. О системе цитокинов / Ю. Н. Александрова // *Педиатрия.* – 2007. – № 3. – С. 125–127.

69. Сравнительный анализ содержания цитокинов в плазме и раневом экссудате у детей с тяжелыми ожогами / Е. В. Михальчик, Ю. А. Питерская, Л. И. Будкевич [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 11. – С. 524–528.

70. Будагов Р. С. Интерлейкин 6 и отягощение исходов комбинированных радиационно-термических поражений [Электронный ресурс] / Р. С. Будагов, Л. П. Ульянова // *Цитокины и воспаление.* – 2004. – № 4. – Режим доступа к журн. : <http://www.cytokines.ru/russian/2004/4/Art5.php>

71. Role of p38MAPK signal transduction pathway in Kupffer cells production of TNF-alpha and IL-1beta in severely burned rats / X. Chen, Z. F. Xia, D. Wei [et al.] // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2005. – Vol. 43, № 3. – P. 185–188.

72. Role of leukotrienes in the physiopathology of the response to experimental burn / X. Santos, C. Castilla, M. Martin [et al.] // *Ann. of burns and fire disasters.* – 2000. – Vol. XIV, № 2. – P. 90–93.

73. Tumor necrosis factor-a and TNF receptor I, II levels in patients with severe burns / Y. OcYamada, C. Endo, K. Inada [et al.] // *Burns.* – 2000. – Vol. 26. – P. 239–244.

74. Левит Д. А. Острое катаболическое состояние при синдроме системного воспалительного ответа различной этиологии. Попытка

клинического анализа / Д. А. Левит, И. Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 2. – С. 9–14.

75. Малыш И. Р. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 49–56.

76. Провоспалительные цитокины и нарушения в системе коагуляции у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш, Л. В. Згржебловская, И. П. Шлапак [и др.] // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2004. – № 2-д. – С. 348–351.

77. Малыш И. Р. Профиль цитокинов в динамике посттравматического периода у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 66–78.

78. Малыш И. Р. Спонтанная и индуцированная продукция основных провоспалительных цитокинов и уровень их в плазме у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва. – 2006. – Т. 7, № 2. – С. 37–42.

79. Малыш И. Р. Цитокиновый профиль при развитии циркуляторной недостаточности у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 60–64.

80. Малыш И. Р. Спонтанная и индуцированная продукция противовоспалительных медиаторов и уровень их в плазме у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 6. – С. 82–86.

81. Калинин О. Г. К патогенезу травматической болезни / О. Г. Калинин, А. О. Калинин // Проблеми військової охорони здоров'я. – К. : Янтар, 2002. – С. 34–43.

82. Лейдерман И. Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы / И. Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 2–3.

83. Авдеева М. Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа (обзор литературы) / М. Г. Авдеева, М. Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 3–9.

84. Афанасьева А. Н. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия / А. Н. Афанасьева, И. Н. Одинцова, В. В. Удуг // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 4. – С. 67–71.

85. Baue A. E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? / A. E. Baue, R. Durham, E. Faist // Shock. – 1998. – Vol. 10, № 2. – P. 79–89.

86. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut / H. T. Hassoun, B. C. Kone, D. W. Mercer [et al.] // Shock. – 2001. – Vol. 15, № 1. – P. 1–10.

87. Multiple organ failure in trauma patients / R. M. Durham, J. J. Moran, J. E. Mazuski [et al.] // J. Trauma. – 2003. – Vol. 55, № 4. – P. 608–616.

88. Molecular biology of multiple organ dysfunction syndrome: injury, adaptation, and apoptosis / J. P. Cobb, T. G. Buchman, I. E. Karl, R. S. Hotchkiss // Surg. Infect. (Larchmt). – 2000. – Vol. 1, № 3. – P. 207–213.

89. Hotchkiss R. S. The Fas death pathway as a mechanism of multiple organ dysfunction syndrome: not so fast / R.S. Hotchkiss, I. E. Karl // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29, № 4. – P. 901–902.

90. Малыш И. Р. Профиль цитокинов в динамике посттравматического периода у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // Украинский журнал экстремальной медицины. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 66–77.

91. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration / C. Oberholzer, A. Oberholzer, M. Clare-Salzler, L. Moldawer // The FASEB Journal. – 2001. – Vol. 15. – P. 879–892.



92. Bone R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS / R. C. Bone // *Crit. Care Med.* 1996. – Vol. 24, № 7. – P. 1125–1128.
93. Bianchi M. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger / M. Bianchi // *Journal of Leuk. Biol.* – 2007. – Vol. 81, № 1. – P. 1–5.
94. Hotchkiss R. S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R. S. Hotchkiss, I. E. Karl // *The new England journal of Medicine.* – 2003. – Vol. 384, № 2. – P. 138–150.
95. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities / C. Nathan // *Nature Reviews Immunology.* – 2006. – Vol. 6. – P. 173–182.
96. Hickey M. Intravascular immunity: the host-pathogen encounter in blood vessels / M. Hickey, P. Kubes // *Nature Reviews Immunology.* – 2009. – Vol. 9. – P. 364–375.
97. Williams W. G. Pathophysiology of burn wound / W. G. Williams, R. P. Phipps // *Total burn care ; Herndon D. N., ed. – 1st edition. – London : W. B. Saunders, 1996. – P. 63-71.*
98. Малыш И. Р. Влияние анальгоседации на продукцию фактора некроза опухолей у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш // *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва.* – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 80–85.
99. Малыш И. Р. Уровень интерлейкина-6, состояние клеточного звена иммунитета у пострадавших с синдромом полиорганной недостаточности вследствие тяжелой политравмы / И. Р. Малыш // *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва.* – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 39–43.
100. Малыш И. Р. Анальгоседация как стратегия предупреждения полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш // *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва.* – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 27–31.
101. Малыш И. Р. Характеристика изменений в неспецифическом иммунитете у пострадавших с синдромом полиорганной недостаточности вследствие тяжелой политравмы / И. Р. Малыш // *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва.* – 2005. – Т. 6, № 1 (д). – P. 64–67.

102. Малыш И. Р. Характеристика изменений в клеточном и гуморальном иммунитете у пострадавших с синдромом полиорганной недостаточности вследствие тяжелой политравмы / И. Р. Малыш // Український медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 5. – С. 98–101.

103. Малыш И. Р. Влияние раннего энтерального и парентерального питания в сочетании с анальгоседацией на уровень индуцированной продукции цитокинов у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2007. – № 2. – С. 2–7.

104. Малыш И. Р. Влияние анальгоседации на уровень спонтанной и индуцированной продукции цитокинов и их уровень в плазме у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можяєва. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 44–50.

105. Малыш И. Р. Цитокиновый профиль при развитии нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 102–104.

106. Малыш И. Р. Влияние раннего энтерального и парентерального питания в сочетании с анальгоседацией на показатели клеточного и гуморального иммунитета у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 97–101.

107. Малыш И. Р. Влияние анальгоседации на показатели неспецифического, клеточного, гуморального иммунитета у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 64–68.

108. Rittirsch D. Harmful molecular mechanisms in sepsis / D. Rittirsch, M. Flierl, P. Ward // Nature Reviews Immunology. – 2008. – Vol. 8, № 10. – P. 776–787.

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

110. Петухова О. В. Содержание липопротеидов и продуктов перекисного окисления липидов у больных в остром периоде политравмы /

О. В. Петухова, И. М. Устьянцева, В. В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 3. – С. 65–68.

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

112. Состояние процессов перекисного окисления липидов при энтеральной коррекции экспериментальной кровопотери / С. Б. Матвеев, В. В. Марченко, Т. С. Попова, П. П. Голиков // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 118–122.

113. Моргунова Т. В. Влияние лекарственных средств на свободнорадикальное окисление / Т. В. Моргунова, Д. Н. Лазарева // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2000. – Т. 63, № 1. – С. 71–75.

114. Власов А. П. Роль нарушений липидного гомеостаза в патогенезе перитонита / А. П. Власов, В. А. Трофимов, Р. З. Аширов. – Саранск : Изд-во Мордов. ун-та, 2000. – 208 с.

115. Влияние кровопотери на состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пострадавших с изолированной травмой груди и живота / М. М. Абакумов, П. П. Голиков, Б. В. Давыдов [и др.] // Вестник РАМН. – 2002. – № 8. – С. 19–25.

116. Воздействие мексидола на течение и исход острого экспериментального панкреатита / С. М. Чудных, П. Г. Титова, Е. П. Турина [и др.] // IX Всерос. съезд хирургов : материалы съезда. – Волгоград, 2000. – С. 127–128.

117. Левицкий А. П. Влияние лецитина на состояние протеолиза у крыс с экспериментальным диабетом / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский // Фармаком. – 2007. – № 3. – С. 104–106.

118. Цісельський Ю. В. Протеоліз-інгібіторна та прооксидантно-антиоксидантна система у хворих на діабетичну ретинопатію / Ю. В. Цісельський // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2007. – № 2. – С. 65–68.

119. Левицкий А. П. Дисбиотические и провоспалительные эффекты сахарной нагрузки (экспериментальное исследование) / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский, И. В. Ходаков // Международный эндокринологический

журнал. – 2009. – № 5 (23). – С. 137–140.

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

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

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

123. Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function / W. Dröge // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82, № 1. – P. 47–95.

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

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

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

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

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

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

130. Tammariello S. P. NADPH oxidase contributes directly to oxidative stress and apoptosis in nerve growth factor-dependent sympathetic neurons / S. P. Tammariello, M. T. Quinn, S. Estus // *J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 53-58.

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

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

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

134. Critical role of oxygen radicals in the initiation of hepatic depression after trauma hemorrhage / D. Jarrar, P. Wang, W. G. Cioffi [et al.] // *J. Trauma.* – 2000. – Vol. 49, № 5. – P. 879–885

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

136. Проблемы кислородотранспортной функции крови при комбинированной травме [Электронный ресурс] / В. С. Гридин, Д. М. Паладе, А. Г. Овчаренко, М. Д. Аптекарь // *Обратимое присоединение молекулярного кислорода комплексами металлов : 13-ый межгосударственный семинар: тез. докл.* – Донецк, 1993. – Режим доступа к инф. : <http://masters.donntu.edu.ua/2009/feht/grevtsova/library/tez8.htm>

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

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

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

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

141. Бадінов О. В. Сучасні уявлення про патогенез ендотоксикозу посттравматичного генезу (огляд літератури) [Електронний ресурс] / О. В. Бадінов, В. Д. Лук'янчук, Л. В. Савченкова // Сучасні проблеми токсикології. – 2003. – № 4. – Режим доступу до журн. : [http://www.medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/st\\_2003/03\\_4\\_2.htm](http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2003/03_4_2.htm)

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

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

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

145. Методичні рекомендації по вивченню зв'язування лікарських засобів з білками сироватки крові / О. І. Луйк, В. Д. Лук'янчук, Д. В. Кравець,

О. А. Коробков. – Київ-Луганськ : ІБОНХ, ЛДМУ, 1999. – 70 с.

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

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

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

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

150. Болгов Д. М. Патогенетические основы формирования синдрома длительного раздавливания / Д. М. Болгов, Л. В. Савченкова, В. Д. Лукьянчук // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г. О. Можаяева. – 2001. – Т. 2, № 1. – С. 89–97.

151. Болгов Д. М. Фармакокоррекция уровня миоглобина в условиях длительной компрессионной травмы / Д. М. Болгов // Политравма – сучасна концепція надання медичної допомоги : II Всеукраїнська науч.-практ. конф. с международным участием : сб. тез. докл. – К., 2002. – С. 141.

152. Костиков Ю. П. Анализ летальности в отделении политравмы многопрофильной больницы / Ю. П. Костиков, А. Э. Фесков, Г. Н. Гильборг // Проблемы военного здравоохранения. – К. : Янтар, 2002. – С. 170–175.

153. Особенности лечения открытых переломов длинных костей у пострадавших с политравмой / Е. И. Бялик, В. А. Соколов, М. Н. Семенова, Н. В. Евдокимова // Вестн. травматологии и ортопедии. – 2002. – № 4. – С. 4–8.

154. Опыт использования экстракорпоральной иммунотерапии в лечении больных с гнойно-септическими заболеваниями / А. А. Останин, А. В. Пальцев, О. Ю. Леплина [и др.] // Мед. иммунология. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 43–51.

155. Результаты использования современных методов респираторной поддержки / Ф. С. Глумчер, А. В. Макаров, В. М. Скубрий [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2003. – № 2. – С. 8–16.

156 Bhatia M. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome / M. Bhatia, S. Mochhala // J. Pathol. – 2004. – Vol. 202, № 2. – P. 145–156.

157. Outcome after acute respiratory failure is more dependent on dysfunction in other vital organs than on the severity of the respiratory failure / H. Flaatten, S. Gjerde, A. B. Guttormsen [et al.] // Crit Care. – 2003. – Vol. 7, № 4. – P. R72.

158. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342, № 18. – P. 1301–1308.

159. Shimabukuro D. W. Injury and repair in lung and airways / D. W. Shimabukuro, T. Sawa, M. A. Gropper // Crit Care Med. – 2003. – Vol. 31 (Suppl. 8). – P. 524–531.

160. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury / S. Idell // Crit Care Med. – 2003. – Vol. 31 (Suppl. 4). – P. S213–220.

161. Павлижян Ю. И. Проблемные аспекты политравмы в агропромышленном регионе / Ю. И. Павлижян // Проблемы военного здравоохранения. – К. : Янтар, 2002. – С. 188–195.

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

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



164. Коробков А. А. Комплексообразующие свойства сывороточных белков при синдроме длительного раздавливания и их модификация пентоксифиллином / А. А. Коробков // Буковинский медицинский вестник. – 2001. – № 1. – С. 170–173.

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

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

167. Применение фраксипарина в комплексной терапии эндогенной интоксикации в послеоперационном периоде у больных раком легких / Ш. Р. Барабанли, М. М. Коган, А. В. Яременко [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2001. – № 2 (Д). – С. 59–60.

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

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

170. Гураль К. А. Строки и объем оперативного вмешательства при политравме / К. А. Гураль // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – Т. 23, № 2–3. – 50–59.

171. Psychosocial recovery and reintegration of patients with burn injuries / P. E. Blakeney, J. A. Fauerbach, W. J. Meyer [et al.] // Total burn care ; ed. by D. N. Herndon. – 2nd ed. – London : W. B. Saunders, 2006. – P. 783–798.

172. Устьянцева И. М. Влияние сроков оперативного лечения больных с политравмой на показатели метаболизма и стресс-реактивность организма / И. М. Устьянцева, О. В. Петухова // Политравма. – 2007. – № 1. – С. 48–52.

173. Гураль К. А. Реакции адаптации и травматический шок / К. А. Гураль // Политравма. – 2007. – № 2. – С.35–41.

174. Эмоциональный стресс в современной жизни / К. В. Судаков, Е. А. Юматов // Медицина. Здравоохранение : Обзорная информация. – М., 1991. – 84 с.

175. Меерсон Ф. З. Генерализованное накопление стресс-белков при адаптации организма к стрессорным воздействиям / Ф. З. Меерсон, И. Ю. Малышев, А. В. Замотринский // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – Т. 116, № 9. – С. 231–233.

176. Назаров И. П. Стресспротекция в хирургии повышенного риска / И. П. Назаров, Ю. А. Дыхно, Д. В. Островский. – Красноярск, 2003. – 374 с.

177. Галеев Ф. С. Взаимосвязь изменений гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и щитовидной железы у различных по тяжести и исходу больных с тяжелой травмой / Ф. С. Галеев, Р. М. Габдулхаков // Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. – Иркутск, 2004. – С. 61–62.

178. Премедикация в стоматологии у больных «повышенноно риска» / И. Назаров, В. Алямовский, Е. Бобровский, А. Николаенко. – Красноярск : ИПЦ КГТУ, 2004. – 152 с.

179. Вознесенская Т. Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 9. – С. 694–697.

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

181. Post-traumatic stress. The mechanisms of trauma / D. Guerreiro, B. Brito, J. L. Bartista, F. Galvao // Acta Med. Port. – 2007. – Vol. 20, № 4. – P. 347–354.

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

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

184. Влияние мексидола и его структурных компонентов на содержание углеводов и перекисное окисление липидов при остром стрессе [Электронный ресурс] / Т. А. Девяткина, Р. В. Луценко, Е. М. Важничая, Л. Д. Смирнов // Вопросы медицинской химии. – 1999. – № 3. – Режим доступа к журн. : <http://medi.ru/pbmc/8890309.htm>.

185. Руденко В. В. Вікові особливості зміни активності глутатіон-S-трансферази в мозку щурів при іммобілізаційному стресі / В. В. Руденко // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія : Біологія. – 2007. – Вип. 6, № 788. – С. 157–164.

186. Рудько Н. П. Активність НАДФН-дихлорфеноліндофенол редуктази печінки дорослих та старих щурів при іммобілізаційному стресі / Н. П. Рудько, В. В. Давидов // Вісник Запорізького державного університету. – 2001. – № 2. – С. 221–224.

187. Действие производных 1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты на содержание катехоламинов в крови взрослых и старых крыс при стрессе / В. Н. Швец, Н. П. Рудько, В. В. Давыдов [и др.] // Эксперим. і клініч. медицина. – 2001. – № 3. – С. 11–13.

188. Рудько Н. П. Активность редуктаз микросом печени взрослых и старых крыс при иммобилизационном стрессе / Н. П. Рудько, В. В. Давыдов // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47, вып. 5. – С. 506–511.

189. Рудько Н. П. Изучение особенностей регуляции активности редуктаз микросом печени взрослых и старых крыс при стрессе / Н. П. Рудько,

В. В. Давыдов // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47, вып. 6. – С. 599–601.

190. Рудько Н. П. Изучение особенностей влияния новых производных 1,2,4-триазолил-5-меркаптоуксусной кислоты на активность редуктаз микросом печени взрослых и старых крыс при иммобилизационном стрессе / Н. П. Рудько, В. В. Давыдов // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2001. – Т. 64, № 3. – С. 53–55.

191. Особливості морфо-функціональних змін в печінці та активності системи NO/NO синтази за умов експериментальної ізолюваної та комбінованої дії ацетату свинцю та стресу / М. М. Кондро, М. Р. Гжегоцький, О. С. Заячківська, О. М. Гаврилюк // Практична медицина. – Львів : ПП “ПМ”, 2008. – Т. 14, № 1. – С. 83–92.

192. Манукян А. А. Перекисное окисление липидов при гипокинезии и возможные механизмы действия гамма-аминомасляной кислоты / А. А. Манукян // Мед. наука Армении. – 2001. – № 3. – С. 37–41.

193. Логинова М. П. Состояние энергетического обмена мозга при экспериментальном гемморагическом шоке / М. П. Логинова, М. В. Ассур, И. С. Болдина // Вопр. мед. хим. – 1990. – Т. 36, № 3. – С. 20–24.

194. Johnston C. A. Effect of acute ether stress on monoamine metabolism in median eminence and discrete hypothalamic nuclei of the rat brain and on anterior pituitary hormone secretion / C. A. Johnston, E. J. Spinedi, A. Negro-Vilar // Neuroendocrinology. – 1985. – Vol. 41, № 1. – P. 83–88.

195. Mermet C. C. Ether stress stimulates noradrenaline release in the hypothalamic paraventricular nucleus / C. C. Mermet, F. G. Gonon // Neuroendocrinology. – 1988. – Vol. 47, № 1. – P. 75–82.

196. Administration of antisera to vasoactive intestinal polypeptide and peptide histidine isoleucine attenuates ether-induced prolactin secretion in rats / H. Kaji, K. Chinara, T. Kita [et al.] // Neuroendocrinology. – 1985. – Vol. 41, № 6. – P. 529–531.

197. Demarest K. T. Acute restraint stress decreases dopamine synthesis and turnover in the median eminence: a model for the study of the inhibitory neuronal

influences on tuberoinfundibular dopaminergic neurons / K. T. Demarest, K. E. Moore, G. D. Riegler // *Neuroendocrinology*. – 1985. – Vol. 41, № 6. – P. 437–444.

198. Johnston C. A. Maturation of the prolactin and proopiomelanocortin-derived peptide responses to ether stress and morphine: neurochemical analysis / C. A. Johnston, A. Negro-Vilar // *Endocrinology*. – 1986. – Vol. 118, № 2. – P. 797–804.

199. Comparison of the effects of ether and restraint stress on the activity of tuberoinfundibular dopaminergic neurons in female and male rats / K. J. Lookingland, J. W. Gunnet, T. W. Toney, K. E. Moore // *Neuroendocrinology*. – 1990. – Vol. 52, № 1. – P. 99–105.

200. Effects of endogenous hyperprolactinemia on adaptive responses to stress / F. Drago, S. Amir, Continella G. [et al.] // *Prolactin, Basic and Clinical Correlates*; ed. by R. M. MacLeod, M. O. Thorner, U. Scapagnini. – Padova (Italy) : Liviana Press, 1985. – P. 609–614.

201. Ramaswamy S. Analgesic effect of prolactin: possible mechanism of action / S. Ramaswamy, N. P. Pillai, J. S. Bapna // *Eur. J. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 96, № 1-2. – P. 171–173.

202. Drago F. Endogenous hyperprolactinemia and avoidance behaviors of the rat / F. Drago, F. Bohus, J. A. M. Mattheu // *Physiol. Behavior*. – 1982. – Vol. 28. – P. 1–4.

203. Drago F. Effects of hyperprolactinemia on core temperature of the rat / F. Drago, S. Amir // *Brain Research Bull.* – 1984. – Vol. 12. – P. 355–358.

204. Изменения пролактина и глюкозы в плазме, индуцированные хирургическим стрессом: единая или двойственная реакция? Мини-обзор [Электронный ресурс] / F. M. Reis, A. Ribeiro-de-Oliveira Jr, L. Machado [et al.] // *Медицина неотложных состояний*. – 2008. – № 5 (18). – Режим доступа к журн. : <http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-7308/article-7379/>

205. Клинико-экспериментальный анализ эффектов лазеротерапии / Н. Д. Полушина, Ю. М. Гринзайд, Е. А. Шляпак [и др.] // *Вопр. курортологии, физиотер. и леч. физ. культуры*. – 1997. – № 4. – С. 14–16.

206. Брилли Г. Е. Новые данные о триггерных механизмах системного

действия низкоинтенсивного лазерного излучения / Г. Е. Брилли // Применение лазеров в медицине и биологии : VII Респ. науч.-практ. конф. материалы конф. – Харьков, 1996. – С. 14–15.

207. Гунас И. В. Ультроструктурные изменения в печени крыс после ожога кожи / И. В. Гунас // Вісник морфології. – 1998. – Т. 4, № 2. – С. 174–175.

208. Пат. 30028 Україна, МПК 2006 G 09 B 23/00. Спосіб моделювання політравми / Т. Я. Секела, А. А. Гудима (Україна) ; заявник і патентовласник: Тернопільський мед. університет. – № U 2007 10471; заявл. 21.09.2007 ; опубл. 11.2.08, Бюл. № 3. – 4 с.

209. Патент UA 45324, МПК G 09 B 23/00. Спосіб моделювання політравми / О. Я. Зятковська, А. А. Гудима, Т. Я. Секела, В. М. Сокольковак. – № u200903778 ; заявл. 17.04.2009 ; опубл. 10.11.2009, Бюл. № 21. – 6 с.

210. Ельский В. Н. Патофизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелых черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельский, А. М. Кардаш, Г. А. Городник ; под ред. В. И. Черния. – Донецк : Новый мир, 2004. – 200 с.

211. Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на до госпітального етапі : методичні рекомендації / Г. Г. Роштин, Ю. О. Гайдаєв, О. В. Мазуренко [та ін.]. – К., 2003. – 33 с.

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

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

214. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения / В. М. Михайлов. – Иваново, 2002. – 290 с.

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

216. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной

активности новых лекарственных веществ / С. М. Дроговоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Слышков. – К. : ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.

217. Сван О. Вплив подразнень з різних відділів жовчовивідних шляхів на стан вегетативних реакцій в експерименті / О. Сван, І. Смільська, М. Швалюк // III Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених : тези доп. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1999. – С. 331–332.

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

219. Вережкина И. В. Колориметрический метод определения SH-групп и SS-связей в белках при помощи 5,5-дитиобис (2-нитробензойной) кислоты / И. В. Вережкина, А. И. Точилкин, Н. А. Попова // Современные методы биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 223–231.

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

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

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

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

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

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

226. Сапожников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника : руководство / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. – Смоленск : САУ, 2000. – 476 с.
227. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высш. школа, 1990. – 352 с.
228. Гудима А. А. Стан жовчоутворюючої функції печінки на тлі тяжкої механічної травми у поєднанні з термічним опіком шкіри / А. А. Гудима, О. Я. Зятковська // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 4 червня 2009 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2009. – С. 117–118.
229. Зятковська О. Я. Стан жовчоутворювальної функції печінки в умовах комбінованої травми та її корекція / О. Я. Зятковська // XIII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 27-29 квітня 2009 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2009. – С. 241.
230. Гудима А. А. Динаміка перебігу комбінованої механічної і термічної травми в експерименті / А. А. Гудима, О. Я. Зятковська // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 17 червня 2010 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2010. – С. 140.
231. Гудима А. А. Патогенетичні особливості перебігу механічної травми на тлі термічного опіку шкіри / А. А. Гудима, О. Я. Зятковська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 2 (9). – С. 43–47.
232. Зятковська О. Я. Динаміка показників функціонального стану печінки на тлі тяжкої механічної травми у комбінації з термічним опіком та його корекції ксенопластикою / О. Я. Зятковська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – № 2 (11). – С. 53–55.
233. Особливості життєдіяльності організму в умовах тяжкої травми А. А. Гудима, Т. Я. Секела, С. Р. Підручна, О. Я. Зятковська // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 13 червня 2008 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2008. – С. 115–116.
234. Зятковська О. Я. Роль попереднього гострого емоційного стресу в перебігу комбінованої травми в експерименті / О. Я. Зятковська, А. А.



Гудима // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2011. – № 1 (23). – С. 120–123.

235. Гудима А. А. Вплив гострого емоційного стресу різної інтенсивності на перебіг комбінованої травми в експерименті / А. А. Гудима, О. Я. Зятковська // Бюлетень X читань ім. В.В. Підвисоцького, 26-27 травня 2011 р. : бюлетень матеріалів наук. конф. – Одеса, 2011. – С. 41–42.

236. Зятковська О. Я. Вплив попереднього гострого емоційного стресу помірної інтенсивності на перебіг комбінованої травми в експерименті / О. Я. Зятковська, Н. Є. Зятковська // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : LV підсумкова наук.-практ. конф., 9 червня 2011 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2011. – С. 133.

237. Зятковська О. Я. Патогенетична роль перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту в умовах комбінованої травми / О. Я. Зятковська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 2 (13). – С. 50–55.

238. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М. : Медицина, 1988 – 254 с.

239. Динаміка адаптаційних можливостей лабораторних тварин на різних моделях механічної травми / І. Р. Мисула, А. А. Гудима, Т. Я. Секела, О. Я. Зятковська // Бюлетень VII читань імені В. В. Підвисоцького, 22-23 травня 2008 р. : бюлетень матеріалів наук. конф. – Одеса, 2008. – С. 41–42.

240. Гудима А. А. До питання моделювання комбінованих механічних і термічних уражень / А. А. Гудима, О. Я. Зятковська // Бюлетень VIII читань імені В.В. Підвисоцького, 28-29 травня 2009 р. : бюлетень матеріалів наук. конф. – Одеса, 2009. – С. 132–133.

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

242. Гудима А. А. Порушення морфофункціонального стану печінки в умовах локальної кріодеструкції шкіри та його корекція / А. А. Гудима, О. Б.

Сван, Т. В. Дацко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – № 2. – С. 183–188.

243. Саратиков А. С. Желчеобразование и желчегонные средства / А. С. Саратиков, Н. П. Скакун. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 1977. – 273 с.

244. Арчаков А. И. Оксигеназы биологических мембран / А. И. Арчаков. – М. : Наука, 1983. – 56 с.

245 Gosain A. Role of the gastrointestinal tract in burn sepsis / A. Gosain, R. L. Gamelli // J. Burn Care Rehabil. – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 85–91.

246 Rapid Onset of Hepatocyte Apoptosis in a Patient with Trauma / R. E. Schmieg, K. W. Tinsley, P. E. Swanson [et al.] // J. Trauma. – 2000. – Vol. 49, № 3. – P. 542–546.

247 The impact of liver dysfunction on outcome in patients with multiple injuries / B. G. Harbrecht, H. R. Doyle, K. D. Clancy [et al.] // Am. Surg. – 2001. – Vol. 67, № 2. – P. 122–126.

248 Liver mitosis, apoptosis, NF- $\kappa$ B expression and liver morphology after a thermal injury / M. G. Jeschke, J. F. A. Low, M. Spies [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. G1314–G1320.

249. Виноградов В. М. Фармакологическая защита мозга от гипоксии / В. М. Виноградов, Б. И. Криворучко // Психофармакология и биол. наркология. – 2001. – № 1. – С. 27–37.

250. Лукьянова Л. Д. Современные проблемы гипоксии / Л. Д. Лукьянова // Вестник РАМН. – 2000. – № 9. – С. 3–12.

251. Зміни жовчовидільної функції печінки під впливом магніто-лазерного опромінювання в експерименті / А. А. Гудима, М. А. Андрейчин, М. С. Гнатюк, С. В. Хміль // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 1998. – № 3. – С. 36–38.

252. Сравнительное влияние магнито-лазерного облучения печени и крови на выделение и состав жёлчи в эксперименте / А. А. Гудыма, М. А. Андрейчин, М. С. Гнатюк, С. В. Хмиль // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1998. – № 6. – С. 26–29.

253. Вплив черезшкірного магніто-лазерного опромінювання крові на жовчовидільну функцію печінки в експерименті / А. А. Гудима, М. А. Андрейчин, М. С. Гнатюк, С. В. Хміль // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 1999. – № 1. – С. 26–28.

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

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

256. Ельський В. Н. Регуляція процесів ліпидної перекисидации в біомембранах печені на субклеточном рівні при синдромі довготривалого раздавлення / В. Н. Ельський, С. В. Колесникова, Г. К. Кривобок // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2000. – № 1. – С. 180–183.

257. Vassiliev V. Ceruloplasmin in neurodegenerative diseases / V. Vassiliev, Z. L. Harris, P. Zatta // *Brain Res. Rev.* – 2005. – Vol. 49, № 3. – P. 633–640.

258. Ферритин и церулоплазмин в диагностике осложненных воспалительного характера в остром периоде черепно-мозговых и сочетанных травм / Д. Б. Сумная, Е. В. Севастьянова, А. А. Иванов [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 423.

259. Фомочкина И.И. Патоморфологические изменения в органах белых крыс при иммобилизационном стрессе по данным электронной микроскопии / И.И. Фомочкина // Таврический медико-биологический вестник. – 2005. – Т.8, № 3. – С. 127-132.

260. Структура печени у крыс в динамике иммобилизационного стресса / И. С. Выборова, У. Хаджав, Л. С. Васильева, Н. Г. Макарова // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С. 31–35.

261. Хаджав У. Стресс-индуцированная альтерация печени у крыс / У. Хаджав, И. С. Выборова, Л. С. Васильева // Паллиативная медицина и

реабилитация : 7 конгресс с международным участием : материалы конгр. – 2005. – № 2. – С. 96.

262. Sukhamay L. Historical perspectives of cellular oxygen sensing and responses to hypoxia / L. Sukhamay // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 88, № 4. – P. 1865–1871.

263. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> opens mitochondrial KATP channels and inhibits GABA receptors via protein kinase C- $\epsilon$  in cardiomyocytes / H. Y. Zhang, C. P. Bradly, L. Huiping [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. H1395–H1403.

264. Chuanuu Li. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury / Li Chuanuu, R. M. Jackson // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2002. – Vol. 282, № 2. – P. C227–C241.

265. Фатеева Н. М. Изменения показателей системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты мембран тромбоцитов при адаптации здоровых лиц к условиям Севера / Н. М. Фатеева, Н. С. Киянюк // 4 съезд физиологов Сибири : тез. докл. – Новосибирск, 2002. – С. 286–287.

266. The effect of 120 day antiostostatic hypokinesia on the status of the posture regulation systems / D. Y. Saenko, I. V. Saenko, M. P. Shestakov [et al.] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* – 2000. – Vol. 34, № 5. – P. 6–10.

267. Effect of fluid and salt supplementation on body hydration of athletes during prolonged hypokinesia / Y. G. Zorbas, K. L. Petrov, V. L. Yarullin [et al.] // *Acta Astronaut.* – 2002. – Vol. 50, № 10. – P. 641–651.

268. Реброва Т. Ю. Роль опиатных рецепторов в повышении резистентности сердца к действию окислительного стресса / Т. Ю. Реброва // 4 съезд физиологов Сибири : тез. докл. – Новосибирск, 2002. – С. 236.

269. Адаптивный характер постреанимационных изменений интенсивности гемоперфузии и липопероксидации в коре головного мозга / А. С. Разумов, А. Я. Евтушенко, П. С. Разумов, Ф. В. Будаев // 4 съезд физиологов Сибири : тез. докл. – Новосибирск, 2002. – С. 233.

270. Концепция направленной перестройки метаболизма тканей при

адаптации организма к экстремальным условиям / Я. И. Векслер, Н. Г. Волжина, Э. Г. Серебренникова [и др.] // 15 съезд Всес. физиол. об-ва им. Павлова : тез. докл. – Кишинев, 1987. – Т. 2. – С. 59.

271. Интенсивность перекисного окисления липидов в микросомах внутренних органов при стрессе после гипоксических тренировок / Н. И. Михалкина, М. К. Мурзахметова, В. К. Турмухамбетова, Р. С. Утегалиева // Вестник КазНУ им. аль-Фараби. Серия "Биология". – 2003. – № 20. – С. 110–115.

272. Действие повышенного радиационного фона на изменение функций симпато-адреналовой системы в условиях среднегорья / Д. З. Закиров, Ч. С. Давлетова, Ж. А. Садыгалиева [и др.] // Актуальные проблемы адаптации к природным и экосоциальным условиям среды : междунар. симп. : материалы симп. – Ульяновск, 2002. – С. 70–71.

273. Голиков П. П. Механизмы активации перекисного окисления липидов и мобилизация эндогенного антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола при стрессе / П. П. Голиков, Б. В. Давыдов, С. Б. Матвеева // Вопр. мед. химии. – 1987. – № 1. – С. 47–50.

274. Меерсон Ф. З. Избирательное подавление перекисного окисления липидов в головном мозге при стрессе / Ф. З. Меерсон, Ю. В. Архипенко, В. В. Диденко // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1988. – № 11. – С. 542–544.

275. Состояние антиоксидантной системы эритроцитов у новорожденных детей при острой и хронической гипоксии / Е. Е. Дубинина, Л. Н. Софронова, Н. П. Раменская [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1989. № 1. – С. 56–59.

276. Васильева Л.С., Хаджав У., Выборова И.С. Структура печени при стрессе и введении арабиногалактана // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – № 7. – С.22.

277. Арабиногалактан уменьшает стресс-индуцированную альтерацию печени / Л. С. Васильева, У. Хаджав, И. С. Выборова, Е. В. Рахвалова // Современные наукоёмкие технологии. Медицинские науки. – 2004. – № 6. – С. 82–83.



ЗАТВЕРДЖУЮ  
Перший проректор  
ДВНЗ "Тернопільський державний  
медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського"

проф. І.Р. Мисула

"22" вересня 2011 р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб моделювання політравми.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна  
**Розроблювачі:** Олена Ярославівна Зятковська, Арсен Арсенович Гудима, Тетяна Ярославівна Секела, Віктор Миколайович Сокольвак.
3. **Джерела інформації:** Патент UA 45324 U МПК: G09B 23/00 Спосіб моделювання політравми (Зятковська О. Я., Гудима А. А., Секела Т. Я., Сокольвак В. М.). – №u200903778. Заявлено 17.04.2009р.; Опубл. 10.11.2009р. Бюл. № 21. – 6с.
4. **Впроваджено:** у центральній науково-дослідній лабораторії ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"  
назва кафедри і початкової засади
5. **Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "21" 09 2011 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** Перед нанесенням травми у щурів моделюють психоемоційний стрес шляхом нетравматичної фіксації тварини на спинці протягом 120 хв, після чого під ефірним знечуденням в асептичних умовах здійснюють кровотечу зі стегнової вени (20-25 % ОЦК), розсікають стегнову кістку, аутокров у кількості 1 мл на 100 г маси тварини вводять у паранефральну клітковину.  
**Показники ефективності:** Розроблена модель включає обов'язковий компонент реакції організму на травму – стрес і супроводжується морфо-функціональними відхиленнями, характерними для травматичної хвороби. Дозволяє вивчати патогенні механізми впливу політравми на органи і системи організму, а також апробувати різноманітні методики корекції.
7. **Зауваження, пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження

старший науковий співробітник, доцент Лісничук Наталія Євгенівна  
посада, прізвище, ім'я, по батькові

"22" вересня 2011 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор

ДВНЗ "Тернопільський державний  
медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського"

в якому проведено впровадження

проф. І.Р. Мисула

2011 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Системний позитивний вплив попереднього гострого емоційного стресу помірної сили на резистентність тварин до наступного травматичного ураження.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Олена Ярославівна Зятковська, Арсен Арсенович Гудима.

**3. Джерела інформації:** Зятковська О.Я. Гудима А.А. Роль попереднього гострого емоційного стресу в перебігу комбінованої травми в експерименті // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2011. – № 1 (23). – С.120-123.

**4. Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"  
назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "21" 09 2011 р.

**6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації.** У матеріали лекції та практичних занять з курсу патофізіології на тему "Патофізіологія травлення. Патофізіологія печінки" впроваджено нові дані щодо ролі попереднього емоційного стресу в перебігу тяжкої комбінованої травми.

**Показники ефективності:** Попередній гострий емоційний стрес помірної сили підвищує резистентність тварин до наступного травматичного ураження, що проявляється меншою інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів, активацією ферментативної ланки антиоксидантного захисту, нижчими проявами цитолізу та швидшим розвитком стадії резистентності у перебігу загального адаптаційного синдрому.

**7. Зауваження, пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри  
патологічної фізіології  
доктор медичних наук

  
підпис

професор Хара Марія Романівна  
посада, прізвище, ім'я, по батькові

"21" вересня 2011 р.

## ДОДАТОК 3

184

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор

ДВНЗ "Тернопільський державний  
медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського"

керівник закладу, в якому проведено впровадження

проф. І.Р. Мисула

*Вересень* 2011 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб моделювання політравми.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна  
**Розроблювачі:** Олена Ярославівна Зятковська, Арсен Арсенович Гудима, Тетяна Ярославівна Секела, Віктор Миколайович Сокольвак.
- 3. Джерела інформації:** Патент UA 45324 U МПК: G09B 23/00 Спосіб моделювання політравми (Зятковська О. Я., Гудима А. А., Секела Т. Я., Сокольвак В. М.). – №u200903778. Заявлено 17.04.2009р.; Опубл. 10.11.2009р. Бюл. № 21. – 6с

**4. Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"  
назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "21" 09 2011 р.

**6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У практику наукових досліджень та педпроцесу при засвоєнні теми "Екстремальні стани". Перед нанесенням травми у щурів моделюють психоемоційний стрес шляхом нетравматичної фіксації тварини на стипці протягом 120 хв, після чого під ефірним знечуденням в асептичних умовах здійснюють кровотечу зі стегнової вени (20-25 % ОЦК), розсікають стегнову кістку, аутокров у кількості 1 мл на 100 г маси тварини вводять у паранефральну клітковину.

**Показники ефективності:** Розроблена модель включає обов'язковий компонент реакції організму на травму – стрес і супроводжується морфо-функціональними відхиленнями, характерними для травматичної хвороби. Дозволяє вивчати патогенні механізми впливу політравми на органи і системи організму, а також апробувати різноманітні методики корекції.

**7. Зауваження, пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри  
патологічної фізіології  
доктор медичних наук

*Х.Романівна*  
підпис

професор Хара Марія Романівна

посада, прізвище, ім'я, по батькові

"21" *Вересень* 2011 р.



ДОДАТОК 4

185



ЗАТВЕРДЖУЮ  
Перший проректор  
ДВНЗ "Тернопільський державний  
медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського"  
кафедри закладу, в якому проведено впровадження  
проф. І.Р. Мисула  
22 " Вересня 2011 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Системний позитивний вплив попереднього гострого емоційного стресу помірної сили на резистентність тварин до наступного травматичного ураження.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Олена Ярославівна Зятковська, Арсен Арсенович Гудима.

**3. Джерела інформації:** Зятковська О. Я. Гудима А. А. Роль попереднього гострого емоційного стресу в перебігу комбінованої травми в експерименті // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2011. – № 1 (23). – С.120-123.

**4. Впроваджено:** на кафедрі екстреної медичної допомоги і медицини катастроф з курсом військової підготовки ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"

назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "21" 09 2011 р.

**6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекцій та практичних занять з курсу медицини надзвичайних ситуацій на тему "Основи лікувально-евакуаційного забезпечення" впроваджено нові дані щодо ролі попереднього емоційного стресу в перебігу тяжкої комбінованої травми.

**Показники ефективності:** Попередній гострий емоційний стрес помірної сили підвищує резистентність тварин до наступного травматичного ураження, що проявляється меншою інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів, активацією ферментативної ланки антиоксидантного захисту, нижчими проявами цитолізу та швидшим розвитком стадії резистентності у перебігу загального адаптаційного синдрому.

**7. Зауваження, пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження: \_\_\_\_\_

підпис

доцент Дем'яненко Василь Васильович

посада, прізвище, ім'я, по батькові

"25" Вересня 2011 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор  
ДНУЗ Тернопільський державний  
медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського

керівник закладу, в якому проведено впровадження

проф. І.Р. Мисула

"21" вересня 2011 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб моделювання політравми.
2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна  
Розроблювачі: Олена Ярославівна Зятковська, Арсен Арсенович Гудима, Тетяна Ярославівна Секела, Віктор Миколайович Сокольковак.
3. Джерела інформації: Патент UA 45324 U МПК: G09B 23/00 Спосіб моделювання політравми (Зятковська О. Я., Гудима А. А., Секела Т. Я., Сокольковак В. М.). – №u200903778. Заявлено 17.04.2009р.; Опубл. 10.11.2009р. Бюл. № 21. – 6с.
4. Впроваджено: на кафедрі екстреної медичної допомоги і медицини катастроф з курсом військової підготовки ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"

назва кафедри і початкового закладу

5. Термін впровадження: з "01" 09 2011 р. по "21" 09 2011 р.

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: Перед нанесенням травми у щурів моделюють психоемоційний стрес шляхом нетравматичної фіксації тварини на стинці протягом 120 хв, після чого під ефірним знечуленням в асептичних умовах здійснюють кровотечу зі стегнової вени (20-25 % ОЦК), розсікають стегнову кістку, аутокров у кількості 1 мл на 100 г маси тварини вводять у паранефральну клітковину.

Показники ефективності: Розроблена модель включає обов'язковий компонент реакції організму на травму – стрес і супроводжується морфо-функціональними відхиленнями, характерними для травматичної хвороби. Дозволяє вивчати патогенні механізми впливу політравми на органи і системи організму, а також апробувати різноманітні методики корекції.

7. Зауваження, пропозиції: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження

підпис

доцент Дем'яненко Василь Васильович  
посада, прізвище, ім'я, по батькові

"21" вересня 2011 р.

ДОДАТОК 6

187

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної  
роботи

член-кореспондент НАМН України

професор

Яворовський О.П.



"1" листопада 2011 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Системний позитивний вплив попереднього гострого емоційного стресу помірної сили на резистентність тварин до наступного травматичного ураження.

2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Олена Ярославівна Зятковська, Арсен Арсенович Гудима.

3. **Джерела інформації:** Зятковська О.Я., Гудима А.А. Роль попереднього гострого емоційного стресу в перебігу комбінованої травми в експерименті // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2011. – № 1 (23). – С.120-123.

4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

назва кафедри і навчального закладу

5. **Термін впровадження:** з "28" 10 2011 р. по "14" 12 2011 р.

6. **Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали практичних занять з дисципліни патологічна фізіологія на тему "Патофізіологія нервової системи, патофізіологія екстремальних умов" впроваджено нові дані щодо ролі попереднього емоційного стресу в перебігу тяжкої комбінованої травми.

**Показники ефективності:** Попередній гострий емоційний стрес помірної сили підвищує резистентність тварин до наступного травматичного ураження, що проявляється меншою інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів, активацією ферментативної ланки антиоксидантного захисту, нижчими проявами цитолізу та швидшим розвитком стадії резистентності у перебігу загального адаптаційного синдрому.

8. **Зауваження, пропозиції:** не вносимось

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

підпис

доцент Голдобіна Олена Володимирівна  
посада, прізвище, ім'я, по батькові

"1" листопада 2011 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник начальника Української  
військово-медичної академіїпрофесор  Савицький В.Л.  
" 14 " вересня 2011 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб моделювання політравми.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна  
**Розроблювачі:** Олена Ярославівна Зятковська, Арсен Арсенович Гудима, Тетяна Ярославівна Секела, Віктор Миколайович Сокольковак.
3. **Джерела інформації:** Патент UA 45324 U МПК: G09B 23/00 Спосіб моделювання політравми (Зятковська О. Я., Гудима А. А., Секела Т. Я., Сокольковак В. М.). – №u200903778. Заявлено 17.04.2009р.; Опубл. 10.11.2009р. Бюл. № 21. – бс.
4. **Впроваджено:** на кафедрі військової хірургії  
назва кафедри і навчального закладу
5. **Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "21" 09 2011 р.
6. **Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** Перед нанесенням травми у щурів моделюють психоемоційний стрес шляхом нетравматичної фіксації тварини на спинці протягом 120 хв. після чого під ефірним знечуденням в асептичних умовах здійснюють кровотечу зі стегнової вени (20-25 % ОЦК), розсікають стегнову кістку, аутокров у кількості 1 мл на 100 г маси тварини вводять у паранефральну клітковину.  
**Показники ефективності:** Розроблена модель включає обов'язковий компонент реакції організму на травму – стрес і супроводжується морфо-функціональними відхиленнями, характерними для травматичної хвороби. Дозволяє вивчати патогенні механізми впливу політравми на органи і системи організму, а також апробувати різноманітні методики корекції.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вивчили

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

  
підпис  
доцент Лакша А.М.  
посада, прізвище, ім'я, по батькові

" 14 " вересня 2011 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчальної роботи  
ВНМУ ім. М.І.Пирогова  
проф. Гумінський Ю.Й.

03 » жовтня 2011 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Системний позитивний вплив попереднього гострого емоційного стресу помірної сили на резистентність тварин до наступного травматичного ураження.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Олена Ярославівна Зятковська, Арсен Арсенович Гудима.

**3. Джерела інформації:** Зятковська О.Я., Гудима А.А. Роль попереднього гострого емоційного стресу в перебігу комбінованої травми в експерименті // Актуальні проблеми транспортної медицини . – 2011. – № 1 (23). – С.120-123..

**4. Впроваджено** кафедра патології фізіології ВНМУ ім. М.І.Пирогова

**5. Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "31" 05. 2012 р.

**6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичних занять з курсу медицини надзвичайних ситуацій на тему "Основи лікувально-евакуаційного забезпечення" впроваджено нові дані щодо ролі попереднього емоційного стресу в перебігу тяжкої комбінованої травми.

**Показники ефективності:** Попередній гострий емоційний стрес помірної сили підвищує резистентність тварин до наступного травматичного ураження, що проявляється меншою інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів, активацією ферментативної ланки антиоксидантного захисту, нижчими проявами цитолізу та швидшим розвитком стадії резистентності у перебігу загального адаптаційного синдрому.

**7. Зауваження, пропозиції:** не вносилися

**8. Обговорено на засіданні кафедри:** протокол №3 від 03.10.11р.

Відповідальний за впровадження:

доц. Цюнь М.П.

Зав. кафедри патології фізіології  
ВНМУ ім. М.І.Пирогова

доц. Рикало Н.А.

«3» жовтня 2011р.





**1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб моделювання політравми.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Олена Ярославівна Зятковська, Арсен Арсенович Гудима, Тетяна Ярославівна Секела, Віктор Миколайович Сокольвак.

**3. Джерела інформації:** Патент UA 45324 U МПК: G09B 23/00 Спосіб моделювання політравми (Зятковська О. Я., Гудима А. А., Секела Т. Я., Сокольвак В. М.). – №u200903778. Заявлено 17.04.2009р.; Опубл. 10.11.2009р. Бюл. № 21. – 6с.

**4. Впроваджено:** кафедра патофізіології ВНМУ ім. М.І.Пирогова

**5. Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "31" 05. 2012 р.

**6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** Перед нанесенням травми у щурів моделюють психоемоційний стрес шляхом нетравматичної фіксації тварини на стинці протягом 120 хв, після чого під ефірним знечуженням в асептичних умовах здійснюють кровотечу зі стегнової вени (20-25 % ОЦК), розсікають стегнову кістку, аутокров у кількості 1 мл на 100 г маси тварини вводять у паранефральну клітковину.

**Показники ефективності:** Розроблена модель включає обов'язковий компонент реакції організму на травму – стрес і супроводжується морфо-функціональними відхиленнями, характерними для травматичної хвороби. Дозволяє вивчати патогенні механізми впливу політравми на органи і системи організму, а також апробувати різноманітні методики корекції.

**7. Зауваження, пропозиції:** не вносилися

**8. Обговорено на засіданні кафедри:** протокол №3 від 03.10.11р.

Відповідальний за впровадження:

доц. Цюнь М.П.

Зав. кафедри патофізіології  
ВНМУ ім. М.І.Пирогова,

доц. Рикало Н.А.

«3» жовтня 2011р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Перший проректор ІФНМУ  
Професор *Г.М. Ерстенюк*  
« 18 » *листопада* 2011 року



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Системний позитивний вплив попереднього гострого емоційного стресу помірної сили на резистентність тварин до наступного травматичного ураження.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

**Розроблювачі:** Олена Ярославівна Зятковська, Арсен Арсенович Гудима.

**3. Джерела інформації:** Зятковська О.Я., Гудима А.А. Роль попереднього гострого емоційного стресу в перебігу комбінованої травми в експерименті // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2011. – № 1 (23). – С.120-123.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.

**5. Термін впровадження:** 2011 р.

**6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичних занять з курсу медицини надзвичайних ситуацій на тему "Основи лікувально-евакуаційного забезпечення" впроваджено нові дані щодо ролі попереднього емоційного стресу в перебігу тяжкої комбінованої травми.

**Показники ефективності:** Попередній гострий емоційний стрес помірної сили підвищує резистентність тварин до наступного травматичного ураження, що проявляється меншою інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів, активацією ферментативної ланки антиоксидантного захисту, нижчими проявами цитолізу та швидшим розвитком стадії резистентності у перебігу загального адаптаційного синдрому.

**7. Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження  
завідувач кафедри патологічної фізіології  
Івано-Франківського національного медичного університету,  
доктор медичних наук, професор

Л.М.Заяць

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Перший проректор ІФНМУ  
 Професор Г.М. Ерстенюк  
 « 15 » жовтня 2011 року



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції для впровадження:* Спосіб моделювання політравми.
2. *Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:* Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.  
*Розроблювачі:* Олена Ярославівна Зятковська, Арсен Арсенович Гудима, Тетяна Ярославівна Секела, Віктор Миколайович Сокольвак.
3. *Джерела інформації:* Патент UA 45324 U МПК: G09B 23/00 Спосіб моделювання політравми (Зятковська О. Я., Гудима А. А., Секела Т. Я., Сокольвак В. М.). – №u200903778. Заявлено 17.04.2009р.; Опубл. 10.11.2009р. Бюл. № 21. – 6с.
4. *Базова установа, яка проводить впровадження:* кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.
5. *Термін впровадження:* 2011 р.
6. *Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:* Перед нанесенням травми у щурів моделюють психоемоційний стрес шляхом нетравматичної фіксації тварини на спинці протягом 120 хв, після чого під ефірним знечудженням в асептичних умовах здійснюють кровотечу зі стегнової вени (20-25 % ОЦК), розсікають стегнову кістку, аутокров у кількості 1 мл на 100 г маси тварини вводять у паранефральну клітковину.  
*Показники ефективності:* Розроблена модель включає обов'язковий компонент реакції організму на травму – стрес і супроводжується морфо-функціональними відхиленнями, характерними для травматичної хвороби. Дозволяє вивчати патогенні механізми впливу політравми на органи і системи організму, а також апробувати різноманітні методики корекції.
7. *Зауваження, пропозиції:* не вносилися.

Відповідальний за впровадження  
 завідувач кафедри патологічної фізіології  
 Івано-Франківського національного медичного університету  
 доктор медичних наук, професор

Л.М.Заяць